



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 047-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DE APALUTAMIDA Y ENZALUTAMIDA EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN NO METASTÁSICO



SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Octubre, 2019



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI – ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de apalutamida y enzalutamida en pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 047-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADT	Terapia de privación de andrógenos, por sus siglas en inglés
AUA	<i>American Urological Association</i>
AVAC	Año de vida ajustado por calidad
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CPRC	Cáncer de próstata resistente a la castración
CPRCnm	Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico
CUA	<i>Canadian Urological Association</i>
CUOG	<i>Canadian Uro Oncology Group</i>
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
EA	Eventos adversos
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
QLQ-PR25	<i>Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer Module</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life–5 Dimensions</i>
EsSalud	Seguro Social de la Salud del Perú
ESTRO	<i>European Society for Radiotherapy & Oncology</i>
ESUR	<i>European Society of Urogenital Radiology</i>
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FACT-P	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina, por sus siglas en inglés
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Intervalo de confianza
ICER	<i>Institute for Clinical and Economic Review</i>
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IRM	Imagen de resonancia magnética



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 047-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE APALUTAMIDA Y ENZALUTAMIDA EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA
RESISTENTE A LA CASTRACIÓN NO METASTÁSICO

ITT	Intención de tratar
LHRH	Hormona liberadora de la hormona luteinizante, por sus siglas en inglés
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NHS	Servicio Nacional de Salud de Inglaterra y Wales, por sus siglas en inglés
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PSA	Antígeno prostático específico, por sus siglas en inglés
RA	Receptor androgénico
RCEI	Relación de costo-efectividad incremental
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SIOG	<i>International Society of Geriatric Oncology</i>
SG	Sobrevida global
SLM	Sobrevida libre de metástasis
SLP	Sobrevida libre de progresión
TC	Tomografía computarizada



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	6
II.	INTRODUCCIÓN.....	9
	A. ANTECEDENTES	9
	B. ASPECTOS GENERALES	11
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: APALUTAMIDA Y ENZALUTAMIDA....	13
III.	METODOLOGÍA	15
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	15
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	15
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	16
	D. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA	16
IV.	RESULTADOS.....	17
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	18
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	20
	i. GUIAS CLÍNICAS.....	20
	ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	27
	iii. ENSAYOS CLÍNICOS	38
V.	DISCUSIÓN	54
VI.	CONCLUSIONES.....	61
VII.	RECOMENDACIONES	62
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO	66



I. RESUMEN EJECUTIVO



- El cáncer de próstata es el segundo cáncer más comúnmente diagnosticado en todo el mundo. En el Perú, el cáncer de próstata es la primera causa de muerte por cáncer en hombres. En el contexto del Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud), en el 2018 se diagnosticaron 3,408 casos nuevos de cáncer de próstata.
- Según la *European Association of Urology*, el cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) consiste en la progresión bioquímica de la enfermedad durante la ADT continua (definido como 3 elevaciones consecutivas de PSA, con una semana de diferencia, lo que resulta en dos aumentos del 50% sobre el nadir, con un PSA > 2ng/mL), con niveles de testosterona < 50 ng/mL o 1.7 nmol/L (niveles de castración), y la ausencia de enfermedad metastásica en los estudios de imágenes. En varones con CPRCnm, el tiempo de duplicación de PSA se ha asociado con el desarrollo de la metástasis ósea. Así, algunos autores manifiestan que los pacientes con tiempo de duplicación de PSA ≤ 10 meses se encuentran en alto riesgo de progresión rápida. Para este grupo de pacientes, el objetivo del tratamiento es retrasar el desarrollo de la metástasis ósea, ya que éstas están asociadas con dolor, fractura patológica y compresión de la médula espinal.
- En EsSalud, los pacientes con CPRCnm en riesgo de desarrollar metástasis (definido como tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses) son tratados con la ADT continua. Sin embargo, los especialistas han solicitado la evaluación de uso de apalutamida o enzalutamida, manifestando que estos fármacos, en combinación con la ADT, podrían retrasar el desarrollo de la metástasis, mejorar la calidad de vida y, posiblemente, prolongar la supervivencia global en estos pacientes, en comparación con el uso de la ADT sola.
- Así, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de apalutamida más ADT y enzalutamida más ADT, en comparación con ADT sola, en pacientes adultos con diagnóstico de CPRCnm, con tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses.
- Los resultados de la búsqueda sistemática de la literatura, realizada con fecha octubre de 2019, muestran que toda la evidencia existente en torno al uso de apalutamida más ADT y enzalutamida más ADT, en comparación con placebo más ADT, en pacientes adultos con diagnóstico de CPRCnm, con tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses, recae en los resultados de los ensayos clínicos de fase III





SPARTAN (apalutamida más ADT vs placebo más ADT) y PROSPER (enzalutamida más ADT vs placebo más ADT).

- En líneas generales, la evidencia de los estudios SPARTAN y PROSPER muestra que tanto apalutamida como enzalutamida, en comparación con el placebo, prolongan la sobrevida libre de metástasis (SLM) en pacientes con CPRCnm y tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses. Sin embargo, aunque la magnitud del efecto fue considerable (aproximadamente un retraso de dos años en la aparición de metástasis o muerte), estos resultados no se tradujeron en una mayor sobrevida global (SG) o una mejor calidad de vida con apalutamida o enzalutamida, en comparación con el placebo. De hecho, en ambos estudios se encontró que no había diferencias significativas en el riesgo de muerte y deterioro en la calidad de vida entre apalutamida o enzalutamida y el placebo. Lo antes mencionado indica que, a la fecha, ninguno de estos medicamentos ha demostrado un beneficio en términos de desenlaces finales y clínicamente relevantes para el paciente como SG o calidad de vida, sino que únicamente han demostrado tener efectos en desenlaces basados en eventos radiográficos asintomáticos.
- Al respecto, debe reiterarse que para que un desenlace intermedio o subrogado sea considerado válido y sirva para medir la eficacia de un medicamento, este debería haber demostrado previamente predecir un efecto en un desenlace clínico final, es decir, debería haber demostrado su capacidad predictiva como desenlace subrogado de un beneficio clínico. El equipo evaluador del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) realizó una búsqueda adicional de literatura para encontrar meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que hayan evaluado la validez de la SLM como desenlace subrogado de sobrevida global o calidad de vida en pacientes con CPRCnm, sin embargo, no se identificaron estudios que permitieran corroborar que la SLM prediga un beneficio clínico en nuestra población de interés. En consecuencia, la importancia clínica de la SLM en pacientes con CPRCnm es cuestionable ya que este es un desenlace que no es percibido directamente por los pacientes ni tampoco ha sido correlacionado con desenlaces de relevancia clínica.
- Lo mencionado previamente es aún más preocupante, ya que la evidencia muestra que apalutamida y enzalutamida están asociados con eventos adversos significativos, con un riesgo de mortalidad debido a eventos adversos (EA) cinco veces mayor en el grupo de apalutamida y en el grupo de enzalutamida, que en el grupo placebo. Además, llama la atención que, dado que el propósito de ambos medicamentos es retrasar el desarrollo de la metástasis y, por lo tanto, el dolor y las fracturas óseas que resultan de la metástasis ósea, estos no solo no mostraron



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 047-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE APALUTAMIDA Y ENZALUTAMIDA EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA
RESISTENTE A LA CASTRACIÓN NO METASTÁSICO



retrasar el deterioro de la calidad de vida, sino que también aumentaron significativamente el riesgo de fracturas óseas en comparación con el placebo. Con esto, no es posible identificar un beneficio neto con apalutamida o enzalutamida, en comparación con el placebo, aún más en vista de un mayor riesgo de mortalidad debido a EA y de EA lo suficientemente severos como para discontinuar el tratamiento en una condición clínica que generalmente es asintomática. Esta incertidumbre en el balance riesgo-beneficio con ambos medicamentos se vio reflejado en las inconsistencias entre las recomendaciones de guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías sanitarias identificadas en el presente dictamen. Además, cabe resaltar que algunas de las GPC identificadas en la presente evaluación continúan recomendando el uso de ADT en nuestra población de interés, a pesar de la autorización de comercialización de apalutamida y enzalutamida para esta condición clínica.

- Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de apalutamida ni de enzalutamida en pacientes adultos con diagnóstico de CPRCnm, con tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de eficacia y seguridad de apalutamida más ADT y enzalutamida más ADT, en comparación con ADT, en pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, con tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses. Así, los médicos oncólogos Atilio Romero Pineda y Miguel Ángel Ticona Castro del Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati y la médica oncóloga Vanessa Bermúdez Alfaro del Servicio de Oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto farmacéutico apalutamida y/o enzalutamida según las siguientes preguntas PICO iniciales:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial de caso 1 propuesta por el Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

P	Paciente ≥ 18 años, masculino, ECOG 0-1, con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a castración, no metastásico (M0) y velocidad de duplicación del PSA menor de 10 meses.
I	Enzalutamida 160mg/día continuo
C	Placebo
O	Sobrevida libre de metástasis (MFS) Tiempo a la progresión de PSA Retraso a la siguiente línea de quimioterapia Calidad de vida

Tabla 2. Pregunta PICO inicial de caso 2 propuesta por el Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

P	Paciente adulto con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a castración no metastásico con tiempo de doblaje PSA ≤ 10 meses. ECOG 0-1
I	Apalutamida más ADT
C	Placebo más ADT



O	Prolongar el tiempo de aparición de metástasis Mejorar la calidad de vida Prolongar la sobrevida global Perfil de seguridad favorable
----------	--

Tabla 3. Pregunta PICO inicial de caso 3 propuesta por el Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

P	Varón \geq 18 años con cáncer de próstata resistente a la castración, M0, con tiempo de duplicación del PSA \leq 10 meses. ECOG (1)
I	Apalutamida 240mg vía oral continuo
C	Terapia de deprivación androgénica (ADT) + placebo
O	Sobrevida libre de metástasis en aumento Aumento de la sobrevida global



Tabla 4. Pregunta PICO inicial propuesta por el Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen



P	Paciente adulto con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración, no metastásico; con tiempo de doblaje de PSA $< 0 = a$ 10 meses. ECOG 0-1.
I	Apalutamida + ADT
C	Placebo + ADT
O	Prolongar el tiempo de aparición de metástasis Mejorar la calidad de vida Perfil de seguridad favorable

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con médico especialista en oncología y representantes del equipo evaluador del IETSI, y se combinaron los términos de las preguntas PICO originales en una sola, por corresponder en términos generales a la misma población e intervención. Esto con el fin de satisfacer la necesidad de los casos de los pacientes que originaron la solicitud, así como con las necesidades de otros casos de la misma condición. Las diferentes reuniones ayudaron a optimizar la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 5. Pregunta PICO validada con especialista.

P	Pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración y tiempo de duplicación del PSA \leq 10 meses
I	Apalutamida + ADT o Enzalutamida + ADT
C	ADT
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más comúnmente diagnosticado en todo el mundo. Se estima que más de 300 000 hombres mueren por esta causa cada año. En el Perú, el cáncer de próstata es la primera causa de muerte por neoplasia en hombres. En el año 2017, se diagnosticaron alrededor de 5,800 casos nuevos de cáncer de próstata en nuestro país, resultando en una tasa de incidencia de 34.8 casos nuevos por cada 100,000 hombres. Ese mismo año, alrededor de 2,443 personas murieron por cáncer de próstata, resultando en una tasa de mortalidad de 14.65 muertes por cada 100,000 hombres. Adicionalmente, se estima que aproximadamente 40,198 hombres se encuentran viviendo con cáncer de próstata en nuestro país, resultando en una tasa de 241.15 casos prevalentes por cada 100,000 hombres (Institute for Health Metrics and Evaluation 2019). En el contexto del Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud), en el 2018 se diagnosticaron 3,408 casos nuevos de cáncer de próstata.

El cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) es una forma avanzada de cáncer de próstata que se caracteriza por la progresión de la enfermedad a pesar del uso de la terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés, esto es, una castración quirúrgica, una orquiectomía, o un agonista¹ o un antagonista² de la hormona liberadora de la hormona luteinizante [LHRH, por sus siglas en inglés]). Esta condición se diagnostica

¹ Los agonistas o análogos de la LHRH son sustancias que evitan que la LHRH se una a sus receptores en la glándula hipófisis, lo que impide que los testículos produzcan testosterona. También se llaman agonistas de la hormona liberadora de la gonadotropina (GnRH). Cuatro agonistas de la LHRH están disponibles comercialmente a nivel internacional para tratar el cáncer de próstata: leuprolida, goserelina, triptorelina e histrelina.

