



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 20-2022

ENZALUTAMIDA

40 mg Cápsula

TRATAMIENTO DE PACIENTES VARONES ADULTOS CON CÁNCER
DE PRÓSTATA METASTÁSICO HORMONOSENSIBLE

(Proceso de selección de la Lista Complementaria de medicamentos para el
tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de
Medicamentos Esenciales - PNUME)

Lima, Febrero de 2022

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”

“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”

“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria:

Representantes de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Enzalutamida 40 mg Cápsula para el tratamiento de pacientes varones adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 20-2022. Lima, Perú. Febrero de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

www.digemid.minsa.gob.pe

**TABLA DE CONTENIDO**

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA	4
1.1. Descripción de la condición de salud de interés	4
1.1.1. Descripción de la condición clínica	4
1.1.2. Datos epidemiológicos	5
1.1.3. Tratamiento	5
1.2. Descripción de la tecnología de interés	7
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada	7
1.2.2. Farmacodinamia	7
1.2.3. Farmacocinética	8
1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.	8
1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS	9
1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)	9
2. PREGUNTA CLINICA	9
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)	9
3.1. Estrategia de búsqueda	9
3.2. Criterios de inclusión	10
3.3. Criterios de exclusión	10
3.4. Estudios identificados y seleccionados	10
4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	11
4.1 SUMARIOS	11
4.2 Guías de Práctica Clínica	13
5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	16
6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	18
6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis	18
6.2 Ensayos clínicos aleatorizados	23
6.3 Estudios observacionales	31
7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD	33
7.1 Revisiones sistemáticas y Meta-Análisis	33
7.2 Ensayos clínicos controlados aleatorizados	33
7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)	35
7.4 VigiAccess	35





PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”

“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”

“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

7.5	Eudrovigilancia	36
8.	DATOS DE CONSUMO	37
9.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	37
10.	RESUMEN	37
11.	CONCLUSIONES	40

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.





1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) solicitó la inclusión de Enzalutamida 40 mg Cápsula a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de pacientes varones adultos con cáncer de próstata metastásico hormono-sensible. No se reporta el total de casos al año.

Denominación Común Internacional:	Enzalutamida
Formulación solicitada	Enzalutamida 40 mg Cápsula
Registro Sanitario¹:	03 registros sanitarios vigentes
Alternativas en el PNUME²:	Leuprorelina acetato 7.5 mg Inyectable Triptorelina (como acetato o pamoato) 3.75 mg Inyectable

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica

El cáncer de próstata es una de las principales causas de muerte en varones a nivel mundial. El comportamiento clínico del cáncer de próstata varía desde la detección de un tumor asintomático, microscópico y bien diferenciado que probablemente nunca llegue a ser clínicamente significativo; hasta el cáncer agresivo de alto grado, clínicamente sintomático que causa metástasis, morbilidad y muerte. En el momento del diagnóstico, el 78% de los pacientes tienen cáncer localizado, el 12% presenta afectación de los ganglios linfáticos regionales y el 6% tiene metástasis a distancia³.

Los principales factores de riesgo para presentar cáncer de próstata son: edad avanzada, ascendencia africana o caribeña, y antecedentes familiares de cáncer de próstata. Adicionalmente, se incluyen otros factores de riesgo: mutaciones genéticas, síndrome metabólico, obesidad, tabaquismo, factores dietéticos, exposición ambiental y ocupacional, historial de infección por VPH o gonorrea, fertilización in vitro (FIV) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)⁴.

El mecanismo molecular del inicio y la progresión del cáncer de próstata probablemente implica anomalías en múltiples vías de señalización, mutaciones genéticas y eventos epigenéticos, que incluyen⁴:

- fusión de la familia de factores de transcripción específicos de transformación de eritroblastos (ETS), asociado con una mayor agresividad tumoral
- delección del homólogo de tensina en el cromosoma 10 (PTEN) que actúa sobre la vía fosfatidilinositol 3-quinasa/AKT/mTOR, puede iniciar una etapa temprana del cáncer de próstata

¹ DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet] [consultado 09 Feb 22]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

² Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2018. Fecha de acceso 09 Feb 2022.

³ UpToDate. Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer. Topic 6939 Version 35.0. [Internet] [actualizado 03 Ene 22, consultado 09 Feb 22]. Disponible en: www.uptodate.com

⁴ Dynamed. Prostate Cancer. Record No. T114483. [Internet] [actualizado 04 Dic 18, citado 09 Feb 22]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T114483>

- mutaciones de NKX3.1, es un represor transcripcional específico de la próstata que participa en todas las etapas de la diferenciación prostática
- regulación positiva de FOXA1, su regulación aumenta la accesibilidad del receptor de andrógenos a la cromatina, promoviendo un nuevo perfil genético que puede conducir a la progresión del cáncer
- sobreexpresión de myc (proteína oncogénica), puede inmortalizar las células epiteliales de la próstata y provocar tumorigénesis
- expresión alterada de BMI1 y EZH2, modificadores de histonas que regulan la diferenciación celular, puede conducir a la dediferenciación celular y a un aumento del potencial oncogénico
- pérdida de proteína del retinoblastoma (RB), un supresor de tumores que normalmente regula el ciclo celular, conduce a un ciclo celular aberrante

En la mayoría de los casos, el cáncer de próstata que no ha sido tratado previamente con terapia sistémica depende de los andrógenos para su crecimiento continuo. La producción de andrógenos ocurre principalmente en los testículos, que representan del 90 al 95% de la testosterona circulante total; la producción testicular de andrógenos está regulada por el eje hipotalámico-pituitario. Las glándulas suprarrenales producen el resto de los andrógenos circulantes. Estas observaciones brindan la justificación para la terapia de privación de andrógenos (TDA), que es un componente clave de la terapia inicial, ya sea sola o en combinación con quimioterapia, y también se usa junto con otras terapias para la enfermedad resistente a la castración. La TDA se puede lograr con orquiectomía bilateral (castración quirúrgica) u orquiectomía médica.⁵

1.1.2. Datos epidemiológicos⁶

El reporte de GLOBOCAN estima que en el 2020 hubo 1'414,259 nuevos casos de cáncer de próstata en todo el mundo, constituyéndose como la segunda causa de nuevos casos de cáncer en la población masculina; además, se estima que la prevalencia en los últimos 5 años fue de 4'956,901 casos, siendo la primera causa de cáncer en la población masculina mundial. Adicionalmente, el cáncer de próstata fue la quinta causa de muerte por cáncer, con una tasa de mortalidad de 9.5 defunciones/100 mil habitantes.

En el Perú, en el 2020, el cáncer de próstata fue la primera causa de cáncer con una tasa de incidencia de 44.3 casos/100 mil habitantes, una prevalencia de 30,360 casos en los últimos 5 años, y se constituyó en la tercera causa de muerte por cáncer con una tasa de mortalidad de 11.4 defunciones/100 mil habitantes.

1.1.3. Tratamiento

Tratamiento del cáncer de próstata sensible a hormona⁷

- Para hombres con enfermedad sintomática o esperanza de vida > 5 años que pueden tolerar la terapia combinada:
 - Como opción de manejo preferida, ofrezca la terapia de privación de andrógenos (TDA) en combinación con cualquiera de las siguientes opciones (recomendación fuerte):

⁵ UpToDate. Overview of systemic treatment for advanced, recurrent and metastatic castration-sensitive prostate cancer and local treatment for patients with metastatic disease. Topic 6941 Version 74.0. [Internet] [actualizado 25 Ago 21, consultado 09 Feb 22]. Disponible en: www.uptodate.com

⁶ WHO. GLOBOCAN 2020. Cancer Today. [Internet] [consultado 09 Feb 22]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>

⁷ Dynamed. Prostate Cancer. Record No. T114483. [Internet] [actualizado 04 Dic 18, citado 09 Feb 22]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T114483>

- acetato de abiraterona y prednisona (independientemente del volumen de la enfermedad);
- apalutamida (independientemente del volumen de la enfermedad);
- enzalutamida (independientemente del volumen de la enfermedad);
- docetaxel 75 mg/m² durante 6 ciclos (solo para enfermedades de gran volumen)
- Para los hombres con enfermedad de bajo volumen, considere TDA en combinación con radioterapia de haz externo para el tumor primario (recomendación fuerte).
- Para los hombres con enfermedad asintomática y esperanza de vida ≤ 5 años, considere la TDA inmediata o la observación con TDA diferida (para hombres que están bien informados y pueden ser monitoreados de cerca) (Recomendación débil).
- Para los hombres con evidencia de compresión o fractura inminente de la médula espinal, ofrezca cirugía y/o radioterapia local (recomendación fuerte).
- Las opciones principales para TDA incluyen orquiectomía, agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o antagonistas de LHRH (recomendación fuerte).

Terapia de privación de andrógenos (TDA)⁸

La terapia de privación de andrógenos (TDA) es la piedra angular de la terapia sistémica para el cáncer de próstata avanzado sensible a castración. La TDA se puede lograr con orquiectomía bilateral (castración quirúrgica) o mediante castración médica.

- Orquiectomía médica:
 - La orquiectomía médica disminuye la producción testicular de testosterona a través de sus efectos sobre el eje hipotálamico-hipofisario.
 - El enfoque más utilizado es el tratamiento continuo con un agonista de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), que suprime la producción de hormona luteinizante y, por lo tanto, la síntesis de andrógenos testiculares.
 - Se encuentran disponibles varios agonistas de GnRH (leuprolida, goserelina, busarelina, triptorelina). Las formulaciones de depósito se utilizan con frecuencia para permitir una administración menos frecuente del tratamiento.
 - Con el inicio del tratamiento con agonistas de GnRH, se produce una aparición transitoria de la hormona luteinizante antes de que bajen los niveles de la hormona luteinizante. Esto surge puede causar un aumento de la testosterona sérica, que rara vez puede resultar en un empeoramiento de la enfermedad en hombres con cáncer metastásico.
 - Este "fenómeno de exacerbación" puede ser de particular interés en entornos inclinados como la compresión epidural inminente de la médula espinal o la obstrucción del flujo de salida del tracto urinario. Los antiandrógenos (flutamida, bicalutamida) pueden ser útiles para prevenir el fenómeno de exacerbación.
 - Los antagonistas de GnRH son una alternativa a un agonista de GnRH para la TDA inicial y pueden ser preferidos cuando se requiere una disminución rápida inmediata de los niveles de testosterona (degarelix, relugolix)

Terapias combinadas:

En los últimos años, el desarrollo de terapias sistémicas efectivas adicionales ha llevado a su uso en combinación con TDA para la terapia inicial de hombres con enfermedad avanzada. Las opciones son abiraterona, docetaxel, enzalutamida y apalutamida.

⁸ UpToDate. Overview of systemic treatment for advanced, recurrent and metastatic castration-sensitive prostate cancer and local treatment for patients with metastatic disease. Topic 6941 Version 74.0. [Internet] [actualizado 25 Ago 21, citado 09 Feb 22]. Disponible en: www.uptodate.com

- Abiraterona/prednisona: la abiraterona actúa bloqueando la conversión intracelular de los precursores de andrógenos en los testículos, las glándulas suprarrenales y el tejido tumoral de la próstata. Inicialmente se demostró que prolongaba la supervivencia global en la enfermedad resistente a la castración. Recientemente, al menos dos ECA demostraron que la combinación de TDA con abiraterona más prednisona en pacientes con enfermedad localizada no metastásica o metastásica sensible a la castración de muy alto riesgo prolonga la SG en comparación con TDA sola.
- Docetaxel: el docetaxel prolonga la SG en hombres con CPRC. Posteriormente, los resultados de tres ECA sugirieron que la TDA combinada con quimioterapia basada en docetaxel mejora la SG y SLP en hombres con CPSC metastásico en comparación con la TDA sola. El beneficio se ha demostrado de manera más convincente en hombres con enfermedad metastásica de gran volumen (definida como metástasis viscerales y al menos una lesión ósea, o al menos cuatro lesiones óseas con al menos una fuera del esqueleto axial). El aumento de la eficacia de la terapia combinada se ha visto acompañado por un aumento significativo de la toxicidad grave.
- Enzalutamida o apalutamida: tanto enzalutamida como apalutamida se unen al sitio de unión de andrógenos en el receptor de andrógenos y actúan como inhibidores del receptor de andrógenos. Ambos fármacos tienen una actividad significativa en hombres con CPRC. Recientemente, dos ECA (TITAN y ARCHES) mostraron beneficios sobre la TDA sola para el CPSCm, y se observaron beneficios independientemente de la magnitud de la carga de la enfermedad. Ambos agentes ahora están aprobados para su uso en este entorno.

A la fecha, no hay estudios que comparen TDA más enzalutamida o apalutamida vs TDA más abiraterona o docetaxel en CPSC. Dada la falta de datos comparativos confiables que respalden un enfoque sobre cualquier otro, la elección del régimen específico, si se elige la terapia combinada, generalmente se basa en una discusión con el paciente sobre la extensión de la enfermedad, las toxicidades potenciales asociadas con abiraterona, docetaxel, apalutamida y enzalutamida, así como la duración esperada y el costo del tratamiento.

1.2. Descripción de la tecnología de interés⁹

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

Enzalutamida 40 mg Cápsula

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de hormonas y agentes relacionados, antiandrógenos

Código ATC: L02BB04

1.2.2. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor androgénico. Enzalutamida inhibe de manera competitiva la unión del andrógeno a los receptores androgénicos y, en consecuencia, inhibe la translocación nuclear de los receptores activados e inhibe la asociación del receptor androgénico activado con el ADN, incluso en situación de sobreexpresión del receptor androgénico y de células de cáncer de próstata resistentes a los antiandrógenos. El tratamiento con enzalutamida disminuye el crecimiento de las células del cáncer de próstata y puede inducir la muerte de las células cancerosas y la regresión del tumor.

⁹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica XTANDI 40 mg Cápsula. Enzalutamida. [Internet] [actualizado 08 Feb 18, consultado 09 Feb 22]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima>

1.2.3. Farmacocinética

Absorción:

Después de la administración oral, el T_{máx} es entre 1 y 2 horas. Según un estudio de balance de masa en seres humanos, se estima que la absorción oral de enzalutamida es al menos 84%. En estado estacionario, los valores medios de C_{máx} para enzalutamida y su metabolito activo son de 16,6 µg/mL y 12,7 µg/mL, respectivamente. Los alimentos carecen de efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción.

Distribución:

El volumen de distribución medio aparente tras una dosis oral única es de 110 L. El volumen de distribución de enzalutamida es mayor que el volumen de agua corporal total, lo que indica una amplia distribución extravascular. Enzalutamida se une a las proteínas plasmáticas en un 97 a 98%, principalmente a la albúmina, el metabolito activo se une en un 95%.

Biotransformación:

Enzalutamida se metaboliza ampliamente. En el plasma hay dos metabolitos principales: N-desmetil enzalutamida (activo) y un derivado del ácido carboxílico (inactivo). Enzalutamida se metaboliza por el CYP2C8 y, en menor grado, por el CYP3A4/5, los cuales participan en la formación del metabolito activo. En condiciones de uso clínico, enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4, un inductor moderado del CYP2C9 y CYP2C19 y carece de efectos clínicamente significativos sobre el CYP2C8.

Eliminación:

El aclaramiento medio de enzalutamida oscila entre 0.520 y 0.564 L/h. Tras la administración oral de 14C-enzalutamida, el 84,6% de la radiactividad se recupera 77 días después de la administración: el 71% se recupera en la orina (principalmente en forma de metabolito inactivo, con cantidades mínimas de enzalutamida y del metabolito activo) y el 13.6% en las heces (0.39% en forma de enzalutamida sin modificar).

1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA ¹⁰	EMA ¹¹
ENZALUTAMIDA 40 MG CAPSULA	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración - Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración 	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con la terapia de privación de andrógenos - Tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo - Tratamiento de CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada - Tratamiento de CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

¹⁰ Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. [Internet] [consultado 09 Feb 22]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

¹¹ European Medicines Agency (EMA). Medicines. [Internet] [consultado 09 Feb 22]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>



En el Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se identificó 03 registros sanitarios vigentes de Enzalutamida 40 mg Cápsula.¹²

1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

Enzalutamida se encuentra incluida en la lista complementaria de Hormonas y antihormonas (grupo 8.2.4) de la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS. Se incluye como alternativa de abiraterona, que está restringida para cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm).¹³

1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

Enzalutamida no se encuentra incluida en el PNUME.¹⁴

2. PREGUNTA CLINICA

¿En pacientes varones adultos con cáncer de próstata hormono-sensible metastásico, el uso de enzalutamida más TDA en comparación con TDA sola o abiraterona, es más eficaz, seguro y mejora la calidad de vida?

