

Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

*Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

Ciudad de Lima / Perú / diciembre de 2018

*Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 15-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Dr. Hans Vásquez Soplopucó
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. María Luz Miraval Toledo
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD
PÚBLICA**

*Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.

**Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018**

	FORMULARIO INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	FOR-CNSP- 326 Edición N° 02
---	--	---

Autores

Adolfo Aramburú La Torre¹

Revisor

Romina Tejada Caminiti¹

Patricia Caballero Ñopo¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Elaborado por Adolfo Aramburú La Torre. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2018. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 15-2018.

Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN	11
II. OBJETIVO	14
III. METODOLOGÍA	14
IV. RESULTADOS	16
V. CONCLUSIONES	25
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES	26
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	26
VIII. FINANCIAMIENTO	26
IX. REFERENCIAS	26

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.
- En Perú, el cáncer de próstata es el tipo de cáncer con mayor incidencia y mortalidad en hombres. En estadios avanzados de la enfermedad, el tratamiento se basa en el bloqueo androgénico completo. Sin embargo, después de dos a tres años el cáncer progresa a un estadio denominado resistente a la castración (mCPRC). Los tratamientos aprobados para pacientes con mCPRC que no son candidatos a quimioterapia (pre-Qx) o han progresado a quimioterapia con docetaxel (post-Qx), y cuentan con registro sanitario vigente en Perú, son acetato de abiraterona (AA) y enzalutamida (ENZ).
- El AA inhibe selectivamente la enzima CYP17, suprimiendo la síntesis de andrógenos. La dosis recomendada es 1 000 mg vía oral una vez al día, en combinación con prednisona (PRE). Su uso puede producir hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos por aumento del nivel de mineralocorticoides. En Perú, cuenta con once registros sanitarios vigentes.
- El objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria (ETS) rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre el uso de AA para el tratamiento de mCPRC.
- Se identificó una revisión sistemática, dos ensayos clínicos (ECAs), siete ETS, dos guías de práctica clínica (GPC) y una evaluación económica.
- El tratamiento con AA+PRE en pre-Qx o post-Qx, aumentó en aproximadamente cuatro meses la supervivencia, retrasó la progresión de la enfermedad, el deterioro de la calidad de vida y la progresión del dolor, en comparación con placebo+PRE. En pre-Qx, se observó un incremento del riesgo de eventos adversos graves, mientras que en post-Qx se presentó mayor riesgo de eventos adversos asociados con niveles elevados de mineralocorticoides. El uso de ENZ se asoció con una eficacia similar a AA+PRE, pero produjo un menor riesgo de progresión de la enfermedad.
- Las ETS incluidas muestran decisiones discordantes respecto a la cobertura de AA. Un análisis de impacto presupuestal realizado en Perú recomienda evaluar la inclusión del medicamento dependiendo de la aprobación de un requerimiento presupuestal adicional.
- Ambas GPC incluidas recomiendan el uso de AA+PRE en mCPRC, sin preferencia sobre otros medicamentos, incluido ENZ.
- La RS fue considerada como nivel de confianza críticamente bajo. Los ECA presentaron bajo riesgo de sesgo en la mayoría de dimensiones evaluadas. Las GPC obtuvieron una valoración global de calidad del 79,5% y 75,5%.

***Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018***

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.

a. Cuadro clínico

En Perú, el cáncer de próstata es el tipo de cáncer con mayor incidencia (30,4 por cada 100 000 habitantes) y mortalidad (14,9 por cada 100 000 habitantes) en la población masculina. En estadios avanzados de la enfermedad, el tratamiento se basa en el bloqueo androgénico completo, lo cual produce la disminución de la concentración del antígeno prostático (PSA), el alivio de los síntomas y la regresión tumoral en la mayoría de pacientes. Sin embargo, después de dos a tres años, el cáncer progresa a pesar de la terapia de supresión hormonal continua. Este tipo de cáncer se conoce como cáncer de próstata resistente a la castración (mCPRC). El mCPRC es incurable, con un pronóstico de supervivencia pobre, de entre 16 a 18 meses, siendo los objetivos principales de la terapia prolongar la supervivencia, aliviar los síntomas, mejorar y mantener la calidad de vida, y prevenir complicaciones. La *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos ha aprobado cinco medicamentos para mCPRC: acetato de abiraterona (AA), enzalutamida (ENZ), cabazitaxel, sipuleucel-T y dicloruro de radio-223 para metástasis ósea. En Perú, solo AA y ENZ cuentan registro sanitario vigente.

b. Descripción de la tecnología

El AA es un inhibidor selectivo de la enzima CYP17 que produce la inhibición de la síntesis de andrógenos. La dosis recomendada es 1 000 mg por vía oral una vez al día, en combinación con prednisona (PRE) o prednisolona. No se requiere ajuste de dosis en población geriátrica, con insuficiencia renal o insuficiencia hepática inicial leve. El medicamento puede causar hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos como consecuencia de un aumento en los niveles de mineralocorticoides, y se han reportado eventos adversos (EA) serios, como el desarrollo de insuficiencia corticosuprarrenal y hepatotoxicidad.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de AA para el tratamiento de mCPRC.

	FORMULARIO INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	FOR-CNSP- 326 Edición N° 02
---	--	---

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Los componentes de la pregunta PICO fueron **P:** pacientes con mCPRC; **I:** AA+PRE; **C:** placebo (PL) + PRE, ENZ; **O:** sobrevida global, sobrevida libre de progresión, retraso en inicio de quimioterapia, calidad de vida y eventos adversos (EA). Se priorizó la identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), revisiones sistemáticas (RS) de ECAs, con o sin meta-análisis (MA), guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y evaluaciones económicas (EE) de América Latina. La calidad de la evidencia se valoró usando AMSTAR 2 para RS, la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para ECAs, y AGREE II para GPC.

RESULTADOS

Se identificó una RS, dos ECAs informados en catorce publicaciones, siete ETS, dos GPC y una EE que respondieron a la pregunta PICO de interés.

- En pacientes sin quimioterapia previa (pre-Qx), AA+PRE comparado con PL+PRE, incrementó $\approx 4,4$ meses la supervivencia, retrasó la progresión de la enfermedad en $\approx 8,3$ meses, retrasó el inicio de quimioterapia en $\approx 9,7$ meses, disminuyó el deterioro en la calidad de vida y la intensidad promedio de dolor y del dolor que interfiere con las actividades cotidianas.
- En pacientes con quimioterapia previa (post-Qx), AA+PRE comparado con PL+PRE, incrementó la supervivencia en $\approx 4,6$ meses, retrasó la progresión de la enfermedad en ≈ 2 meses, disminuyó el deterioro en la calidad de vida, el riesgo de progresión del dolor y fatiga.
- AA+PRE produjo EA en casi todos los pacientes, siendo la mayoría leves o moderados. En pre-Qx, se observó un incremento del riesgo de EA graves, mientras que en post-Qx se presentó mayor riesgo de EA asociados con niveles elevados de mineralocorticoides.
- No se registraron diferencias significativas entre AA+PRE y ENZ en la sobrevida global en pre-Qx o post-Qx. El riesgo de progresión de la enfermedad en pre-Qx y post-Qx fue significativamente más bajo en ENZ. Adicionalmente, no se registraron diferencias significativas en el tiempo de inicio de quimioterapia y deterioro de la calidad de vida en pre-Qx, ni en la progresión del dolor en post-Qx.
- Las ETS muestran diferentes decisiones sobre la cobertura de AA. En Perú, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) recomienda el uso del medicamento en pre-Qx y post-Qx, recomendando también realizar una evaluación costo-efectividad. Por otro lado, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) recomienda no incluir este medicamento en la cobertura nacional. El *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) del Reino Unido, recomienda

*Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

la cobertura de AA en pre-Qx y post-Qx, condicionado a un descuento acordado con el fabricante. Finalmente, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, de Argentina, reporta que en mCPRC con progresión luego de recibir docetaxel, el uso de cabazitaxel, ENZ y AA aumentan el tiempo de sobrevida de 3 a 5 meses, sin emitir una recomendación.

- La GPC de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO/CCO) reconoce a AA como terapia con beneficios demostrados sobre la calidad de vida y supervivencia, al igual que ENZ. La GPC de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) recomienda indistintamente el uso de AA o ENZ en pre-Qx y post-Qx.
- Un análisis de impacto presupuestal desarrollado por el fondo Intangible Solidario en Salud (FISSAL) recomienda evaluar la inclusión del medicamento dependiendo de la aprobación de un requerimiento presupuestal adicional.
- La RS incluida fue considerada como nivel de confianza críticamente bajo. Los ECA incluidos presentaron bajo riesgo de sesgo en la mayoría de dimensiones evaluadas. Las GPC desarrolladas por ASCO/CCO y ESMO obtuvieron una valoración global de calidad del 79,5% y 75,5%, respectivamente.

CONCLUSIONES

- El tratamiento con AA+PRE en pre-Qx y post-Qx mostró ser más eficaz que PL+PRE, aumentando ≈ 4 meses la sobrevida y retrasando la progresión de la enfermedad, el deterioro de la calidad de vida y la progresión del dolor. En pre-Qx, se observó un incremento del riesgo de EA graves, mientras que en post-Qx se presentó mayor riesgo de EA asociados con niveles elevados de mineralocorticoides. ENZ se asoció con una eficacia similar a AA+PRE, pero produjo un menor riesgo de progresión de la enfermedad.
- Las ETS incluidas muestran decisiones discordantes respecto a la cobertura de AA, mientras que un análisis de impacto presupuestal realizado en Perú recomienda evaluar la inclusión del medicamento dependiendo de la aprobación de un requerimiento presupuestal adicional.
- Ambas GPC incluidas recomiendan el uso de AA+PRE en mCPRC, sin preferencia sobre otros medicamentos, incluido enzalutamida.
- La RS fue considerada como nivel de confianza críticamente bajo. Los ECA presentaron bajo riesgo de sesgo. Las GPC obtuvieron una valoración global de calidad del 79,5% y 75,5%.

PALABRAS CLAVE: Acetato de Abiraterona, neoplasias de la próstata, evaluación de la tecnología biomédica.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de las instituciones solicitantes se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

1.1 Cuadro clínico

El cáncer de próstata constituye uno de los cinco tipos de cáncer con mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial (1). Se estima que cada año se diagnostican 1,6 millones de casos nuevos, con una mortalidad de 366 000 personas y una carga de enfermedad de alrededor de 6,3 millones de años de vida ajustados por discapacidad (2). En Perú, el cáncer de próstata presenta una tasa de incidencia estandarizada por edad de 30,4 por cada 100 000 habitantes, siendo el cáncer con mayor incidencia en hombres y el segundo con mayor incidencia en la población general, después del cáncer de cuello uterino. Asimismo, la tasa de mortalidad estandarizada por edad asciende a 14,9 por cada 100 000 habitantes, siendo el cáncer con mayor mortalidad en la población masculina (3).

El tamiz de antígeno prostático específico (PSA) en la población ha modificado los patrones globales de incidencia de cáncer de próstata y el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, con una mayor proporción de hombres diagnosticados en estadios iniciales (4). Sin embargo, en Perú, la detección temprana del cáncer de próstata aún es muy baja, y la mayoría de pacientes son diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad (5), lo cual se asocia con un peor pronóstico (6).

En pacientes con cáncer de próstata en estadios iniciales y esperanza de vida mayor a diez años, se recomienda realizar seguimiento activo, utilizando prostatectomía radical o quimioterapia en caso de progresión o riesgo de progresión del cáncer durante el periodo de seguimiento (7). En estadios avanzados, el bloqueo androgénico completo utilizando un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante y un anti-andrógeno produce la disminución de la concentración del PSA, el alivio de los síntomas y la regresión tumoral en la mayoría de pacientes (8). Sin embargo, después

*Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

de un tiempo promedio de dos a tres años, el cáncer progresa a pesar de la terapia de supresión hormonal continua. Este tipo de cáncer se conoce como cáncer de próstata resistente a la castración (mCPRC) (9).