² Los antagonistas de la LHRH son sustancias que evitan que la LHRH se una a sus receptores en la glándula hipófisis, lo que impide que los testículos produzcan testosterona. Al contrario de los agonistas de la LHRH, sus antagonistas no causan el efecto "llamarada de testosterona" o aumento momentáneo de la concentración de la testosterona. También se llaman antagonistas de la GnRH. Un antagonista de la LHRH está disponible comercialmente a nivel internacional para tratar cáncer de próstata avanzado: degarelix.



principalmente considerando las elevaciones de los niveles séricos de antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) (Instituto Nacional del Cáncer 2019). Según la *European Association of Urology*, el CPRC no metastásico (CPRCnm) consiste en la progresión bioquímica de la enfermedad durante la ADT continua (definido como 3 elevaciones consecutivas de PSA, con una semana de diferencia, lo que resulta en dos aumentos del 50% sobre el nadir, con un PSA > 2ng/mL), con niveles de testosterona < 50 ng/mL o 1.7 nmol/L (niveles de castración), y la ausencia de enfermedad metastásica en los estudios de imágenes (Mottet et al. 2019). En varones con CPRCnm, el tiempo de duplicación de PSA se ha asociado con el desarrollo de la metástasis ósea. Así, algunos autores manifiestan que los pacientes con tiempo de duplicación de PSA ≤ 10 meses se encuentran en alto riesgo de progresión rápida. Para este grupo de pacientes, el objetivo del tratamiento es retrasar el desarrollo de la metástasis ósea, ya que éstas están asociadas con dolor, fractura patológica y compresión de la médula espinal (Esther et al. 2019; Alpajaro, Harris, and Evans 2019). Se desconoce la proporción exacta de hombres que progresan a CPRC antes o después de la metástasis, pero se estima que más del 50% de los pacientes desarrollan metástasis dentro de los 3 años posteriores al diagnóstico de CPRC (Moreira et al. 2016).



En la actualidad, no existe una recomendación consensuada para el tratamiento del CPRCnm. En esta condición, los hombres generalmente continúan recibiendo ADT y se les observa para detectar signos de diseminación (Esther et al. 2019; Dynamed [Internet] 2019). Sin embargo, en los últimos años, el desarrollo de los nuevos antagonistas del receptor androgénico (RA)³ de segunda generación llevó a que la *European Medicines Agency* (EMA) y la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) aprobaran el uso de apalutamida y enzalutamida para pacientes con CPRCnm, basado en la evidencia de los ensayos SPARTAN (apalutamida) y PROSPER (enzalutamida) (U.S. Food and Drug Administration 2019; European Medicines Agency 2019). Consecuentemente, algunas organizaciones especializadas en cáncer de próstata, como *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y *American Urological Association* (AUA) actualizaron sus recomendaciones, para sugerir el uso de apalutamida y enzalutamida en hombres con CPRCnm, con alto riesgo de desarrollar enfermedad metastásica.



En el contexto de EsSalud, los pacientes con CPRCnm en riesgo de desarrollar metástasis (definido como tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses) son tratados con la ADT continua. Sin embargo, los especialistas han solicitado la evaluación de uso de apalutamida o enzalutamida, manifestando que ambos fármacos, en combinación con la ADT, podrían retrasar el desarrollo de la metástasis, mejorar la calidad de vida y, probablemente,

³ También llamados antiandrógenos.

prolongar la sobrevida global en estos pacientes, en comparación con el uso de la ADT sola.

En ese sentido, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de apalutamida más ADT y enzalutamida más ADT, en comparación con ADT sola, en pacientes adultos con diagnóstico de CPRCnm, con tiempo de duplicación del PSA \leq 10 meses.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: APALUTAMIDA Y ENZALUTAMIDA

Apalutamida

Apalutamida es un inhibidor del RA que se une directamente al dominio de unión del ligando del RA. Apalutamida evita la translocación al núcleo del RA, inhibe la unión del ácido desoxirribonucleico (ADN) e impide la transcripción mediada por el RA. En modelos de xenoinjertos⁴ de cáncer de próstata en ratones, apalutamida mostró una disminución de la proliferación de células tumorales y un aumento de la apoptosis resultando en una disminución del volumen tumoral (European Medicines Agency 2019).

Apalutamida ha sido aprobada por la agencia reguladora de medicamentos de los Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico y por la agencia europea de medicamentos, *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico. La dosis recomendada es de 240 mg (4 cápsulas de 60 mg) en una sola dosis diaria por vía oral (U.S. Food and Drug Administration 2019; European Medicines Agency 2019).

En Perú, este fármaco está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) hasta el 28 de febrero de 2024, con número de registro: RS EE07037, nombre comercial Erleada® 60mg y titular Johnson & Johnson del Perú S.A (DIGEMID - MINSa 2019).

Enzalutamida

Enzalutamida es un inhibidor del RA que inhibe competitivamente la unión de andrógenos a los RA y, en consecuencia, inhibe la translocación nuclear de los RA y su interacción con

⁴ Trasplante de tejido humano en ratones.

el ADN. En modelos *in vitro*, enzalutamida disminuyó la proliferación e indujo la muerte celular de las células de cáncer de próstata (European Medicines Agency 2019).

Enzalutamida está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con CPRC y por la EMA para las siguientes indicaciones:

- El tratamiento de hombres adultos con CPRC no metastásico de alto riesgo.
- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada.
- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o posterior al tratamiento con docetaxel.

La dosis recomendada es de 160mg (4 cápsulas de 40mg) en una sola dosis diaria oral (U.S. Food and Drug Administration 2019; European Medicines Agency 2019).

En Perú, este fármaco está aprobado por la DIGEMID hasta el 13 de Abril del 2020, con número de registro: RS EE00948, nombre comercial Xtandi® 40mg y titular Tecnofarma S.A. (DIGEMID - MINSA 2019).

Costos de medicamentos

Según los datos del Observatorio de Precios de DIGEMID, en el mercado peruano, el precio de enzalutamida 40 mg x 120 cápsulas oscila entre S/ 11,352.00 y S/ 17,250.00; mientras que no se encontró información sobre el precio de apalutamida 60mg.

Adicionalmente, se consultaron las listas de precios de medicamentos de otros países de la Región. Según la Lista de Precios de Medicamentos de Brasil (<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>), el precio de venta máximo para el Gobierno de Brasil⁵ para enzalutamida 40mg x 120 cápsulas y apalutamida 60mg x 120 cápsulas varía entre R\$7,679.00 a R\$9,204.00 reales brasileños (incluyendo impuestos del 12 al 20%), respectivamente (precios actualizados con fecha 02 de setiembre de 2019), que es equivalente a S/ 6,302.15 - S/ 7,553.72 soles peruanos (tasa de cambio a soles peruanos = 0.8207, fecha 11 de setiembre de 2019, <https://www.xe.com/currencyconverter/>).

⁵ El precio de venta máximo para el Gobierno de Brasil (PMVG) es el resultado de la aplicación del Coeficiente de ajuste de precio (CAP) en el Precio de fábrica (PF), $PMVG = PF * (1 - CAP)$. El CAP, regulado por la Resolución no. 3, del 2 de marzo de 2011, es un descuento obligatorio mínimo que se aplica cada vez que se realizan las ventas de los medicamentos enumerados en el Comunicado No. 15, con fecha 31 de agosto de 2017 - Versión consolidada o para cumplir con una orden judicial. Según el Comunicado de Prensa No. 15, con fecha 21 de setiembre de 2018, el CAP es de 20.16% (<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>).

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de apalutamida más ADT y enzalutamida más ADT, en comparación con ADT sola, en pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, con tiempo de duplicación del PSA \leq 10 meses. Se utilizaron las bases de datos *The Cochrane Library*, *PubMed*, LILACS y el metabuscador *TRIP Database*, priorizándose la evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo el *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, la *Haute Autorité de Santé (HAS)*, el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, además de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de organizaciones oncológicas elaboradoras de guías. Se hizo una búsqueda adicional en la página web de *clinicaltrials.gov*, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos aleatorizados).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés, la intervención, y tipos de publicaciones de interés. Se emplearon términos MeSH⁶, términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Con la estrategia de búsqueda diseñada para *PubMed*, se generaron alertas

⁶ Término MeSH (acrónimo de *Medical Subject Headings*): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 08 de octubre de 2019.

La estrategia de búsqueda en *PubMed* junto con los resultados obtenidos se encuentra en la Tabla 1 del Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ECA con meta-análisis y/o ECA que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. La búsqueda se limitó a estudios en inglés y español.

La selección de los estudios fue llevada a cabo por dos evaluadores en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes, que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicaron de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías *de novo* publicadas en el último año y que utilizaron una metodología basada en la búsqueda de la evidencia y el consenso de expertos, además de un sistema de gradación de las recomendaciones brindadas. En cuanto a las RS, se seleccionaron las publicadas en los últimos 2 años.

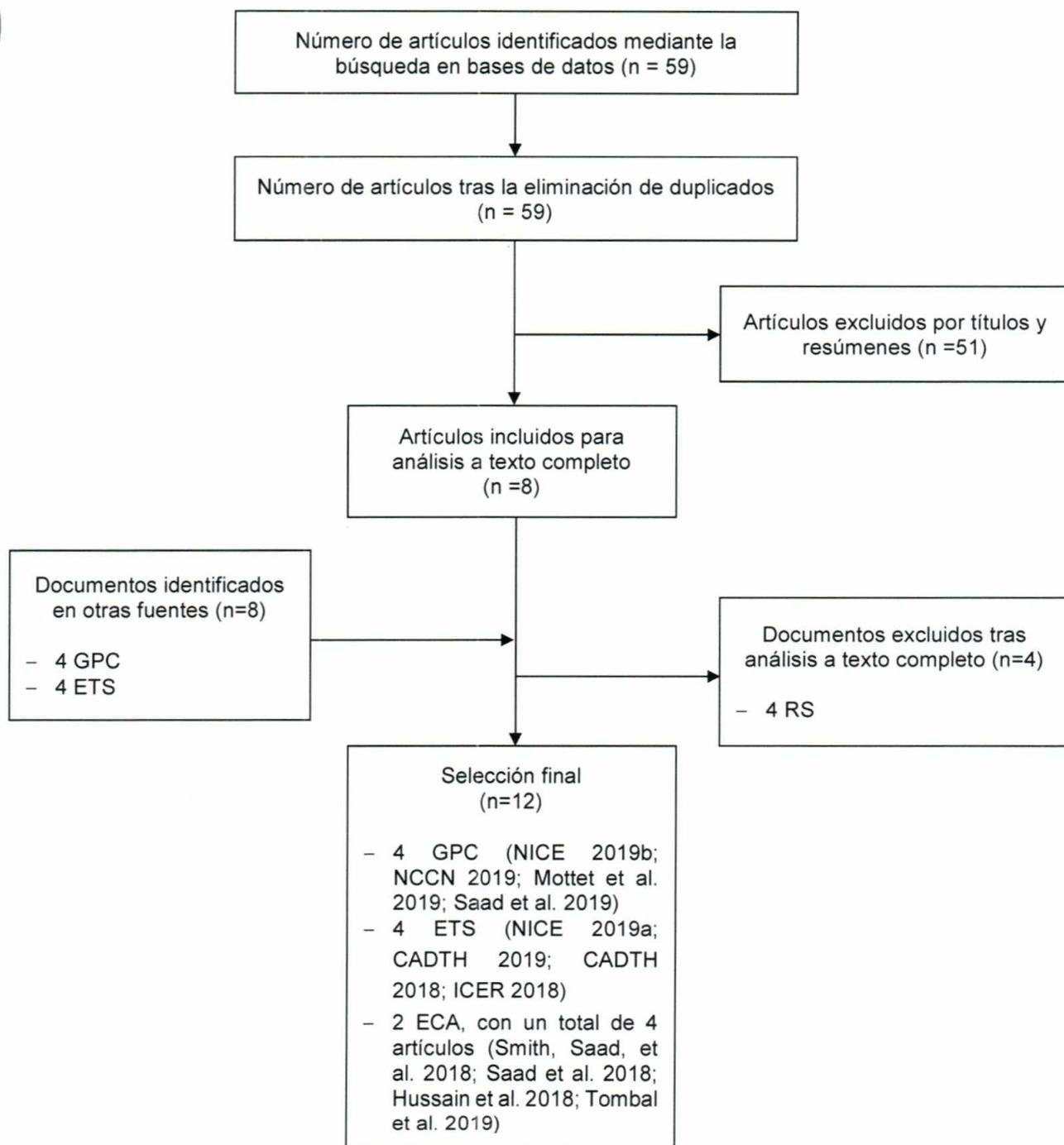
D. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

La evaluación de la calidad de los estudios fue llevada a cabo por un solo evaluador. Para los ECA se utilizó la herramienta de evaluación del sesgo de la Colaboración Cochrane versión 1.0 (Higgins and Sterne 2011) que consta de seis dominios: la generación de la secuencia, la ocultación adecuada de la secuencia, el cegamiento, los datos de desenlace incompletos, la notificación selectiva de los resultados y otras posibles fuentes de sesgo.



IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC=guía de práctica clínica, ETS=evaluación de tecnología sanitaria, RS=revisión sistemática, ECA=ensayo clínico controlado aleatorizado

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de apalutamida más ADT y enzalutamida más ADT, en comparación con ADT sola, en pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, con tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses. A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S⁷, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Prostate Cancer: Diagnosis and Management*. www.nice.org.uk/guidance/ng131 (NICE 2019b).
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. Version 2.2019 - April 17, 2019* (NCCN 2019).
- Mottet et al. *EAU-ESUR-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer* (Mottet et al. 2019).
- Saad et al. 2019 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC) (Saad et al. 2019).

Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Enzalutamide for hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer*. nice.org.uk/guidance/ta580 (NICE 2019a).
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). *Final Recommendation for Enzalutamide (Xtandi) for non-metastatic Castration Resistant Prostate Cancer*. (CADTH 2019).

⁷ El modelo de Haynes 6S contiene 6 niveles de información: 1) **S**istemas, 2) **S**umarios como guías de práctica clínica, 3) **S**inopsis de síntesis como evaluaciones de tecnologías sanitarias, 4) **S**íntesis como revisiones sistemáticas y metaanálisis, 5) **S**inopsis de estudios, y 6) Estudios individuales (*Studies* por sus siglas en inglés).

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). *Final Recommendation for Apalutamide (Erleada) for Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer* (CADTH 2018).
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER). *Antiandrogen Therapies for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Effectiveness and Value. Final Evidence Report* (ICER 2018).

Revisiones sistemáticas

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Di Nunno et al. 2019 - *New Hormonal Agents in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Meta-Analysis of Efficacy and Safety Outcomes* (Di Nunno et al. 2019).

Es una RS de ECA con meta-análisis que estimó el efecto agrupado de los nuevos agentes hormonales (apalutamida y enzalutamida) en comparación con el placebo, en pacientes con CPRCnm, en términos de eficacia y seguridad. Según sus resultados, y de acuerdo con la evidencia disponible a febrero de 2019, los estudios SPARTAN y PROSPER son los únicos ensayos clínicos que responden a nuestra pregunta PICO de interés. Dado que dichos ensayos son revisados en extenso en la sección de ensayos clínicos, se optó por no evaluar los hallazgos de esta RS.

Las siguientes RS, con fecha de búsqueda de literatura anterior a la de la RS de Di Nunno et al., también identificaron a los ensayos SPARTAN y PROSPER como los únicos estudios que responden a nuestra pregunta PICO. Sin embargo, dado que dichos ensayos son revisados en detalle en la sección de ensayos clínicos, se optó por no evaluar los hallazgos de esta RS.

- Nieto-Gómez et al. 2019 - *Efficacy of enzalutamide and apalutamide in the treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: Indirect comparison* (Nieto-Gómez, Ubago-Pérez, and Cabeza-Barrera 2019).
- Wallis et al. 2018 - *Advanced Androgen Blockage in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: An Indirect Comparison of Apalutamide and Enzalutamide* (Wallis et al. 2018).
- Lortot et al. 2018 - *Management of non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: A systematic review* (Lortot et al. 2018).

Ensayos clínicos aleatorizados

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia



- Smith et al. 2018 - *Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer*. (Smith, Saad, et al. 2018).
- Saad et al. 2018 - *Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial* (Saad et al. 2018).
- Hussain et al. 2018 - *Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer* (Hussain et al. 2018).
- Tombal et al. 2019 - *Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial* (Tombal et al. 2019).



Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov: No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUIAS CLÍNICAS



National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Prostate Cancer: Diagnosis and Management*. www.nice.org.uk/guidance/ng131 (NICE 2019b)

Es una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata, elaborada por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Esta guía basa sus recomendaciones en el balance entre los beneficios y los daños de una intervención, y la calidad de la evidencia. Además, la manera en cómo se redactan las recomendaciones refleja la certeza de las mismas. Por ejemplo, NICE utiliza la palabra “**ofrecer**” para reflejar una **recomendación fuerte**, generalmente cuando hay evidencia clara de beneficio, mientras que utiliza la palabra “**considerar**” para reflejar una **recomendación débil**, para la que la evidencia de beneficio es menos certera. Todos los miembros del comité elaborador de la guía declararon no tener conflicto de interés directo con las compañías farmacéuticas que producen apalutamida (Janssen) o enzalutamida (Astellas).

Con respecto a la pregunta PICO de interés, en la sección de manejo de recaídas después del tratamiento radical, NICE recomienda **ofrecer** radioterapia pélvica total en pacientes con recaída bioquímica después de la prostatectomía radical, sin metástasis (recomendación fuerte). También recomienda **considerar** la entrada a ensayos clínicos apropiados para personas con recaída bioquímica (recomendación débil). Por último, recomienda **no ofrecer** rutinariamente terapia hormonal a las personas con cáncer de próstata que tengan recaída bioquímica a menos que tengan: progresión de la enfermedad local sintomática o cualquier metástasis comprobada o un tiempo de duplicación del PSA de menos de 3 meses (recomendación fuerte). En la guía no se hacen recomendaciones de uso de apalutamida o enzalutamida en la población de interés.

En ese sentido, la guía NICE no recomienda el uso de terapia hormonal en pacientes adultos con diagnóstico de CPRCnm, a menos de que tengan un tiempo de duplicación del PSA ≤ 3 meses. Para este subgrupo de pacientes, NICE no es explícito en mencionar qué opciones de terapia hormonal podría recibir el paciente. Sin embargo, en una ETS realizada para enzalutamida en pacientes con CPRCnm, descrita en detalle en la sección de ETS, se menciona que se trataría de la ADT.

Por lo tanto, considerando que para la fecha de publicación de la guía de NICE, ya se encontraban disponibles los resultados de los estudios pivotaes⁸ de enzalutamida y apalutamida en pacientes con CPRCnm, la no inclusión de uso de ambos medicamentos en las recomendaciones de NICE sugiere una incertidumbre en el beneficio que ambos medicamentos ofrecen para esta condición de interés. Lo antes mencionado es consistente con la recomendación en contra del uso de enzalutamida expuesta en la ETS de NICE para enzalutamida, y la ausencia de una evaluación de apalutamida para esta misma población (tampoco se registra una evaluación en curso).

Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta guía se encuentran en la página web de la institución <https://www.nice.org.uk>. Entre las limitaciones metodológicas debe mencionarse que esta guía no proporciona información suficiente que permita al lector conocer cuáles fueron los métodos empleados para buscar y seleccionar la evidencia, y las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia. Además, esta guía no fue revisada por expertos externos antes de su publicación.

⁸ Un ensayo pivotal es un ensayo clínico o estudio destinado a proporcionar evidencia para una aprobación de comercialización de medicamentos.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. Version 2.2019 - April 17, 2019 (NCCN 2019)



Es una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata elaborado por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). La NCCN basa sus recomendaciones en un sistema de gradación que las clasifica en 4 categorías (1, 2A, 2B y 3) de acuerdo a la calidad de la evidencia científica y al consenso del panel de miembros elaboradores de la guía. Diez de los 43 miembros del panel elaborador de la guía declararon tener conflicto de interés con la compañía farmacéutica que produce apalutamida (Janssen) y cinco con la compañía farmacéutica que produce enzalutamida (Astellas), por motivos de soporte de investigación clínica, asesoramiento científico, asesoramiento promocional, consultoría y/o ser (o haber sido) conferencista de la compañía.



En relación con los pacientes que desarrollan CPRC, NCCN señala que estos deben continuar con ADT con un agonista o antagonista de LHRH para mantener los niveles de testosterona sérica menores de 50 ng/dL. En caso los pacientes dupliquen el PSA en un tiempo menor o igual a 10 meses, NCCN recomienda el uso de enzalutamida (categoría 1) o apalutamida (categoría 1) o cualquier otra terapia hormonal secundaria (categoría 2A). Al mismo tiempo, especifica que este contexto clínico incluye pacientes sin síntomas o con síntomas mínimos. Entre las opciones de terapias hormonales secundarias se encuentran el ketoconazol, el ketoconazol más la hidrocortisona, antiandrógenos de primera generación (como flutamida o bicalutamida), corticosteroides (hidrocortisona, prednisona o dexametasona), el dietilestilbestrol u otros estrógenos, y la suspensión del antiandrógeno.



En relación a la evidencia para apalutamida, NCCN menciona que un estudio de fase 3 en pacientes con CPRCnm y un tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses (estudio SPARTAN) (n=1207) mostró que apalutamida (240mg/día) más ADT mejoró la supervivencia libre de metástasis en comparación con el placebo más ADT (40.5 meses vs 16.2 meses; *hazard ratio* [HR] para metástasis o muerte, 0.28; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0.23 – 0.35; $p < 0.001$). Además, se reporta que en el mismo estudio no se observaron diferencias significativas en la supervivencia global en el primer análisis interino. En cuanto a los eventos adversos, estos incluyeron erupción cutánea (24% vs 5.5%), fractura ósea (11% vs 6.5%) e hipotiroidismo (8% vs 2%). Se señala además que los pacientes que reciben apalutamida deben usar terapias de conservación ósea (Smith, Saad, et al. 2018). Por otro lado, se reporta que un análisis exploratorio preestablecido de SPARTAN, la calidad de vida relacionada con la salud se mantuvo tanto en los grupos de apalutamida como de placebo (Saad et al. 2018). Los resultados reportados en ambas publicaciones del estudio SPARTAN son evaluados al detalle en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen.



Sobre la evidencia para enzalutamida, NCCN refiere que un estudio de fase 3 en pacientes con CPRCnm y un tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses mostró que enzalutamida (160mg/día) más ADT (estudio PROSPER) (n=1401) mejoró la sobrevida libre de metástasis en comparación con el placebo más ADT (36.6 meses frente a 14.7 meses; HR para metástasis o muerte, 0.29; IC del 95%, 0.24 – 0.35; $p < 0.001$). También menciona que no se observaron diferencias significativas en la sobrevida global en el primer análisis interino. Con respecto a los eventos adversos, reporta que estos incluyeron fatiga (33% frente a 14%), caídas y fracturas óseas no patológicas (17% frente a 8%), hipertensión (12% frente a 5%), eventos cardiovasculares mayores (5% vs 3%) y trastornos de discapacidad mental (5% frente a 2%). Refiere además que los pacientes que utilizan enzalutamida deben usar terapias de conservación ósea (Hussain et al. 2018). Adicionalmente, se reporta que los resultados informados por el paciente indican que enzalutamida retrasó la progresión de la severidad del dolor, el empeoramiento de los síntomas y la disminución del estado funcional, en comparación con el placebo [hallazgos de un análisis *post hoc*, es decir, no especificados en el protocolo de estudio antes de ver los datos] (Tombal et al. 2019). Los resultados reportados en ambas publicaciones del estudio PROSPER son evaluados al detalle en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen.



De esta manera, la guía de la NCCN recomienda fuertemente el uso de enzalutamida más ADT y apalutamida más ADT en pacientes adultos con diagnóstico de CPRCnm, con tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses. No menciona de manera explícita que la continuación de uso de la ADT sola sea una opción de tratamiento para estos pacientes, sino que esta debe continuarse junto con las opciones descritas previamente.



Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta guía se encuentran en la página web de la organización <https://www.nccn.org>. Entre las limitaciones de la metodología se encuentran la falta de una descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia y la falta de revisores externos.

Mottet et al. 2019 - EAU-ESUR-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer (Mottet et al. 2019)

Es una guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de próstata elaborado por la *European Association of Urology* (EAU), la *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR), la *European Society for Radiotherapy & Oncology* (ESTRO), y la *International Society of Geriatric Oncology* (SIOG). La calificación de la fuerza de las recomendaciones de esta guía siguió una metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) modificada. Las recomendaciones tuvieron en cuenta la calidad general de la evidencia, la magnitud del

efecto, la certeza de los resultados, el balance entre los resultados deseables y no deseables, y el impacto de los valores y las preferencias de los pacientes. La fuerza de cada recomendación está representada por las palabras “fuerte” o “débil”. Seis de los 24 miembros del panel elaborador de la guía declararon tener conflicto de interés con la compañía farmacéutica que produce apalutamida (Janssen) y siete con la compañía farmacéutica que produce enzalutamida (Astellas), por motivos de consultoría, becas, viajes, participación en ensayos y/o ser (o haber sido) conferencista de la compañía.

Con respecto a la pregunta PICO de interés, esta guía recomienda ofrecer apalutamida o enzalutamida a pacientes con CPRCnm y un alto riesgo de desarrollar metástasis (tiempo de duplicación del PSA \leq 10 meses) para prolongar el tiempo hasta el desarrollo de metástasis (fuerza de recomendación: fuerte). Sobre enzalutamida, menciona que es un antiandrógeno de segunda generación con una mayor afinidad por el RA que la bicalutamida (antiandrógeno de primera generación). Menciona además que, a diferencia de los antiandrógenos no esteroideos (como flutamida o bicalutamida), que permiten la transferencia del RA al núcleo, enzalutamida bloquea la transferencia de la misma y, por lo tanto, suprime cualquier posible actividad similar a un agonista. Sobre apalutamida, menciona que es un antiandrógeno novedoso estrechamente relacionado con enzalutamida con un mecanismo de acción idéntico, aunque refiere que no cruza la barrera hematoencefálica.