Formulación PICO:

Población	Varones adultos con cáncer de próstata metastásico hormonosensible
Intervención	Enzalutamida 160 mg/día + TDA
Comparador	Placebo + TDA Abiraterona
Outcome (Desenlace)	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión radiológica Calidad de vida Eventos adversos

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes¹⁵ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

¹² MINSA. DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet] [consultado 09 Feb 22]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

¹³ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd edition. 2021. [Internet] [consultado 09 Feb 22]. Disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

¹⁴ MINSA. RM 1361-2018/MINSA. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud. Lima, 2018.

¹⁵ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1.

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
 - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
 - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

Sumarios

- DYNAMED. Management of Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer
- UPTODATE. Initial systemic therapy for advanced, recurrent, and metastatic noncastrate (castration-sensitive) prostate cancer
- BEST PRACTICE. Prostate cancer

Guías de práctica clínica

Se encontraron 3 guías de práctica clínica

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- European Association of Urology (EAU)
- Canadian Urological Association (CUA)

Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)

Se encontró una ETS

- NICE (UK)

Revisiones sistemáticas

Tres revisiones sistemáticas

Estudios comparativos de eficacia/efectividad y seguridad

Cuatro ensayos controlados aleatorizados (ECA)

Un estudio observacional

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1 SUMARIOS

DYNAMED

Tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormono-sensible¹⁶

- Para hombres con enfermedad sintomática o expectativa de vida > 5 años que pueden tolerar la terapia combinada:
 - como opción de manejo preferida, ofrecer terapia de deprivación de andrógenos (TDA) en combinación con cualquiera de las siguientes opciones: (Recomendación fuerte)
 - acetato de abiraterona y prednisona (independientemente del volumen de la enfermedad);
 - apalutamida (independientemente del volumen de la enfermedad);
 - enzalutamida (independientemente del volumen de la enfermedad);
 - docetaxel 75 mg/m² durante 6 ciclos (solo para enfermedad de alto volumen).
 - Para los hombres con enfermedad de bajo volumen, considerar TDA en combinación con radioterapia para el tumor primario (recomendación débil).
- Para hombres con enfermedad asintomática y expectativa de vida ≤ 5 años, considerar la TDA inmediata o la observación con TDA diferida (para hombres que están bien informados y pueden ser monitoreados de cerca) (Recomendación débil).
- Para los hombres con evidencia de compresión o fractura inminente de la médula espinal, ofrecer cirugía y/o radioterapia local (Recomendación fuerte).
- Las opciones primarias para la TDA incluyen la orquiectomía, el agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) o el antagonista de la LHRH (recomendación fuerte).
- Para los hombres que están dispuestos a aceptar una peor supervivencia general y riesgo de ginecomastia, ofrecer monoterapia antiandrogénica con bicalutamida.
- Individualizar el seguimiento según el estadio de la enfermedad, los síntomas previos, los factores pronósticos y el tratamiento administrado (Recomendación fuerte).

UPTODATE

Tratamiento sistémico inicial para el cáncer de próstata no castrado (sensible a la castración) avanzado, recurrente y metastásico¹⁷

Opciones para la terapia sistémica:

- Terapia de deprivación de andrógenos (TDA)
 - TDA más otros agentes:
Para los hombres con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración, de alto riesgo o alto volumen, recomiendan que la terapia de deprivación de andrógenos (TDA) se combine con abiraterona, docetaxel, apalutamida o enzalutamida, en lugar de usar TDA solo. También sugieren la combinación de TDA más abiraterona, apalutamida o enzalutamida para pacientes con cáncer de próstata metastásico de bajo riesgo o bajo volumen.

¹⁶ DynaMed. Management of Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer. Record No. T906168. [actualizado 30 Nov 18, consultado 11 Feb 22]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T906168>

¹⁷ UpToDate. Initial systemic therapy for advanced, recurrent, and metastatic noncastrate (castration-sensitive) prostate cancer. Topic 6951 Version 64.0. [Internet] [actualizado 31 Ene 22, consultado 11 Feb 22]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/>

- TDA más abiraterona:
 - La pérdida de eficacia de la TDA para controlar el cáncer de próstata puede estar mediada por la conversión intracelular de precursores de esteroides en esteroides androgénicos dentro de las células de cáncer de próstata o suprarrenales. La justificación para combinar TDA con abiraterona se basa en la capacidad de la abiraterona para bloquear esta conversión.
 - En el ensayo LATITUDE, 1,199 hombres con CPSCm recién diagnosticado fueron asignados aleatoriamente a TDA más abiraterona y prednisona o a TDA más placebo. Todos los hombres tenían enfermedad de alto riesgo. El ensayo finalizó después de un análisis intermedio planificado con una mediana de seguimiento de 30 meses, después de 406 muertes; los pacientes asignados a TDA más placebo se cruzaron para recibir TDA más abiraterona. En el análisis final, se observó que la SG aumentó con la adición de abiraterona más prednisona (mediana de SG 53.3 vs 36.5 meses; HR 0.66, IC95% 0.56-0.78). La adición de abiraterona aumentó las tasas de hipertensión de grado 3 o superior (21% vs 10%) e hipopotasemia (12% vs 2%).
 - En el ensayo STAMPEDE, 1,917 hombres que no habían sido tratados previamente con TDA fueron asignados aleatoriamente a TDA más abiraterona y prednisolona o solo a TDA. El 26.6% de pacientes tuvo cáncer de próstata de alto riesgo, el 19.2% enfermedad no metastásica con ganglios positivos (N1M0) y el 49.1% enfermedad metastásica (M1). La SG aumentó con la adición de abiraterona (supervivencia a los tres años del 83% vs 76 % con ADT sola; HR 0.63, IC95% 0.52-0.76). Los resultados fueron similares para aquellos con enfermedad no metastásica y metastásica (HR 0.75 y 0.61, respectivamente). En análisis posteriores de hombres con enfermedad metastásica (M1), la coadministración de abiraterona con ADT fue beneficiosa independientemente de la estratificación del riesgo para el estado de alto o bajo riesgo o el volumen de la enfermedad.
- TDA más docetaxel
- TDA más antiandrógenos de segunda generación:
 - Apalutamida tiene un mecanismo de acción similar al de la enzalutamida, pero se ha notificado menos toxicidad en el sistema nervioso central.
 - El beneficio de la terapia combinada con enzalutamida más TDA se abordó en el ensayo multicéntrico de fase III ARCHES, en el que 1,150 hombres con CPSC metastásico fueron asignados aleatoriamente a TDA más enzalutamida 160 mg diarios o placebo. Con una mediana de seguimiento de 14.4 meses, la terapia combinada se asoció con una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión radiográfica (HR 0.39, IC95% 0.30-0.50), tiempo hasta la progresión del PSA (HR 0.19, IC95% 0.13-0.26), y tiempo hasta el inicio de una nueva terapia antineoplásica (HR 0.28, IC95% 0.20-0.40); se observó beneficio tanto en la enfermedad de alto volumen como en la de bajo volumen. Los datos de supervivencia global aún no estaban maduros.

BEST PRACTICE

Cáncer de próstata¹⁸

- Enfermedad metastásica: sensible a castración
 - Primera línea: terapia de deprivación de andrógenos ± docetaxel o abiraterona o apalutamida o enzalutamida
 - Opciones primarias:
 - docetaxel: consulte el protocolo del especialista local para conocer las pautas de dosificación; y
 - leuprorelina
 - goserelina
 - degarelix
 - acetato de abiraterona: 1000 mg por vía oral (no micronizado) una vez al día; 500 mg por vía oral (micronizado) una vez al día; o
 - apalutamida: 240 mg por vía oral una vez al día; o
 - enzalutamida: 160 mg por vía oral una vez al día; y
 - leuprorelina
 - goserelina
 - degarelix
 - Opciones secundarias:
 - leuprorelina o
 - goserelina o
 - degarelix
 - Los objetivos principales del tratamiento de la enfermedad metastásica son la prolongación de la sobrevida manteniendo la calidad de vida y la paliación de los síntomas que pueden surgir de los depósitos tumorales metastásicos.
 - La adición de un antiandrógeno de segunda generación (por ejemplo, apalutamida, enzalutamida) a la TDA inicial es una opción para los pacientes con enfermedad metastásica sensible a la castración, independientemente de la carga de enfermedad metastásica. Este enfoque ha demostrado mejorar la sobrevida y la calidad de vida (especialmente a largo plazo) en comparación con la TDA más placebo. Los antiandrógenos de segunda generación pueden ser menos tóxicos que el docetaxel y se están convirtiendo rápidamente en el tratamiento estándar para los pacientes con enfermedad metastásica sensible a la castración.

4.2 Guías de Práctica Clínica

Recomendaciones del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2021¹⁹

Principios de la terapia de supresión androgénica (TSA)

- TSA para la enfermedad metastásica sin castración previa
 - El TSA es el tratamiento de referencia para los pacientes con cáncer de próstata metastásico.
 - En un ensayo de fase 3, se comparó el TSA continuo con el TSA intermitente, pero no se logró demostrar la ausencia de inferioridad en la sobrevida. Sin

¹⁸ Best Practice. Prostate cancer. [Internet] [actualizado 29 Abr 21, consultado 11 Feb 22]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/>

¹⁹ NCCN. Cáncer de próstata. Version 2.2021. [Internet] [actualizado 17 Feb 21, consultado 11 Feb 22]. Disponible en: <https://www.nccn.org/home>

embargo, la calidad de vida relacionada a la función eréctil y la salud mental fueron mejores en el grupo del TSA intermitente luego de 3 meses de tratamiento. Del mismo modo, en 3 meta-análisis no se logró mostrar una diferencia en la sobrevida.

- Es necesario llevar una monitorización estricta de los niveles de PSA y testosterona e incluso pruebas de imágenes al administrar el TSA intermitente, en especial durante los períodos sin tratamiento, si hubiera indicios de progresión de la enfermedad, los pacientes deben recibir TSA continua.
- Las opciones para los pacientes con enfermedad M1 sin castración previa son:
 - TSA solo (orquiectomía, agonistas de LHRH, agonistas de LHRH más antiandrógeno de primera generación o antagonistas de LHRH)
 - Un antiandrógeno de primera generación debe administrarse con LHRH durante ≥ 7 días para evitar la exacerbación del nivel de testosterona sérica, si hay metástasis en los huesos que soportan el peso
 - Orquiectomía más docetaxel
 - Agonistas de LHRH solo más docetaxel
 - Goserelina, histrelina, leuprolida o triptorelina
 - Un antiandrógeno de primera generación debe administrarse con LHRH durante ≥ 7 días para evitar la exacerbación del nivel de testosterona sérica, si hay metástasis en los huesos que soportan el peso
 - Agonistas de LHRH más antiandrógeno de primera generación más docetaxel
 - Nilutamida, flutamida o bicalutamida
 - Degarelix más docetaxel
 - Orquiectomía más abiraterona, enzalutamida o apalutamida
 - Agonistas de LHRH más abiraterona, enzalutamida o apalutamida
 - Degarelix más abiraterona, enzalutamida o apalutamida
 - Un ECA doble ciego, de fase III de apalutamida más TSA en hombres con CPSCm mostró una mejor SG respecto a TSA solo. Los eventos adversos fueron más comunes con apalutamida que con placebo e incluyeron erupción cutánea, hipotiroidismo y cardiopatía isquémica.
 - Un ECA abierto de fase III de enzalutamida más TSA en hombres con CPSCm mostró una mejor SG respecto a TSA solo. En un ECA doble ciego, de fase III, enzalutamida redujo el riesgo de progresión metastásica o muerte en comparación con placebo. Los eventos adversos asociados con enzalutamida incluyeron fatiga, convulsiones e hipertensión.

Recomendaciones del European Association of Urology – 2021²⁰

- Tratamiento del cáncer de próstata metastásico
 - Ofrecer tratamiento sistémico inmediato con terapia de privación de andrógenos (TDA) para paliar los síntomas y reducir el riesgo de secuelas potencialmente graves de enfermedad avanzada (compresión de la médula espinal, fracturas patológicas, obstrucción ureteral) a pacientes sintomáticos M1. (Recomendación fuerte)

²⁰ Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Update 2021. European Association of Urology EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. [Internet] [consultado 11 Feb 22]. Disponible en: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines>

- Ofrecer antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), especialmente a pacientes con una compresión inminente de la médula espinal u obstrucción de la salida de la vejiga. (Recomendación débil)
- Ofrecer cirugía y/o radioterapia local a cualquier paciente con enfermedad M1 y evidencia de complicaciones inminentes como compresión de la médula espinal o fractura patológica. (Recomendación fuerte)
- Ofrecer tratamiento sistémico inmediato a pacientes M1 asintomáticos de su tumor. (Recomendación débil)
- Analizar la TDA diferida con pacientes M1 asintomáticos de su tumor bien informados, ya que reduce los efectos secundarios relacionados con el tratamiento, siempre que el paciente sea monitoreado de cerca. (Recomendación débil)
- Ofrecer la administración a corto plazo de un antiandrógenos de primera generación a los pacientes M1 que comienzan con un agonista LHRH para reducir el riesgo del fenómeno de "exacerbación". (Recomendación débil)
- No ofrecer monoterapia con antiandrógenos de primera generación a pacientes con enfermedad M1. (Recomendación fuerte)
- Discutir la terapia combinada que incluye TDA más terapia sistémica con todos los pacientes M1. (Recomendación fuerte)
- No ofrezca monoterapia con TDA a pacientes cuya primera presentación sea enfermedad M1 si no tienen contraindicaciones para la terapia combinada, tienen una expectativa de vida suficiente para beneficiarse de la terapia combinada y están dispuestos a aceptar el mayor riesgo de efectos secundarios. (Recomendación fuerte)
- Ofrecer TDA combinado con quimioterapia (docetaxel) a pacientes cuya primera presentación sea enfermedad M1 y que sean aptos para docetaxel. (Recomendación fuerte)
- Ofrecer TDA combinado con acetato de abiraterona más prednisona o apalutamida o enzalutamida a los pacientes cuya primera presentación es la enfermedad M1 y que son lo suficientemente aptos para el régimen. (Recomendación fuerte)
- Ofrecer TDA combinado con radioterapia prostática a pacientes cuya primera presentación es enfermedad M1 y que tienen bajo volumen de enfermedad. (Recomendación fuerte)
- No ofrecer TDA combinado con ningún tratamiento local (radioterapia/cirugía) a pacientes con enfermedad M1 de alto volumen fuera de los ensayos clínicos, excepto para el control de los síntomas. (Recomendación fuerte)

Recomendaciones del Canadian Urological Association – 2021²¹

Tratamiento sistémico en CPSC metastásico:

- Docetaxel (75 mg/m² cada tres semanas durante seis ciclos) más TDA es una opción para los hombres con CPSCm con buen estado de rendimiento y enfermedad metastásica de alto volumen, definida como: presencia de metástasis viscerales, o cuatro o más lesiones óseas con al menos una más allá de los cuerpos vertebrales y la pelvis (Nivel 1, recomendación fuerte).

²¹ So AI, Chi KN, Danielson B, Fleshner NE, Kapoor A, Niazi T, Pouliot F, Rendon RA, Shayegan B, Sridhar S, Vigneault E, Saad F. Canadian Urological Association-Canadian Urologic Oncology Group guideline on metastatic castration-naive and castration-sensitive prostate cancer. Can Urol Assoc J. 2020 Feb;14(2):17-23. doi: 10.5489/cuaj.6384. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31999544; PMCID: PMC7012288. Arnhem, The Netherlands. [Internet] [consultado 11 Feb 22]. Disponible en: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines>

- Docetaxel más TDA también puede ser una opción en pacientes con CPSCm con buen estado de rendimiento con enfermedad de bajo volumen (Nivel 2, Recomendación débil).
- Los pacientes de "alto riesgo" con CPSCm (definidos como al menos dos de: Puntuación de Gleason de 8-10, metástasis viscerales y tres o más metástasis óseas) con un buen estado de rendimiento también pueden ser considerados para la quimioterapia con docetaxel (Nivel 1, recomendación fuerte).
- El acetato de abiraterona (1000 mg diarios) con prednisona (5 mg diarios) más TDA es una opción para los pacientes con CPSCm con al menos dos de los tres: Puntuación de Gleason de ≥ 8 , presencia de tres o más lesiones en la gammagrafía ósea, o presencia de metástasis viscerales medibles (nivel de evidencia 1, recomendación fuerte).
- El acetato de abiraterona (1000 mg diarios) con prednisona (5 mg diarios) más TDA puede ser considerado para pacientes con CPSCm de bajo volumen (nivel de evidencia 3, recomendación débil).
- Enzalutamida (160 mg/día) es una opción de tratamiento para CPSCm independientemente del volumen de la enfermedad (nivel de evidencia 1, recomendación fuerte).
- La enzalutamida no debe utilizarse en combinación (uso concurrente) con docetaxel para tratar el CPSCm (nivel de evidencia 2, recomendación fuerte).
- La enzalutamida puede considerarse en pacientes con CPSCm previamente tratados con quimioterapia con docetaxel (uso secuencial) (Nivel de evidencia 1, Recomendación débil).
- Apalutamida (240 mg) es una opción de tratamiento para los hombres con CPSCm independientemente del volumen de la enfermedad (Nivel de evidencia 1, recomendación fuerte).