El mCPRC se define como la progresión bioquímica (tres elevaciones consecutivas de PSA en intervalos de una semana, con dos mediciones con incremento mayor al 50% sobre el nivel de PSA >2 ng/ml) o radiológica (dos o más lesiones óseas nuevas o agrandamiento de una lesión de partes blandas), en presencia de testosterona sérica <50 ng/dl o 1,7 nmol/l (10).

La primera terapia aprobada para mCPRC fue mitoxantrona en 1996, la cual mostró beneficios paliativos, pero sin producir mejoría significativa en las tasas de supervivencia (11,12). Posteriormente, en el año 2004, se aprobó el uso de docetaxel más prednisona (PRE), obteniéndose un incremento promedio de dos a tres meses en la supervivencia global, pero sin evitar la progresión de la enfermedad que ocurre inevitablemente en todos los pacientes durante o posterior a esta terapia (11). En la actualidad, se han aprobado cinco nuevos tratamientos, basados en diferentes modalidades terapéuticas, que han mostrado impacto significativo en la supervivencia de pacientes con mCPRC: el inhibidor de la síntesis de andrógenos acetato de abiraterona (AA), el inhibidor del receptor androgénico enzalutamida (ENZ), el agente quimioterapéutico cabazitaxel, el tratamiento inmunológico con sipuleucel-T y el radionúclido dicloruro de radio-223 para metástasis ósea (10).

A pesar de los avances en el desarrollo de nuevos medicamentos y el mayor entendimiento de los mecanismos que subyacen a la patogénesis de la resistencia a la castración, el mCPRC permanece siendo incurable (9,11), con un pronóstico de supervivencia pobre, de entre 16 a 18 meses (9), siendo los objetivos principales de la terapia prolongar la supervivencia, aliviar los síntomas, mejorar y mantener la calidad de vida y prevenir complicaciones (10).

1.2 Descripción de la tecnología

El AA es un inhibidor de la síntesis de andrógenos, cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima CYP17, la cual cataliza dos reacciones secuenciales: la conversión de pregnenolona y progesterona a sus derivados 17 α -hidroxi; y la formación de dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, precursores de la testosterona (13,14).

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Su forma de presentación son comprimidos de 125, 250 y 500 mg. La dosis recomendada es de 1 000 mg administrados por vía oral una vez al día, en combinación con 5 mg de PRE o 4 mg de metilprednisolona por vía oral dos veces al día. Su uso está contraindicado en mujeres que estén o puedan quedar embarazadas debido a su potencial de ocasionar daño fetal, mientras que en la población pediátrica no se ha establecido su eficacia y seguridad. No se requiere ajuste de dosis en población geriátrica, con insuficiencia renal o insuficiencia hepática inicial leve (13,14).

El AA puede causar hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos como consecuencia de un aumento en los niveles de mineralocorticoides, provocado por la inhibición de la enzima CYP17, por lo cual debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente, arritmia ventricular o antecedentes de enfermedad cardiovascular. Asimismo, se han reportado eventos adversos (EA) serios, como el desarrollo de insuficiencia corticosuprarrenal y hepatotoxicidad. Otros EA informados en ensayos clínicos fueron fatiga, inflamación o malestar en las articulaciones, edema, sofocos, diarrea, vómitos, tos, hipertensión, disnea, infección en las vías urinarias y contusión, mientras que en estudios post-comercialización se ha informado adicionalmente el desarrollo de neumonitis no infecciosa, miopatía y rabdomiólisis (13,14).

El AA cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos, bajo las denominaciones comerciales de Zytiga® (Janssen Biotech, Canadá, filial de Johnson & Johnson) y Yonsa® (Sun Pharma Global FZE, India), y con dos aprobaciones tentativas de denominación genérica (Amneal Pharms NY, Estados Unidos; y Wockhardt Bio AG, India) (15). En Perú, cuenta con diez registros sanitarios vigentes, bajo las denominaciones comerciales de Abiratral® 250mg (Bria Pharma S.A., Argentina), Abiravita® 250 mg (Atlas Pharm S.A., Marruecos), Arabitro® 250 mg (Glenmark Pharmaceuticals Ltd., India), Atabir® 500 mg (Laboratorio Kemex S.A., Argentina), Baxomil® 250 mg (BDR Pharmaceuticals International PVT Ltd., India), Mebatter® 250 mg (Eczane Pharma S.A., Argentina), Roterona® 250 mg (Laboratorio Varifarma S.A., Argentina), Zytiga® (Patheon France, Francia), Zyvalix® 250 mg (Laboratorio LKM S.A., Argentina) y una denominación genérica (Laboratorio Kemex S.A., Argentina) (16).

Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (17), el costo de tratamiento mensual con AA en un

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

paciente adulto ascendería a S/. 2 625,60, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes (**Tabla 1**).

Tabla 1. Costos del medicamento por un mes de tratamiento*.

Nombre del medicamento	Costo unitario (S/.)	Dosis	N° de comprimidos al día	N° de comprimidos al mes	Costo total (S/.)
Zyvalix® 250 mg	21,88	1 000 mg/día	4	120	2 625,60

* Considerando el precio más bajo en establecimientos del sector público

Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de acetato de abiraterona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

III. METODOLOGÍA

3.1 Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de acetato de abiraterona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración? (**Tabla 2**).

3.2 Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de AA en mCPRC, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 08 de septiembre de 2018. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Tabla 2. Pregunta PICO.

Población	Pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCPRC)
Intervención	Acetato de abiraterona + prednisona (AA+PRE)
Comparador	Placebo + prednisona (PL+PRE) Enzalutamida (ENZ)
Outcome (Desenlace)	Eficacia: • Sobrevida global • Sobrevida libre de progresión • Retraso en el inicio de quimioterapia (en pacientes que no hayan recibido quimioterapia) • Calidad de vida Seguridad: ❖ Eventos adversos

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes tipos de documentos pueden ser consultadas en los **Anexos 01, 02 y 03**.

3.3 Selección de estudio

La selección de estudios en las diferentes bases de artículos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a ensayos clínicos aleatorizados (ECA), revisiones sistemáticas (RS) de ECAs, con o sin meta-análisis (MA) y evaluaciones económicas (EE) de la región latinoamericana; los cuales debían estar publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación.

3.4 Extracción de datos

Un sólo revisor extrajo la información relevante de los artículos y documentos seleccionados.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

3.5 Evaluación de la calidad metodológica

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

Revisiones sistemáticas: se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (18). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

Ensayos clínicos aleatorizados: se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (19), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

Guías de práctica clínica: se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (20), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

IV. RESULTADOS

4.1 Selección de estudios

Se identificó una RS (21), dos ECAs, informados en catorce distintas publicaciones (22–35), siete ETS (36–42), dos GPC (43–45) y una EE (46) que respondieron a la pregunta PICO de interés. (**Figura 1**). Los motivos de exclusión de los artículos durante la fase de lectura a texto completo se presentan en el **Anexo 04**.

	FORMULARIO		FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA		Edición N° 02

Todas las RS identificadas durante la fase de lectura de texto completo informaron únicamente resultados de dos ECAs, COU-AA-302 en pacientes pre-Qx y COU-AA-301 en pacientes post-Qx. Por esta razón, sólo se incluyeron RS que consideraran desenlaces no informados en los estudios primarios.

En pre-Qx, se incluyeron cuatro publicaciones originales del ECA COU-AA-302 (27–30) y tres análisis post-hoc, relacionados con calidad de vida (25), desenlaces en sub-grupos estratificados según edad de los pacientes (35) y severidad de la enfermedad (22). En post-Qx, se incluyeron cuatro publicaciones originales del ECA COU-AA-301 (31–34) y tres análisis post-hoc, relacionados con fatiga (26), desenlaces en sub-grupos estratificados según edad de los pacientes (24) y presencia de enfermedad visceral (23). Asimismo, se incluyó una RS con MA de comparaciones indirectas para evaluar la eficacia y seguridad de AA y ENZ (21). Las características de los estudios incluidos en la presente ETS rápida se describen en el **Anexo 05**.

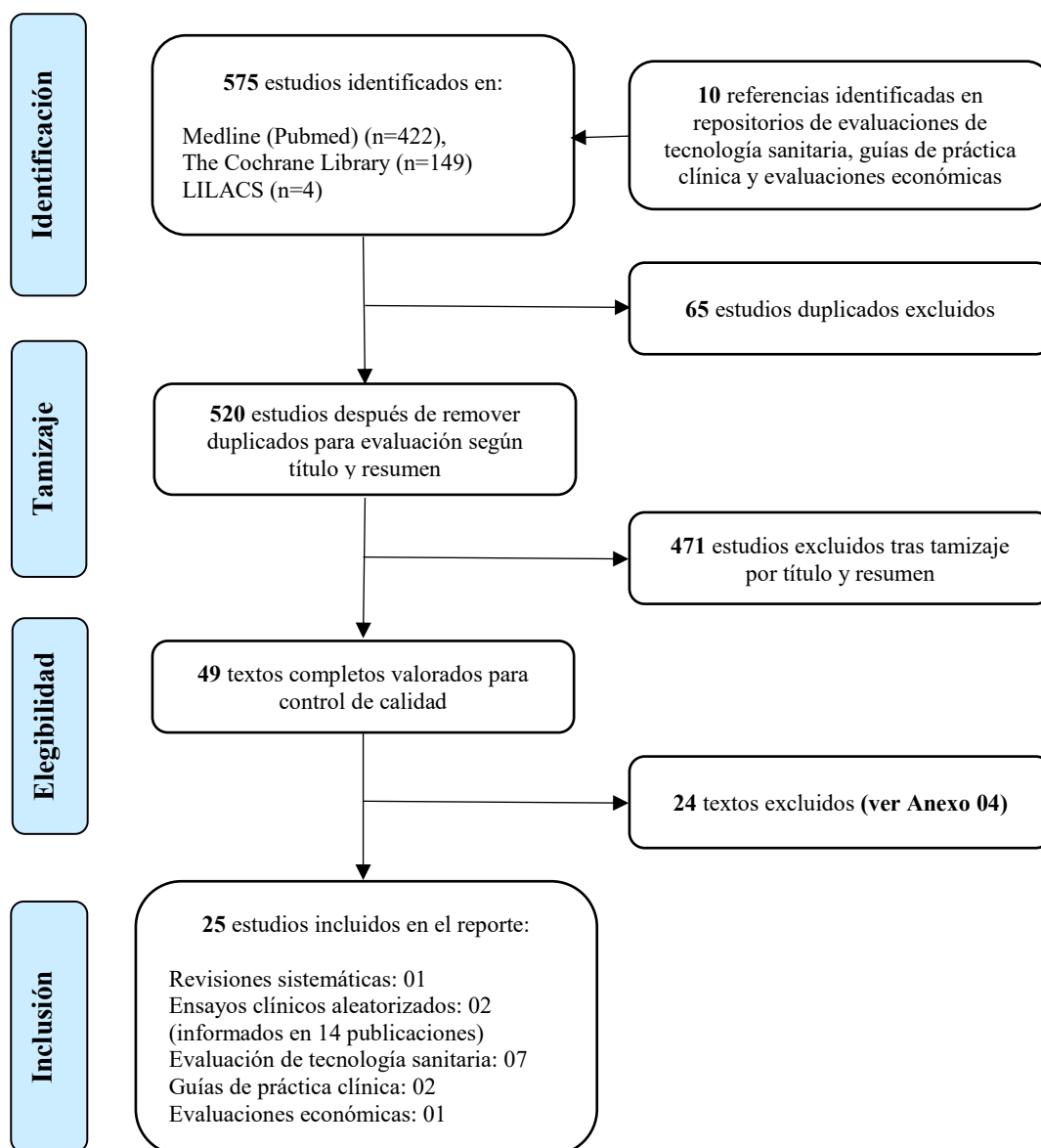
Las ETS incluidas fueron desarrolladas en Perú por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) (36,38) y por DIGEMID (37,39); en Reino Unido por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (40,41); y en Argentina por el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) (42).