En la sección de CPRCnm, se describen los ECA de fase III, PROSPER: enzalutamida más ADT vs placebo más ADT y SPARTAN: apalutamida más ADT vs placebo más ADT. Al respecto, se menciona que ambos evaluaron la SLM como desenlace primario. Según lo referido por los autores, ambos ensayos mostraron un beneficio significativo en la SLM (PROSPER: la mediana de SLM fue de 36.6 meses en el grupo de enzalutamida vs 14.7 meses en el grupo placebo [HR para metástasis o muerte, 0.29; IC 95%: 0.24-0.35, $p < 0.001$]; SPARTAN: la mediana de SLM fue de 40.5 meses en el grupo de apalutamida en comparación con 16.2 meses en el grupo placebo [HR para metástasis o muerte, 0.28, IC 95%: 0.23-0.35, $p < 0.001$]. Además, se refiere que el tiempo hasta la progresión sintomática se prolongó significativamente con apalutamida vs placebo (HR 0.45; IC del 95%: 0.32 a 0.63, $p < 0.001$). Con respecto a la sobrevida global, se menciona que, para ambos ensayos, los datos aún eran inmaduros en el momento del primer análisis. Por otro lado, si bien los autores mencionan que la toxicidad severa fue baja, también destacan la necesidad de tener en cuenta los posibles eventos adversos antes de optar por el uso de estos agentes dirigidos al RA, considerando el tratamiento a largo plazo en pacientes asintomáticos. Ambos estudios son evaluados en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen.

Por lo antes expuesto, esta guía recomienda fuertemente el uso de apalutamida (más ADT) y enzalutamida (más ADT) en pacientes adultos con diagnóstico de CPRCnm y tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses. No menciona otras alternativas terapéuticas para esta población.

Entre las principales limitaciones metodológicas de esta guía se encuentra la descripción poco clara de las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia y la revisión de la guía por expertos externos antes de su publicación.

Saad et al. 2019 - *Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC)*. (Saad et al. 2019)

Es una guía de práctica clínica para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración elaborado por la *Canadian Urological Association (CUA)* y el *Canadian Uro Oncology Group (CUOG)*. Los niveles de evidencia y los grados de recomendación expuestas en la guía emplean un sistema de clasificación del Centro de Oxford para la Medicina basada en la Evidencia modificado por la *International Consultation on Urologic Disease (ICUD) / World Health Organisation (WHO)*. Los detalles de este sistema de gradación se encuentran en la página web de la ICUD <http://www.icud.info/ebm.html>. La fuerza de cada recomendación se basa en una metodología GRADE modificada y está representada por las palabras “fuerte” o “débil”. La búsqueda de literatura se realizó utilizando la base de datos MEDLINE en inglés y bases de datos de actas de conferencias. Cuando no se disponía de evidencia de Nivel 1, la guía optó por considerar la opinión de los expertos. Nueve de los 16 miembros del panel elaborador de la guía declararon tener conflicto de interés con la compañía farmacéutica que produce apalutamida (Janssen) y la compañía farmacéutica que produce enzalutamida (Astellas), por motivos de participación en ensayos clínicos, becas de investigación y/o haber sido miembro de la junta asesora de la compañía.

En la sección de CPRCnm, la guía recomienda ofrecer apalutamida o enzalutamida en varones con alto riesgo, definido como un tiempo de duplicación del PSA de menos de 10 meses, con una esperanza de vida de más de cinco años (Nivel 1⁹, Recomendación fuerte). Además, recomienda que en los hombres con alto riesgo que se consideren inadecuados o que rechazan el uso de las terapias aprobadas (apalutamida o enzalutamida), se puede intentar la observación o el uso de antagonistas del RA de primera generación (Nivel 3¹⁰,

⁹ La evidencia de nivel 1 generalmente implica metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados (ECA) o un ECA de buena calidad.

¹⁰ La evidencia de nivel 3 incluye: i) “estudios de casos y controles” retrospectivos de buena calidad en los que un grupo de pacientes que tienen una afección se emparejan adecuadamente (por ejemplo, por edad, sexo, etc.) con individuos de control que no tienen la

Recomendación débil). Adicionalmente recomienda mantener la ADT para todos los casos de CPRCnm (Nivel 3, Recomendación débil) y suspender el uso de los antagonistas del RA de primera generación (como flutamida o bicalutamida) si los pacientes estuvieran recibiendo estos agentes (Nivel 3, Recomendación débil).

Al respecto, los autores manifiestan que hasta el 2018 no había un tratamiento estándar ni un régimen aprobado para el CPRCnm. También refieren que el riesgo de progresión a metástasis clínica o muerte está relacionado con el tiempo de duplicación del PSA y que un tiempo de duplicación del PSA de menos de 10 meses se ha correlacionado con un peor resultado. Sobre la evidencia que sustenta el uso de apalutamida y enzalutamida en la población de interés, cita los estudios de fase 3 SPARTAN y PROSPER. En cuanto a estos, menciona que, en ambos, los pacientes fueron asignados al azar a apalutamida más ADT o enzalutamida más ADT vs placebo más ADT hasta la aparición de metástasis en imágenes convencionales (exploración ósea y tomografía computarizada [TC] / imagen de resonancia magnética [IRM] del abdomen / tórax). Además, menciona que ambos informaron resultados similares en términos de una mejora significativa en el objetivo primario de SLM. Sobre la sobrevida global, un desenlace secundario en este estudio, menciona que no se alcanzó la mediana de sobrevida pero que, en un análisis interino, se mostró una mejoría no significativa en ambos estudios (Smith, Saad, et al. 2018; Hussain et al. 2018).

Sobre apalutamida, se menciona que es un inhibidor selectivo del RA de segunda generación, que se une directamente al dominio de unión del ligando del RA. Sobre los hallazgos del estudio SPARTAN se reporta que estos mostraron una mediana de SLM de 40.5 meses con apalutamida y 16.2 meses con placebo (HR para metástasis o muerte 0.28; IC del 95%: 0.23-0.35; $p < 0.001$). Sobre los desenlaces secundarios sobrevida libre de progresión (SLP) (local y a distancia), tiempo hasta la progresión del PSA y tiempo hasta la terapia posterior, se menciona que todos ellos mejoraron de manera significativa. Por otro lado, refiere que aunque se informaron más eventos adversos en los pacientes que recibieron apalutamida más ADT vs placebo más ADT, la calidad de vida relacionada con la salud informada por el paciente fue similar entre ambos grupos (Saad et al. 2018).

Sobre enzalutamida, se menciona que es un inhibidor del dominio de unión del ligando del RA de segunda generación. En cuanto a los resultados del estudio PROSPER, refiere que estos mostraron una mediana de SLM de 36.6 meses con enzalutamida y de 14.7 meses con placebo (HR para metástasis o muerte 0.29; IC del 95%: 0.24 a 0.35; $p < 0.001$). Sobre los desenlaces secundarios SLP (local y a distancia), tiempo hasta la progresión del PSA y

afección, y ii) "series de casos" de buena calidad donde se describe un grupo completo de pacientes, con la misma condición / enfermedad / intervención terapéutica, sin un grupo de control de comparación.

tiempo hasta la terapia posterior, se menciona que todos mejoraron de manera significativa. Además, se menciona que si bien se informaron más eventos adversos en pacientes que recibieron enzalutamida más ADT vs placebo más ADT, la calidad de vida relacionada con la salud informada por el paciente fue similar entre ambos grupos (Tombal et al. 2019).

Según los elaboradores de la guía, ambas terapias dirigidas al RA de segunda generación (apalutamida y enzalutamida) han sido aprobadas por *Health Canada* para su uso en pacientes con CPRCnm de alto riesgo, dado que mostraron mejoras en el retraso de la metástasis en esta población.

En resumen, esta guía recomienda fuertemente el uso de apalutamida más ADT y enzalutamida más ADT en la población de pacientes con CPRCnm, con un tiempo de duplicación del PSA de menos de 10 meses, y con una esperanza de vida de más de cinco años. Adicionalmente, la guía recomienda débilmente mantener el ADT sola para todos los casos de CPRCnm.

Entre las principales limitaciones metodológicas de esta guía se encuentra la descripción poco clara sobre el uso de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, criterios para su selección, así como las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia, la falta de una revisión de la guía por expertos externos antes de su publicación y la no inclusión de un procedimiento para actualizar la guía. Cabe mencionar que este documento se trata de una publicación electrónica previa a la impresión.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Institute for Clinical and Economic Review (ICER). *Antiandrogen Therapies for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Effectiveness and Value. Final Evidence Report* (ICER 2018)

Esta revisión evaluó la efectividad clínica de apalutamida, enzalutamida y acetato de abiraterona para el tratamiento de hombres con CPRCnm. Para ello se realizaron búsquedas de literatura en MEDLINE y en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados. La fecha de la búsqueda más reciente fue agosto de 2018. La selección de estudios y la extracción de datos se realizaron por pares. Para evaluar el nivel de certeza de la evidencia disponible se utilizó la matriz de calificación de la evidencia del *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER). Adicionalmente, para evaluar la calidad de la evidencia se utilizaron los criterios del *US Preventive Services Task Force* (USPSTF). Para fines del presente dictamen, se describe la información procedente de los ECA de fase III identificados para apalutamida y enzalutamida (estudios SPARTAN y PROSPER, respectivamente).

Sobre el estudio SPARTAN, se informa que fue un ensayo multinacional que aleatorizó a 1207 hombres con CPRCnm y un tiempo de duplicación del PSA de 10 meses o menos a apalutamida más ADT (n = 806) o placebo más ADT (n = 401). Sobre los resultados, se menciona que, si bien no se disponen de datos finales de supervivencia global, la evidencia sugiere una tendencia hacia una supervivencia más prolongada con apalutamida. Además, se indica que el tiempo de progresión sintomática se prolongó con apalutamida, al igual que el desenlace primario de SLM. Adicionalmente, se reporta que los puntajes de calidad de vida se mantuvieron estables durante el ensayo sin diferencias notables entre los grupos de tratamiento.



Sobre el estudio PROSPER, se menciona que fue un ensayo multinacional de fase III controlado con placebo que aleatorizó a 1401 hombres con CPRCnm y un tiempo de duplicación del PSA de 10 meses o menos a enzalutamida más ADT (n = 933) o placebo más ADT (n = 468). Al igual que para apalutamida, los autores afirman que, si bien no se disponen de datos finales de supervivencia global para enzalutamida, los resultados sugieren una tendencia hacia una mejor supervivencia global con enzalutamida. No se informa sobre resultados de progresión sintomática. Por otro lado, se indica que el desenlace primario de SLM fue más prolongado en aquellos pacientes que recibieron enzalutamida. Asimismo, se menciona que los resultados informados por los pacientes no mostraron diferencias significativas en la calidad de vida entre los grupos de tratamiento.



Sobre la seguridad, los autores refieren que las tasas de EA serios¹¹ con apalutamida y enzalutamida más ADT fueron similares a las informadas en los pacientes que tomaron placebo más ADT. También se señala que las discontinuaciones debido a eventos adversos fueron bajas en relación con las tasas observadas con otras terapias oncológicas y que se notificaron pocas muertes atribuidas a la toxicidad asociada con los medicamentos. Asimismo, se menciona que el uso de apalutamida y enzalutamida puede inducir a un mayor riesgo de caídas, fracturas y cardiopatía isquémica.



En líneas generales, los autores juzgaron que ambos estudios fueron de buena calidad¹², ya que tuvieron un diseño adecuado (controlado con placebo, doble-ciego), y no evidenciaron diferencias en las características basales. Además, el nivel de certeza del beneficio neto se calificó como "A" para ambos agentes, lo que indica que tanto apalutamida más ADT como enzalutamida más ADT proporcionan un beneficio neto importante para la salud en comparación con placebo más ADT.

¹¹ Un evento adverso serio es aquel que cumple uno de los siguientes criterios: i) produce muerte, ii) genera riesgo de vida, iii) requiere o prolonga una hospitalización, iv) produce una anomalía congénita o defecto al nacer, v) provoca una incapacidad persistente significativa.

¹² Buena calidad: Cumple con todos los criterios: Grupos comparables en la línea basal; se utilizan instrumentos de medición confiables y válidos y se aplican por igual a los grupos; las intervenciones se explican claramente; se consideran todos los resultados importantes; y se presta la debida atención a los factores de confusión en el análisis. Además, se utiliza el análisis por intención de tratar.



En la sección de controversias e incertidumbres se menciona que, dado que los medicamentos antiandrogénicos tienen importantes efectos secundarios, su uso temprano en el manejo de la enfermedad debe justificarse con evidencia que demuestre mejoras sobre desenlaces importantes para el paciente, como sobrevida global y calidad de vida, y no simplemente en desenlaces sustitutos basados en imágenes como la SLM. Al respecto, se menciona que, si bien apalutamida y enzalutamida no mostraron mejoras en la calidad de vida ni tampoco reportaron datos finales de sobrevida global, existe evidencia que avala la validez predictiva del desenlace intermedio SLM sobre el desenlace final SG en pacientes con CPRCnm y de alto riesgo, citándose un resumen de congreso presentado en la Reunión Anual 2018 de la *American Society of Clinical Oncology* (Smith, Mehra, et al. 2018). Además, se manifiesta que el desenlace tiempo hasta la progresión sintomática es un desenlace importante para los pacientes y que el ensayo de apalutamida mostró un claro beneficio en este desenlace. A pesar de ello, los autores manifiestan que existe una incertidumbre significativa sobre el riesgo de EA serios y la magnitud o durabilidad de los beneficios a largo plazo con ambos agentes.