5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

REINO UNIDO

Enzalutamide for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer. Technology appraisal guidance. NICE, 2021²²

El objetivo de este informe de ETS fue determinar la eficacia clínica y costo-efectividad de enzalutamida en el tratamiento de cáncer de próstata metastásico hormono sensible en base a la información provista por la empresa farmacéutica.

Los expertos clínicos señalaron que las personas con CPSCm tienen limitadas opciones de tratamiento. Las guías del NICE sobre el cáncer de próstata recomiendan la terapia de privación de andrógenos (TDA) sola, y docetaxel con prednisolona o prednisona más TDA. Los expertos explicaron que algunas personas perciben que el tratamiento con docetaxel empeora la calidad de vida y eligen someterse sólo a la TDA, aunque los resultados a largo plazo puedan ser peores que con docetaxel más TDA. Dado que enzalutamida más TDA es generalmente mejor tolerada que docetaxel más TDA, y es más efectiva que TDA sola; el comité concluyó que los pacientes la preferirían como una opción de tratamiento.

El comité evaluador consideró que ni abiraterona más prednisona y TDA, ni apalutamida más TDA, eran comparadores adecuados porque no se emplean de forma rutinaria en la

²² NICE. Enzalutamide for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer (TA712). Technology appraisal guidance. [Internet] [actualizado 07 Jul 21, consultado 11 Feb 22]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ta712

práctica clínica. Concluyeron que TDA solo y el docetaxel más TDA eran comparadores relevantes para las personas que podían recibir docetaxel más TDA, y que el TDA solo era el comparador relevante para las personas que no podían recibir docetaxel. Según la política del NHS, las personas que reciben docetaxel más TDA para el CPSC durante un máximo de 6 ciclos pueden recibir docetaxel de nuevo (durante un máximo de 10 ciclos) para el cáncer de próstata con recaída hormonal. Esto se debe a que el beneficio del docetaxel no se ha agotado. Otras opciones de tratamiento para el cáncer de próstata metastásico con recaída hormonal son la enzalutamida y la abiraterona cuando la quimioterapia aún no está clínicamente indicada, o después de un régimen basado en docetaxel. El comité llegó a la conclusión de que la elección del tratamiento afecta a las posteriores opciones de tratamiento que una persona puede recibir cuando el cáncer ha recaído. También concluyó que tener enzalutamida más TDA en este punto limita el número de opciones de tratamiento para prolongar la vida en comparación con tener TDA solo o docetaxel más TDA.

Respecto a la evidencia clínica, la farmacéutica presentó dos ECA:

- ARCHES, un ECA doble ciego, incluyó un total de 1,150 participantes con CPSCm. Comparó enzalutamida más TDA (n=574) vs TDA sola (n=576). El desenlace primario fue SLP, mientras que los desenlaces secundarios fueron SG y calidad de vida.
- ENZAMET, un ECA de etiqueta abierta, incluyó un total de 1,125 participantes con CPSCm. Comparó enzalutamida más TDA (n=563) vs antiandrógeno convencional no esteroideo (bicalutamida, nilutamida, o flutamida) más TDA sola (n=576). El desenlace primario fue SG, los desenlaces secundarios fueron SLP y calidad de vida.
- Las características de los sujetos de ambos estudios fueron similares y se asemejan a la práctica clínica cotidiana. Sin embargo, los evaluadores indican que debe tenerse en cuenta que en el estudio ARCHES hubo mayor proporción de pacientes con enfermedad de gran volumen, hecho que podría brindar incertidumbre a la evaluación económica.
- En el estudio ENZAMET se emplea un comparador que no se utiliza dentro de la práctica clínica del sistema sanitario inglés. Los expertos indicaron que el uso de antiandrógenos de primera generación más TDA podría incrementar los problemas de seguridad.
- La definición de SLP fue diferente en ambos estudios. En ENZAMET se basó en la progresión clínica por imágenes radiográficas, síntomas e inicio de otro esquema de tratamiento. En ARCHES se basó en progresión radiográfica evaluada por un revisor cegado. El enfoque de ENZAMET es compatible con la práctica clínica habitual.
- La farmacéutica presentó resultados de SLP, sin embargo, los resultados de SG fueron inmaduros. El tiempo de seguimiento fue 14.4 meses en ARCHES y 37.0 meses en ENZAMET. Al momento de realizar el análisis interino de SG, en ARCHES había 84 muertes de las 342 reportadas al final, y en ENZAMET hubo 245 muertes de las 470 reportadas al final. Los evaluadores dieron cuenta que la SG se calculó sin ajuste de datos agrupados, por lo que los resultados de SG fueron inciertos.

En la evaluación económica, el comité consideró que la tasa de costo-efectividad incremental asociada al uso de enzalutamida más TDA se encuentra en el rango aceptable para el sistema sanitario inglés (20.000 a 30.000 libras por año ganado ajustado por calidad de vida) en base al modelo económico planteado. Por tanto, los evaluadores concluyen que enzalutamida es una opción en el tratamiento de CPSCm solo si la empresa provee el medicamento conforme a un acuerdo comercial.



6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-Análisis

Wenzel et al. (2021)²³ realizaron una revisión sistemática con meta-análisis en red con el objetivo de comparar los resultados de sobrevida global de las diversas opciones de tratamiento del cáncer de próstata metastásico hormono sensible (abiraterona, enzalutamida, apalutamida y docetaxel).

Medidas de resultado primarias

- Sobrevida global

Se seleccionaron 7 ensayos clínicos que fueron recopilados hasta octubre de 2020; 3 ensayos de docetaxel (CHAARTED, GETUC-AFU 15, STAMPEDE C), 2 de abiraterona (LATITUDE, STAMPEDE G), 1 de enzalutamida (ENZAMET) y 1 de apalutamida (TITAN). Se incluyó un total de 6,639 participantes, la mediana del tiempo de seguimiento fue de 23 a 84 meses, la proporción de pacientes con enfermedad de gran volumen fue de 47 a 78% en los grupos de TDA solo, y de 48 a 82% en los grupos de intervención. Se observó los siguientes resultados de SG y SLPr:

Table 1 - Summary of prospective randomized controlled studies of combination therapy in patients with mHSPC

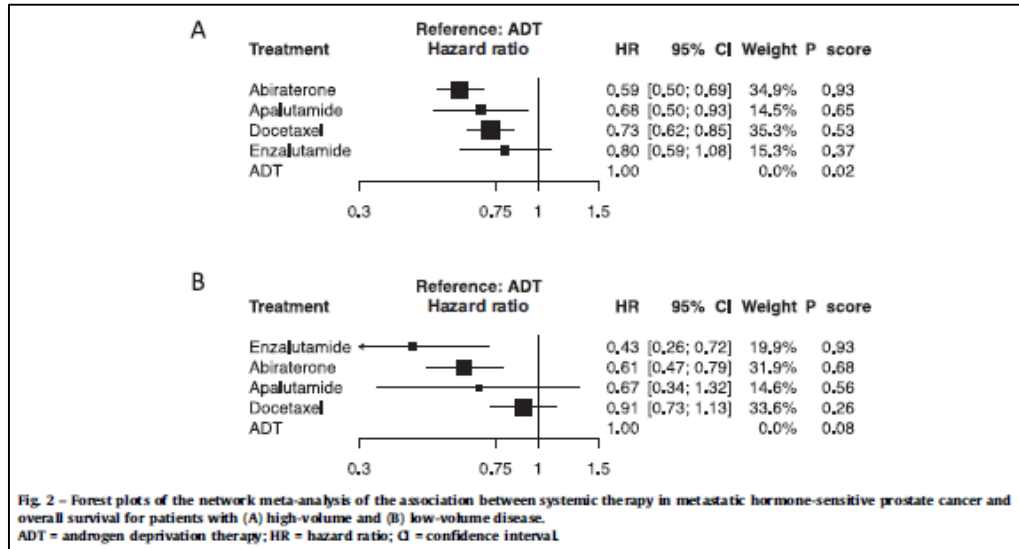
	ENZAMET Enzalutamide	CHAARTED Docetaxel	GETUC-AFU 15 Docetaxel	STAMPEDE arm C Docetaxel	LATITUDE Abiraterone	STAMPEDE arm G Abiraterone ^a	TITAN Apalutamide
Reference	Davis et al [17]	Kyriakopoulos et al [24]	Gravis et al [25]	Clarke et al [19]	Fizazi et al [20]	James et al [22]	Chi et al [18]
Enrollment period	2014-2017	2006-2012	2004-2008	2005-2013	2013-2014	2011-2014	2015-2017
Patients	562/563	393/397	193/192	724/362	602/597	502/500 ^c	527/525
OS	HR 0.67	HR 0.61	HR 0.88	HR 0.81	HR 0.66	HR 0.60	HR 0.67
(control vs treatment)	95% CI 0.52-0.86	95% CI 0.47-0.80	95% CI 0.68-1.14	95% CI 0.69-0.95	95% CI 0.56-0.78	95% CI 0.50-0.71 ^c	95% CI 0.51-0.89
OS in low volume mHSPC	HR 0.43	HR 1.04	HR 1.02	HR 0.76	HR 0.72	HR 0.55	HR 0.67
(control vs treatment)	95% CI 0.26-0.72	95% CI 0.70-1.55	95% CI 0.67-1.55	95% CI 0.54-1.07	95% CI 0.47-1.10 ^h	95% CI 0.41-0.76 ^c	95% CI 0.34-1.32
OS in high volume mHSPC	HR 0.80	HR 0.63	HR 0.78	HR 0.81	HR 0.62	HR 0.54	HR 0.68
(control vs treatment)	95% CI 0.59-1.07	95% CI 0.50-0.79	95% CI 0.56-1.09	95% CI 0.64-1.02	95% CI 0.52-0.74 ^h	95% CI 0.43-0.69 ^c	95% CI 0.50-0.92
rPFS	HR 0.40	HR 0.61 95% CI 0.50-0.75 ^e	HR 0.69	HR 0.66	HR 0.31	HR 0.31	HR 0.48
(control vs treatment)	95% CI 0.33-0.49		95% CI 0.55-0.87	95% CI 0.57-0.76 ^f	95% CI 0.27-0.36 ^g	95% CI 0.26-0.37 ^{af}	95% CI 0.39-0.60

Resalta que los ensayos de abiraterona mostraron un beneficio similar que los ensayos de enzalutamida y apalutamida sobre la SG. Respecto a la SLPr, abiraterona también demostró mayor eficacia respecto a placebo, en comparación con enzalutamida y apalutamida.

En el análisis por subgrupos de acuerdo al volumen de la enfermedad, al comparar las diversas intervenciones con la TDA sola se observó que la sobrevida global en enfermedad de alto volumen tiene resultados favorables estadísticamente significativos con abiraterona (HR 0.59, IC95% 0.50-0.69), apalutamida (HR 0.68, IC95% 0.50-0.93) y docetaxel (HR 0.73, IC95% 0.62-0.85). En el análisis derivado del MA en red se observó que, en el ranking de probabilidad del máximo beneficio, el primer puesto fue abiraterona (p score 0.93), seguido de apalutamida (p score 0.65) y docetaxel (p score 0.53).

²³ Wenzel M, Würnschimmel C, Nocera L, Collà Ruvolo C, Tian Z, Shariat SF, Saad F, Briganti A, Tilki D, Graefen M, Kluth LA, Roos FC, Mandel P, Chun FKH, Karakiewicz PI. Overall Survival After Systemic Treatment in High-volume Versus Low-volume Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol Focus. 2021 Apr 11:S2405-4569(21)00109-7. doi: 10.1016/j.euf.2021.04.003. Epub ahead of print. PMID: 33853754.

En relación a la enfermedad de bajo volumen, las únicas intervenciones que tuvieron efecto concluyente en la sobrevida global fueron enzalutamida (HR 0.43, IC95% 0.26-0.72) y abiraterona (HR 0.61, IC95% 0.47-0.79). De acuerdo al MA, el ranking de probabilidad del máximo beneficio indicó el primer puesto para enzalutamida (p score 0.93) seguido de abiraterona (p score 0.68).



Los autores consideraron que hubo limitaciones que deben tomarse en cuenta en la interpretación de los resultados, hubo diferencias considerables en las características de los participantes de los diversos estudios y el tiempo de seguimiento, además, no se incluyó el estudio ARCHES de enzalutamida por no proporcionar datos de SG en función a la carga de la enfermedad.

Wang et al (2020)²⁴ realizaron una revisión sistemática con meta-análisis en red a fin de comparar los enfoques terapéuticos en el tratamiento de cáncer de próstata metastásico hormono sensible e identificar la óptima estrategia para prolongar la sobrevida y mejorar la calidad de vida.

Medidas de resultado primarias

- Sobrevida global
- Calidad de vida

Medidas de resultado secundarias

- Sobrevida libre de progresión asociada a PSA
- Tiempo de inicio de quimioterapia

Se incluyeron 10 estudios con un total de 11,194 participantes, los enfoques terapéuticos fueron: TDA en monoterapia, TDA + apalutamida (TDA+APA, TITAN), TDA + abiraterona + prednisona (TDA+AAP, LATITUDE y STAMPEDE G), TDA + docetaxel (TDA+DOC, GETUG-AFU-15, CHARTED, STAMPEDE C), TDA + enzalutamida (TDA+ENZ, ENZAMET y ARCHES) y TDA + radioterapia (TDA+RT, HORRAD Y STAMPEDE H). En base a las comparaciones directas e indirectas, se observó los siguientes resultados:

²⁴ Wang Y, Gui H, Wang J, Tian J, Wang H, Liang C et al. Comparative Efficacy of Combined Radiotherapy, Systemic Therapy, and Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Oncol.* 2020 Oct 20;10:567616. doi: 10.3389/fonc.2020.567616. PMID: 33194648; PMCID: PMC7606969.

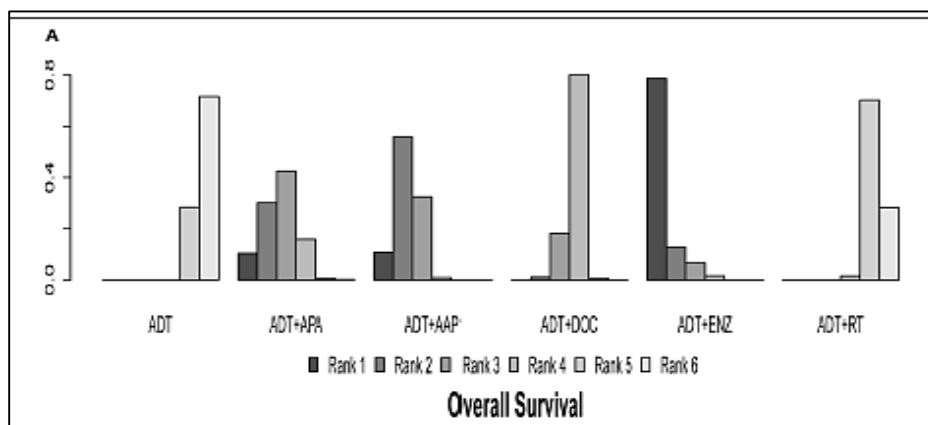
TABLE 2 | The meta-analysis results of all comparisons.