Las GPC incluidas fueron elaboradas por la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) en conjunto con *Cancer Care Ontario* (CCO) (43) y por la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (44,45).

La EE incluida fue un Análisis de Impacto Presupuestal desarrollado por el Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) del Seguro Integral de Salud (SIS), respecto al uso de AA+PRE en cáncer de próstata metastásico pre-Qx y post-Qx (46).

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Figura 1. Flujograma PRISMA de selección.



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

4.2 Estudios de eficacia

El resumen de los principales resultados se describe en el **Anexo 06**.

Sobrevida global

En pre-Qx, el uso de AA+PRE redujo significativamente el riesgo de muerte, en comparación con PL+PRE (hazard ratio [HR]: 0,81; intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 0,70 a 0,93; $p=0,0033$). La mediana de sobrevida global alcanzada, tras un periodo de seguimiento de 49,2 meses (análisis final del ECA COU-AA-302), fue 34,7 meses en AA+PRE y 30,3 meses en PL+PRE (30). Análisis post-hoc muestran que el aumento en la sobrevida global y la disminución del riesgo de muerte se mantuvieron a favor de AA+PRE, independientemente del grado de severidad de la enfermedad (22), y en pacientes de 75 o más años de edad (35).

En post-Qx, el análisis del ECA COU-AA-301, con una mediana de seguimiento de 20,2 meses, reportó que AA+PRE redujo significativamente el riesgo de muerte, comparado con PL+PRE (HR: 0,66; IC95%: 0,56 a 0,79; $p<0,001$), y aumentó el tiempo de sobrevida global (14,8 meses vs. 10,9 meses). La disminución del riesgo de muerte en pacientes con dos o más regímenes de quimioterapia previos fue significativa pero marginal, con un límite superior del intervalo de confianza de 0,99 (31). Análisis post-hoc mostraron que AA+PRE disminuyó el riesgo de muerte, independientemente de la edad del paciente (24), y en pacientes sin enfermedad visceral (23).

Una RS con MA de comparaciones indirectas, no observó diferencias significativas en la disminución del riesgo de muerte entre los pacientes pre-Qx o post-Qx tratados con AA+PRE o ENZ (21).

Sobrevida libre de progresión radiológica

En pre-Qx, AA+PRE redujo el riesgo de progresión radiológica, comparado con PL+PRE (HR: 0,43; IC95%: 0,35 a 0,52; $p<0,001$), durante el primer análisis interino del ECA COU-AA-302, el único realizado de manera cegada y por un radiólogo independiente. En este punto de tiempo, la mediana hasta la progresión fue de 8,3 meses en PL+PRE, mientras que en AA+PRE no se alcanzó la mediana (27). En el tercer análisis interino (mediana de seguimiento: 27,1 meses), la mediana de tiempo para la progresión fue 16,5 meses en AA+PRE y 8,2 meses en PL+PRE (29). Análisis post-hoc mostraron que AA+PRE redujo significativamente en riesgo de progresión, independientemente de la edad del paciente (35) o grado de severidad de la enfermedad (22).

*Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

En post-Qx, el tratamiento con AA+PRE redujo significativamente el riesgo de progresión radiológica, comparado con PL+PRE (HR: 0,67; IC95%: 0,59 a 0,78; $p<0,001$), tras una mediana de seguimiento de 12,8 meses (único análisis planificado del ECA COU-AA-302). Similares hallazgos fueron reportados en un análisis adicional realizado previo a romper el cegamiento y el crossover de pacientes del grupo placebo a AA, con una mediana de seguimiento de 20,2 meses. En análisis post-hoc, el tratamiento con AA+PRE redujo significativamente el riesgo de progresión radiológica, comparado con PL+PRE, independientemente de la edad del paciente (24) o de la presencia de enfermedad visceral (23).

Cuando se comparó ENZ y AA+PRE mediante MA de comparaciones indirectas, los pacientes tratados con ENZ tuvieron menor riesgo de progresión radiológica, tanto en pre-Qx (HR: 0,37; IC95%: 0,28 a 0,48), como en post-Qx (HR: 0,61; IC95%: 0,50 a 0,74). Adicionalmente, en post-Qx, la disminución del riesgo de progresión se mantuvo significativa a favor de ENZ, independientemente de la edad del paciente (21).

Retraso en el inicio de la quimioterapia

En pre-Qx, el tercer análisis interino del ensayo COU-AA-30 con una mediana de seguimiento de 27,1 meses, reportó que AA+PRE redujo significativamente el riesgo de iniciar quimioterapia comparado con placebo (HR: 0,61; IC 95%: 0,51 a 0,72; $p<0,001$). La mediana de inicio de quimioterapia fue 26,5 meses en AA+PRE y 16,8 meses en el PL+PRE (29). Las diferencias respecto a PL+PRE se mantuvieron significativas cuando se estratificó la población según criterios de severidad de la enfermedad (22) y edad de los pacientes (35).

Calidad de vida

En pre-Qx, el tercer análisis interino del ECA COU-AA-302 (mediana de seguimiento: 27,1 meses), mostró menor riesgo de deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud en AA+PRE comparado con PL+PRE, tanto en la escala *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate* (FACT-P) (HR: 0,79; IC95%: 0,67 a 0,93; $p=0,005$), como en la *Prostate Cancer Subscale* (PCS) (HR: 0,72; IC95%: 0,61 a 0,84; $p<0,001$). La mediana de tiempo para el deterioro de la calidad de vida fue mayor en AA+PRE, tanto para FACT-P (12,7 meses vs. 8,3 meses), como para PCS (11,1 meses vs 5,8 meses) (29). En un modelamiento estadístico con imputación múltiple de datos para

***Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 15-2018***

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

corregir el sesgo que podrían generar los pacientes que abandonaron el tratamiento, las diferencias permanecieron siendo significativas a favor de AA+PRE, tanto para FACT-P ($p=0,001$) como para PCS ($p<0,001$) (25). Respecto a la progresión del dolor, evaluado mediante la escala *Brief Pain Inventory - Short Form* (BPI-SF), AA+PRE redujo el riesgo de progresión del dolor que interfiere con las actividades cotidianas comparado con PL+PRE (HR: 0,80; IC95%: 0,68 a 0,93; $p=0,005$), sin reportar diferencias significativas sobre la intensidad promedio de dolor o en el dolor de peor intensidad (29).

En post-Qx, con una mediana de seguimiento de 20,2 meses, se observó que el tratamiento con AA+PRE comparado con PL+PRE, disminuyó el riesgo de deterioro en la calidad de vida relacionada con la salud evaluada mediante FACT-P (HR: 0,61; IC95%: 0,50 a 0,74; $p<0,0001$), y PCS (HR: 0,61; IC95%: 0,51 a 0,74; $p<0,0001$). La mediana de tiempo para el deterioro en la puntuación FACT-P fue 419 días en AA+PRE y 253 días en PL+PRE ($p<0,0001$), mientras que para el deterioro en la puntuación PCS fue 282 días en AA+PRE y 142 días en PL+PRE ($p<0,0001$). No se registraron diferencias en la mediana de tiempo para la mejora de la puntuación en ambas pruebas. En pacientes con dolor clínicamente significativo al inicio del estudio, la evaluación mediante la escala BPI-SF, mostro que AA+PRE produjo un alivio del dolor más rápido (5,6 meses vs, 13.7 meses; $p=0,0018$) y en una mayor proporción de pacientes (45,0% vs 28,8%; $p=0,0005$), comparado con PL+PRE (34). En pacientes con fatiga clínicamente significativa en la línea de base, según la escala BFI-SF, AA+PRE incrementó la proporción de pacientes que reportaron disminución en la intensidad de la fatiga (58,1% vs. 40,3%; $p=0,0001$) y en la fatiga que interfiere con las actividades cotidianas (55% versus 38%; $p=0,0075$) (26).

En una RS con MA de comparaciones indirectas el uso de ENZ en pre-Qx, se asoció con una disminución del riesgo de deterioro de la calidad de vida en comparación con AA+PRE (HR: 0,80; IC95%: 0,64 a 0,99), mientras que no se reportaron diferencias significativas en el tiempo para la progresión del dolor en post-Qx (21).

4.3 Estudios de seguridad

Eventos adversos

En pre-Qx, el 100% de pacientes tratados con AA+PRE y el 92% con PL+PRE, presentaron algún EA, tras una mediana de seguimiento de 49,2 meses. La mayoría de EA fueron de grado 1 o 2,

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

siendo los más comunes en AA+PRE, edema (31%), hipertensión (24%), desórdenes cardíacos (23%) e hipocalcemia (19%). El 54% de pacientes tratados con AA+PRE y el 44% de pacientes con PL+PRE presentaron EA de grado 3 o 4, con un riesgo significativamente mayor en AA+PRE (riesgo relativo [RR]: 1,22; IC95%: 1,08 a 1,39). La discontinuación del tratamiento por EA se observó en 13% de pacientes con AA+PRE y 10% de pacientes con PL+PRE (30).

En post-Qx, la mayoría de EA fueron de grado 1 o 2, siendo los más frecuentes en ambos grupos fatiga, dolor de espalda, náuseas, estreñimiento, dolor óseo y artralgia. Los EA que produjeron discontinuación del tratamiento fueron similares entre ambos grupos (13% y 18%). Los EA asociados con niveles elevados de mineralocorticoides, trastornos cardíacos y anormalidades en las pruebas de función hepática fueron más comunes en AA+PRE que en PL+PRE (55% vs. 43%, $p < 0,001$) (32).

Al comparar ECAs de pacientes tratados con ENZ y AA+PRE, se observa la presencia de EA en casi todos los pacientes de ambos grupos; sin embargo, la presencia de EA de grado 3 o 4 fue ligeramente superior en AA+PRE (53,5% a 60,4%), en comparación con ENZ (43,1% a 50,8%). La fatiga, un síntoma frecuente en pacientes con mCPRC, fue relativamente más común en los pacientes que recibieron AA+PRE (39,7% a 47,0%), en comparación con ENZ (33,6% a 35,6%). Asimismo, los EA relacionados con niveles elevados de mineralocorticoides (retención de líquidos, hipertensión e hipocalcemia) fueron más comunes en AA+PRE que ENZ (21).

4.4 Evaluaciones de tecnología sanitaria

Ambas ETS desarrolladas por el IETSI (36,38) recomiendan incluir AA en el petitorio farmacológico del Seguro Social para el tratamiento de pacientes con mCPRC sin quimioterapia previa o que hayan progresado a un solo régimen de quimioterapia a base de docetaxel. Sin embargo, considerando los beneficios modestos en la sobrevida, el mayor riesgo de eventos adversos serios y el alto costo del tratamiento, recomiendan también realizar una evaluación costo-efectividad.

Ambas ETS desarrolladas por DIGEMID (37,39) recomiendan no incluir AA en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de pacientes con mCPRC sin quimioterapia previa o que hayan progresado a quimioterapia, debido a su escaso

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

margen de ganancia en la sobrevida global y su alto costo, que podría afectar la sostenibilidad financiera del sistema público de salud.

Ambas ETS de NICE (40,41) recomiendan AA en combinación con PRE o prednisolona como una opción de tratamiento para pacientes con cáncer de próstata metastásico en los que la terapia de privación de andrógenos haya fallado, tanto en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos antes que la quimioterapia esté indicada, como en aquellos en que la enfermedad haya progresado después de un régimen de quimioterapia conteniendo docetaxel. Ambas recomendaciones se encuentran condicionadas a que el fabricante otorgue el descuento acordado con el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS por sus siglas en inglés), bajo el esquema de acceso al paciente.