En la revisión también se llevó a cabo una evaluación económica para estimar la costo-efectividad a largo plazo de apalutamida más ADT y enzalutamida más ADT, en comparación con el uso de ADT sola, como tratamiento de primera línea en varones adultos diagnosticados con CPRCnm y un PSA en rápido aumento (tiempo de duplicación de 10 meses o menos), desde una perspectiva del sector de la salud de los EE. UU. Los costos y resultados en el modelo se descontaron al 3% por año. El modelo tuvo una duración de ciclo de un mes y se ejecutó durante un horizonte de por vida. Este comprendió cuatro estados de salud: SLM, progresión asintomática (tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses, pero sin experimentar otros síntomas), progresión sintomática y muerte, así como utilizó un enfoque basado en un modelo de Markov. Además, el modelo consideró los precios de los medicamentos, teniendo en cuenta el descuento promedio (29%) del costo de adquisición al por mayor de la base de datos *SSR Health*.



Los resultados mostraron que la relación de costo-efectividad incremental (RCEI) a largo plazo de apalutamida más ADT y enzalutamida más ADT, en comparación con ADT sola, fue inferior a \$ 100,000 por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado. Al respecto, los autores informaron que el modelo estuvo limitado por la falta de datos a largo plazo sobre la sobrevida global. También indicaron que los datos sobre la duración del tratamiento a largo plazo ayudarían a establecer una aproximación más precisa de la costo-efectividad de estas terapias. Sin embargo, dado que la revisión no refiere un umbral de costo-efectividad para el contexto americano, los resultados de este análisis no son interpretables.



Como recomendaciones, ICER menciona que, si bien las indicaciones aprobadas por la FDA para apalutamida y enzalutamida son amplias y no incluyen limitaciones relacionadas con los tiempos de duplicación del PSA, los pagadores podrían considerar limitar la cobertura al grupo de pacientes que fueron incluidos en los ensayos clínicos de apalutamida y enzalutamida. Por otro lado, indica que, dado que la evidencia no es adecuada para distinguir los beneficios o riesgos clínicos entre apalutamida y enzalutamida en el tratamiento del CPRCnm, los pagadores podrían negociar descuentos sobre los precios reales de los medicamentos, para que así se favorezca la opción menos costosa. Además, recomienda que los fabricantes garanticen la realización de futuros ensayos clínicos de tratamientos para varones con CPRCnm, que utilicen desenlaces finales idénticos que permitan una comparación clara de la efectividad entre medicamentos y que además incluyan desenlaces importantes para el paciente, como sobrevida global y tiempo hasta la progresión sintomática. Finalmente, recomienda que se analicen los datos de grandes ensayos con apalutamida y enzalutamida para mejorar la comprensión de si la SLM es un desenlace subrogado válido que predice la sobrevida global en varones que reciben terapia antiandrogénica para el CPRCnm.



Con respecto a la información que responde a la pregunta PICO, ICER concluye que apalutamida y enzalutamida conllevan a un retraso significativo en la progresión de la enfermedad y que, si bien la información de sobrevida global aún es inmadura, los resultados de los estudios pivotaes sugieren una tendencia hacia una mayor sobrevida. Además, menciona que los eventos adversos con ambos agentes son tolerables y que no parecen afectar negativamente la calidad de vida de los pacientes. El sustento para concluir a favor de ambas medicaciones es que el desenlace intermedio SLM estaría correlacionado de manera directa con el desenlace final sobrevida global. Sin embargo, esta afirmación se ve contrarrestada con su recomendación de realizar análisis con información de ensayos clínicos grandes con apalutamida y enzalutamida para corroborar si la SLM es un desenlace sustituto válido de sobrevida global en la población de interés. A pesar de ello, ICER finaliza valorando que tanto apalutamida más ADT como enzalutamida más ADT, en comparación con el uso de ADT sola, brinda un beneficio neto importante para los pacientes con CPRCnm con tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses. La evidencia que avala la validez predictiva del desenlace SLM para sobrevida global es analizada en la sección de Discusión del presente dictamen.



National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Enzalutamide for hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer. nice.org.uk/guidance/ta580* (NICE 2019a)

En esta revisión NICE opta por no recomendar el uso de enzalutamida, dentro de su autorización de comercialización, para tratar el cáncer de próstata no metastásico con

recaída hormonal (resistente a la castración) de "alto riesgo" en pacientes adultos. El análisis se llevó a cabo por el comité de evaluación, considerando la evidencia presentada por *Astellas* y una revisión de esta información elaborada por el grupo de revisión de evidencia de NICE.



Brevemente, en el documento se menciona que cuando el cáncer de próstata ya no responde al tratamiento hormonal (ADT), pero aún no se ha extendido más allá de la próstata, la única opción de tratamiento es continuar el tratamiento hormonal. Sin embargo, explica que la compañía propone el uso de enzalutamida en este contexto clínico. Al respecto, se describe que la evidencia de los ensayos clínicos muestra que agregar enzalutamida (al uso de ADT) extiende el tiempo hasta la metástasis, pero que no hay evidencia de que prolongue la vida de las personas.

La propuesta de uso de enzalutamida por parte de la compañía se centró en el subconjunto de personas con cáncer de próstata no metastásico con recaída hormonal cuya enfermedad está en "alto riesgo" de metástasis, definida como un nivel absoluto de PSA de 2 ng/mililitro o más y un tiempo de duplicación del PSA de 10 meses o menos. En la revisión se menciona que esta definición reflejó los criterios de inclusión de los participantes en el ensayo pivotal de enzalutamida (estudio PROSPER). Sin embargo, se manifestó un desacuerdo en cuanto a esta definición de población en riesgo. Al respecto se menciona que, en la guía de NICE sobre el cáncer de próstata (descrita en la sección de GPC), se consideró como población en riesgo (en un contexto de resistencia a la castración) a aquellos con un tiempo de duplicación del PSA inferior a 3 meses, en quienes se recomendó comenzar la ADT. Además, los expertos clínicos manifestaron que, al evaluar el riesgo, no solo se tiene en cuenta el tiempo de duplicación del PSA, sino también otros factores como la edad y el estado físico de los pacientes. De este modo, el comité concluyó que la definición de la población en "alto riesgo" en la práctica clínica no coincidía con la definición propuesta por la compañía.



Sobre el estudio PROSPER, se menciona que los resultados mostraron que la mediana de SLM con enzalutamida fue de 36.6 meses en comparación con 14.7 meses con el placebo (HR 0,29, IC del 95%: 0,24 a 0,35; $p < 0.001$) según el análisis final. Al respecto, el comité concluyó que enzalutamida era más efectiva que el placebo para retrasar el desarrollo de la metástasis. En cuanto a la sobrevida global, se refiere que la compañía presentó dos análisis interinos pre-especificados: el primero después de 135 muertes (coincidiendo con el análisis final para la SLM, 23% de los eventos requeridos), y el segundo después de 285 muertes (aproximadamente 1 año después, 48% de los eventos requeridos). En este aspecto, el comité manifestó que el estudio no había alcanzado el número de muertes pre-establecidas y que los datos proporcionaban muy pocas muertes para detectar una

diferencia estadísticamente significativa entre los brazos de tratamiento. De este modo, el comité concluyó que los datos no mostraron que enzalutamida más ADT proporcionara un beneficio de supervivencia en relación con la ADT sola, reconociendo que la razón de riesgo debía interpretarse con precaución debido a que los datos no cumplían con el supuesto de riesgos proporcionales.

Adicionalmente, existió preocupación sobre los tratamientos subsecuentes utilizados en el estudio PROSPER, ya que estos podían confundir los resultados de la supervivencia global, además de presentar limitaciones para su extrapolación hacia el contexto del Servicio Nacional de Salud (NHS, por sus siglas en inglés) de Inglaterra y Gales. En primer lugar, se menciona que algunos pacientes en el grupo de enzalutamida más ADT recibieron tratamiento adicional con acetato de abiraterona y enzalutamida, que no estarían disponibles en la práctica clínica del NHS y para los cuales puede haber un beneficio de supervivencia. En segundo lugar, se menciona que algunos pacientes en ambos brazos tuvieron tratamientos no utilizados en el NHS, los que también podrían estar asociados con un beneficio de supervivencia. Y, en tercer lugar, se indica que la frecuencia de las terapias posteriores difirió entre los brazos de tratamiento después de la metástasis, con una mayor proporción de pacientes en el brazo de enzalutamida sin terapias activas, y una mayor proporción en el brazo de placebo con enzalutamida, acetato de abiraterona y docetaxel. Por todo ello, el comité concluyó que la efectividad relativa de enzalutamida en la práctica clínica, probablemente no refleje el efecto informado en el estudio PROSPER.

Sobre la calidad de vida con enzalutamida, la compañía presentó datos del estudio PROSPER medidos después de 22 meses de seguimiento utilizando diversos instrumentos de calidad de vida: *Brief Pain Inventory*, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Cancer Module* (EORTC QLQ-PR25), *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P) y *European Quality of Life – 5 Dimensions* (EQ-5D). Sobre los resultados, se menciona que solo dos de los instrumentos mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre tratamientos (sub-escala síntomas relacionados con el tratamiento hormonal – EORTC QLQ-PR25 [favorable para placebo] y sub-escala bienestar social - FACT-P [favorable para enzalutamida]). Con ello, el comité concluyó que no había suficientes pruebas para demostrar que enzalutamida mejorara la calidad de vida en comparación con el placebo.

Sobre las estimaciones de costo-efectividad de enzalutamida más ADT vs ADT sola, se manifiesta que existe una gran incertidumbre debido a que no es posible estimar con precisión cuánto tiempo viven las personas que toman enzalutamida. Además, se menciona que los costos y beneficios de los tratamientos utilizados después de enzalutamida en el análisis económico no reflejan la práctica del NHS. Por último, se indica que las

estimaciones presentadas por el grupo de revisión (RCEI de £ 56,168 por AVAC ganado) no están dentro del rango que NICE generalmente considera costo-efectivo para el NHS, aun considerando el esquema de acceso del paciente (descuento) asociado con enzalutamida. En consecuencia, el comité concluyó que la recomendación a favor de enzalutamida no representaba un uso costo-efectivo de los recursos del NHS.

Por lo antes mencionado, la decisión final de NICE fue de no recomendar el uso de enzalutamida en el NHS para el tratamiento del cáncer de próstata no metastásico con recaída hormonal de “alto riesgo” en pacientes adultos.

En relación a la pregunta PICO de interés, NICE no recomienda el uso de enzalutamida más ADT en pacientes adultos con diagnóstico de CPRCnm y tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses. Esta decisión consideró la evidencia del estudio pivotal de enzalutamida (estudio PROSPER), que es analizado al detalle en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen. La decisión de no aprobación se basó en una incertidumbre en relación al beneficio de enzalutamida en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como sobrevida global y calidad de vida. Además, enzalutamida no resultó ser una intervención costo-efectiva para el sistema sanitario de Inglaterra y Gales, aun considerando un descuento sobre el precio de enzalutamida, lo que llevó a la no aprobación de uso de esta tecnología.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). *Final Recommendation for Apalutamide (Erleada) for Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.* (CADTH 2018)

El propósito de esta revisión realizada por el Comité de Expertos para la Revisión de Medicamentos Oncológicos de CADTH fue evaluar la eficacia y la seguridad de apalutamida en combinación con ADT, en comparación con ADT sola, en hombres adultos con CPRCnm en “alto riesgo” de metástasis. Un “alto riesgo” se definió como un tiempo de duplicación del PSA de 10 meses o menos durante la continuación de la ADT. Para ello, se tuvo en cuenta los resultados de un RS, la evaluación del modelo económico y el análisis de impacto presupuestario presentado por el fabricante, y los aportes de los grupos de pacientes, médicos y asesores provinciales. La principal evidencia identificada provino del estudio SPARTAN.

Los resultados de la revisión condujeron a una recomendación condicional sobre el reembolso de apalutamida en combinación con ADT para el tratamiento de pacientes con CPRC, que no tienen una metástasis a distancia detectable tanto por TC, IRM o gammagrafía ósea con tecnecio-99m y quienes están en “alto riesgo” de desarrollar

metástasis, siempre y cuando la compañía farmacéutica mejore la costo-efectividad de la tecnología a un nivel aceptable.