	ADT + APA vs. ADT	ADT + AAP vs. ADT	ADT + DOC vs. ADT	ADT + ENZ vs. ADT	ADT + RT vs. ADT	ADT + AAP vs. ADT + APA	ADT + DOC vs. ADT + APA	ADT + ENZ vs. ADT + APA	ADT + DOC vs. ADT + AAP	ADT + ENZ vs. ADT + AAP	ADT + ENZ vs. ADT + DOC
OS	0.67	0.64	0.78	0.53	0.96	0.95	1.20	0.78	1.20	0.82	0.68
[HR (95%CI)]	(0.51, 0.89)	(0.56, 0.73)	(0.69, 0.88)	(0.37, 0.75)	(0.85, 1.1)	(0.70, 1.30)	(0.85, 1.60)	(0.50, 1.2)	(1.0, 1.50)	(0.57, 1.2)	(0.47, 0.99)
PSA-PFS	0.26	0.30	0.67	0.34	0.86	1.2	2.6	1.3	2.2	1.1	0.50
	(0.21, 0.32)	(0.26, 0.35)	(0.54, 0.84)	(0.26, 0.44)	(0.69, 1.1)	(0.9, 1.5)	(1.9, 3.5)	(0.94, 1.8)	(1.7, 2.9)	(0.84, 1.5)	(0.36, 0.71)
Time to SSE	0.80	0.76	NA	0.51	NA	0.94	NA	0.64	NA	0.68	NA
	(0.33, 2)	(0.32, 1.8)		(0.20, 1.3)		(0.27, 3.3)		(0.17, 2.3)		(0.19, 2.4)	
Time to pain progression	0.83	0.72	NA	0.91	NA	0.88	NA	1.1	NA	1.3	NA
	(0.65, 1.1)	(0.61, 0.86)		(0.78, 1.1)		(0.65, 1.2)		(0.83, 1.5)		(1.0, 1.6)	
Time to chemotherapy	0.39	0.51	NA	NA	NA	1.3	NA	NA	NA	NA	NA
	(0.27, 0.56)	(0.41, 0.63)				(0.85, 2)					
OS for high-volume subgroup	0.68	0.62	0.73	0.64	1.1	0.91	1.1	0.95	1.2	1.0	0.88
	(0.50, 0.92)	(0.50, 0.74)	(0.62, 0.86)	(0.42, 0.99)	(0.92, 1.2)	(0.64, 1.3)	(0.76, 1.5)	(0.56, 1.6)	(0.93, 1.5)	(0.65, 1.7)	(0.56, 1.4)
OS for low-volume subgroup	0.67	0.72	0.81	0.38	0.68	1.1	1.2	0.57	1.1	0.53	0.47
	(0.34, 1.30)	(0.47, 1.1)	(0.64, 1.0)	(0.21, 0.69)	(0.54, 0.87)	(0.49, 2.4)	(0.59, 2.5)	(0.23, 1.4)	(0.69, 1.8)	(0.25, 1.1)	(0.25, 0.89)
OS for GS<8 subgroup	0.56	0.44	0.71	0.59	1.1	0.78	1.3	1.1	1.6	1.4	0.83
	(0.33, 0.95)	(0.15, 1.3)	(0.54, 0.92)	(0.30, 1.2)	(0.84, 1.5)	(0.23, 2.6)	(0.70, 2.3)	(0.45, 2.5)	(0.54, 4.8)	(0.38, 4.8)	(0.4, 1.7)
OS for GS ≥8 subgroup	0.73	0.67	0.78	0.70	0.90	0.92	1.1	0.95	1.2	1.0	0.89
	(0.36, 1.5)	(0.35, 1.3)	(0.53, 1.2)	(0.35, 1.4)	(0.48, 1.7)	(0.35, 2.4)	(0.48, 2.4)	(0.35, 2.5)	(0.54, 2.5)	(0.4, 2.6)	(0.40, 2)

Enzalutamida tiene un aparente mayor beneficio que abiraterona en SG, pero el IC de enzalutamida es más amplio, además, abiraterona presenta eficacia significativa en el tiempo de progresión del dolor y tiempo de inicio de QT. En las comparaciones indirectas, no se observa diferencia concluyente en ninguno de los desenlaces al comparar enzalutamida + TDA vs abiraterona + TDA.

Respecto a la calidad de vida, cuatro regímenes fueron comparados en términos de eventos de síntomas esqueléticos (TDA+APA, TDA+AAP, TDA+ENZ y TDA solo); se observó que el tratamiento que tuvo mayor tiempo de aparición de síntomas esqueléticos fue TDA+ENZ (HR 0.51, IC95% 0.20-1.30) sin significancia estadística, del mismo modo, el tratamiento que tuvo menor capacidad de reducción de riesgo no tuvo resultados concluyentes (TDA+APA, HR 0.80, IC95% 0.33-2.0). Adicionalmente, se comparó el tiempo de progresión de dolor, y se evidenció que TDA+AAP mostró mayor reducción del riesgo con diferencia estadísticamente significativa (HR 0.72, IC95% 0.61-0.86).

Los resultados del ranking indicaron una alta probabilidad de que TDA+ENZ fue superior (78.58%) a los otros regímenes en prolongar la SG. Así mismo, TDA+ENZ fue el tratamiento con mayor probabilidad (68.28%) de aumentar el tiempo de aparición de síntomas esqueléticos, mientras que TDA+AAP tuvo mayor probabilidad (79.9%) de prolongar el tiempo de progresión del dolor.

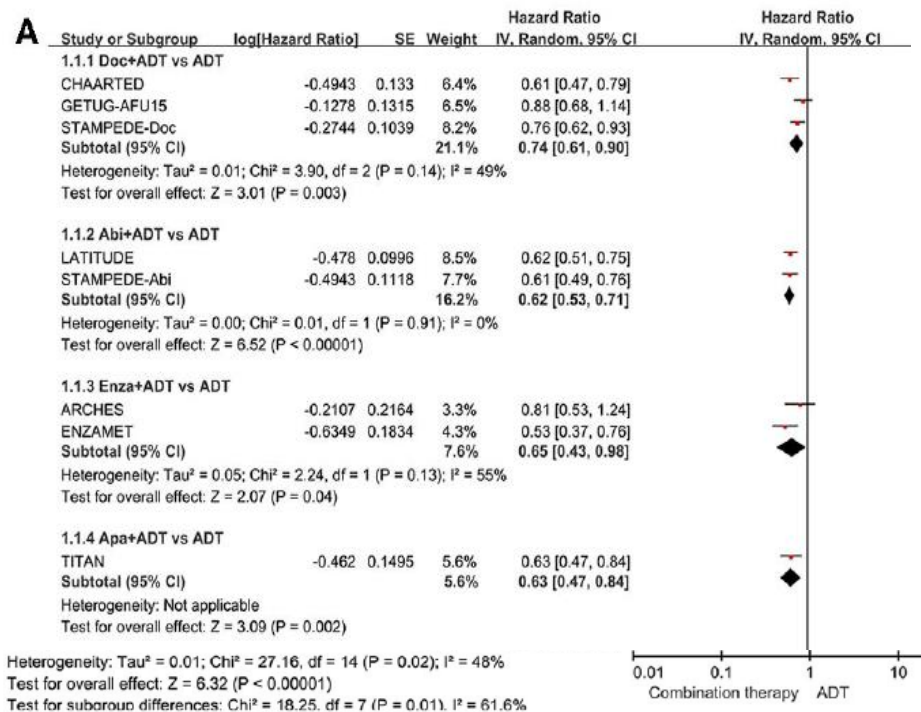


Los autores concluyeron que las terapias sistémicas combinadas mostraron una ventaja significativa sobre la TDA en todas las comparaciones realizadas en este estudio, se identificó que TDA+ENZ fue el tratamiento óptimo en la mayoría de los casos. Sin embargo, los ECAs que aportan el dato de SG de enzalutamida poseen datos inmaduros y no han podido definir la mediana de SG en sus respectivas cohortes, además, el ensayo ENZAMET presenta alto riesgo de sesgo de cegamiento y determinación de desenlaces.

Chen et al (2020)²⁵ realizaron una revisión sistemática con meta-análisis en red con el propósito de comparar la eficacia y seguridad de las terapias combinadas para el tratamiento de CPSCm. Además, realizaron el análisis de superficie bajo la curva del ranking acumulado (SUCRA) para la clasificación de los tratamientos.

Se incluyeron 10 ECA con 16 publicaciones, las terapias consideradas fueron docetaxel vs placebo (3 ECAs), abiraterona vs placebo (02 ECAs), enzalutamida vs placebo (02 ECAs), apalutamida vs placebo (1 ECA), bifosfonato vs placebo (04 ECAs), bifosfonato + docetaxel vs placebo (01 ECA), celecoxib vs placebo (01 ECA), celecoxib + bifosfonato vs placebo (01 ECA), y abiraterona vs docetaxel (01 ECA). El metanálisis directo y en red sugirió de forma consistente que la TDA combinada con docetaxel, abiraterona, enzalutamida o apalutamida podría mejorar significativamente la SG y la sobrevida libre de fracaso (SLF) en comparación con la TDA sola en hombres con CPSCm.

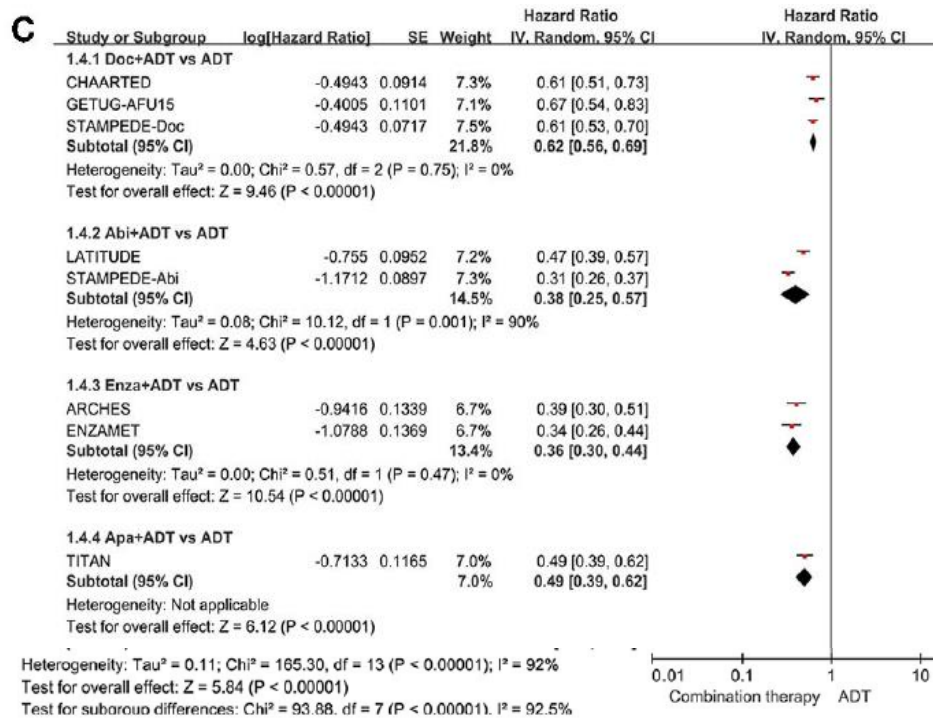
En el meta-análisis de cada tratamiento se observa que abiraterona redujo el riesgo de mortalidad en 38% con 0% de heterogeneidad; enzalutamida y apalutamida presentaron una eficacia similar (35%), sin embargo, la heterogeneidad entre los ECAs de enzalutamida ascendió a 55%, con un estudio que no presentó diferencia estadística, además, la amplitud del IC95% del análisis combinado presentó el límite superior muy cercano al valor nulo (0.98); mientras que apalutamida se basó en un solo estudio. Los tres tratamientos tuvieron mayor eficacia que docetaxel sobre la SG (26%).



(A) Effect of combination therapies compared to ADT alone on overall survival.

²⁵ Chen J, Ni Y, Sun G, Liao B, Zhang X, Zhao J, et al. Comparison of Current Systemic Combination Therapies for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer and Selection of Candidates for Optimal Treatment: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020 Sep 18;10:519388. doi: 10.3389/fonc.2020.519388

Respecto a la sobrevida libre de fracaso (SLF), se observa en el meta-análisis que abiraterona y enzalutamida tuvieron una eficacia similar, con una reducción del riesgo de fracaso del tratamiento de 62% y 64%, respectivamente; sin embargo, la heterogeneidad de los ECAs de abiraterona fue bastante alta (90%), mientras que los ECAs de enzalutamida tuvieron una heterogeneidad del 0%. Por otra parte, apalutamida presentó una eficacia de alrededor del 50%, y docetaxel fue la que tuvo menor eficacia (38%).



En las comparaciones indirectas se observa que ninguno de los cuatro tratamientos es superior que otro en relación a la SG. Respecto a los resultados de SLF, enzalutamida y abiraterona fueron más eficaces que docetaxel, pero apalutamida no tuvo diferencia concluyente; enzalutamida no tuvo diferencia estadística significativa en comparación de abiraterona.

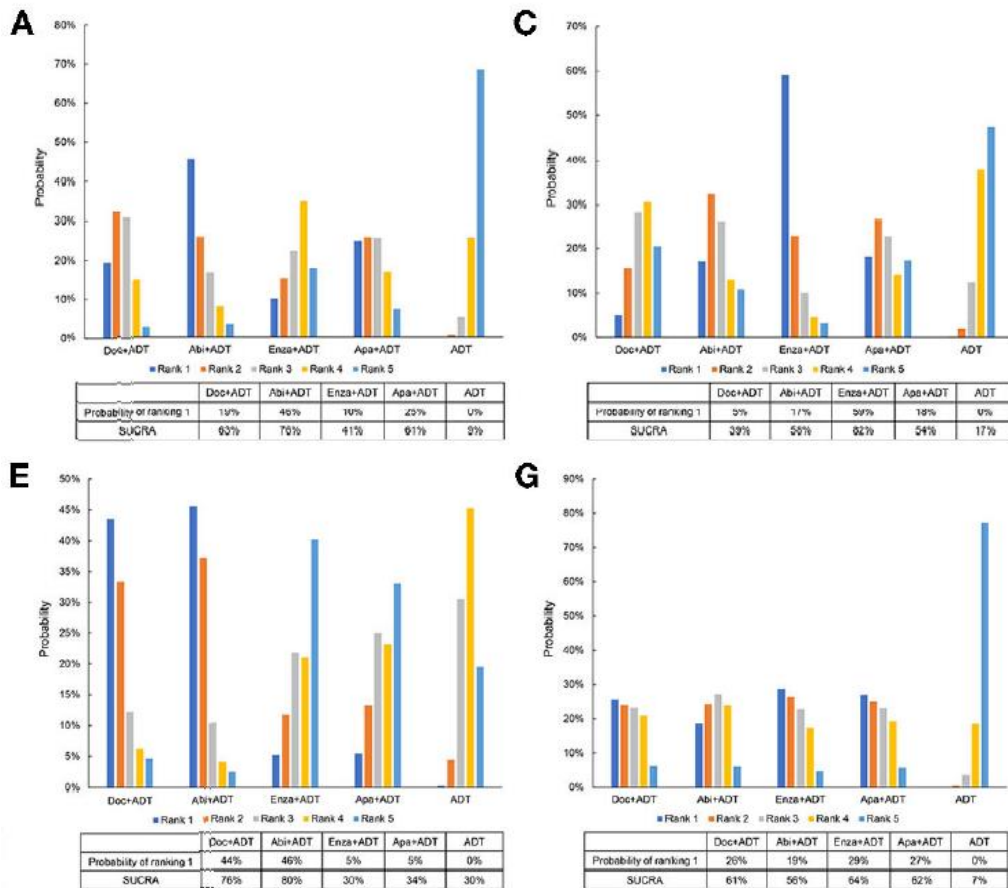
Doc+ADT	1.10 (0.85-1.40)	1.10 (0.78-1.60)	1.10 (0.74-1.70)	0.72 (0.60-0.86)
0.59 (0.46-0.74)	Abi+ADT	1.00 (0.70-1.50)	1.00 (0.67-1.60)	0.64 (0.53-0.80)
0.58 (0.42-0.79)	0.98 (0.70-1.40)	Enza+ADT	1.00 (0.61-1.70)	0.64 (0.46-0.88)
0.78 (0.52-1.2)	1.30 (0.88-2.00)	1.30 (0.86-2.10)	Apa+ADT	0.63 (0.43-0.92)
1.60 (1.30-1.90)	2.70 (2.20-3.30)	2.70 (2.10-3.60)	2.00 (1.40-2.90)	ADT

Network comparisons of effect of systemic therapies on overall survival (yellow) and failure-free survival (blue). Results are the HRs with 95% CIs from the network meta-analysis between the row intervention and column intervention

La evaluación del ranking mostró que TDA más abiraterona, enzalutamida o apalutamida parecieron ser los tres tratamientos más eficaces con una posibilidad del 21, 32 y 37% de ocupar el primer lugar, respectivamente, y un SUCRA del 80, 79 y 79%, respectivamente, en términos de SG. En cuanto a la SLF, la TDA más abiraterona o enzalutamida parecieron ser los tratamientos más eficaces, con una probabilidad del 42 y el 54% en primer lugar, respectivamente, y un SUCRA del 92 y el 93%, respectivamente.