La ETS de IECS (42) concluye, en base a la evidencia hasta el año 2015, que en mCPRC con progresión luego de recibir docetaxel, el uso de cabazitaxel, enzalutamida y abiraterona aumentan el tiempo de sobrevida de 3 a 5 meses, y que las ETS y GPC incluidas recomiendan indistintamente el uso de estos tres medicamentos.

4.5 Guías de práctica clínica

Las recomendaciones completas de ambas GPC se describen en el **Anexo 07**. La GPC elaborada por ASCO/CCO (43) no distingue entre sus recomendaciones a pacientes sin quimioterapia previa o que hayan progresado a pesar del tratamiento con quimioterapia. Esta GPC recomienda en pacientes con mCPRC continuar indefinidamente con la terapia de privación de andrógenos (recomendación moderada, basada en evidencia débil). Adicionalmente a esta terapia, se recomienda dentro de la categoría de terapias con beneficios demostrados sobre la supervivencia y calidad de vida el uso de AA+PRE, ENZ o radio-223 en pacientes con metástasis ósea (recomendación fuerte, basada en evidencia fuerte), o docetaxel más PRE (recomendación moderada, basada en evidencia fuerte).

La GPC elaborada por ESMO (44,45) recomienda en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos sin tratamiento previo de quimioterapia el uso de AA o ENZ (nivel de recomendación: IA), o sipuleucel-T (nivel de recomendación: IIB). Asimismo, manifiesta que la secuencia o combinación óptima de estos agentes es desconocida y en la práctica las decisiones se deben tomar

***Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018***

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

considerando la distribución, alcance y progresión de la enfermedad, comorbilidades, preferencias del paciente y disponibilidad del fármaco. En pacientes con progresión posterior al tratamiento con docetaxel, se recomienda AA, ENZ, cabazitaxel y radio-223 en pacientes sin enfermedad visceral (nivel de recomendación: IA).

4.6 Evaluaciones económicas de Perú y costos de la tecnología

El FISSAL desarrolló un análisis de impacto presupuestal (IP) con un horizonte temporal de tres años, incluyendo costos de quimioterapia con docetaxel, hormonoterapia y tratamiento con AA, elaborado desde la perspectiva del tercer pagador (FISSAL-SIS). Se concluye que el IP del uso de AA+PRE es de S/. 4,3 millones para el 2017; S/. 5,3 millones para el 2018; y S/. 6,5 millones para el 2019. Considerando que el presupuesto asignado para pacientes con mCPRC en el 2017, fue de S/. 4 827 510, se recomienda que la inclusión del medicamento sea evaluada dependiendo de la aprobación de un requerimiento presupuestal adicional que garantice el financiamiento de la nueva tecnología y no perjudique el financiamiento de las prestaciones actualmente brindadas (46).

4.7 Evaluación de calidad

La RS incluida (21) fue considerada como nivel de confianza críticamente bajo, al presentar tres debilidades críticas, específicamente no declarar contar con un protocolo previo, no proporcionar una lista de estudios excluidos y la justificación de su exclusión, ni evaluar el sesgo de publicación (**Anexo 08a**). Los ECAs incluidos (COU-AA-302 y COU-AA-301) presentaron bajo riesgo de sesgo en la mayoría de dimensiones evaluadas. Ambos presentaron alto riesgo de sesgo de detección, debido a que el cegamiento fue roto durante el curso del ensayo, pudiendo afectar los desenlaces medidos en puntos de tiempo posteriores a este suceso (**Anexo 08b**).

Las GPC desarrolladas por ASCO/CCO (43) y ESMO (44,45) obtuvieron una valoración global de calidad del 79,5% y 75,5%, respectivamente. En ambas GPC, los mayores puntajes promedio correspondieron a los dominios “Claridad de la presentación” (90,5% y 95,2%, respectivamente), “Alcance y objetivo” (85,7% para ambas GPC), e “Independencia editorial” (85,7% para ambas GPC), mientras que los puntajes promedio más bajos correspondieron a los dominios “Rigor en la elaboración” (80,4% para ambas GPC), Aplicabilidad (67,9% y 53,6%, respectivamente) y “Participación de los implicados” (66,7% y 52,4%, respectivamente) (**Anexo 08c**).

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

V. CONCLUSIONES

- En pacientes pre-Qx, el uso de AA+PRE comparado con PL+PRE, incrementó la supervivencia en $\approx 4,4$ meses, retrasó la progresión de la enfermedad en $\approx 8,3$ meses, retrasó el inicio de quimioterapia en $\approx 9,7$ meses, disminuyó el riesgo de deterioro en la calidad de vida y el riesgo de progresión del dolor de intensidad promedio y del dolor que interfiere con las actividades cotidianas.
- En pacientes post-Qx, el uso de AA+PRE comparado con PL+PRE, incrementó la supervivencia en $\approx 4,6$ meses, retrasó el tiempo de progresión de la enfermedad en ≈ 2 meses, disminuyó significativamente el riesgo de deterioro en la calidad de vida, y disminuyó significativamente el riesgo de progresión del dolor y fatiga.
- El tratamiento con AA+PRE produjo EA en casi todos los pacientes, siendo la mayoría de grados 1 o 2, con una proporción similar a PL+PRE en la discontinuación del tratamiento por EA. En pre-Qx, se observó un incremento del riesgo de EA de grado 3 o 4, mientras que en post-Qx se presentó mayor riesgo de EA asociados con niveles elevados de mineralocorticoides.
- No se registraron diferencias significativas entre AA+PRE y ENZ en la sobrevida global en pre-Qx o post-Qx. El riesgo de progresión de la enfermedad en pre-Qx y post-Qx fue significativamente más bajo en ENZ. Adicionalmente, no se registraron diferencias significativas en el tiempo de inicio de quimioterapia y deterioro de la calidad de vida en pre-Qx, ni en la progresión del dolor en post-Qx.
- Las ETS muestran diferentes decisiones sobre la cobertura de AA. En Perú, el IETSI recomienda aprobar el uso del medicamento en pre-Qx y post-Qx, recomendando realizar una evaluación de costo-efectividad; mientras que DIGEMID recomienda no incluir la cobertura de este medicamento. En Reino Unido, el NICE recomienda la cobertura en pre-Qx y post-Qx, condicionado a un descuento acordado con el fabricante. En Argentina, IECS reporta que en mCPRC con progresión luego de recibir docetaxel, el uso de cabazitaxel, ENZ y AA aumentan el tiempo de sobrevida de 3 a 5 meses, sin emitir una recomendación.
- La GPC de ASCO/CCO reconoce a AA como terapia con beneficios demostrados sobre la calidad de vida y supervivencia, al igual que ENZ. La GPC de ESMO recomienda indistintamente el uso de AA o ENZ en pre-Qx y post-Qx.
- Un análisis de IP desarrollado por FISSAL recomienda evaluar la inclusión del medicamento dependiendo de la aprobación de un requerimiento presupuestal adicional.

*Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

- La RS incluida fue considerada como nivel de confianza críticamente bajo. Los ECAs incluidos presentaron bajo riesgo de sesgo en la mayoría de dimensiones evaluadas. Las GPC desarrolladas por ASCO/CCO y ESMO obtuvieron una valoración global de calidad del 79,5% y 75,5%, respectivamente.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

AA elaboró la estrategia de búsqueda y seleccionó los estudios y escribió el manuscrito final de acuerdo a las pautas metodológicas y objetivos establecidos por el Instituto Nacional de Salud. RT validó la pregunta de investigación. RT y PC revisaron el informe final.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

IX. REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-386.
2. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to

*Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

- 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol. 2017;3(4):524-48.
3. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. [citado 5 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
 4. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;
 5. Pow-Sang M, Huamán MA. [Challenges to early diagnosis of prostate cancer in Peru]. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2013;30(1):124-8.
 6. Xu L, Pachynski RK. Contemporary Management of the Newly Diagnosed Prostate Cancer Patient with Metastatic Disease at Presentation. Curr Urol Rep. 2018;19(10):79.
 7. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. [EAU guidelines on prostate cancer. Part I: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease]. Actas Urol Esp. 2011;35(9):501-14.
 8. Caro Teller JM, Cortijo Cascajares S, Escribano Valenciano I, Serrano Garrote O, Ferrari Piquero JM. Uso, efectividad y seguridad de abiraterona en cáncer de próstata. Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp. 2014;38(2):118-22.
 9. Karantanos T, Corn PG, Thompson TC. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches. Oncogene. 2013;32(49):5501-11.
 10. Nuhn P, De Bono JS, Fizazi K, Freedland SJ, Grilli M, Kantoff PW, et al. Update on Systemic Prostate Cancer Therapies: Management of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the Era of Precision Oncology. Eur Urol. 2018;
 11. Berlin A, Fernández MI. Avances en el tratamiento de cáncer de próstata resistente a la castración: énfasis en nuevas terapias hormonales. Rev Med Chil. 2015;143(2):223-36.
 12. Green AK, Corty RW, Wood WA, Meenaghan M, Reeder-Hayes KE, Basch E, et al. Comparative effectiveness of mitoxantrone plus prednisone versus prednisone alone in metastatic castrate-resistant prostate cancer after docetaxel failure. The Oncologist. 2015;20(5):516-22.
 13. Janssen Biotech. Zytiga®. US Prescribing Information [Internet]. [citado 6 de septiembre de 2018]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202379s024lbl.pdf

	FORMULARIO INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	FOR-CNSP- 326 Edición N° 02
---	--	---

14. Sun Pharma Global FZE. Yonsa®. US Prescribing Information [Internet]. [citado 6 de septiembre de 2018]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210308s000lbl.pdf
15. U.S. Food & Drug Administration. FDA Approved Drug Products. Abiraterone [Internet]. [citado 6 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
16. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 6 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>
17. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 6 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
18. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
19. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
20. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica. [Internet]. [citado 7 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
21. Zhang W, Wu T-Y, Chen Q, Shi X-L, Xiao G-A, Zhao L, et al. Indirect comparison between abiraterone acetate and enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Asian J Androl*. 2017;19(2):196-202.
22. Miller K, Carles J, Gschwend JE, Van Poppel H, Diels J, Brookman-May SD. The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-specific Antigen, and Gleason Score. *Eur Urol*. 2018;74(1):17-23.
23. Goodman OB, Flaig TW, Molina A, Mulders PFA, Fizazi K, Suttman H, et al. Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2014;17(1):34-9.
24. Mulders PFA, Molina A, Marberger M, Saad F, Higano CS, Chi KN, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. *Eur Urol*. 2014;65(5):875-83.

***Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018***

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

25. Cella D, Li S, Li T, Kheoh T, Todd MB, Basch E. Repeated measures analysis of patient-reported outcomes in prostate cancer after abiraterone acetate. *J Community Support Oncol.* 2016;14(4):148-54.
26. Sternberg CN, Molina A, North S, Mainwaring P, Fizazi K, Hao Y, et al. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2013;24(4):1017-25.
27. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368(2):138-48.
28. Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1193-9.
29. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol.* 2014;66(5):815-25.
30. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):152-60.
31. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995-2005.
32. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):983-92.
33. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(12):1210-7.