De acuerdo con lo referido en el documento, la recomendación favorable para apalutamida se basó en un mayor beneficio clínico neto con apalutamida más ADT, en comparación con ADT sola, en términos de una mejor SLM, un mayor tiempo hasta la progresión sintomática, un perfil de seguridad manejable, una estabilidad en la calidad de vida y la necesidad de opciones de tratamiento para esta población, quienes están en riesgo de desarrollar metástasis. Además, la valoración de uso de apalutamida armonizó con los valores y las preferencias de los pacientes, que incluyeron el retraso de la progresión de la enfermedad y de los síntomas, el uso de una tecnología con eventos adversos manejables, la opción de un tratamiento adicional, y el no deterioro de la calidad de vida.

Específicamente, el comité consideró que los resultados de SLM de SPARTAN (el desenlace primario del estudio) fueron estadísticamente significativos y clínicamente relevantes a favor de apalutamida más ADT. Además, señaló que los resultados de SG (un desenlace secundario) se encontraban todavía inmaduros al momento del análisis. En vista de la ausencia de datos de SG, el comité discutió sobre el significado clínico del desenlace SLM en el contexto del CPRCnm. Al respecto, valoró que la transición de esta condición clínica a enfermedad metastásica detectable es un evento clínicamente relevante que a menudo se presenta con dolor y la posibilidad de una disminución rápida en la calidad de vida general. Al mismo tiempo, el comité manifestó que la magnitud observada en la mejora de la SLM (es decir, aproximadamente un retraso de dos años en la aparición de metástasis o muerte) es clínicamente importante en una población de pacientes para la que actualmente no existen tratamientos estándar. Adicionalmente, el comité consideró que los resultados de SLM fueron consistentes con los hallazgos para el tiempo hasta la progresión sintomática (otro desenlace secundario del estudio). Con ello, el comité concluyó que los resultados de SLM del estudio SPARTAN fueron clínicamente relevantes en el contexto del CPRCnm.



En cuanto a la seguridad, el comité reportó que la frecuencia y severidad de los EA con apalutamida más ADT fueron similares a las del grupo ADT más placebo. Los EA informados con mayor frecuencia incluyeron fatiga, hipertensión, erupción cutánea, diarrea, caídas, fracturas óseas e hipotiroidismo. Por otro lado, el comité señaló que un número muy pequeño de pacientes sufrió convulsiones durante el tratamiento con apalutamida, resaltando que este medicamento está contraindicado en pacientes con factores de riesgo para convulsiones. Adicionalmente, el comité observó un pequeño aumento en el riesgo de fracturas óseas con el uso de apalutamida. No obstante, manifestó que el aumento de la

osteopenia puede mitigarse con el uso de terapias de conservación ósea. De este modo, el comité concluyó que apalutamida tiene un perfil de seguridad manejable.

En cuanto a la calidad de vida, el comité señaló que las puntuaciones para este desenlace no mostraron diferencias clínicamente significativas entre los brazos en la fase de tratamiento. Además, se manifestó que los resultados no mostraron un efecto negativo de apalutamida más ADT en la calidad de vida en comparación con ADT más placebo. Al respecto, se indicó que los resultados son razonables para el contexto del CPRCnm, donde se espera que la calidad de vida de los pacientes sea buena y estable.

A pesar de que el comité reportó un mayor beneficio clínico neto con apalutamida más ADT, en comparación con ADT sola, este concluyó que al precio presentado por la compañía y dado la falta de un beneficio estadísticamente significativo en la sobrevida global, apalutamida más ADT no era costo-efectivo comparado con ADT sola (no se reporta la RCEI estimada). Al mismo tiempo, el comité manifestó que el análisis de impacto presupuestal presentado por la compañía subestimaba el verdadero impacto presupuestal que tendría la implementación de esta tecnología en el contexto sanitario canadiense. Por lo antes mencionado, el comité optó por realizar una recomendación condicional de reembolso de apalutamida, sujeto a una mejora en la costo-efectividad de la tecnología, es decir, a un descuento en el precio de apalutamida. Entre las consideraciones para el reembolso de apalutamida por las provincias canadienses, se manifestó una preocupación sobre las opciones de tratamiento que recibirían los pacientes después del uso de apalutamida, ya que en la actualidad no existe evidencia suficiente para informar este contexto clínico.

Con respecto a la información relevante para responder a la pregunta PICO, CADTH opta por recomendar el uso de apalutamida más ADT y enzalutamida más ADT, en comparación con ADT sola, en pacientes adultos con diagnóstico de CPRCnm y tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses, condicionado a un descuento en el precio de apalutamida. La recomendación se basó principalmente en la evidencia del estudio SPARTAN (evaluado al detalle en la sección de ensayos clínicos) y específicamente en los resultados favorables para apalutamida en el desenlace SLM, que fueron considerados clínicamente relevantes por el comité revisor. A pesar de ello, la recomendación se condicionó a un descuento en el precio del medicamento, ya que, al precio presentado por la compañía, apalutamida no resultaba ser costo-efectivo para el sistema sanitario canadiense. En este aspecto, el comité revisor fue claro al mencionar que una de las principales limitaciones para el análisis fue la ausencia de un beneficio clínico en la sobrevida global con apalutamida, por lo que manifestó explícitamente que, si la compañía no ofrecía un descuento sobre el precio, entonces, la tecnología no era recomendada.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). *Final Recommendation for Enzalutamide (Xtandi) for non-metastatic Castration Resistant Prostate Cancer.* (CADTH 2019)



El objetivo de esta revisión fue evaluar la eficacia y seguridad de enzalutamida en combinación con ADT, en comparación con ADT sola, en varones adultos con CPRCnm en “alto riesgo” de metástasis. El “alto riesgo” se definió como un tiempo de duplicación del PSA de ≤ 10 meses durante la ADT continua. Para dicho propósito, se consideraron los resultados de una RS, la evaluación del modelo económico y el análisis de impacto presupuestario presentado por el fabricante, así como los aportes de los grupos de pacientes, médicos y asesores provinciales. La principal evidencia identificada provino del estudio PROSPER.

Como resultado de la revisión, el comité de expertos hizo una recomendación condicional del reembolso de enzalutamida en combinación con ADT para el tratamiento de pacientes con CPRCnm, que están en “alto riesgo” de desarrollar metástasis solo si se cumplen las siguientes condiciones:



- Mejorar la costo-efectividad a un nivel aceptable.
- Hacer frente a la viabilidad de la adopción (impacto presupuestario) de la tecnología.

En líneas generales, el comité hizo esta recomendación por considerar que, en comparación con la ADT sola, enzalutamida más la ADT brinda un beneficio clínico neto basado en mejoras estadísticamente significativas y clínicamente importantes en la SLM, un perfil de toxicidad manejable, sin deterioro significativo en la calidad de vida y la necesidad de opciones de tratamiento que retrasen la aparición de síntomas y metástasis de la enfermedad. Además, el comité tuvo en cuenta que el uso de esta tecnología coincidió con los valores y preferencias de los pacientes, que incluyeron el retraso en la progresión de la enfermedad y síntomas, la elección de un tratamiento adicional y el mantenimiento de la calidad de vida.



Específicamente, el comité manifestó que los resultados de la SLM del estudio PROSPER (desenlace primario) fueron estadísticamente significativos y clínicamente relevantes a favor de enzalutamida más la ADT. Además, indicó que los desenlaces secundarios clave (tiempo de progresión del PSA y tiempo hasta el primer uso de la nueva terapia antineoplásica) también fueron estadísticamente significativos a favor de enzalutamida. Sumado a ello, el comité señaló que los resultados para la sobrevida global (otro desenlace secundario en este estudio) todavía se encontraban inmaduros al momento del análisis. Así, en ausencia de datos de SG, el comité valoró el significado clínico de la SLM para la población de interés. Al respecto, manifestó que la transición del contexto de CPRCnm a



enfermedad metastásica detectable, es un evento clínicamente relevante que a menudo anuncia la aparición de dolor y una posible disminución rápida de la calidad de vida del paciente. En línea con ello, refirió que la mejora en la SLM de la magnitud observada en el estudio PROSPER (es decir, aproximadamente un retraso de dos años en la aparición de metástasis o muerte) es de importancia clínica en una población de pacientes para la cual actualmente no hay tratamientos estándar. En ese sentido, el comité concluyó que, dado que los pacientes con CPRCnm corren el riesgo de progresar a enfermedad metastásica dentro de uno o dos años, un aumento de dos años en la mediana de SLM para enzalutamida sobre placebo es un resultado significativo en este contexto.



Sobre la seguridad, el comité reportó que la incidencia y severidad de los eventos adversos entre enzalutamida en combinación con ADT y ADT sola fueron consistentes con el perfil de seguridad de enzalutamida en el contexto metastásico. Los EA informados con mayor frecuencia fueron fatiga (que ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de enzalutamida), sofocos, hipertensión, náuseas y caídas. Además, el comité señaló que algunos pacientes sufrieron convulsiones durante el tratamiento con enzalutamida; no obstante, hizo notar que esta tecnología se encuentra contraindicada en pacientes con factores de riesgo para convulsiones. Por otro lado, si bien el comité observó un aumento en el riesgo de fracturas con el uso de enzalutamida, señaló que el aumento de la osteopenia podía mitigarse con el uso de terapias de conservación ósea. De este modo, el comité concluyó que la evidencia disponible muestra que enzalutamida tiene un perfil de seguridad manejable. En cuanto a la calidad de vida, el comité señaló que los resultados del estudio PROSPER mostraron una calidad de vida similar entre los pacientes tratados con enzalutamida más ADT y ADT sola.

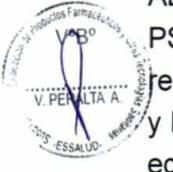


Adicionalmente, el Comité consideró la evidencia de una comparación indirecta entre enzalutamida y apalutamida, un comparador considerado relevante para el contexto canadiense. Aquí es importante recalcar que esta tecnología había sido previamente recomendada para su uso en el sistema sanitario canadiense. Al respecto, el comité concluyó que es probable que ambas tecnologías tengan eficacia y seguridad similares; sin embargo, en ausencia de evidencia directa más sólida procedente de ECA, todavía existe incertidumbre acerca de la eficacia y seguridad comparativa de estos dos agentes. Por otro lado, en relación con este comparador, se menciona que, aunque apalutamida se había recomendado condicionalmente en pacientes con CPRCnm en riesgo, la tecnología aún no se había reembolsado en Canadá, es decir, aún no se había implementado su uso.

A pesar de que el comité consideró que enzalutamida más ADT, en comparación con ADT sola, brindaba un beneficio clínico neto en desenlaces importantes, éste concluyó que, al precio presentado y dado la falta de un beneficio en la sobrevivencia global, enzalutamida más



ADT no era costo-efectivo para el sistema sanitario canadiense. Al mismo tiempo, el comité indicó que el impacto presupuestario de enzalutamida más ADT, presentado por la compañía, subestimaba el verdadero impacto presupuestario de la tecnología, además de ser sustancial. Debido a ello, el comité manifestó una preocupación respecto a la capacidad de las jurisdicciones para implementar el reembolso de enzalutamida. Con todo ello, el comité optó por hacer una recomendación condicional del reembolso de enzalutamida, sujeta a una mejora en el nivel de costo-efectividad y la viabilidad de la adopción (impacto presupuestario) de la tecnología; ambos asociados con un descuento en el precio del medicamento. Entre las consideraciones para el reembolso de enzalutamida por las provincias canadienses, se manifestó una incertidumbre sobre las opciones de tratamiento que recibirían los pacientes después del uso de enzalutamida, ya que en la actualidad no existe evidencia suficiente para informar este contexto clínico



Con respecto a la información que permite responder a la pregunta PICO, esta ETS elaborada por CADTH recomienda el uso de enzalutamida más ADT, en comparación con ADT sola, en pacientes adultos con diagnóstico de CPRCnm y tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses, condicionado a un descuento en el precio del medicamento. Esta recomendación se basó principalmente en la evidencia procedente del estudio PROSPER y los resultados de un análisis de costo-efectividad elaborado por un panel de orientación económica. Según la valoración del comité, los resultados del estudio PROSPER en la SLM fueron estadística y clínicamente relevantes para la población de interés, no obstante, al precio propuesto por la compañía, los beneficios observados no justificaban el precio de enzalutamida, más aún en vista de una ausencia de beneficios en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como es la supervivencia global. Con respecto a los eventos adversos, se menciona que, si bien enzalutamida puede causar potencialmente eventos adversos serios en los pacientes, se espera que los beneficios superen los potenciales daños en esta población.



iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Ensayo clínico de fase III: SPARTAN. ClinicalTrials.gov ID: NCT01946204

A continuación, se presentan los resultados de dos publicaciones en relación con este ensayo clínico: Smith et al., 2018 y Saad et al., 2018. La primera se trata de la publicación principal del estudio SPARTAN, que reporta los resultados finales del desenlace primario supervivencia libre de metástasis, conjuntamente con los resultados para los desenlaces secundarios, incluyendo la calidad de vida. Y la segunda publicación reporta resultados de

análisis exploratorios adicionales sobre la calidad de vida. El estudio fue financiado por la compañía farmacéutica que produce apalutamida, Janssen Research and Development.