En el análisis del ranking de tratamientos por subgrupos en relación al beneficio sobre la SG, se observa que el mejor tratamiento en la enfermedad de alto volumen fue

abiraterona con una probabilidad de 46% y SUCRA de 76%; para la enfermedad de bajo volumen el mejor tratamiento fue enzalutamida con una probabilidad de 59% y SUCRA de 82%. Al considerar la presencia de metástasis visceral, el mejor tratamiento fue abiraterona con una probabilidad de 46% y SUCRA de 80%; mientras que, en la enfermedad sin metástasis visceral, el mejor tratamiento fue enzalutamida con una probabilidad de 29% y SUCRA de 64%.



- (A) Ranking probabilities of effective therapies for overall survival in patients with high-volume diseases.
- (C) Ranking probabilities of effective therapies for overall survival in patients with low-volume diseases.
- (E) Ranking probabilities of effective therapies for overall survival in patients with visceral metastases.
- (G) Ranking probabilities of effective therapies for overall survival in patients without visceral metastases.

6.2 Ensayos clínicos aleatorizados

Armstrong et al. (2019)²⁶ realizaron un ensayo clínico para evaluar la seguridad y eficacia de enzalutamida más la terapia de privación de andrógenos en el tratamiento de cáncer de próstata sensible a la castración metastásico.

ARCHES fue un ensayo clínico aleatorizado de fase III, doble ciego, multinacional, que enroló 1,150 participantes entre marzo del 2016 y enero del 2018, provenientes de 202 centros alrededor del mundo. Del total de 1,146 participantes que recibieron al menos una dosis, 727 (63.2%) tuvo enfermedad de gran volumen, y 205 (17.9%) recibió terapia previa con docetaxel. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a enzalutamida (160 mg/día) más TDA o placebo más TDA, estratificados por el volumen de la enfermedad (bajo o alto) y

²⁶ Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019 Nov 10;37(32):2974-2986. doi: 10.1200/JCO.19.00799. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31329516; PMCID: PMC6839905.

la quimioterapia previa con docetaxel (sin ciclos, de uno a cinco ciclos o seis ciclos). El desenlace primario fue la sobrevida libre de progresión radiográfica, los desenlaces secundarios fueron: progresión de PSA, tiempo de inicio de otra terapia antineoplásica, tasa de respuesta objetiva, tiempo de deterioro por síntomas urinarios y sobrevida global.

A la fecha de corte (14 de octubre de 2018), con una mediana de seguimiento de 14.4 meses; 23.5% del grupo enzalutamida y 42.0% del grupo placebo discontinuaron el tratamiento, la principal causa fue la progresión de la enfermedad. Enzalutamida más TDA redujo el riesgo de progresión radiográfica en 61% en comparación con placebo más TDA (HR 0.39, IC95% 0.30-0.50; $p < 0.001$), no se pudo determinar la mediana de SLPr para enzalutamida; se reportaron 292 eventos de progresión de la enfermedad sin progresión radiográfica: 91 casos con enzalutamida (15.9%) y 201 casos con placebo (34.9%). Así mismo, se evidenció reducción en el tiempo de progresión de PSA (HR 0.19, IC95% 0.13-0.26) y el tiempo de inicio de otra terapia antineoplásica (HR 0.28, IC95% 0.20-0.40); en el grupo enzalutamida, los tratamientos posteriores más frecuente fueron abiraterona ($n=13$, 28.3%) y docetaxel ($n=52$, 39.1%). Sin embargo, no hubo resultados concluyentes en el tiempo de deterioro por síntomas urinarios (HR 0.88, IC95% 0.72-1.08), ni sobrevida global (HR 0.81, IC95% 0.53-1.25); los datos de sobrevida global fueron inmaduros, no se alcanzó la mediana en ninguno de los grupos.

Armstrong et al. (2021)²⁷ realizaron un análisis de datos en base al estudio ARCHES para evaluar el patrón de propagación metastásica y su efecto sobre la eficacia de enzalutamida más terapia de deprivación de andrógenos en hombres con CPSCm.

ARCHES fue un ensayo clínico aleatorizado de fase III, doble ciego, multinacional, que enroló 1,150 participantes entre marzo del 2016 y enero del 2018. Del total de la población, los subgrupos en función a la presentación de la metástasis fueron:

- solo metástasis óseas ($n=513$, 45%)
- metástasis óseas más ganglios linfáticos ($n=351$, 31%)
- solo metástasis en los ganglios linfáticos ($n=154$, 13%)
- metástasis visceral más metástasis en los huesos o metástasis en los ganglios linfáticos ($n=128$, 11%)

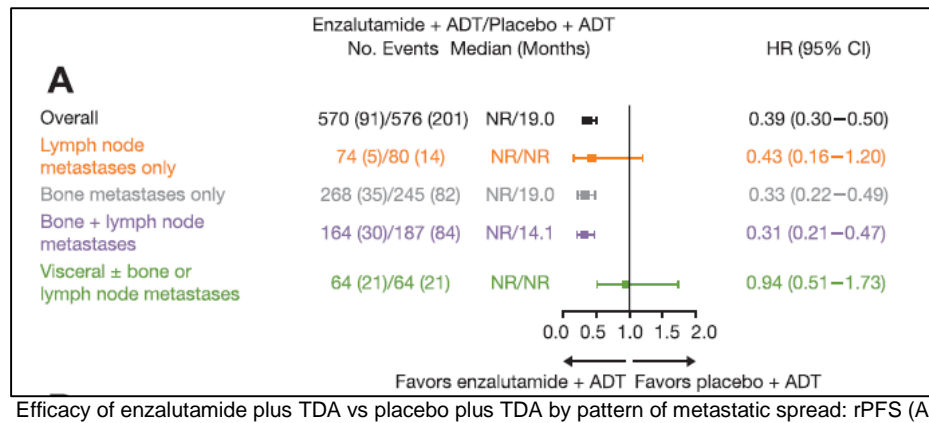
La mediana del tiempo de seguimiento fue de 13.6 meses en el subgrupo de solo metástasis óseas, de 13.7 meses en el subgrupo de metástasis óseas más ganglios linfáticos, 13.7 meses el subgrupo de metástasis visceral más metástasis óseas o de ganglios linfáticos, y de 11.5 meses en el subgrupo de metástasis exclusiva de ganglios linfáticos.

Los resultados sobre la SLPr por subgrupos fueron:

- enzalutamida más TDA redujo el riesgo de progresión radiográfica frente a placebo más TDA en hombres con solo metástasis óseas (HR 0.33, IC95% 0.22-0.49) y metástasis óseas más ganglios linfáticos (HR 0.31, IC95% 0.21-0.47).
- también se observó una reducción del riesgo de progresión radiográfica en hombres con metástasis solo en los ganglios linfáticos (HR 0.43, IC95% 0.16-1.20) pero sin significancia estadística, probablemente debido al pequeño número de pacientes.
- En comparación con los otros subgrupos, se observaron resultados menos favorables en hombres con metástasis visceral más metástasis ósea o en ganglios linfáticos (HR 0.94; IC95% 0.51-1.73).

²⁷ Armstrong AJ, Shore ND, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, et al. Efficacy of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Pattern of Metastatic Spread: ARCHES Post Hoc Analyses. *J Urol.* 2021 May;205(5):1361-1371. doi: 10.1097/JU.0000000000001568. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33356529.

- En el subgrupo de hombres con metástasis visceral más metástasis de huesos o de ganglios linfáticos, se observaron resultados menos favorables en aquellos hombres que tenían metástasis de hígado (HR 1.16, IC95% 0.35-3.84) en comparación con aquellos que solo tenían metástasis de pulmón (HR 0.79, IC95% 0.37-1.65), resultados no concluyentes por el pequeño número de pacientes de cada subgrupo.



Stenzl et al. (2020)²⁸ realizaron un análisis de datos en base al estudio ARCHES para evaluar la eficacia de enzalutamida más terapia de deprivación de andrógenos en hombres con CPSCm en términos de calidad de vida relacionada a la salud (CVRS).

Las encuestas se aplicaron al inicio del estudio, en la semana 13 y cada 12 semanas hasta la progresión de la enfermedad utilizando los instrumentos: Cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer-Próstata 25 (QLQ-PR25), Evaluación funcional de la terapia del cáncer-Próstata (FACT-P), Inventario Breve del Dolor en Forma Corta, y EuroQoL 5-Dimensiones, 5-Niveles (EQ-5D-5L). Los desenlaces en la calidad de vida y el dolor incluyeron el tiempo hasta el primer episodio de deterioro clínico significativo (TTFD) y el tiempo hasta el primer episodio de deterioro clínico significativo confirmado (TTFCD).

Un total de 1,150 pacientes recibieron TDA más enzalutamida (n=574) o placebo (n=576). La evaluación inicial indicó una alta CVRS y poco dolor, que generalmente se mantuvo en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre los grupos tanto en TTFD como en TTFCD según los scores QLQ-PR25 y FACT-P. Enzalutamida retrasó significativamente el TTFD de peor dolor (aprox en 3 meses; $p = 0.032$), la gravedad del dolor ($p = 0.021$) y la puntuación de la escala de dolor EQ-5D-5L ($p = 0.0070$), no hubo resultados significativos para deterioro confirmado de dolor.

Los autores concluyeron que los datos sugieren que agregar enzalutamida a la TDA no empeora la CVRS y tiene un efecto beneficioso sobre EQ-5D-5L, pero ningún beneficio estadísticamente significativo para el deterioro del dolor, comparado con placebo. Se necesita un seguimiento más prolongado para comprender el impacto de enzalutamida en la CVRS en los años posteriores o más allá de la progresión de la enfermedad.

Limitaciones del ensayo clínico:

A la fecha, el ensayo clínico ARCHES solo ha demostrado beneficios en desenlaces subrogados como SLPr, tiempo de progresión de PSA y el tiempo de inicio de otra terapia

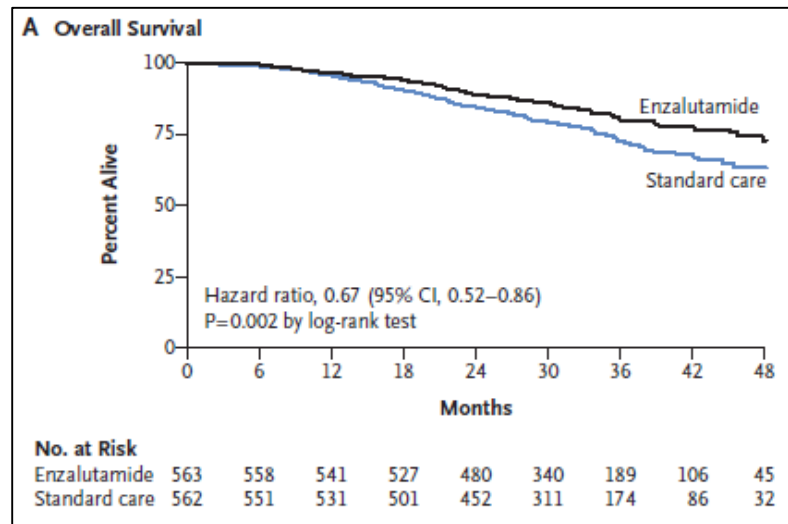
²⁸ Stenzl A, Dunshee C, De Giorgi U, Alekseev B, Iguchi T, Szmulewitz RZ, et al. Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: An Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study. Eur Urol. 2020 Oct;78(4):603-614. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.019.

antineoplásica, sin embargo, no se pudo determinar la mediana de estas variables por la inmadurez de los datos, hecho que resta contundencia a los resultados. Adicionalmente, no se ha demostrado diferencia estadística en la SG, ni en calidad de vida, por tanto, se requiere de datos más maduros para evaluar estos resultados clínicos relevantes con mayor certeza. En los registros de ClinicalTrial.gov²⁹ se observa que, con fecha de actualización 25 de enero de 2022, el ensayo clínico ARCHES se encuentra activo y tiene como fecha estimada de culminación el 31 de octubre de 2022.

Davis et al. (2019)³⁰ realizaron un ensayo clínico con la finalidad de determinar el efecto de agregar enzalutamida a la primera línea de tratamiento del cáncer de próstata sensible a la castración metastásico, que incluyó tratamiento de supresión de testosterona con o sin docetaxel temprano.

El ensayo clínico ENZAMET de fase 3, etiqueta abierta, multicéntrico, fue diseñado para evaluar el efecto de enzalutamida 160 mg/día en comparación al tratamiento estándar con antiandrógenos no esteroideos (bicalutamida, nilutamida o flutamida) en pacientes con tratamiento supresor de testosterona. El desenlace primario fue la sobrevida global, los desenlaces secundarios fueron SLP-PSA, progresión clínica y eventos adversos. Se enrolaron 1,125 participantes entre marzo de 2014 a marzo de 2017, se asignaron 563 al grupo de enzalutamida y 562 al grupo de tratamiento estándar, la edad promedio fue 68.8 años, el 52% tenía enfermedad de gran volumen; se planificó el tratamiento temprano con docetaxel en el 45% de los participantes, 65% del grupo de enzalutamida y 76% del grupo de tratamiento estándar recibieron los 6 ciclos de docetaxel.

El primer análisis interino con fecha de corte 07 de marzo de 2019, incluyó 245 muertes después de una mediana de seguimiento de 34 meses. Hubo 102 muertes en el grupo de enzalutamida y 143 muertes en el grupo de tratamiento estándar (HR 0.67. IC95% 0.52-0.86; p=0.002). La mediana de SG no fue estimable en ninguno de los grupos del ensayo. Las estimaciones de Kaplan-Meier de la SG a los 3 años fue del 80% (basado en 94 eventos) en el grupo de enzalutamida y el 72% (basado en 130 eventos) en el grupo de tratamiento estándar.



²⁹ NIH. ClinicalTrial.gov. A Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (TDA) Versus Placebo Plus TDA in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) (ARCHES). NCT02677896. [Internet] [actualizado 25 Ene 22, citado 14 Feb 22]

³⁰ Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Jul 11;381(2):121-131. doi: 10.1056/NEJMoa1903835.

En el análisis por subgrupos se observa que el aparente beneficio en SG, pierde significancia estadística con ciertas características de los pacientes:

- Gran volumen de la enfermedad (HR 0.80; IC95% 0.59–1.07)
- Tratamiento temprano de docetaxel (0.90; 0.62–1.31)
- Terapia con inhibidores de la resorción ósea (1.77; 0.83–3.77)
- Metástasis visceral (1.05; 0.54–2.02)
- Edad menor de 70 años (0.81; 0.56–1.15)
- Puntaje Gleason menor o igual a 7 (0.59; 0.30–1.16)
- Puntaje Gleason 8 a 10 (0.70; 0.50–0.96), límite superior cercano a valor nulo
- ECOG 1-2 (0.66; 0.45–0.98), límite superior cercano a valor nulo

Los efectos de la enzalutamida sobre SLP-PSA y SLP clínica fueron mayores que el efecto sobre SG. Para SLP-PSA, hubo 174 eventos en el grupo de enzalutamida y 333 eventos en el grupo de tratamiento estándar (67% y 37% respectivamente; HR 0.39; IC95% 0.33-0.47; $P < 0.001$). En cuanto a la SLP clínica, hubo 167 eventos en el grupo de enzalutamida y 320 eventos en el grupo de atención estándar (68% y 41%, respectivamente; HR 0.40; IC95% 0.33-0.49; $P < 0.001$). Los valores de p para los análisis de la diferencia entre grupos siguieron siendo altamente significativos tras el ajuste por comparaciones múltiples.