	FORMULARIO INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	FOR-CNSP- 326 Edición N° 02
---	--	---

34. Harland S, Staffurth J, Molina A, Hao Y, Gagnon DD, Sternberg CN, et al. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2013;49(17):3648-57.
35. Smith MR, Rathkopf DE, Mulders PFA, Carles J, Van Poppel H, Li J, et al. Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate in Elderly (75 Years or Older) Chemotherapy Naïve Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol*. 2015;194(5):1277-84.
36. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 031-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016: Seguridad y eficacia de acetato de abiraterona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sin quimioterapia previa. Lima, Perú: IETSI; 2016.
37. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Informe Técnico UFURM-DFAU-DIGEMID/MINSA. Acetato de abiraterona 250mg comprimidos para cáncer de próstata metastásico resistente a castración que han progresado a quimioterapia a base de docetaxel. Lima, Perú: DIGEMID; 2017.
38. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 036-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016: Seguridad y eficacia de acetato de abiraterona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que han progresado a quimioterapia a base de docetaxel. Lima, Perú: IETSI; 2016.
39. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Informe Técnico UFURM-DFAU-DIGEMID/MINSA. Acetato de abiraterona 250mg comprimidos para cáncer de próstata metastásico resistente a castración sin quimioterapia previa. Lima, Perú: DIGEMID; 2017.
40. National Institute for Health and Care Excellence. Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen (TA259). Reino Unido: NICE; 2012.
41. National Institute for Health and Care Excellence. Abiraterone for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated (TA387). Reino Unido: NICE; 2016.
42. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Documentos de evaluación de tecnologías sanitarias: Cabazitaxel, abiraterona y enzalutamida en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con fracaso a docetaxel. Informe de Respuesta Rápida N° 435. Buenos Aires, Argentina: IECS; 2015.
43. Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Carducci M, Chen RC, Frame JN, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and

***Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018***

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

- Cancer Care Ontario clinical practice guideline. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2014;32(30):3436-48.
44. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2015;26 Suppl 5:v69-77.
 45. The ESMO Guidelines Committee would like to publish the following corrections to manuscripts published in 2015. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2016;27(Suppl 5):v148.
 46. Seguro Integral de Salud, Fondo Intangible Solidario de Salud. Análisis de impacto presupuestal del esquema de acetato de abiraterona más prednisona en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que no han recibido tratamiento de quimioterapia o recibieron tratamiento de quimioterapia con docetaxel [Internet]. Lima: SIS; 2017 [citado 8 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://plataformagets.sis.gob.pe/bitstream/SIS/573/1/AIP%20y%20decisi%c3%b3n%20de%20cobertura%20Acetato%20de%20Abiraterona.pdf>
 47. Zheng H, Chen J, Qiu W, Lin S, Chen Y, Liang G, et al. Safety and Efficacy of First-Line Treatments for Chemotherapy-Naive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Indirect Comparison. BioMed Res Int. 2017;2017:3941217.
 48. Wang Y, Zhang H, Shen W, He P, Zhou Z. Effectiveness and tolerability of targeted drugs for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trials. J Cancer Res Clin Oncol. 2018;144(9):1751-68.
 49. Poon DMC, Chan K, Lee SH, Chan TW, Sze H, Lee EKC, et al. Differences in clinical outcome between docetaxel and abiraterone acetate as the first-line treatment in chemo-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients with or without the ineligible clinical factors of the COU-AA-302 study. Prostate Int. 2018;6(1):24-30.
 50. Ye D, Huang Y, Zhou F, Xie K, Matveev V, Li C, et al. A phase 3, double-blind, randomized placebo-controlled efficacy and safety study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve patients with mCRPC in China, Malaysia, Thailand and Russia. Asian J Urol. 2017;4(2):75-85.
 51. Moreira RB, Debiasi M, Francini E, Nuzzo PV, Velasco GD, Maluf FC, et al. Differential side effects profile in patients with mCRPC treated with abiraterone or enzalutamide: a meta-analysis of randomized controlled trials. Oncotarget. 2017;8(48):84572-8.
 52. Kang M, Jeong CW, Kwak C, Ku JH, Kim HH. Comparing the clinical efficacy of abiraterone acetate, enzalutamide, and orteronel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

***Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018***

	FORMULARIO INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	FOR-CNSP- 326 Edición N° 02
---	--	---

- by performing a network meta-analysis of eight randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017;8(35):59690-7.
53. Scott LJ. Abiraterone Acetate: A Review in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Drugs*. 2017;77(14):1565-76.
 54. Summers N, Vanderpuye-Orgle J, Reinhart M, Gallagher M, Sartor O. Efficacy and safety of post-docetaxel therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of the literature. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(11):1995-2008.
 55. Poorthuis MHF, Vernooij RWM, van Moorselaar RJA, de Reijke TM. First-line non-cytotoxic therapy in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of 10 randomised clinical trials. *BJU Int*. 2017;119(6):831-45.
 56. Differential Side Effects Profile in mCRPC Patients Treated With Abiraterone or Enzalutamide: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Adv Hematol Oncol HO*. 2016;14(4 Suppl 5):14-5.
 57. Nussbaum N, George DJ, Abernethy AP, Dolan CM, Oestreicher N, Flanders S, et al. Patient experience in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: state of the science. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016;19(2):111-21.
 58. Recine F, Ceresoli GL, Baciarello G, Cerbone L, Calabrò F. Improvement in survival and quality of life with new therapeutic agents in metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison among the results. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of*. 2015;59(4):400-10.
 59. Perletti G, Monti E, Marras E, Cleves A, Magri V, Trinchieri A, et al. Efficacy and safety of second-line agents for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel. A systematic review and meta-analysis. *Arch Ital Urol Androl Organo Uff Soc Ital Ecogr Urol E Nefrol*. 2015;87(2):121-9.
 60. Saad F, Shore N, Van Poppel H, Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, et al. Impact of bone-targeted therapies in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate: post hoc analysis of study COU-AA-302. *Eur Urol*. 2015;68(4):570-7.
 61. Tan PS, Haaland B, Montero AJ, Kyriakopoulos CE, Lopes G. Hormonal Therapeutics Enzalutamide and Abiraterone Acetate in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Post-docetaxel-an Indirect Comparison. *Clin Med Insights Oncol*. 2014;8:29-36.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

62. Zhou Z-R, Liu S-X, Zhang T-S, Xia J, Li B. Abiraterone for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15(3):1313-20.
63. Bahl A, Masson S, Birtle A, Chowdhury S, de Bono J. Second-line treatment options in metastatic castration-resistant prostate cancer: a comparison of key trials with recently approved agents. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(1):170-7.
64. Loblaw DA, Walker-Dilks C, Winquist E, Hotte SJ, Genitourinary Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2013;25(7):406-30.
65. Beckett RD, Rodeffer KM, Snodgrass R. Abiraterone for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Ann Pharmacother*. 2012;46(7-8):1016-24.
66. Chopra A, Georgieva M, Lopes G, Yeo CM, Haaland B. Abiraterone or Enzalutamide in Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer: An Indirect Comparison. *The Prostate*. 2017;77(6):639-46.
67. Sun Y, Zou Q, Sun Z, Li C, Du C, Chen Z, et al. Abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 bridging study. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. 2016;23(5):404-11.
68. Kwak C, Wu TTL, Lee HM, Wu HC, Hong SJ, Ou YC, et al. Abiraterone acetate and prednisolone for metastatic castration-resistant prostate cancer failing androgen deprivation and docetaxel-based chemotherapy: a phase II bridging study in Korean and Taiwanese patients. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. 2014;21(12):1239-44.
69. Rizzo S, Galvano A, Pantano F, Iuliani M, Vincenzi B, Passiglia F, et al. The effects of enzalutamide and abiraterone on skeletal related events and bone radiological progression free survival in castration resistant prostate cancer patients: An indirect comparison of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;120:227-33.
70. Iacovelli R, Verri E, Cossu Rocca M, Aurilio G, Cullurà D, De Cobelli O, et al. The incidence and relative risk of cardiovascular toxicity in patients treated with new hormonal agents for castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2015;51(14):1970-7.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 01

DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline (Pubmed).

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant [mh]	2501
2	Prostatic Neoplasm*, Castration-Resistant [tiab]	3962
3	Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [tiab]	1743
4	Metastatic Castration resistant Prostate Cancer [tiab]	1743
5	Metastatic Castration-resistant Prostate Carcinoma [tiab]	14
6	Metastasized Castrate-Resistant Prostate Cancer [tiab]	107
7	Hormone-refractory Prostate Cancer [tiab]	1756
8	Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer [tiab]	57
9	Castration-Resistant Prostatic Neoplasm [tiab]	2
10	Neoplasm*, Castration-Resistant Prostatic [tiab]	25
11	Androgen-Insensitive Prostatic Neoplasms [tiab]	1
12	Prostatic Neoplasms, Hormone Refractory [tiab]	2403
13	mCRPC [tiab]	1002
14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3491
15	Abiraterone Acetate [mh]	290
16	abiraterone [Supplementary Concept]	433
17	abiraterone [tiab]	1542
18	Zytiga [tiab]	26
19	CB 7630 [tiab]	2
20	CB7630 [tiab]	5
21	CB-7598 [tiab]	1
22	CB7598 [tiab]	1
23	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	1653
24	#14 AND #23	448
25	#24 AND (English[lang] OR Spanish[lang])	422

Fecha de búsqueda: 08 de septiembre de 2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library.

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant] explode all trees	167
2	("Prostatic Neoplasm\$, Castration-Resistant"):ti,ab,kw	109
3	("Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer"):ti,ab,kw	792
4	("Metastatic Castration resistant Prostate Cancer"):ti,ab,kw	797
5	("Metastatic Castration-resistant Prostate Carcinoma"):ti,ab,kw	2
6	("Metastasized Castrate-Resistant Prostate Cancer"):ti,ab,kw	0
7	("Hormone-refractory Prostate Cancer"):ti,ab,kw	253
8	("Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer"):ti,ab,kw	10
9	("Castration-Resistant Prostatic Neoplasm"):ti,ab,kw	0
10	("Neoplasm\$, Castration-Resistant Prostatic"):ti,ab,kw	0
11	("Androgen-Insensitive Prostatic Neoplasms"):ti,ab,kw	0
12	("Prostatic Neoplasms, Hormone Refractory"):ti,ab,kw	0
13	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	1097
14	MeSH descriptor: [Abiraterone Acetate] explode all trees	96
15	("abiraterone"):ti,ab,kw	447
16	("Zytiga"):ti,ab,kw	14
17	("CB 7630"):ti,ab,kw	0
18	("CB7630"):ti,ab,kw	0
19	("CB-7598"):ti,ab,kw	0
20	("CB7598"):ti,ab,kw	0
21	#14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	447
22	#13 and #21	283
23	(conference).pt	126036
24	#22 NOT #23	149

Fecha de búsqueda: 08 de septiembre de 2018

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS.