Smith et al. 2018 - Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. (Smith, Saad, et al. 2018)

El estudio SPARTAN fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, de fase 3, multicéntrico, que evaluó la eficacia y seguridad de apalutamida más ADT en comparación con placebo más ADT en hombres adultos con CPRCnm y un tiempo de duplicación del PSA de 10 meses o menos. La aleatorización se realizó utilizando un sistema de asignación al azar de voz interactiva.

Los pacientes en el grupo experimental fueron tratados con apalutamida (240 mg al día) o placebo, administrados de manera oral. Todos los pacientes recibieron tratamiento hasta la progresión radiográfica documentada, el retiro del consentimiento o el desarrollo de una toxicidad inaceptable. Se permitieron intervenciones para el manejo de síntomas locales o regionales. Después de la primera detección de metástasis a distancia, los pacientes fueron elegibles para recibir tratamiento con acetato de abiraterona, proporcionado por el patrocinador, más prednisona.

Para ser elegibles, los pacientes debían tener 18 años de edad o más, diagnóstico de adenocarcinoma de próstata confirmado histológica o citológicamente, con resistencia a la castración¹³, riesgo de desarrollar metástasis, definido como un tiempo de duplicación del PSA de 10 meses o menos durante la ADT continua con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés) u orquiectomía bilateral, sin evidencia de enfermedad ganglionar local o regional (clasificada como N0 en el sistema de estadificación de ganglios tumorales y metástasis), o con ganglios linfáticos pélvicos malignos < 2 cm en el eje corto (clasificados como N1). La aleatorización se estratificó por tiempo de duplicación del PSA (> 6 meses vs ≤ 6 meses), uso de inhibidores de la resorción ósea (sí vs no) y la presencia de enfermedad local o regional (N0 vs N1).

El desenlace primario del estudio fue la SLM según la evaluación de un comité independiente cegado. La SLM se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera detección de metástasis a distancia en imágenes o muerte por cualquier causa (lo que ocurriera primero). Los desenlaces secundarios incluyeron: tiempo hasta la metástasis (definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera detección de metástasis

¹³ Progresión bioquímica de la enfermedad durante la ADT continua (definido como un mínimo de 3 elevaciones consecutivas de PSA, con una semana de diferencia, con el último PSA > 2 ng/ml) a pesar de haber alcanzado niveles de castración de testosterona (< 50 ng/dL).



a distancia que involucra el hueso o el tejido blando en imágenes, según lo evaluado por el comité), SLP (definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera detección de enfermedad metastásica local o a distancia en imágenes, según lo evaluado por el comité, o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero), tiempo hasta la progresión sintomática (definido como el tiempo desde la aleatorización hasta un evento relacionado con el esqueleto, la progresión del dolor o el empeoramiento de los síntomas relacionados con la enfermedad que conducen al inicio de una nueva terapia anticancerosa sistémica o el tiempo hasta el desarrollo de síntomas clínicamente significativos debido a la progresión del tumor local o regional que conduce a cirugía o radioterapia), SG, tiempo hasta el inicio de la quimioterapia citotóxica, calidad de vida y eventos adversos.



Las evaluaciones de la enfermedad, incluidas las exploraciones óseas con tecnecio-99m y la TC de la pelvis, el abdomen y el tórax, se realizaron cada 16 semanas y en puntos de tiempo adicionales si se sospechaba metástasis a distancia. La evidencia de metástasis a distancia en imágenes se determinó sobre la base de los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), versión 1.1. La detección de nuevas lesiones óseas requirió de un segundo estudio de imágenes (TC o resonancia magnética) para confirmar metástasis. Los cuestionarios de calidad de vida se administraron y recolectaron durante la fase de tratamiento al inicio del estudio, el día 1 del ciclo 1¹⁴ (antes de la dosis), el día 1 de los ciclos 2-6, el día 1 de cada dos ciclos comenzando en el ciclo 7 hasta ciclo 13, y luego el día 1 de cada cuatro ciclos. En los pacientes que desarrollaron metástasis y pasaron a la fase de seguimiento posterior a la progresión, los cuestionarios fueron administrados al final de la visita de tratamiento y a los 4, 8 y 12 meses desde el inicio del seguimiento posterior a la progresión.



La calidad de vida se evaluó mediante los cuestionarios FACT-P y EQ-5D versión de tres niveles (EQ-5D-3L). El FACT-P consta de 39 ítems que evalúan cinco sub-escalas: el bienestar físico (siete ítems), el bienestar social/familiar (siete ítems), el bienestar emocional (seis ítems), el bienestar funcional (siete ítems) y los síntomas específicos del cáncer de próstata (doce ítems); los puntajes varían de 0 a 156, con puntajes más altos que indican una calidad de vida más favorable. El tiempo hasta el deterioro en la puntuación global FACT-P se definió como el tiempo desde la línea de base hasta la primera evaluación con una disminución de al menos 10 puntos (análisis exploratorio preestablecido). El EQ-5D-3L consiste en un sistema descriptivo que evalúa cinco ítems de estado de salud: movilidad, autocuidado, actividad habitual, dolor o molestias, y ansiedad y depresión, y una escala analógica visual que evalúa el estado de salud general. Los puntajes de la escala analógica visual varían de 0 a 100, donde 0 indica la peor salud imaginable y 100 la mejor salud imaginable. El índice de utilidad EQ-5D-3L se calcula a partir de las puntuaciones de los

¹⁴ Un ciclo de tratamiento consistió en 4 semanas (28 días).

cinco ítems de estado de salud y generalmente varía de menos de 0 (donde 0 es un estado de salud equivalente a la muerte; los valores negativos se valoran como peor que la muerte) a 1 (salud perfecta), con puntajes más altos que indican una mayor utilidad de salud. Para estimar los cambios longitudinales en las puntuaciones de los cuestionarios de calidad de vida, los autores utilizaron un modelo de efectos mixtos para medidas repetidas.

El análisis de eficacia se realizó en la población por intención de tratar (ITT), mientras que el análisis de seguridad se realizó en aquellos que recibieron la medicación del estudio. La población de análisis para los resultados de calidad de vida se definió como los pacientes en la población ITT que habían completado la evaluación inicial y al menos una evaluación posterior de FACT-P o EQ-5D-3L. El FACT-P se puntuó cuando se completó una respuesta para al menos un ítem.

A continuación, se reportan los resultados para los desenlaces contemplados en la pregunta PICO establecida en el presente dictamen. Si bien la SLM no fue considerada en la pregunta PICO, se optó por reportar sus resultados por ser el desenlace principal del estudio. Cabe mencionar que los hallazgos aquí descritos corresponden al análisis final para el desenlace primario, SLM, y el desenlace secundario, SLP, y a su vez, representan el primer análisis interino del desenlace SG¹⁵. No se reportan los hallazgos de análisis *post-hoc*, es decir, los que no fueron preestablecidos en el protocolo del estudio.

Resultados

Del 14 de octubre de 2013 al 15 de diciembre de 2016, se asignaron al azar un total de 1207 hombres (2:1), con 806 asignados a apalutamida más ADT y 401 a placebo más ADT (población ITT). La fecha de corte para el análisis primario fue el 19 de mayo de 2017 (pérdida del ciego del estudio). En ese momento, la mediana de seguimiento era de 20.3 meses. Además, 314 (39%) pacientes en el grupo de apalutamida y 279 (70%) pacientes en el grupo de placebo habían discontinuado el tratamiento asignado. No se menciona suficiente detalle sobre las razones de discontinuación del tratamiento (progresión de la enfermedad, violación del protocolo, otros); sin embargo, se indica que el 7% de los pacientes en el grupo de apalutamida y el 10.6% en el grupo placebo retiraron su consentimiento del estudio y que un participante en cada grupo se perdió en el seguimiento.

Las características basales se encontraban bien equilibradas entre los grupos de estudio. La mediana de edad en la población ITT fue de 74 años. La mediana del tiempo de duplicación del PSA al inicio del estudio fue de 4.4 meses en el brazo de apalutamida y 4.5 meses en el brazo de placebo. La población para el análisis de seguridad estuvo

¹⁵ El análisis final para la SG se planea que ocurra después de que se hayan observado 427 eventos (muertes).

conformada por 803 hombres en el grupo de apalutamida y 398 en el grupo de placebo, es decir, 3 participantes de cada grupo no recibieron la medicación asignada.

Sobrevida libre de metástasis (SLM)

Se reportó una mejoría estadísticamente significativa en la SLM en el grupo de apalutamida más ADT; la mediana de SLM fue de 40.5 meses en el grupo de apalutamida más ADT y de 16.2 meses en el grupo placebo más ADT (HR=0.28; IC del 95%, 0.23 a 0.35; $p<0.001$). Se observó metástasis a distancia o muerte en 184 pacientes (22.8%) en el brazo de apalutamida y 194 pacientes (48.4%) en el brazo de placebo. De los pacientes que tenían metástasis, se informó que el 60.5% en el grupo de apalutamida y el 54.4% en el grupo de placebo tenían metástasis óseas. En julio de 2017, el comité concluyó que los datos de eficacia y seguridad constituían evidencia convincente de un beneficio clínico en el grupo de apalutamida, y el mismo recomendó por unanimidad que el ensayo perdiera el ciego y que los pacientes del grupo de placebo tuvieran la opción de recibir apalutamida.

Sobrevida libre de progresión

La mediana de SLP fue de 40.5 meses en el grupo de apalutamida más ADT y de 14.7 meses en el grupo placebo más ADT. El HR indicó que apalutamida resultó en una disminución estadísticamente significativa en el riesgo de progresión en comparación con el placebo (HR 0.29; IC del 95%, 0.24 a 0.36; $p<0.001$).

Sobrevida global

La mediana de SG no se alcanzó en el brazo de apalutamida y fue de 39.0 meses en el brazo de placebo. El HR indicó que la SG no fue estadísticamente diferente entre los grupos de tratamiento (HR 0.70; IC del 95%, 0.47 a 1.04; $p=0.07$). No se reportó la tasa de muertes totales. Esta información tampoco se encontró en la página web *clinicaltrials.gov*. En ese sentido, no fue posible calcular cuántos eventos de muerte aún se requerían para el análisis final de este desenlace. En otras palabras, no fue posible estimar qué tan prematura se encontraba la información en el momento del primer análisis interino de SG.

Calidad de vida

En esta publicación se reportó que los pacientes en ambos grupos mantuvieron una calidad de vida estable hasta el mes 29 (cambio en las puntuaciones de FACT-P con respecto al valor basal de -0.99 ± 0.98 para apalutamida y de -3.29 ± 1.97 para placebo; cambio en las puntuaciones de la escala analógica visual EQ-5D-3L con respecto al valor basal de 1.44 ± 0.87 para apalutamida y de 0.26 ± 1.75 para placebo). No se informaron los resultados del análisis del tiempo hasta el deterioro en la puntuación global de FACT-P, a pesar de ser un desenlace preestablecido en el protocolo del estudio. Tampoco se informaron sobre cambios en las puntuaciones del índice de utilidad EQ-5D-3L.



Seguridad



Los siguientes eventos de seguridad se reportaron 28 días después de la última dosis del fármaco del estudio. Se informaron EA (cualquier grado) en el 96.5% de los pacientes en el grupo de apalutamida y en el 93.2% de los del grupo de placebo (riesgo relativo [RR] 1.04; IC del 95%, 1.01 a 1.07; $p=0.0101^{16}$). Los EA reportados con mayor frecuencia con apalutamida incluyeron fatiga (30.4% con apalutamida vs 21.1% con placebo), erupción cutánea (23.8% con apalutamida vs 5.5% con placebo), caídas (15.6% con apalutamida vs 9.0% con placebo), fracturas (11.7% con apalutamida vs 6.5% con placebo), hipotiroidismo (8.1% con apalutamida vs 2.0% con placebo) y convulsiones (0.2% con apalutamida vs 0% con placebo). La proporción de pacientes con EA de grado 3 o grado 4 fue del 45.1% en el brazo de apalutamida y del 34.2% en el brazo de placebo (RR 1.32; IC del 95%, 1.13 a 1.54; $p=0.0003^{14}$). La mortalidad debida a EA se informó en 10 pacientes (1.3%) en el grupo de apalutamida (con infarto agudo de miocardio, paro cardiorrespiratorio, hemorragia cerebral, infarto de miocardio, disfunción de múltiples órganos y neumonía como la causa en 1 paciente cada uno y con cáncer de próstata y sepsis como la causa en 2 pacientes cada uno) y en 1 paciente (0.3%) en el grupo placebo (con paro cardiorrespiratorio como la causa) (RR 4.96; IC del 95%, 0.64 a 38.58; $p=0.0887^{15}$). Se produjeron EA serios en el 24.8% y el 23.1% de los pacientes en los brazos de apalutamida y placebo, respectivamente (RR 1.07; IC del 95%, 0.86 a 1.33; $p=0.5258^{14}$). Además, el 10.6% de los pacientes en el grupo de apalutamida y el 7.0% de los del grupo de placebo discontinuaron el tratamiento debido a los EA (RR 1.50; IC del 95%, 1.00 a 2.27; $p=0.0473^{15}$).