Limitaciones del ensayo clínico:

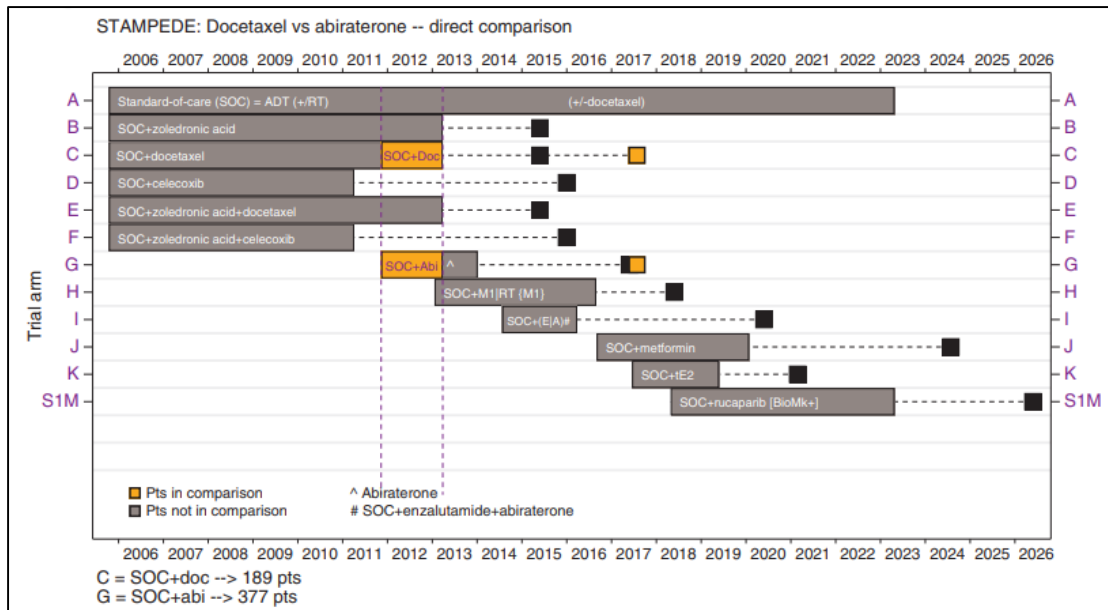
El ensayo clínico ENZAMET presenta resultados de SG, sin embargo, los datos fueron inmaduros para estimar la mediana de SG, por lo que el aparente beneficio clínico tiene alta incertidumbre. Además, en el análisis por subgrupos se observa que en ciertas condiciones el beneficio de SG pierde significancia estadística, por tanto, no se puede generalizar los resultados, limitando la validez externa. Cabe resaltar que el diseño del estudio fue sin cegamiento, por lo que hay riesgo de sesgo en el tratamiento de grupos, así como en el reporte de resultados. En los registros de ClinicalTrial.gov se observa que con fecha de actualización 08 de octubre de 2021, el ensayo clínico ENZAMET se encuentra activo y tiene como fecha estimada de culminación el diciembre de 2023³¹.

Considerando la evidencia encontrada en los sumarios, guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnología sanitaria y revisiones sistemáticas, el Equipo Técnico recomendó evaluar los ensayos clínicos de abiraterona en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico. A continuación, se presenta los resultados de los ensayos clínicos pivotaes LATITUDE y STAMPEDE.

Sydes et al. (2018)³² reportaron los datos comparativos de los brazos de tratamiento de abiraterona y docetaxel en pacientes con cáncer de próstata sensible a la castración. STAMPEDE es un ensayo clínico emblemático, aleatorizado, controlado, multibrazo, multietapa, de etiqueta abierta, desarrollado en el Reino Unido y Suiza, que evalúa la combinación de nuevas estrategias de tratamiento con la TDA en el CPSC. Esto incluye la evaluación de si deben utilizarse tratamientos eficaces de segunda línea para los pacientes que inician por primera vez la TDA a largo plazo. El ensayo se inició en octubre de 2005 con cinco brazos de investigación que se comparan por parejas con un brazo de control común. El diseño del estudio se grafica en la siguiente imagen:

³¹ NIH. ClinicalTrial.gov. Enzalutamide in First Line Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Prostate Cancer (ENZAMET). NCT02446405. [Internet] [actualizado 08 Oct 21, citado 14 Feb 22]

³² Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. Ann Oncol. 2018 May 1;29(5):1235-1248. doi: 10.1093/annonc/mdy072. PMID: 29529169; PMCID: PMC5961425.



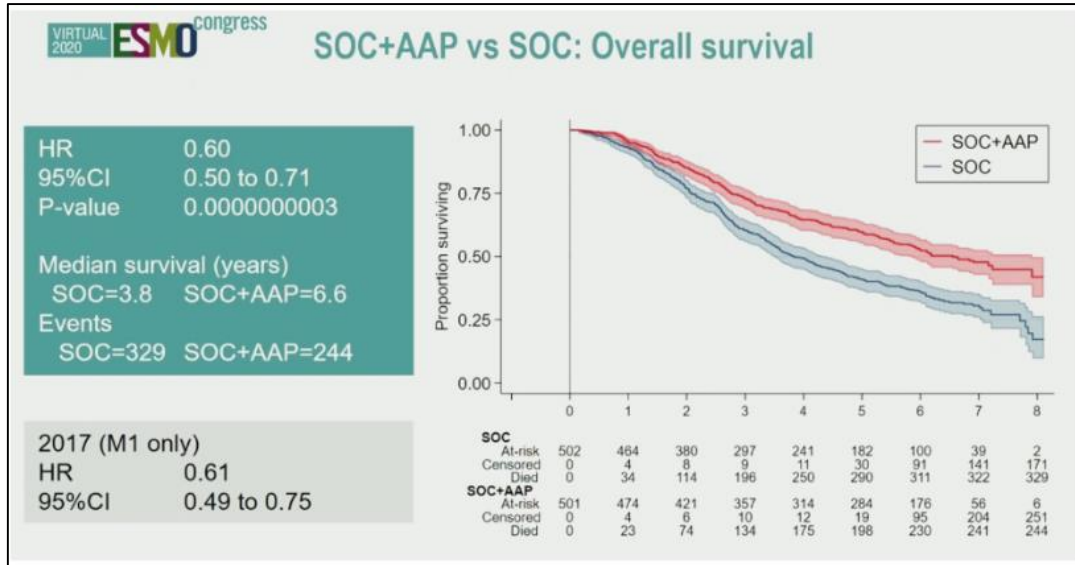
La fecha de corte para la comparación de abiraterona vs docetaxel fue 10 Feb 2017. Los participantes fueron enrolados entre 15 Nov 11 y 31 Mar 13; 566 fueron asignados aleatoriamente al brazo abiraterona (brazo G, n=377) o docetaxel (brazo C, n=189). La mediana del tiempo de seguimiento fue de 48 meses.

Los resultados se analizaron por subgrupos, dependiendo de la enfermedad metastásica o libre de metástasis; respecto a la SG, se observa que fallecieron 38/115 pacientes tratados con abiraterona y 89/227 pacientes tratados con docetaxel (HR 1.13; IC95% 0.77-1.66); en cuanto a los SLP, abiraterona mostró una mayor eficacia en comparación con docetaxel (HR 0.69, IC95% 0.50-0.95); de la misma manera en la SLM, pero sin diferencia estadística (HR 0.76; IC95% 0.55-1.04).

Jame y col. (2022)³³ publicaron una actualización de los resultados de abiraterona sobre la SG del estudio STAMPEDE a 5 años de seguimiento, solo se consideró los pacientes con enfermedad metastásica.

Entre Nov 2011 y Ene 2014 se enrolaron 1,917 pacientes, 52% (n=1003) tuvieron enfermedad metastásica; la mediana de la edad fue 67 años, 48% tuvo enfermedad de alta carga, 44% tuvo enfermedad de baja carga, la mediana de seguimiento fue de 6.1 años. Hubo 329 muertes en el grupo de TDA sola (mediana de SG: 45.6 meses) y 244 muertes en el grupo de TDA + abiraterona (mediana de SG: 79.2 meses), con una reducción del riesgo de muerte del 40% (HR 0.60; IC95% 0.50-0.71); además se estimó que la supervivencia a 5 años fue de 41% con TDA sola y de 60% con TDA + abiraterona. El efecto fue similar en los subgrupos de ala y baja carga de enfermedad (HR 0.54, HR 0.55). La mediana de tiempo de tratamiento con abiraterona fue 2.4 años, con un máximo de 8.1 años.

³³ James ND, Clarke NW, Cook A, Ali A, Hoyle AP, Attard G, et al. Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *Int J Cancer*. 2022 Apr 12. doi: 10.1002/ijc.34018.



Ruch y col. (2022)³⁴ evaluaron la calidad de vida en pacientes que recibieron abiraterona o docetaxel en el ensayo clínico STAMPEDE. Se aplicó los cuestionarios QLQ-C30 + QLQ-PR25 entre los pacientes asignados a docetaxel o abiraterona durante los 2 años posteriores a la asignación aleatoria, con un criterio predefinido para una diferencia clínicamente significativa de > 4.0 puntos. Se incluyeron 515 pacientes (173 docetaxel y 342 abiraterona). Las características iniciales, la proporción de datos faltantes y las puntuaciones medias de la calidad de vida global inicial (docetaxel 77.8 y abiraterona 78.0) fueron similares. Durante los 2 años posteriores a la asignación aleatoria, la puntuación media de la calidad de vida global modelada fue +3.9 puntos (IC95% +0.5 a +7.2; p= 0.022) más alta en los pacientes asignados a abiraterona; la calidad de vida fue mayor para los pacientes asignados a abiraterona durante el primer año (+5.7 puntos, IC95% +3.0 a +8.5; p<0.001). La calidad de vida informada por el paciente fue superior para los pacientes asignados a abiraterona, en comparación con docetaxel durante un período de 2 años, perdiendo por poco el valor predefinido de importancia clínica. Los pacientes que recibieron abiraterona informaron puntuaciones de calidad de vida global más altas clínicamente significativas durante el primer año.

Limitaciones del ensayo clínico:

- NCT00268476 se encuentra en reclutamiento, se estima que el reclutamiento culmine en septiembre de 2024 y que el estudio culmine en diciembre de 2030
- Se ha alcanzado la mediana de SG para el brazo que recibió tratamiento de TDA+abiraterona+prednisona/prednisolona, aun con una mediana de seguimiento de 6.1 años, sin embargo, el estudio permitió cruzamiento a otras terapias, lo que puede sesgar el resultado final de SG
- Resultados interinos muestran que abiraterona es eficaz vs placebo; y es eficaz vs docetaxel al considerar variables subrogadas, pero no al considerar SG.
- Abiraterona no ofrece mayor calidad de vida clínicamente significativa, en comparación con docetaxel.

³⁴ Rush HL, Murphy L, Morgans AK, Clarke NW, Cook AD, Attard G, et al. Quality of Life in Men With Prostate Cancer Randomly Allocated to Receive Docetaxel or Abiraterone in the STAMPEDE Trial. J Clin Oncol. 2022 Mar 10;40(8):825-836. doi: 10.1200/JCO.21.00728.



Fizazi et al (2019)³⁵ realizaron un ensayo clínico con la finalidad de comparar la eficacia y seguridad de abiraterona+prednisona + TDA vs TDA sola en el tratamiento de CPSCm. LATITUDE fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de control activo, de fase 3, realizado en pacientes con CPSCm de alto riesgo recién diagnosticado, se enrolaron participantes en 235 centros de 34 países de Europa, África, Sudamérica, Canadá, México y la región Asia-Pacífico. Los pacientes que habían recibido QT previa, radioterapia o cirugía para el cáncer de próstata metastásico fueron excluidos.

Entre feb 2013 y Dic 2014 se enrolaron 1,199 participantes, 597 en el grupo de abiraterona + TDA y 602 en el grupo de placebo + TDA; el 56.9% del grupo de abiraterona y el 81.3% del grupo placebo, descontinuaron el tratamiento, principalmente por progresión de la enfermedad. El 31 Oct 16, se levantó el cegamiento y 60 participantes del grupo placebo cruzaron al grupo de abiraterona. Con fecha de corte 15 Ago 2018, en el grupo inicial de abiraterona continuaron 157 pacientes (26%), y se consideraron 59 pacientes que iniciaron con placebo (47 pacientes cruzados a abiraterona).

En el primer corte (Oct 16) ocurrieron 406 muertes (169 en el grupo de abiraterona y 237 en el grupo placebo), con una mediana de seguimiento de 30.4 meses. En el segundo corte (Oct 2017) ocurrieron 535 muertes (230 en el grupo de abiraterona y 305 en el grupo placebo), con una mediana de seguimiento de 41.4 meses. Para el reporte final, al 15 Ago 2018, ocurrieron 618 muertes (275 [46%] de 597 en el grupo de abiraterona y 343 [57%] de 602 en el grupo placebo), con una mediana de seguimiento de 51.8 meses.

En cuanto a los resultados de eficacia, fallecieron 46% de pacientes con abiraterona y 57% de pacientes con placebo, con medianas de SG de 53.3 meses (48.2-NE) vs 36.5 meses (33.5-40.0) respectivamente, y una reducción del riesgo de 34% (HR 0.66; IC95% 0.56-0.78); en cuanto a la SLP, hubo 267/597 eventos en el grupo de abiraterona y 336/602 eventos en el grupo placebo, con una reducción del riesgo de 42% (HR 0.58; IC95% 0.49-0.68). En el análisis de subgrupos de la SG, se observa que, en ciertas condiciones, la SG pierde contundencia estadística: edad > 75 años (HR 0.86; IC95% 0.62-1.21); ECOG 2 (HR 1.42; IC95% 0.63-3.08), puntaje Gleason menor de 8 (HR 0.44; IC95% 0.15-1.27). Además, 30% del grupo de abiraterona y 57% del grupo control recibieron terapias posteriores con docetaxel, enzalutamida, radio-223 o cabazitaxel.

Limitaciones del ensayo:

- NCT01715285 se encuentra activo, en ClinicalTrials.gov se registra con fecha de actualización 03 Ene 22, que la fecha estimada de culminación del estudio fue el 14 Ene 22, sin embargo, no se han encontrado publicaciones de estos resultados
- Los últimos datos publicados no lograron estimar la amplitud del IC de la mediana de SG del grupo que recibió abiraterona, se espera los resultados finales a la culminación del estudio.
- La alta tasa de discontinuación del tratamiento (>20%) y el uso de terapias posteriores puede sesgar los resultados de SG, no se puede el beneficio solo a abiraterona.
- En el análisis por subgrupos, se observa que el beneficio sobre la SG pierde significancia en ciertas condiciones, limitando la validez externa.

³⁵ Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):686-700. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8.

En base a la evidencia encontrada, se puede comparar los resultados de las medianas de SG y la reducción de riesgo de mortalidad:

	Abiraterona		Enzalutamida	
	TDA+AAP	TDA+Placebo	TDA+ENZ	TDA+Placebo
STAMPEDE	79.2 m	45.6 m	HR 0.60; IC95% 0.50-0.71	
	HR 0.60; IC95% 0.50-0.71			
LATITUDE	53.3 m	36.5 m	HR 0.66, IC95% 0.56-0.78	
	HR 0.66, IC95% 0.56-0.78			
ARCHES	NA		NA	NA
			HR 0.81, IC95% 0.53-1.25	
ENZAMET	NA		NA	NA
			HR 0.67. IC95% 0.52- 0.86	

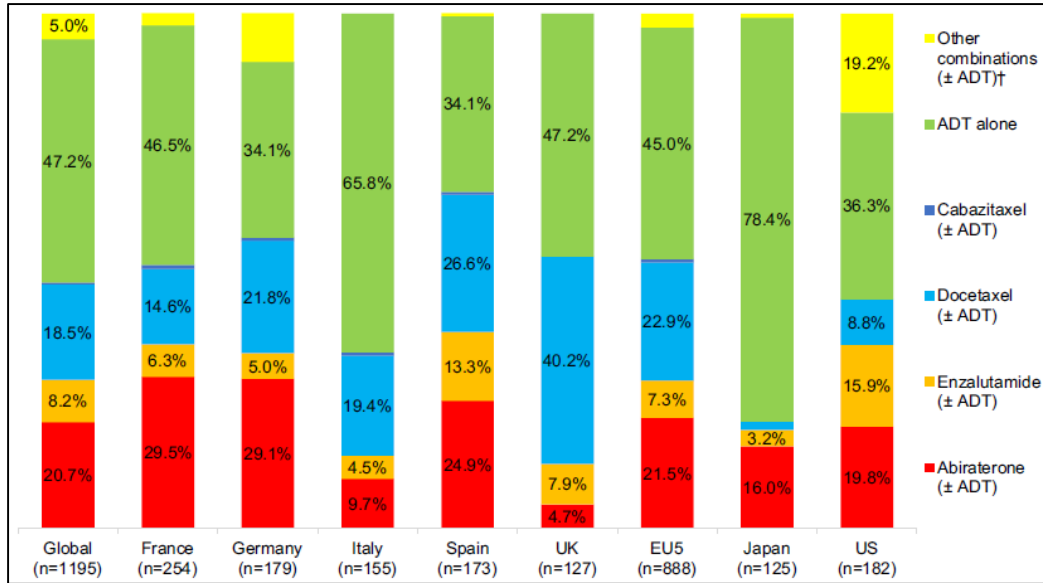
6.3 Estudios observacionales

Leith et al (2020)³⁶ realizaron un estudio transversal con el objetivo de comprender los patrones de tratamiento del CPHSm con nuevos agentes hormonales en el mundo real e identificar los factores clave asociados con el uso de los nuevos agentes o de quimioterapia (\pm TDA) frente a la TDA sola.