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant [Palabras] and abiraterone [Palabras]	4

Fecha de búsqueda: 08 de septiembre de 2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 02

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
World Health Organization	Prostate cancer	0	0	
<u>The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido</u>	Prostate cancer Filter by Guidance, clinical guidance	19	0	GPC desactualizada (2), GPC en desarrollo (1), otras enfermedades (14), GPC diagnóstico (1), otras publicaciones (1)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Prostate cancer	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Prostate cancer Filter by product line, methods and guideline	4	0	Distinto tipo de publicación (4)
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Genitourinary cancers, Prostate	1	1	
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Prostate cancer	1	1	
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Prostate cancer	1	0	No disponible (1)
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Cáncer de próstata	1	0	Caducada (1)
Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Cáncer de próstata	2	0	GPC Prevención y diagnóstico (1), GPC 2009, previo a aprobación de abiraterona (1)
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Cáncer de próstata	1	0	GPC 2006, previo a aprobación de abiraterona (1)
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Cáncer de próstata	0	0	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Cáncer de próstata	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Cáncer de próstata	0	0	

*Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 03

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Abiraterona	0	0	
Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME)	Abiraterona	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Abiraterona	6	0	Distintos tipos de publicación (6)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Abiraterone Filter by product line, Health Technology Assessment	0	0	Diferente medicamento (1)
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	Abiraterona	4	1	Distintos tipos de publicación (1), otros medicamentos (2)
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Abiraterona	2	2	
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Abiraterona	2	2	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Abiraterone	9	2	ETS en desarrollo (2), distinto medicamento (5)
National Institute for Health Research (NHS), Reino Unido	Abiraterone	0	0	

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN EN LA LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo
1	Zheng <i>et al.</i> (47)	Sólo incluye pacientes Pre-Qx, se prefirió la RS de Zhang <i>et al.</i> que incluye resultados independientes tanto de pacientes Pre-Qx como de Post-Qx
2	Wang <i>et al.</i> (48)	No distingue entre Pre-Qx y Post-Qx. Se prefirió la RS de Zhang <i>et al.</i>
3	Poon <i>et al.</i> (49)	Estudio observacional retrospectivo.
4	Ye <i>et al.</i> (50)	No se miden desenlaces esperados.
5	Moreira <i>et al.</i> (51)	No se compara AA vs ENZ. Los desenlaces para AA se incluyen en los estudios primarios.
6	Kang <i>et al.</i> (52)	No distingue entre Pre-Qx y Post-Qx. Se prefirió la RS de Zhang <i>et al.</i>
7	Scott <i>et al.</i> (53)	Revisión narrativa
8	Summers <i>et al.</i> (54)	No se compara AA vs ENZ. Los desenlaces para AA se incluyen en los estudios primarios.
9	Poorthuis <i>et al.</i> (55)	No se compara AA vs ENZ. Los desenlaces para AA se incluyen en los estudios primarios.
10	Anónimo (56)	Resumen de conferencia
11	Nussbaum <i>et al.</i> (57)	No se compara AA vs ENZ. Los desenlaces para AA se incluyen en los estudios primarios.
12	Recine <i>et al.</i> (58)	Revisión narrativa
13	Perletti <i>et al.</i> (59)	No se compara AA vs ENZ. Los desenlaces para AA se incluyen en los estudios primarios.
14	Saad <i>et al.</i> (60)	Datos preliminares del tercer análisis interino del ensayo COU-AA-302
15	Tan <i>et al.</i> (61)	Se prefirió la RS de Zhang <i>et al.</i> , por ser más actualizada
16	Zhou <i>et al.</i> (62)	RS con datos del segundo análisis interino del ensayo COU-AA-302
17	Bahl <i>et al.</i> (63)	Revisión narrativa
18	Loblaw <i>et al.</i> (64)	Se prefirió la RS de Zhang <i>et al.</i> , por ser más actualizada
19	Beckett <i>et al.</i> (65)	No distingue ensayos clínicos de estudios observacionales
20	Chopra <i>et al.</i> (66)	No describe la metodología de búsqueda de evidencia, no queda claro si se trata de una RS
21	Sun <i>et al.</i> (67)	ECA incluyendo solo población asiática
22	Kwak <i>et al.</i> (68)	ECA no controlado
23	Rizzo <i>et al.</i> (69)	No distingue entre Pre-Qx y Post-Qx. Se prefirió la RS de Zhang <i>et al.</i>
24	Iacovelli <i>et al.</i> (70)	Los desenlaces considerados para AA se incluyen en los estudios primarios.

***Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018***

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 05

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Anexo 5a. Características de los ensayos clínicos incluidos.

Pre-quimioterapia

Ensayo clínico	País	Diseño	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Intervención	Control	Características de los participantes
COU-AA-302 (27–30)	Alemania, Australia, Bélgica, Canadá, España, Estados Unidos, Francia, Grecia, Holanda, Reino Unido y Suecia	Ensayo clínico aleatorizado de fase III, doble ciego, controlado por placebo	• Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración • > 18 años • Terapia de deprivación de andrógenos previa y progresión después del retiro • Estado funcional de ECOG ≤ 2 • Castración médica o quirúrgica con testosterona <50 ng/dl • Expectativa de vida ≥ 6 meses	• Quimioterapia o terapia biológica previa • Ketoconazol previo para cáncer de próstata • Metástasis cerebral conocida o metástasis visceral • Uso de analgésicos opiáceos para el dolor relacionado con el cáncer, actualmente o en cualquier momento dentro de las cuatro semanas posteriores al inicio del ensayo	• Acetato de abiraterona 1 000 mg/día (cuatro tabletas de 250 mg), vía oral, una vez al día • Prednisona 5 mg/día, vía oral dos veces al día	• Placebo (cuatro tabletas), vía oral, una vez al día • Prednisona 5 mg/día, vía oral dos veces al día	• Edad: mediana (rango) Intervención: 71 años (44-95) Control: 70 años (44-90) • Mediana de PSA Intervención: 42,0 ng/ml Control: 37,7 ng/ml • Mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial hasta la primera dosis Intervención: 5,5 años Control: 5,1 años • Mediana de supervivencia estimada (mediante modelamiento) Intervención: 18,8 meses Control: 19 meses

PSA: antígeno prostático específico.

*Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Post-quimioterapia

Ensayo clínico	País	Diseño	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Intervención	Control	Características de los participantes
COU-AA-301 (31–34)	Alemania, Austria, Australia, Bélgica, Canadá, España, Estados Unidos, Francia, Holanda, Hungría, Irlanda y Reino Unido	Ensayo clínico aleatorizado de fase III, doble ciego, controlado por placebo	• Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que ha progresado después de una o dos quimioterapias citotóxicas previas (al menos una conteniendo docetaxel) • > 18 años • Estado funcional de ECOG ≤ 2 • Castración médica o quirúrgica con testosterona <50 ng/dl • Adecuada función hepática, renal y medular • Niveles de potasio sérico $\geq 3,5$ mmol/l	• Más de dos quimioterapias citotóxicas previas • Ketoconazol previo para cáncer de próstata • Consumo previo de AA u otro inhibidor de CYP17 o agentes dirigidos al receptor de andrógenos • Hipertensión no controlada • Hepatitis viral activa o sintomática o enfermedad hepática crónica • Historial de disfunción hipofisaria o suprarrenal • Enfermedad cardíaca clínicamente significativa • Otras neoplasias • Metástasis cerebral conocida • Desórdenes gastrointestinales que afecten la absorción • No estar dispuesto a usar anticonceptivos	• Acetato de abiraterona 1000 mg/día (cuatro tabletas de 250 mg), vía oral, una vez al día • Prednisona 5 mg/día, vía oral dos veces al día	• Placebo (cuatro tabletas), vía oral, una vez al día • Prednisona 5 mg/día, vía oral dos veces al día	• Edad: mediana (rango) Intervención: 69 años (42-95) Control: 69 años (39-90) • Mediana de PSA Intervención: 128,8 ng/ml Control: 137,7 ng/ml • Número de quimioterapias previas Intervención: 1 (70%), 2 (30%) Control: 1 (69%), 2 (31%)

PSA: antígeno prostático específico.

*Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Anexo 5b. Definición de los desenlaces de eficacia en los ECAs incluidos.

Ensayo clínico	Sobrevida global	Sobrevida libre de progresión radiológica	Tiempo para inicio de quimioterapia citotóxica
COU-AA-302 (27–30)	Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa	Tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de cualquiera de lo siguiente: 1) se consideró que un participante había progresado mediante gammagrafía ósea si: a) la primera gammagrafía ósea con dos o más lesiones nuevas en comparación con la línea de base, se produce en menos de 12 semanas desde la aleatorización y se confirma en una siguiente, realizada seis o más semanas después, con dos nuevas lesiones adicionales (un total de 4 o más lesiones nuevas en comparación con la línea de base). b) la primera gammagrafía ósea con dos o más lesiones nuevas en comparación con la línea de base, se produce en 12 o más semanas desde la aleatorización y se confirman en una siguiente después de seis o más semanas (02 o más nuevas lesiones en comparación con la línea base en total); 2) progresión de lesiones de tejidos blandos medida mediante tomografía computarizada o resonancia magnética; 3) muerte por cualquier causa.	Intervalo de tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de inicio de quimioterapia citotóxica para el cáncer de próstata.
COU-AA-301 (31–34)	Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa	Basada en estudios de imagen, de acuerdo con los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés) modificada: tamaño del ganglio linfático basal > 2,0 cm para considerarse una lesión diana; progresión en las exploraciones óseas con dos o más nuevas lesiones que no coinciden con la exacerbación del tumor, confirmada en una segunda exploración 6 o más semanas después que muestra una o más lesiones nuevas adicionales.	No aplica

*Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 06
RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

Anexo 6.1. Pre-Quimioterapia

Sobrevida global

Ensayo clínico	Punto de tiempo ^a	Mediana de seguimiento (meses)	Grupos de tratamiento	Mediana de tiempo al desenlace (meses)	Eventos/N	Tamaño del efecto HR (IC 95%)	Valor p	Referencia
COU-AA-302	Primer análisis interino	NR	AA+PRE PL+PRE	NA NA	NR/546 NR/542	NE	NE	(27)
	Segundo análisis interino	22,2	AA+PRE PL+PRE	NA 27,2	NR/546 NR/542	0,75 (0,61 a 0,93)	0,009	(27)
	Tercer análisis interino	27,1	AA+PRE PL+PRE	35,3 30,1	200/546 234/542	0,79 (0,66 a 0,95)	0,015	(29)
	Análisis final	49,2	AA+PRE PL+PRE	34,7 30,3	354/546 387/542	0,81 (0,70 a 0,93)	0,003	(30)

AA: acetato de abiraterona; HR: hazard ratio; NA: no alcanzado; NE: no estimable; NR: no reportado; PL: placebo; PRE: prednisona

^a El primer, segundo, tercer y último análisis fueron conducidos después de la ocurrencia de 209, 333, 434 y 741 muertes, respectivamente (es decir, al alcanzar el 27%, 43%, 56% y 96% de los eventos preestablecidos)

*Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Anexo 6.1. Pre-Quimioterapia

(continuación...)

Sobrevida libre de progresión radiológica

Ensayo clínico	Punto de tiempo ^a	Mediana de seguimiento (meses)	Grupos de tratamiento	Mediana de tiempo al desenlace (meses)	Eventos/N	Tamaño del efecto HR (IC 95%)	Valor p	Referencia
COU-AA-302	Primer análisis interino	NR	AA+PRE	NA	NR/546	0,43 (0,35 a 0,52)	<0,001	(27)
			PL+PRE	8,3	NR/542			
	Segundo análisis interino	22,2	AA+PRE	16,5	NR/546	0,53 (0,45 a 0,62)	<0,001	(27)
			PL+PRE	8,3	NR/542			
	Tercer análisis interino	27,1	AA+PRE	16,5	292/546	0,52 (0,45 a 0,61)	<0,0001	(29)
			PL+PRE	8,2	352/542			

AA: acetato de abiraterona; HR: hazard ratio; NA: no alcanzado; NE: no estimable; NR: no reportado; PL: placebo; PRE: prednisona

^a El primer, segundo y tercer análisis fueron conducidos después de la ocurrencia de 209, 333 y 434 muertes, respectivamente (es decir, al alcanzar el 27%, 43% y 56% de los eventos preestablecidos). En el análisis final, no se midió este desenlace.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Anexo 6.1. Pre-Quimioterapia

(continuación...)

Retraso en el inicio de quimioterapia

Ensayo clínico	Punto de tiempo ^a	Mediana de seguimiento (meses)	Grupos de tratamiento	Mediana de tiempo al desenlace (meses)	Eventos/N	Tamaño del efecto HR (IC 95%)	Valor p	Referencia
COU-AA-302	Tercer análisis interino	27,1	AA+PRE	26,5	NR	0,61 (0,51 a 0,72)	<0,0001	(29)
			PL+PRE	16,8	NR			

AA: acetato de abiraterona; HR: hazard ratio; NA: no alcanzado; NR: no reportado; PL: placebo; PRE: prednisona

^a El tercer análisis interino fue conducido después de la ocurrencia de 434 muertes (56% de los eventos preestablecidos). En el análisis final, no se midió este desenlace.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Anexo 6.1. Pre-Quimioterapia

(continuación...)