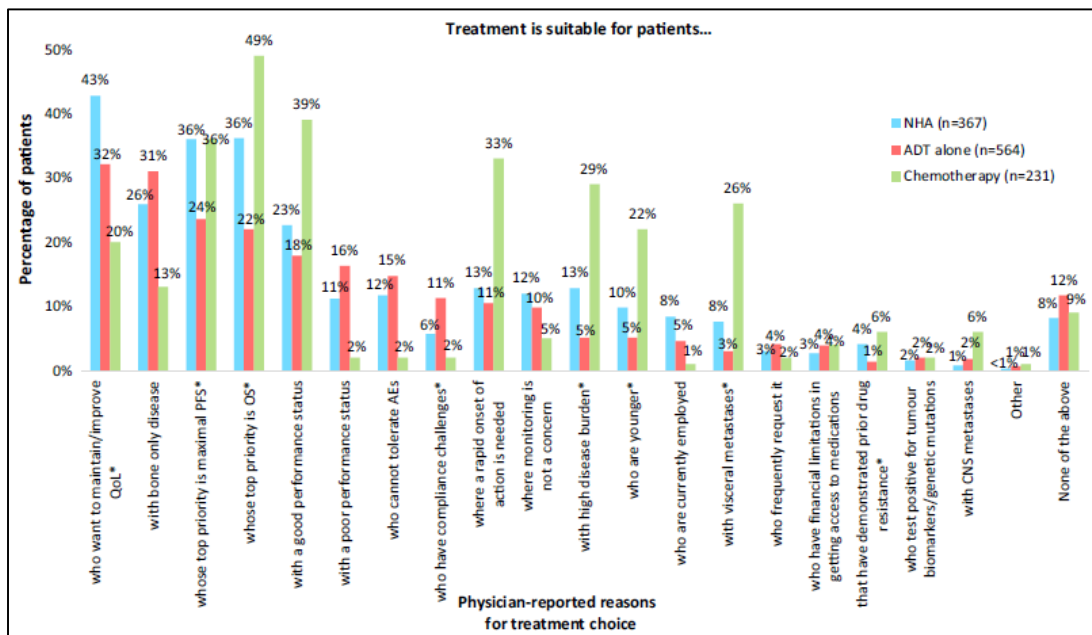
Se encuestó a 336 médicos provenientes de EEUU (n=58), 5 países europeos (EU5: Alemania [n=50], España [n=45], Francia [n=51], Italia [n=45] y Reino Unido [n=35]) y Japón (n=52). La información se recopiló de enero a agosto de 2020; para incluir los casos, los pacientes debían cumplir los siguientes criterios: diagnóstico de CPHSm; estar en tratamiento farmacológico sistémico; no haber participado nunca en un ensayo clínico; estar recibiendo cualquier línea de tratamiento (inicial o posterior). Los pacientes tratados con los nuevos agentes hormonales o QT \pm TDA, tuvieron mayor nivel de PSA que los tratados con TDA sola (25.4 \pm 77.9 ng/mL, 27.4 \pm 74.0 ng/mL vs 13.9 \pm 37.4 ng/mL; p<0.006); además, mayor proporción de pacientes que recibieron estas terapias tuvieron estatus de alto riesgo en comparación a TDA sola (42.3%, 63.1% vs 27.7%; p<0.001) y mayor volumen de enfermedad (43.1%, 65.5% vs 28.2%; p<0.001).

Respecto a la elección del tratamiento inicial para el CPHSm en el momento de la recolección de datos, de un total de 1,195 pacientes, 47.2% iniciaron con TDA sola, seguido de TDA + nuevos agentes hormonales (30.7%); entre estos, 20.7% fue con abiraterona, 8.2% con enzalutamida y 1.7% con apalutamida; y 19.3% inició con QT \pm TDA, principalmente docetaxel (18.5%). Los patrones de tratamiento por regiones se observan en el siguiente gráfico:

³⁶ Leith A, Ribbands A, Kim J, Clayton E, Gillespie-Akar L, Yang L, Ghatge SR. Impact of next-generation hormonal agents on treatment patterns among patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a real-world study from the United States, five European countries and Japan. BMC Urol. 2022 Mar 11;22(1):33. doi: 10.1186/s12894-022-00979-9.



En la exploración de los factores asociados con la elección del tratamiento, los médicos indicaron que preferían una terapia en particular al considerar los siguientes criterios:



Los autores mencionan como limitaciones:

- Se solicitó a los médicos que proporcionaran los datos de una serie consecutiva de pacientes para evitar el sesgo de selección, pero no hubo procedimientos formales de verificación de la selección de pacientes. Los pacientes que participaron en el estudio podrían no reflejar a la población general de CPHSm.
- El sesgo de recuerdo, una limitación habitual de las encuestas, puede haber afectado también a las respuestas de los médicos a los cuestionarios. Sin embargo, los datos para estos análisis se recogieron en el momento de la cita de cada paciente, se esperaba que esto redujera la probabilidad de sesgo.
- Se encuestaron países desarrollados, por lo tanto, los resultados de este estudio pueden no ser generalizables a los países en desarrollo, que pueden enfrentarse a diferentes retos en el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata.

7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1 Revisiones sistemáticas y Meta-Análisis

Chen et al (2020)³⁷ realizaron una revisión sistemática con meta-análisis en red con el propósito de comparar la eficacia y seguridad de las terapias combinadas para el tratamiento de CPSCm. Además, realizaron el análisis de superficie bajo la curva del ranking acumulado (SUCRA) para la clasificación de los tratamientos.

En relación a los resultados de seguridad se observó:

- Entre los cuatro tratamientos eficaces, docetaxel y abiraterona tuvieron el mayor riesgo de EA de grado 3 con el mismo SUCRA del 79%. Docetaxel tuvo el mayor riesgo de neutropenia febril y anemia con un SUCRA de 93 y 87%, respectivamente.
- Abiraterona tuvo el mayor riesgo de hipertensión, trastornos cardíacos y aumento de la alanina transaminasa con un SUCRA del 90, 93 y 83%, respectivamente.
- Apalutamida se asoció con el mayor riesgo de fractura con un SUCRA del 65%.
- Docetaxel, abiraterona o enzalutamida tuvo un riesgo similar de trastorno del sistema nervioso con un SUCRA de 65, 62 y 65%, respectivamente.
- Por el contrario, apalutamida tuvo el menor riesgo de EA generales, anemia e hipertensión con un SUCRA de 28, 25 y 24%, respectivamente.
- Abiraterona más ADT tuvo el menor riesgo de fractura con un SUCRA del 42%.
- Enzalutamida más ADT tuvo el menor riesgo de neutropenia febril y aumento de ALT con un SUCRA de 33 y 29%, respectivamente.
- Docetaxel tuvo el menor riesgo de trastornos cardíacos con un SUCRA del 26%.

7.2 Ensayos clínicos controlados aleatorizados

Armstrong et al. (2019)³⁸ realizaron un ensayo clínico para evaluar la seguridad y eficacia de enzalutamida más la terapia de privación de andrógenos en el tratamiento de cáncer de próstata sensible a la castración metastásico. ARCHES fue un ensayo clínico aleatorizado de fase III, doble ciego, multinacional, que enroló 1,150 participantes entre marzo del 2016 y enero del 2018, provenientes de 202 centros alrededor del mundo.

La mediana de la duración del tratamiento fue de 12.8 meses (0.2 a 26.6) en el grupo de enzalutamida más TDA y de 11.6 meses (0.2 a 24.6) en el grupo de placebo más TDA. La frecuencia de EA que llevaron a la interrupción del tratamiento fue 7.2% (n=41) en el grupo de enzalutamida vs 5.2% (n=30) en el grupo placebo; los EA serios relacionados al tratamiento fueron 3.8% vs 2.8% entre los grupos de estudio. No se produjeron EA inesperados; de los 14 EA (2.4%) que condujeron a la muerte en el grupo de enzalutamida más TDA y 10 (1.7%) en el grupo de placebo más TDA, ninguno fue evaluado por el investigador como relacionado con el tratamiento en el grupo de enzalutamida más TDA, mientras que un evento (deterioro de la salud física general) fue evaluado por el investigador como relacionado en el grupo de placebo más TDA.

Los autores enlistan los EA más frecuentes, divididos por gravedad, que compila los EA de ambos grupos del estudio:

³⁷ Chen J, Ni Y, Sun G, Liao B, Zhang X, Zhao J, et al. Comparison of Current Systemic Combination Therapies for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer and Selection of Candidates for Optimal Treatment: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2020 Sep 18;10:519388. doi: 10.3389/fonc.2020.519388

³⁸ Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019 Nov 10;37(32):2974-2986. doi: 10.1200/JCO.19.00799. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31329516; PMCID: PMC6839905.

	All Grades	Grade ≥ 3	All Grades	Grade ≥ 3
AEs	487 (85.1)	139 (24.3)	493 (85.9)	147 (25.6)
Serious AEs	104 (18.2)	84 (14.7)	112 (19.5)	90 (15.7)
Most common AEs, occurring in ≥ 5% of patients*				
Hot flash	155 (27.1)	2 (0.3)	128 (22.3)	0
Fatigue	112 (19.6)	5 (0.9)	88 (15.3)	6 (1.0)
Arthralgia	70 (12.2)	2 (0.3)	61 (10.6)	4 (0.7)
Back pain	43 (7.5)	5 (0.9)	62 (10.8)	3 (0.5)
Increased weight	35 (6.1)	2 (0.3)	44 (7.7)	1 (0.2)
Hypertension	46 (8.0)	19 (3.3)	32 (5.6)	10 (1.7)
Diarhea	34 (5.9)	0	33 (5.7)	1 (0.2)
Edema, peripheral	29 (5.1)	1 (0.2)	38 (6.6)	1 (0.2)
Nausea	37 (6.5)	1 (0.2)	29 (5.1)	0
Asthenia	31 (5.4)	6 (1.0)	28 (4.9)	3 (0.5)
Constipation	28 (4.9)	0	31 (5.4)	0
Musculoskeletal pain	36 (6.3)	1 (0.2)	23 (4.0)	1 (0.2)
Dizziness	29 (5.1)	0	20 (3.5)	0

Davis et al. (2019)³⁹ realizaron un ensayo clínico aleatorizado de fase 3, de etiqueta abierta, multicéntrico, con el objetivo de determinar los efectos de adicionar enzalutamida al tratamiento de primera línea que incluía la supresión de testosterona con o sin docetaxel temprana. Se enrolaron 1,125 participantes, se asignaron 563 al grupo de enzalutamida y 562 al grupo de tratamiento estándar con antiandrógenos de primera generación, la edad promedio fue 68.8 años, el 52% tenía enfermedad de gran volumen; se planificó el tratamiento temprano con docetaxel en el 45% de los participantes, 65% del grupo de enzalutamida y 76% del grupo de tratamiento estándar recibieron los 6 ciclos.

Respecto a los resultados de seguridad, se observó que durante los primeros 6 meses hubo más pacientes en el grupo de enzalutamida que informaron EA de grado 1 a 3 en comparación al grupo de tratamiento estándar. Las convulsiones ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de enzalutamida (7 vs 0). Seis pacientes suspendieron enzalutamida debido a convulsiones; 1 discontinuó debido a la progresión clínica antes del evento convulsivo. La fatiga de cualquier grado fue más frecuente con enzalutamida que con el tratamiento estándar (465 vs 363). Se informó fatiga de grado 2 en el 25% del grupo de enzalutamida y en 14% del grupo de tratamiento estándar. Se informaron 385 EA graves en 235 pacientes del grupo de enzalutamida y 297 EA graves en 189 pacientes del grupo de tratamiento estándar (0.34 vs 0.33 EA serios/persona-año). El mayor número de EA graves asociados con enzalutamida fue proporcional a la duración del tratamiento.

Adverse Event	Enzalutamide (N= 563)	Standard Care (N= 558)
Any adverse event— no. of patients (%) *		
Grade 1	40 (7)	77 (14)
Grade 2	202 (36)	230 (41)
Grade 3	277 (49)	194 (35)
Grade 4	38 (7)	40 (7)
Grade 5	6 (1)	7 (1)

³⁹ Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Jul 11;381(2):121-131. doi: 10.1056/NEJMoa1903835.

Serious adverse event		
No. of patients (%)	235 (42)	189 (34)
No. of events	385	297
Rate during treatment exposure (95% CI) — no./yr [†]	0.34 (0.29–0.40)	0.33 (0.28–0.39)
Adverse event leading to treatment discontinuation at any time — no. of patients	33	14
Grade 3 to 5 adverse event — no. of patients (%) ‡:		
Febrile neutropenia	37 (7)	32 (6)
Hypertension	43 (8)	25 (4)
Neutrophil count decreased	31 (6)	16 (3)
Fatigue	31 (6)	4 (1)
Syncope	20 (4)	6 (1)
Surgical or medical procedure	13 (2)	10 (2)
Anemia	4 (1)	5 (1)
Fall	6 (1)	2 (<1)
Thromboembolic event	4 (1)	4 (1)
Acute coronary syndrome	3 (1)	4 (1)
Myocardial infarction	5 (1)	2 (<1)
Chest pain from cardiac cause	3 (1)	2 (<1)
Stroke	1 (<1)	2 (<1)
Seizure§	2 (<1)	0
Delirium	0	1 (<1)

7.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)⁴⁰

El CENAFyT al 02 de febrero de 2022, tiene registrado 02 reportes de reacciones adversas asociadas al principio activo enzalutamida, un paciente mayor de 75 años y el otro paciente de 18 a 44 años. Ambos reportes fueron registrados el año 2018.

Las reacciones adversas reportadas fueron: fatiga (01), alucinaciones (01), función hepática anormal (01) y mialgia (01). Respecto a la gravedad, uno de los casos reportados fue catalogado como desconocido, mientras que el otro no fue serio.

7.4 VigiAccess⁴¹

En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 2012 hasta el 2022 se recuperaron un total de 45,006 registros que reportaron 97,550 tipos de sospechas de reacciones adversas al medicamento enzalutamida, divididos de la siguiente forma:

Nº	WHO-ART TERMINOLOGY	TOTAL
1	General disorders and administration site conditions	23,892
2	Nervous system disorders	9,484
3	Gastrointestinal disorders	9,227
4	Injury, poisoning and procedural complications	7,331
5	Investigations	7,054
6	Musculoskeletal and connective tissue disorders	6,084
7	Neoplasms benign, malignant and unspecified	5,501
8	Psychiatric disorders	3,730

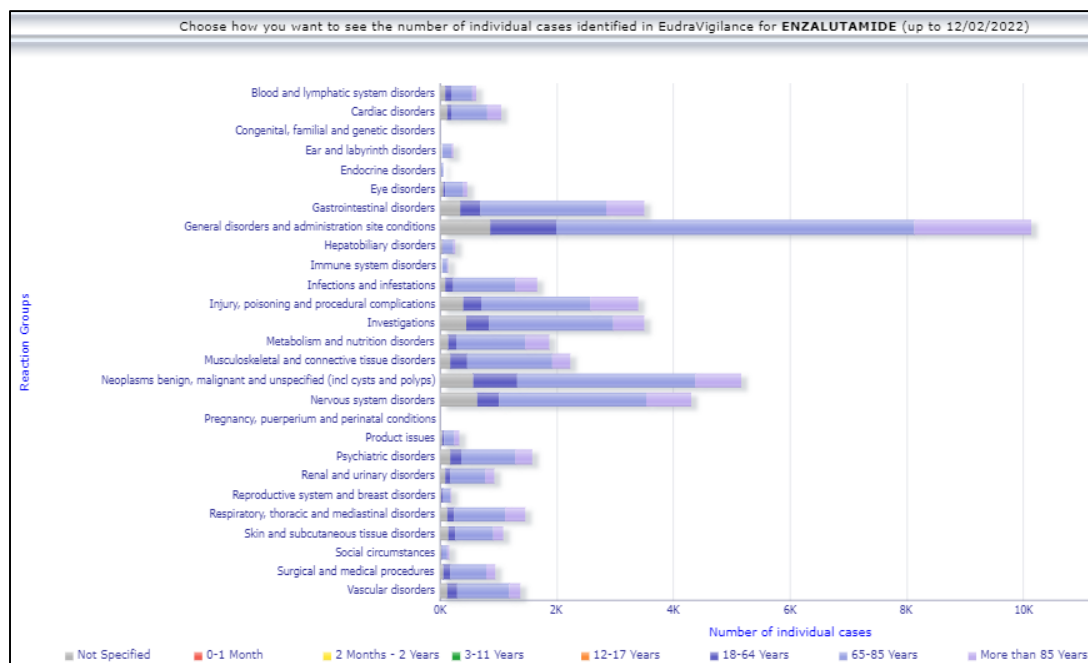
⁴⁰ MINSA. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. [Internet] [actualizado 02 Feb 22, consultado 16 Feb 22]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

⁴¹ WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [consultado 17 Ene 22]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

9	Metabolism and nutrition disorders	3,705
10	Vascular disorders	3,699
11	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2,995
12	Infections and infestations	2,830
13	Skin and subcutaneous tissue disorders	2,729
14	Renal and urinary disorders	1,745
15	Cardiac disorders	1,483
16	Eye disorders	1,127
17	Product issues	1,117
18	Surgical and medical procedures	1,059
19	Blood and lymphatic system disorders	799
20	Ear and labyrinth disorders	574
21	Reproductive system and breast disorders	470
22	Hepatobiliary disorders	312
23	Social circumstances	268
24	Immune system disorders	254
25	Endocrine disorders	63
26	Congenital, familial and genetic disorders	17
27	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	1

7.5 Eudrovigilancia⁴²

En la base de datos Eudrovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que hasta el 12 de febrero de 2022 se reportaron 20,371 casos de sospecha de reacciones adversas asociadas a enzalutamida, divididos de la siguiente forma:



⁴² EMA. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. EudraVigilance. [Internet] [actualizado 12 Feb 22, consultado 16 Feb 22]. Disponibles en: <https://www.adrreports.eu/es/index.html>

8. DATOS DE CONSUMO

En la base de datos de disponibilidad de productos farmacéuticos del SISMED, no se encuentra registro de Enzalutamida 40 mg Cápsula en ningún establecimiento de salud del MINSA⁴³; asimismo, no se registra consumo del medicamento en EsSalud⁴⁴.

9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Para el análisis se consideró los precios reportados por los establecimientos farmacéuticos a través del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.

Reporte de Precio de Medicamento⁴⁵

Provincia	Producto	Establecimiento	Precio
LIMA	XTANDI 40 mg Cápsula Blanda x 120 unid.	PRIVADO	11,352.00
LIMA	ABIRATERONA 250 mg Tableta	PUBLICO	4.96

No se encontraron registros de precios de los otros productos comerciales (XALUT 40mg, Taiwan; ENZACORD 40 mg, India), ni registros de importaciones.

Costo tratamiento por paciente al año

Medicamento	Dosis	Costo unitario S/.	Cantidad por mes	Costo tratamiento/mes/paciente S/.	Costo tratamiento/año/paciente S/.
ENZALUTAMIDA 40 mg Cápsula	160 mg/día	94.60	120	11,352.00	136,224.00
ABIRATERONA 250 mg Tableta	1000 mg/día	4.96	120	595.20	7,142.40

10. RESUMEN

- El cáncer de próstata es una de las principales causas de muerte en varones a nivel mundial. El comportamiento clínico del cáncer de próstata varía desde la detección de un tumor asintomático, microscópico y bien diferenciado hasta el cáncer agresivo de alto grado, clínicamente sintomático que causa metástasis, morbilidad y muerte. En el momento del diagnóstico, el 78% de los pacientes tienen cáncer localizado, la afectación de los ganglios linfáticos regionales está presente en el 12% y el 6% tiene metástasis a distancia. En la mayoría de los casos, el cáncer de próstata que no ha sido tratado previamente con terapia sistémica depende de los andrógenos para su crecimiento continuo. La producción de andrógenos ocurre principalmente en los testículos, que representan del 90 al 95% de la testosterona circulante total; la producción testicular de andrógenos está regulada por el eje hipotalámico-pituitario. Estas observaciones brindan la justificación para la terapia de deprivación de andrógenos (TDA), que es un componente clave de la terapia inicial, ya sea sola o en combinación con quimioterapia.

⁴³ MINSA. Gestión de la Información del Sistema Integrado de Suministro Público de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos Y Productos Sanitarios – SISMED. DIGEMID. [Internet] [consultado 16 Feb 22]. Disponible en: https://apps.salud.minsa.gob.pe/portal_sismed/

⁴⁴ EsSalud. Datos de consumo. Información solicitada a representante de EsSalud.

⁴⁵ MINSA. DIGEMID. Sistema Nacional de Información de Precios de Productos Farmacéuticos - SNIPPF. [Internet] [consultado 16 Feb 22]. Disponible en <http://opm.digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>

En el Perú, en el año 2020, el cáncer de próstata fue la primera causa de cáncer con una tasa de incidencia de 44.3 casos/100 mil habitantes, una prevalencia de 30,360 casos en los últimos 5 años, y se constituyó en la tercera causa de muerte por cáncer con una tasa de mortalidad de 11.4 defunciones/100 mil habitantes.

- Enzalutamida inhibe de manera competitiva la unión del andrógeno a los receptores androgénicos y, en consecuencia, inhibe la translocación nuclear de los receptores activados e inhibe la asociación del receptor androgénico activado con el ADN, incluso en situación de sobreexpresión del receptor androgénico y de células de cáncer de próstata resistentes a los antiandrogénicos. Después de la administración oral, el T_{máx} es entre 1 y 2 horas, la B_d es al menos 84%, los alimentos carecen de efecto clínicamente significativo sobre la absorción. El V_d tras una dosis oral única es de 110 L, la UP es de 97-98%. Se metaboliza por el CYP2C8 y, en menor grado, por el CYP3A4/5, tiene dos metabolitos principales: N-desmetil enzalutamida (activo) y un derivado del ácido carboxílico (inactivo). Se elimina principalmente por la orina (71%) a una tasa de 0.52 L/h.
- Enzalutamida se encuentra aprobada en la FDA y EMA para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas en combinación con la terapia de privación de andrógenos.
- Enzalutamida se encuentra incluida en la lista complementaria de Hormonas y antihormonas (grupo 8.2.4) de la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS. Se incluye como alternativa de abiraterona, que está restringida para cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm).
- En los sumarios y guías de práctica clínica se recomienda el uso de terapia de privación de andrógenos (TDA) como tratamiento inicial del CPRCm, a esta se puede adicionar docetaxel o abiraterona o antiandrogénicos de segunda generación (apalutamida o enzalutamida), la elección de la estrategia dependerá de la condición clínica y preferencias del paciente.
- En la evaluación de ETS de NICE, el comité evaluador concluye que enzalutamida es una opción eficaz en el tratamiento de CPRCm, y sería una medida costo-efectiva si la empresa provee el medicamento conforme a un acuerdo comercial. Además, resaltan que antes de utilizar enzalutamida, primero debe indicarse docetaxel para brindar más oportunidades de tratamiento en caso de recaída al tratamiento hormonal.
- Se encontraron tres meta-análisis, uno de ellos publicado el 2021 por **Wenzel y col.** Este MA comparó los resultados de SG de las diversas opciones de tratamiento del CPSCm, seleccionaron 07 ECA con un total de 6,639 participantes; en el análisis por subgrupos de acuerdo al volumen de la enfermedad, se observó que en enfermedad de alto volumen, los resultados favorables de SG fueron significativos con abiraterona (HR 0.59, IC95% 0.50-0.69), apalutamida (HR 0.68, IC95% 0.50-0.93) y docetaxel (HR 0.73, IC95% 0.62-0.85). En relación a la enfermedad de bajo volumen, las únicas intervenciones que tuvieron efecto concluyente en la SG fueron enzalutamida (HR 0.43, IC95% 0.26-0.72) y abiraterona (HR 0.61, IC95% 0.47-0.79), el ranking de probabilidad del máximo beneficio indicó el primer puesto para enzalutamida (p score 0.93) seguido de abiraterona (p score 0.68), no se incluyó el ensayo ARCHES por no reportar resultados de SG. Otro MA (**Wang, 2020**) incluyó 10 ECA con un total de 1,1194 participantes, se comparó los resultados de SG y calidad de vida; los resultados del ranking indicaron una alta probabilidad de que TDA+ENZ fue superior (78.58%) a los otros regímenes en prolongar la SG, así mismo, TDA+ENZ fue el tratamiento con mayor probabilidad (68.28%) de aumentar el tiempo de aparición de síntomas esqueléticos, mientras que TDA+AAP tuvo

mayor probabilidad (79.9%) de prolongar el tiempo de progresión del dolor; se identificó que TDA+ENZ fue el tratamiento óptimo en la mayoría de los casos, sin embargo, el ECA que aporta el dato de SG de enzalutamida (ENZAMET), presenta alto riesgo de sesgo de cegamiento y determinación de desenlaces. En el tercer MA (**Chen, 2020**) se incluyó 10 ECAs, se observó que abiraterona redujo el riesgo de mortalidad en 38%, enzalutamida y apalutamida presentaron una eficacia similar (35%); sin embargo, la heterogeneidad entre los ECAs de enzalutamida ascendió a 55%, con un estudio que no presentó diferencia estadística, además, la amplitud del IC95% del análisis combinado presentó el límite superior muy cercano al valor nulo (0.98). En las comparaciones indirectas se observa que ninguno de los tres tratamientos fue superior que otro en relación a la SG. La evaluación del ranking mostró que abiraterona, enzalutamida o apalutamida parecieron ser los tres tratamientos más eficaces con una posibilidad del 21, 32 y 37% de ocupar el primer lugar, respectivamente, y un SUCRA del 80, 79 y 79%, respectivamente, en términos de SG. Respecto a la seguridad, docetaxel y abiraterona tuvieron el mayor riesgo de EA de grado 3 con el mismo SUCRA del 79%, abiraterona tuvo el mayor riesgo de hipertensión, trastornos cardíacos y aumento de la alanina transaminasa con un SUCRA del 90, 93 y 83%; docetaxel, abiraterona o enzalutamida tuvo un riesgo similar de trastorno del sistema nervioso con un SUCRA de 65, 62 y 65%.

- El ensayo clínico ARCHES (**Armstrong, 2019**) evaluó la seguridad y eficacia de enzalutamida más la TDA en el tratamiento de CPSCm en comparación a la TDA sola. Se incluyeron 1,150 participantes, la mediana del tiempo de seguimiento fue 14.4 meses; 23.5% del grupo enzalutamida y 42.0% del grupo placebo descontinuaron el tratamiento, la principal causa fue la progresión de la enfermedad. Enzalutamida redujo el riesgo de progresión radiográfica en 61% en comparación con placebo (HR 0.39, IC95% 0.30-0.50). Así mismo, se evidenció reducción en el tiempo de progresión de PSA (HR 0.19, IC95% 0.13-0.26) y el tiempo de inicio de otra terapia antineoplásica (HR 0.28, IC95% 0.20-0.40). Sin embargo, no hubo resultados concluyentes en el tiempo de deterioro por síntomas urinarios (HR 0.88, IC95% 0.72-1.08), ni sobrevida global (HR 0.81, IC95% 0.53-1.25); los datos de SG fueron inmaduros. En un análisis posterior (**Armstrong, 2020**) se analizó el beneficio de la SLPr en los subgrupos clasificados por el tipo de metástasis, se observó que se perdió el beneficio en los pacientes con metástasis solo en nódulos linfáticos (HR 0.43; IC95% 0.16-1.20) y con metástasis visceral más metástasis de hueso o nódulos linfáticos (HR 0.94, IC95% 0.51-1.73). El análisis de la calidad de vida de ARCHES (**Stenzl, 2020**) evidenció que los datos sugieren que agregar enzalutamida a la TDA no empeora la CVRS y tiene un efecto beneficioso sobre EQ-5D-5L, pero ningún beneficio estadísticamente significativo para el deterioro del dolor, comparado con placebo. La frecuencia de EA que llevaron a la interrupción del tratamiento fue 7.2% (n=41) en el grupo de enzalutamida vs 5.2% (n=30) en el grupo placebo; los EA serios relacionados al tratamiento fueron 3.8% vs 2.8% entre los grupos.
- El ensayo clínico ENZAMET (**Davis, 2019**) de fase 3, etiqueta abierta, multicéntrico, fue diseñado para evaluar el efecto de enzalutamida en comparación al tratamiento estándar con antiandrógenos no esteroideos en pacientes con tratamiento supresor de testosterona. El primer análisis interino incluyó 245 muertes después de una mediana de tiempo de seguimiento de 34 meses. Hubo 102 muertes en el grupo de enzalutamida y 143 muertes en el grupo de tratamiento estándar (HR 0.67, IC95% 0.52- 0.86; p=0.002). La mediana de SG no fue estimable en ninguno de los grupos del ensayo. En el análisis por subgrupos se observa que el aparente beneficio en SG, pierde significancia estadística con ciertas características de los pacientes: gran volumen de la enfermedad (HR 0.80; IC95% 0.59-1.07), tratamiento temprano de docetaxel (0.90; 0.62-1.31), metástasis visceral (1.05; 0.54-2.02), y edad menor de 70 años (0.81; 0.56-1.15). Respecto a los resultados de seguridad, se observó que durante los primeros 6 meses hubo más pacientes en el grupo de enzalutamida que informaron EA de grado 1 a 3 en

comparación al grupo de tratamiento estándar. Las convulsiones ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de enzalutamida (7 vs 0). Seis pacientes suspendieron enzalutamida debido a convulsiones; 1 discontinuó debido a la progresión clínica antes del evento convulsivo. Se informaron 385 EA graves en 235 pacientes del grupo de enzalutamida y 297 EA graves en 189 pacientes del grupo de tratamiento estándar (0.34 vs 0.33 EA serios/persona-año).

- Considerando la evidencia encontrada en los sumarios, guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnología sanitaria y revisiones sistemáticas, el Equipo Técnico recomendó evaluar los ensayos clínicos de abiraterona en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata sensible a la castración no metastásico. En el informe se presenta los resultados de los ensayos clínicos pivotaes LATITUDE y STAMPEDE y la comparación con los resultados de enzalutamida respecto a la SG.
- Las reacciones adversas reportadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia fueron fatiga (01), alucinaciones (01), función hepática anormal (01) y mialgia (01); reportes emitidos el 2018. En la base de datos VigiAccess indica que desde 2012 hasta el 2022 se recuperaron un total de 45,006 registros que reportaron 97,550 tipos de sospechas de reacciones adversas al medicamento enzalutamida, siendo las más frecuentes: Desordenes generales y condiciones en el lugar de administración (n=23,892), desordenes del sistema nervioso (n=9,484) y desordenes gastrointestinales (n=9,227).
- No se encuentra registro de disponibilidad de Enzalutamida 40 mg Cápsula en ningún establecimiento de salud del MINSa, ni de Essalud.
- El costo del tratamiento con Enzalutamida 40 mg para un paciente al año asciende a S/. 136,224.00 soles, considerando el precio de venta de establecimientos farmacéuticos privados. No hay evidencia de costos de los productos genéricos. El costo del tratamiento con Abiraterona 250 mg asciende a S/ 7,142.40 soles al año.

11. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Enzalutamida 40 mg Cápsula para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata sensible a la castración metastásico, el Equipo Técnico acuerda **NO INCLUIR** el medicamento en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

Adicionalmente, en base a la evidencia científica, abiraterona es un tratamiento para pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico hormono sensible; posterior a la evaluación comparativa de la eficacia y costo de abiraterona y enzalutamida, el Equipo Técnico acuerda **INCLUIR** Abiraterona 250 mg Tableta en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

**ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información.**

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	Árbol de búsqueda Resultados (metastatic hormone sensitive prostate cancer) AND enzalutamide AND (leuprolide OR leuprorelin OR triptorelin OR TDA) AND (overall survival OR radiological progression free survival OR quality of life OR adverse event) Fecha de búsqueda: Sin restricciones Resultados: 3 (ninguna responde la pregunta clínica)	3 RS Wenzel, 2021 Wang, 2020 Chen, 2020
	(metastatic hormone sensitive prostate cancer) AND enzalutamide AND (overall survival OR radiological progression free survival OR quality of life OR adverse event) Fecha de búsqueda: Sin restricciones Resultados: 119	4 ECA Armstrong, 2021 Stenzl, 2020 Armstrong, 2019 Davis, 2019
	<i>Meta-Analysis, Systematic Review: 7 Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial.: 11 Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study: 17</i>	1 OBS Leith, 2022
	(metastatic hormone sensitive prostate cancer) AND enzalutamide AND abiraterone AND (real world OR observational) Fecha de búsqueda: Sin restricciones Resultados: 04	
COCHRANE LIBRARY	Enzalutamide Fecha de búsqueda: Sin restricciones Cochrane Review: 01 (no responde la pregunta clínica)	No responde la pregunta clínica
TRIPDATABASE	(metastatic hormone sensitive prostate cancer) AND enzalutamide Resultados: 227 Revisiones sistemáticas: 4 Guías de práctica clínica: 30	02 GPC UE, 2021 Canada, 2019
DYNAMED	“prostate cancer” Resultados: 12 sumarios	01
UPTODATE	“prostate cancer”	01
BEST PRACTICE	“prostate cancer”	01
INAHTA	“enzalutamide” Resultados: 15	No responde la pregunta clínica
REDE TSA	“enzalutamide” Resultados: 11	No responde a la pregunta clínica
NICE	“enzalutamide” Resultados: 26	01 ETS (2021)
NCCN	“prostate cancer”	01 GPC (2021)