Riesgo de deterioro clínicamente significativo en la calidad de vida

Ensayo clínico	Punto de tiempo ^a	Escala	Grupos de tratamiento	Mediana de tiempo al desenlace (meses)	Tamaño del efecto HR (IC 95%)	Valor p	Referencia
COU-AA-302	Segundo análisis interino	FACT-P	AA+PRE	12,7	0,78 (0,66 a 0,92)	0,0028	(28)
		(puntaje total)	PL+PRE	8,3			
		Sub escala PCS	AA+PRE	11,1	0,70 (0,60 a 0,83)	<0,0001	
			PL+PRE	5,8			
	Tercer análisis interino	FACT-P	AA+PRE	12,7	0,79 (0,67 a 0,93)	0,005	(29)
		(puntaje total)	PL+PRE	8,3			
		Sub escala PCS	AA+PRE	11,1	0,72 (0,61 a 0,84)	<0,0001	
			PL+PRE	5,8			

AA: acetato de abiraterona; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR: hazard ratio; PCS: prostate cancer subscale; PL: placebo; PRE: prednisona

^a El segundo y tercer análisis fueron conducidos después de la ocurrencia de 333 y 434 muertes, respectivamente (es decir, al alcanzar el 43% y 56% de los eventos preestablecidos). En el análisis final, no se midió este desenlace.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Anexo 6.1. Pre-Quimioterapia

(continuación...)

Progresión del dolor

Ensayo clínico	Punto de tiempo ^a	Escala	Grupos de tratamiento	Mediana de tiempo al desenlace (meses)	Tamaño del efecto HR (IC 95%)	Valor p	Referencia
COU-AA-302	Segundo análisis interino	BPI-SF (Intensidad promedio del dolor) ^b	AA+PRE	26,7	0,82 (0,67 a 1,00)	0,049	(28)
			PL+PRE	18,4			
		BPI-SF (dolor de peor intensidad) ^b	AA+PRE	26,7	0,85 (0,69 a 1,04)	0,109	
			PL+PRE	19,4			
		BPI-SF (interferencia del dolor) ^c	AA+PRE	10,3	0,79 (0,67 a 0,93)	0,005	
			PL+PRE	7,4			
	Tercer análisis interino	BPI-SF (Intensidad promedio del dolor) ^b	AA+PRE	26,7	0,83 (0,68 a 1,01)	0,06	(29)
			PL+PRE	18,4			
		BPI-SF (dolor de peor intensidad) ^b	AA+PRE	25,8	0,85 (0,69 a 1,04)	0,1	
			PL+PRE	20,3			
		BPI-SF (interferencia del dolor) ^c	AA+PRE	10,3	0,80 (0,68 a 0,93)	0,005	
			PL+PRE	7,4			

AA: acetato de abiraterona; BPI-SF: Brief Pain Inventory - Short Form; HR: hazard ratio; PL: placebo; PRE: prednisona

^a El segundo y tercer análisis fueron conducidos después de la ocurrencia de 333 y 434 muertes, respectivamente (es decir, al alcanzar el 43% y 56% de los eventos preestablecidos). En el análisis final, no se midió este desenlace.

^b Incremento $\geq 30\%$ desde la línea de base en dos evaluaciones consecutivas separadas al menos cuatro semanas, sin una disminución en el puntaje de uso de analgésicos de OMS.

^c Progresión de la interferencia del dolor con las actividades de la vida diaria: incremento $\geq 50\%$ desde la línea de base.

*Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Anexo 6.1. Pre-Quimioterapia

(continuación...)

Eventos adversos^a

Ensayo clínico	Grupos de tratamiento (n)	Edema/retención de líquidos	Hipocalemia	Hipertensión	Desórdenes cardiacos	Fibrilación atrial	ALT elevada	AST elevada	EA grado 3-4	Discontinuación por EA
COU-AA-302 (30)	AA+PRE (542)	167 (31%)	101 (19%)	129 (24%)	126 (23%)	31 (6%)	72 (13%)	65 (12%)	290 (54%)	69 (13%)
	PL+PRE (540)	132 (24%)	69 (13%)	74 (14%)	96 (18%)	27 (5%)	27 (5%)	26 (5%)	236 (44%)	52 (10%)

AA: acetato de abiraterona; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; EA: eventos adversos; PL: placebo; PRE: prednisona

^a Basado en los resultados del análisis final del ensayo COU-AA-302, con una mediana de seguimiento de 49,2 meses.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Anexo 6.1. Pre-Quimioterapia

(continuación...)

Análisis de sub-grupos para sobrevida global, sobrevida libre de progresión radiológica y tiempo para el uso de quimioterapia

Sub-grupo	Grupos de tratamiento (n)	Sobrevida global			Sobrevida libre de progresión radiológica			Tiempo para el uso de quimioterapia			Referencia
		Mediana de tiempo al desenlace (meses)	Hazard ratio (IC 95%)	Valor <i>p</i>	Mediana de tiempo al desenlace (meses)	Hazard ratio (IC 95%)	Valor <i>p</i>	Mediana de tiempo al desenlace (meses)	Hazard ratio (IC 95%)	Valor <i>p</i>	
Grupo 1 BPI-SF (0–1); PSA (<80 ng/ml); y GS (<8)	AA+PRE (124)	53,6	0,61	0,006	27,6	0,41	0,001	37,0	0,64	0,007	(22)
	PL+PRE (140)	41,8	(0,43 a 0,87)		11,1	(0,30 a 0,57)		24,3	(0,46 a 0,89)		
Grupo 2 BPI-SF (2–3); PSA (≥80 ng/ml); y GS (≥8)	AA+PRE (422)	31,2	0,84	0,030	13,7	0,59	<0,001	23,3	0,71	<0,001	(35)
	PL+PRE (402)	28,4	(0,72 a 0,99)		8,2	(0,50 a 0,70)		14,5	(0,60 a 0,85)		
< 75 años	AA+PRE (360)	35,3	0,81	0,084	16,6	0,49	<0,001	23,8	0,60	<0,001	(35)
	PL+PRE (376)	30,9	(0,63 a 1,03)		8,3	(0,40 a 0,59)		15,0	(0,50 a 0,73)		
75 o más años	AA+PRE (182)	28,6	0,71	0,027	14,9	0,63	<0,001	NA	0,62	0,006	(35)
	PL+PRE (164)	25,6	(0,53 a 0,96)		8,3	(0,48 a 0,83)		25,4	(0,43 a 0,87)		

AA: acetato de abiraterona; BPI-SF: Brief Pain Inventory - Short Form; GS: escala de Gleason; PL: placebo; PRE: prednisona; PSA: antígeno prostático específico

*Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Anexo 6.2. Post-Quimioterapia

Sobrevida global

Ensayo clínico	Punto de tiempo ^a	Mediana de seguimiento (meses)	Grupos de tratamiento (n)	Mediana de sobrevida (meses)	Eventos/N	Hazard ratio (IC 95%)	Valor p	Referencia
COU-AA-301	Análisis interino único	12,8	AA+PRE	14,8	NR	0,66 (0,56 a 0,79)	<0,001	(31)
			PL+PRE	10,9	NR			
	Análisis adicional	20,2	AA+PRE	15,8	NR	0,74 (0,64 a 0,86)	<0,0001	(32)
			PL+PRE	11,2	NR			

AA: acetato de abiraterona; NA: no alcanzado; NE: no estimable; NR: no reportado; PL: placebo; PRE: prednisona

^a El único análisis interino fue conducido después de la ocurrencia de 534 muertes, es decir al alcanzar el 67% de los eventos preestablecidos. El análisis adicional fue realizado previo a romper el cegamiento y el crossover de pacientes del grupo placebo a abiraterona.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Anexo 6.2. Post-Quimioterapia

(continuación...)

Sobrevida libre de progresión radiológica

Ensayo clínico	Punto de tiempo ^a	Mediana de seguimiento (meses)	Grupos de tratamiento (n)	Mediana hasta la progresión (meses)	Eventos/N	Estimador	Tamaño del efecto (IC 95%)	Valor p	Referencia
COU-AA-301	Análisis interino único	12,8	AA+PRE	5,6	NR/797	HR	0,67 (0,59 a 0,78)	<0,001	(31)
			PL+PRE	3,6	NR/398				
	Análisis adicional	20,2	AA+PRE	5,6	NR/797	HR	0,66 (0,58 a 0,76)	<0,0001	(32)
			PL+PRE	3,6	NR/398				

AA: acetato de abiraterona; HR: hazard ratio; NA: no alcanzado; NE: no estimable; PL: placebo; PRE: prednisona

^a El único análisis interino fue conducido después de la ocurrencia de 534 muertes, es decir al alcanzar el 67% de los eventos preestablecidos. El análisis adicional fue realizado previo a romper el cegamiento y el crossover de pacientes del grupo placebo a abiraterona.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Anexo 6.2. Post-quimioterapia

(continuación...)

Riesgo de deterioro clínicamente significativo en la calidad de vida

Ensayo clínico	Punto de tiempo ^a	Escala	Grupos de tratamiento	Mediana de tiempo al desenlace (días)	Hazard Ratio (IC 95%)	Valor p
COU-AA-301 (34)	Análisis adicional	FACT-P (puntaje total)	AA+PRE	419	0,61 (0,50 a 0,74)	< 0,001
			PL+PRE	253		
		Puntaje sub escala PCS	AA+PRE	282	0,61 (0,51 a 0,74)	< 0,001
			PL+PRE	142		

AA: acetato de abiraterona; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; PCS: prostate cancer subscale; PL: placebo; PRE: prednisona

^a El análisis adicional fue realizado previo a romper el cegamiento y el crossover de pacientes del grupo placebo a abiraterona (mediana de seguimiento: 20,2 meses).

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Anexo 6.2. Post-quimioterapia

(continuación...)

Eventos adversos

Ensayo clínico	Grupos de tratamiento (n)	Edema/retención de líquidos	Hipocalemia	Hipertensión	Desórdenes cardiacos	ALT/AST elevadas	EA grado 3-4	Discontinuación por EA
COU-AA-301 (32)	AA+PRE (791)	261 (33%)	143 (18%)	88 (11%)	126 (16%)	89 (11%)	NR	105 (13%)
	PL+PRE (394)	94 (24%)	36 (9%)	32 (8%)	46 (12%)	35 (9%)	NR	71 (18%)

AA: acetato de abiraterona; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; EA: eventos adversos; NR: no reportado; PL: placebo; PRE: prednisona

^a Basado en los resultados del análisis adicional del ensayo COU-AA-301, realizado previo a romper el cegamiento y el crossover de pacientes del grupo placebo a abiraterona (mediana de seguimiento: 20,2 meses).

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Anexo 6.2. Post-Quimioterapia

(continuación...)

Análisis de sub-grupos para sobrevida global y sobrevida libre de progresión radiológica.

Sub-grupo	Grupos de tratamiento (n)	Sobrevida global			Sobrevida libre de progresión radiológica			Referencia
		Mediana de tiempo al desenlace (meses)	Hazard ratio (IC 95%)	Valor p	Mediana de tiempo al desenlace (meses)	Hazard ratio (IC 95%)	Valor p	
< 75 años	AA+PRE (577)	15,9	0,78 (0,65 a 0,93)	0,006	5,6	0,66 (0,56 a 0,78)	<0,001	(24)
	PL+PRE (286)	12,0			3			
75 o más años	AA+PRE (220)	15,6	0,64 (0,48 a 0,85)	0,002	6,6	0,66 (0,51 a 0,86)	0,002	
	PL+PRE (111)	9,3			5,4			
Con enfermedad visceral	AA+PRE (253)	12,9	0,79 (0,60 a 1,05)	0,102	5,6	0,60 (0,46 a 0,78)	<0,001	(23)
	PL+PRE (99)	8,3			2,8			
Sin enfermedad visceral	AA+PRE (544)	17,1	0,69 (0,58 a 0,83)	<0,001	5,9	0,68 (0,58 a 0,80)	<0,001	
	PL+PRE (299)	12,3			5,1			
1 régimen previo de quimioterapia	AA+PRE (558)	15,4	0,63 (0,51 a 0,78)	NR				(31)
	PL+PRE (275)	11,5						
2 regímenes previos de quimioterapia	AA+PRE (239)	14,0	0,74 (0,55 a 0,99)	NR				
	PL+PRE (123)	10,3						

AA: acetato de abiraterona; PL: placebo; PRE: prednisona.

*Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Anexo 6.3. Enzalutamida vs. acetato de abiraterona.

Desenlaces de eficacia^a.

Qx previa	Subgrupo	Sobrevida global	Sobrevida libre de progresión radiológica	Tiempo para el inicio de quimioterapia	Tiempo para el deterioro de la calidad de vida	Tiempo para la progresión del dolor	Tiempo para el primer evento esquelético
Pre-Qx	Todos los pacientes	0,90 (0,73 a 1,11)	0,37 (0,28 a 0,48)	0,57 (0,46 a 0,72)	0,80 (0,64 a 0,99)		
	Todos los pacientes	0,85 (0,68 a 1,07)	0,61 (0,50 a 0,74)			0,78 (0,52 a 1,18)	1,12 (0,82 a 1,54)
Post-Qx	Con enfermedad visceral	0,99 (0,64 a 1,53)					
	Sin enfermedad visceral	0,81 (0,62 a 1,06)					
	75 años o más	0,95 (0,61 a 1,49)	0,41 (0,27 a 0,61)				
	Menores de 75 años	0,81 (0,62 a 1,06)	0,68 (0,54 a 0,86)				

Pre-Qx: pacientes sin quimioterapia previa; Post-Qx: pacientes tratados previamente con quimioterapia; Qx: quimioterapia

^a Hazard ratio (IC 95%)

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 07
RECOMENDACIONES EN GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE EL USO DE
ACETATO DE ABIRATERONA EN CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO
RESISTENTE A LA CASTRACIÓN

I. American Society of Clinical Oncology y Cancer Care Ontario. Guía de Práctica Clínica: Terapia sistémica en hombres con cáncer metastásico resistente a la castración (43)

Pregunta de la guía

¿Qué terapias sistémicas mejoran los resultados en hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC)?

Público objetivo y población

El público objetivo de esta guía está formado por médicos oncólogos, radiólogos y urólogos que tratan a hombres con mCRPC. Estas recomendaciones también están destinadas a informar a los pacientes, cuidadores, profesionales de la salud, administradores de atención médica y responsables de políticas.

Métodos

Recomendaciones de un panel de expertos basadas en una revisión sistemática de la literatura médica actualizada hasta junio de 2014.

Recomendaciones:

Terapia de privación de andrógenos:

- La privación de andrógenos (farmacéutica o quirúrgica) debe continuar indefinidamente independientemente de las terapias adicionales. (*beneficio: moderado, daño: moderado, fuerza de la evidencia: débil, fuerza de la recomendación: moderada*).

	FORMULARIO INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	FOR-CNSP- 326 Edición N° 02
---	--	---

Terapias adicionales a la terapia de privación de andrógenos:

Terapias con beneficios demostrados de supervivencia y calidad de vida:

- Se debe ofrecer acetato de abiraterona y prednisona (*beneficio: moderado; daño: bajo, fuerza de la evidencia: fuerte, fuerza de la recomendación: fuerte*).
- Se debe ofrecer enzalutamida (*beneficio: moderado, daño: bajo, fuerza de la evidencia: fuerte; fuerza de la recomendación: fuerte*).
- Se debe ofrecer radium-223 a hombres con metástasis óseas (*beneficio: moderado, daño: bajo, fuerza de la evidencia: fuerte, fuerza de la recomendación: fuerte*).
- Se deben ofrecer docetaxel y prednisona (*beneficio: moderado, daño: moderado, fuerza de la evidencia: fuerte, fuerza de la recomendación: moderado*).

Terapias con beneficios demostrados de supervivencia y beneficio poco claro sobre la calidad de vida:

- Se puede ofrecer sipuleucel-T a hombres asintomáticos o mínimamente sintomáticos (*beneficio: moderado, daño: bajo, fuerza de la evidencia: moderado, fuerza de la recomendación: débil*).
- Se puede ofrecer cabazitaxel y prednisona a los hombres que experimentan progresión con docetaxel (*beneficio: moderado, daño: moderado a alto, fuerza de la evidencia: fuerte, fuerza de la recomendación: moderado*).

Terapias con beneficio sobre la calidad de vida, sin beneficio demostrado sobre la supervivencia:

- Se puede ofrecer mitoxantrona más prednisona (*beneficio: bajo, daño: alto, fuerza de la evidencia: débil, fuerza de la recomendación: débil*).

Terapias con actividad biológica y beneficio desconocido sobre la supervivencia o calidad de vida:

- Se puede ofrecer antiandrógenos (p. ej., bicalutamida, flutamida, nilutamida). (*beneficio: bajo, daño: bajo, fuerza de la evidencia: débil, fuerza de la recomendación: débil*).
- Se puede ofrecer ketoconazol (*beneficio: bajo, daño: moderado, fuerza de la evidencia: débil, fuerza de la recomendación: débil*).
- Se puede ofrecer una dosis baja de corticosteroides en monoterapia (*beneficio: bajo, daño: bajo, fuerza de la evidencia: débil, fuerza de la recomendación: débil*).

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Guía para la fuerza de la recomendación

Tipo de recomendación	Definición
Fuerte	Existe una gran confianza en que la recomendación refleja las mejores prácticas. Esto se basa en (1) pruebas contundentes de un verdadero efecto neto (p. ej. beneficios superan los daños); (2) resultados consistentes, con ninguna o con pequeñas excepciones; (3) preocupaciones menores o ninguna sobre la calidad del estudio; y/o (4) el alcance del acuerdo de los panelistas. Otras consideraciones convincentes (discutidas en la revisión y análisis de la literatura de la guía) también pueden justificar una recomendación fuerte.
Moderada	Existe una confianza moderada en que la recomendación refleja las mejores prácticas. Esto se basa en (1) buena evidencia de un verdadero efecto neto (p. ej., beneficios superan los daños); (2) resultados consistentes, con excepciones menores y/o pocas; (3) preocupaciones menores y/o pocas sobre la calidad del estudio; y/o (4) el alcance del acuerdo de los panelistas. Otras consideraciones convincentes (discutidas en la revisión y análisis de la literatura de la guía) también pueden justificar una recomendación moderada.
Débil	Existe cierta confianza de que la recomendación ofrece la mejor orientación actual para la práctica. Esto se basa en (1) evidencia limitada de un verdadero efecto neto (p. ej., beneficios superan los daños); (2) resultados consistentes, pero con excepciones importantes; (3) preocupaciones sobre la calidad del estudio; y/o (4) el alcance del acuerdo de los panelistas. Otras consideraciones (discutidas en la revisión y análisis de la literatura de la guía) también pueden justificar una recomendación débil.

Guía para calificar la fuerza de la evidencia

Fuerza de la evidencia	Definición
Alta	Confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto (es decir, el equilibrio de beneficios y daños) y que es poco probable que nuevas investigaciones cambien la magnitud o dirección de este efecto neto.
Moderada	Moderada confianza de que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. No es probable que nuevas investigaciones alteren la dirección del efecto neto; sin embargo, podría alterar la magnitud del efecto neto.
Baja	Baja confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. La investigación adicional puede cambiar la magnitud y / o dirección de este efecto neto.
Insuficiente	La evidencia es insuficiente para discernir la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. La investigación adicional puede informar mejor el tema. El uso de la opinión consensuada de los expertos es razonable para informar los resultados relacionados con el tema.

	FORMULARIO INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	FOR-CNSP- 326 Edición N° 02
---	--	---

II. ESMO Guidelines Committee. Cáncer de próstata: Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento (44,45)

Tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC)

Recomendaciones

- Se recomienda AA o ENZ para hombres asintomáticos o levemente sintomáticos con mCRPC Pre-Qx [I, A].
- Se recomienda Radium-223 para hombres con mCRPC sintomático y predominantemente óseo, sin metástasis viscerales [I, A].
- Se recomienda docetaxel para hombres con mCRPC [I, A].
- Sipuleucel-T es una opción en pacientes asintomáticos/levemente sintomáticos con mCRPC Pre-Qx [II, B].

La secuencia o combinación óptima de estos agentes es desconocida. En la práctica, las decisiones de secuenciación se tomarán teniendo en cuenta la distribución, alcance y progresión de la enfermedad, comorbilidades, preferencias del paciente y disponibilidad del fármaco.

- AA, ENZ, cabazitaxel y radium-223 (en pacientes sin enfermedad visceral) son opciones recomendadas para pacientes con mCRPC Post-Qx [I, A].

Niveles de evidencia

Nivel	Definición
I	Evidencia de al menos un ensayo aleatorizado grande y controlado, de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metanálisis de ensayos aleatorios bien realizados, sin heterogeneidad
II	Ensayos aleatorios pequeños o ensayos aleatorizados grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica baja) o metanálisis de dichos ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada
III	Estudios de cohorte prospectiva
IV	Estudios de cohorte retrospectiva o estudios de casos y controles
V	Estudios no controlados, reportes de casos u opiniones de expertos

Grados de recomendación

Grado	Definición
A	Evidencia fuerte de eficacia con un beneficio clínico importante, muy recomendable
B	Evidencia fuerte o moderada de eficacia, pero con beneficio clínico limitado, generalmente recomendado
C	Evidencia insuficiente de eficacia o beneficio, no supera el riesgo o desventajas (eventos adversos, costos, ...), opcional
D	Evidencia moderada contra la eficacia o para un resultado adverso, generalmente no recomendado
E	Evidencia fuerte contra la eficacia o para un resultado adverso, nunca recomendado

*Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018*

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 08

RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

ANEXO 8a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (18).

Ítem	Pregunta	Zhang, 2017 (21)
1	¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	No
2	¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?	No
3	¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	No
4	¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?	Si
5	¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si
6	¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si
7	¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No
8	¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Si
9	¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Si
10	¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No
11	Si se realizó un metanálisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Si
12	Si se realizó el metanálisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Si
13	¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Si
14	¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	No
15	Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	No
16	¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	No

Nota: los ítems resaltados en negritas corresponden a dominios críticos.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 8b. Evaluación de los ensayos clínicos identificados, mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane (19).

Ensayo clínico (Referencias)	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores	Datos de resultados incompleto	Notificación selectiva de resultados	
COU-AA-302 (27–30)	+	+	+	-	+	+	+
COU-AA-301 (31–34)	+	+	+	-	+	+	+

+ bajo riesgo de sesgo; ¿? riesgo de sesgo poco claro; - alto riesgo de sesgo

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 8c. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (20).

Dominio	Ítems	ASCO (43), Estados Unidos	ESMO (44,45), Estados Unidos
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	6
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	6
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	85,7	85,7
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	7	5
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	3	3
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	4	3
	Puntaje promedio del dominio (%)	66,7	52,4
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	6	5
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	5	5
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	6	6
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	5	6
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6	6
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	6	6
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	5	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	80,4	80,4

Continúa en la siguiente página...

***Acetato de abiraterona en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 15-2018***

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 8c. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2(20) *Continuación...*

Dominio	Ítems	ASCO (43), Estados Unidos	ESMO (44,45), Estados Unidos
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6	7
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	7	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	90,5	95,2
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	5	4
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	4	4
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	6	4
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoria	4	3
Dominio 6. Independencia editorial	Puntaje promedio del dominio (%)	67,9	53,6
	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	6	6
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	6	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	85,7	85,7
Valoración global de la GPC		5	5
Promedio global (%)		79,5	75,5