Uso de terapias subsecuentes



De los pacientes que discontinuaron el régimen de estudio (314 en el grupo de apalutamida y 279 en el grupo placebo), 165 (52.5%) y 217 (77.8%), respectivamente, recibieron tratamiento subsecuente para el CPRC metastásico. El tratamiento subsecuente más común fue el acetato de abiraterona más prednisona, que se administró en el 75.8% de los pacientes en el grupo de apalutamida y en el 74.2% de los del grupo placebo.

Saad et al. 2018 - Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. (Saad et al. 2018)

Calidad de vida

Adicionalmente a los resultados de calidad de vida reportados en la primera publicación, en esta publicación se reporta que las puntuaciones totales y de subescalas para FACT-P y

¹⁶ Calculado por el equipo técnico evaluador del IETSI, utilizando el programa estadístico STATA versión 14.0 y el comando *csi*.

EQ-5D-3L, incluyendo el índice de utilidad, en general, se mantuvieron con apalutamida y placebo desde el inicio hasta el mes 29 durante la fase de tratamiento. También se reporta de manera descriptiva que no existieron diferencias en el tiempo hasta el deterioro en la puntuación global de FACT-P entre los grupos de tratamiento. Asimismo, se menciona que la tasa de cumplimiento para completar al menos un elemento en FACT-P o EQ-5D-3L fue $\geq 95.4\%$ en cualquier visita de evaluación durante la fase de tratamiento en cada grupo.

Análisis crítico

Se procedió a analizar la validez interna del estudio utilizando la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo para ECA de la Colaboración Cochrane.

Sesgo de selección. No se detectaron sesgos de selección (o asignación sesgada a las intervenciones) asociados al proceso de aleatorización. A pesar de que los autores no dieron detalle suficiente sobre el ocultamiento de la secuencia de la asignación, la descripción del uso de un sistema de asignación al azar de voz interactiva y la generación de grupos comparables al inicio del estudio sugirieron un bajo riesgo de sesgo de selección.

Sesgo de realización. Si bien el diseño del estudio fue doble ciego, es decir, en donde los participantes y los investigadores no tienen conocimiento de la intervención asignada, es posible que el cegamiento del estudio se haya perdido debido a la ocurrencia de eventos adversos específicos con apalutamida. Un claro ejemplo es la ocurrencia de la erupción cutánea, que se observó en el 23.8% de los pacientes tratados con apalutamida vs el 5.5% de los tratados con placebo. En ese sentido, si los participantes y los investigadores hubieran tenido conocimiento de la intervención asignada, es más probable que los comportamientos relacionados con la salud o la implementación o administración de las intervenciones sin protocolo hubieran diferido entre los grupos de intervención. Esto podría repercutir sobre los efectos del tratamiento observados al final del estudio. Por ello, el riesgo de sesgo de realización del estudio fue considerado como incierto.

Sesgo de detección. El desenlace primario y algunos desenlaces secundarios de eficacia del estudio fueron evaluados por un comité independiente comisionado por el patrocinador, que a su vez también se encargó de revisar los datos de seguridad. Como ya se mencionó antes, existió la posibilidad de una pérdida del cegamiento debido a los eventos adversos específicos de apalutamida, lo que aumenta el riesgo de sesgo de detección o de diferencias sistemáticas en la medición de los desenlaces entre los grupos de tratamiento, particularmente en desenlaces que dependen del juicio clínico como la SLM y la SLP, ambos evaluados por el comité independiente. Respecto a la medición del desenlace de calidad de vida, este también pudo haberse visto afectado por la probabilidad de

conocimiento de la intervención asignada por parte de los evaluadores. En consecuencia, el riesgo de sesgo de realización del estudio fue considerado como incierto.



Sesgo de desgaste. Este tipo de sesgo incluye la evaluación de la compleción de los datos de los resultados para cada desenlace, incluidas las retiradas del estudio, pérdidas de seguimiento y exclusiones del análisis. Con respecto a los desenlaces de eficacia del estudio, si bien no existió pérdida de información debido a exclusiones del análisis (dado que se realizó en la población de intención a tratar), los autores no proporcionaron información completa sobre la tasa de pacientes que fueron retirados del estudio. Solo se menciona que el porcentaje de retiros voluntarios fue de 7% para apalutamida y de 10.6% para placebo, no se especificaron otros motivos de retirada. En consecuencia, existe incertidumbre con respecto al riesgo de desgaste debido a la falta de información sobre la tasa de pacientes que fueron retirados del estudio y la explicación de las razones que llevaron al retiro.



Con respecto a la evaluación de la calidad de vida, además de la limitación previamente descrita, es necesario mencionar que el análisis no fue realizado en la población de intención a tratar, sino solo en la población para la que se tuvo información de los cuestionarios aplicados. Además, el análisis solo incluyó a los pacientes que permanecieron en el tratamiento del estudio, es decir, se excluyó a los pacientes que discontinuaron el tratamiento asignado. En ese sentido, si bien en el estudio se reporta que más del 95% de los pacientes que permanecieron en el tratamiento asignado tuvo información de calidad de vida en cada visita, se debe resaltar que la exclusión del grupo de pacientes que discontinuaron el tratamiento podría llevar a importantes diferencias sistemáticas en cuanto a las características de los pacientes que fueron incluidos en el análisis, más aún en vista de una discontinuación diferenciada entre los grupos de tratamiento (39.0% con apalutamida vs 69.6% con placebo; RR 0.56; IC del 95%, 0.50 a 0.62; $p < 0.0001^{17}$). Lo anterior podría crear importantes diferencias de pronóstico entre los grupos de tratamiento, lo que a su vez podría llevar al reporte de resultados sesgados. Por ello, el riesgo de sesgo de desgaste para el desenlace de calidad de vida fue considerado como alto.



Sesgo de notificación. No se identificaron sesgos que surjan de una notificación selectiva de resultados asociada al uso de múltiples medidas de desenlaces o múltiples análisis de información, con excepción del desenlace de calidad de vida, cuya definición de tiempo hasta el deterioro en la puntuación global FACT-P se modificó de 16 puntos a 10 puntos (según enmienda de protocolo) después de la pérdida del ciego del estudio. Además, a pesar de que el protocolo del estudio contemplaba la evaluación de la calidad de vida posterior a la progresión (seguimiento a largo plazo), el desenlace preestablecido, tiempo

¹⁷ Calculado por el equipo técnico evaluador del IETSI, utilizando el programa estadístico STATA versión 14.0 y el comando *csi*.

hasta el deterioro del FACT-P, fue reportado únicamente en los pacientes que permanecieron en el tratamiento asignado, excluyendo del análisis al grupo de pacientes que había discontinuado el tratamiento. En ese sentido, el sesgo de notificación se consideró bajo para los desenlaces de eficacia, pero alto para el desenlace de calidad de vida.

Otros sesgos. Es importante mencionar el potencial conflicto de interés dado el financiamiento del estudio por parte de la compañía elaboradora de apalutamida, lo cual aumenta el riesgo de sesgo a favor del fármaco de interés (*industry bias*) (Lundh et al. 2017).

En resumen, la evidencia del estudio SPARTAN muestra que el uso de apalutamida más ADT resulta en una mayor sobrevida libre de metástasis (desenlace principal del estudio) comparado al uso de placebo más ADT. Además, el uso de apalutamida más ADT también prolongaría la sobrevida libre de progresión, comparado con placebo más ADT. Sin embargo, cabe mencionar que los desenlaces antes mencionados corresponden a desenlaces intermedios que se suponen deberían predecir un beneficio clínico en desenlaces finales e importantes para el paciente como sobrevida global y calidad de vida. Para estos dos últimos desenlaces, que son de relevancia clínica para declarar la eficacia de un medicamento oncológico, el estudio SPARTAN no demostró diferencias estadísticamente significativas entre el uso de apalutamida más ADT y placebo más ADT. Esto es aún más preocupante en vista de que existió una mayor tasa de eventos adversos de grado 3 o 4, mortalidad debido a EA y discontinuación del tratamiento debido a EA, con apalutamida comparado con el placebo. Lo anterior indicaría que apalutamida es un medicamento que no ha demostrado beneficios clínicos en términos de desenlaces clínicamente relevantes para el paciente, como SG y calidad, y que conlleva a una mayor tasa de toxicidad junto con un mayor número de muertes debido a EA, en comparación con el placebo.

Ensayo clínico de fase III: PROSPER. ClinicalTrials.gov ID: NCT02003924

A continuación, se presentan los resultados de dos publicaciones en relación con este ensayo clínico: Hussain et al., 2018 y Tombal et al., 2019. La primera se trata de la publicación principal del estudio PROSPER, que reporta los resultados finales del desenlace primario sobrevida libre de metástasis, conjuntamente con los resultados para los desenlaces secundarios, incluyendo la calidad de vida. Y la segunda publicación reporta resultados de análisis exploratorios adicionales sobre la calidad de vida. El estudio fue financiado por Pfizer y Astellas Pharma, las compañías farmacéuticas co-desarrolladoras de enzalutamida.

Hussain et al. 2018 - Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. (Hussain et al. 2018)



El estudio PROSPER fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, de fase 3, multicéntrico, que evaluó la eficacia y seguridad de enzalutamida más ADT en comparación con placebo más ADT en hombres adultos con CPRCnm y un tiempo de duplicación del PSA de 10 meses o menos. La aleatorización se realizó utilizando un sistema de asignación al azar de voz interactiva.

Los pacientes en el grupo experimental fueron tratados con enzalutamida (160 mg al día) o placebo, administrados de manera oral. Todos los pacientes recibieron tratamiento hasta la progresión radiográfica documentada o el desarrollo de una toxicidad inaceptable.

Para ser elegible, los pacientes tenían que tener al menos 18 años de edad, un diagnóstico de adenocarcinoma de próstata confirmado histológica o citológicamente que fuera resistente a la castración¹⁸, y un tiempo de duplicación del PSA menor o igual a 10 meses durante la ADT continua con análogos de la GnRH u orquiectomía bilateral. Los pacientes no podían tener evidencia previa o presente de enfermedad metastásica según lo evaluado por tomografía computarizada o resonancia magnética para la enfermedad de los tejidos blandos y la exploración ósea con radionúclidos para la enfermedad ósea. Se requería que tuvieran un nivel de testosterona de menos de 0.50 ng/mL y un estado de rendimiento del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 o 1 (en una escala de 0 a 5, con puntuaciones más altas que indican una mayor discapacidad y una puntuación de 5 que indica la muerte). La aleatorización se estratificó por tiempo de duplicación del PSA (< 6 meses vs \geq 6 meses) y uso de inhibidores de la resorción ósea (sí vs no).



El desenlace primario del estudio fue la SLM según la evaluación de un comité independiente cegado. La SLM se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta el momento de la progresión radiográfica, o muerte por cualquier causa dentro de los 112 días posteriores a la discontinuación del tratamiento sin evidencia de progresión radiográfica (lo que ocurriera primero). Los desenlaces secundarios incluyeron: tiempo hasta la progresión del PSA, tasa de respuesta de PSA, tiempo hasta el primer uso de la nueva terapia antineoplásica, calidad de vida, sobrevida global y tasa de eventos adversos.

Las imágenes radiográficas se realizaron cada 16 semanas hasta que se confirmó la progresión radiográfica. El estado de la enfermedad progresiva se determinó de acuerdo

¹⁸ Progresión bioquímica de la enfermedad durante la ADT continua (definido como un mínimo de 3 elevaciones consecutivas de PSA, con una semana de diferencia, con el último PSA > 2 ng/mL) a pesar de haber alcanzado niveles de castración de testosterona (< 50 ng/dL).



con los criterios RECIST, versión 1.1. Los cuestionarios de calidad de vida se administraron y recolectaron al inicio del estudio, la semana 17 y, posteriormente, cada 16 semanas mientras recibían el tratamiento. Para los pacientes que discontinuaron el tratamiento del estudio, los datos de calidad de vida se continuaron recolectando cada 16 semanas durante el seguimiento a largo plazo en los pacientes que asistían a las visitas clínicas.

La calidad de vida se evaluó mediante los cuestionarios FACT-P, EORTC QLQ-PR25 y EQ-5D versión de cinco niveles (EQ-5D-5L). El tiempo hasta el deterioro en la puntuación global FACT-P se definió como el tiempo desde la línea de base hasta la primera evaluación con una disminución de al menos 10 puntos (análisis exploratorio preestablecido). El cuestionario EORTC QLQ-PR25 incluye preguntas para evaluar el efecto de los síntomas urinarios (ocho ítems), los síntomas intestinales (cuatro ítems) y los síntomas relacionados con el tratamiento hormonal (seis ítems). Cada ítem en las sub-escalas tiene un puntaje de 1 a 4 (1 = nada, 2 = un poco, 3 = bastante y 4 = mucho), en donde las puntuaciones más altas reflejan un mayor efecto de los síntomas. Un cuestionario de calidad de vida se definió como evaluable si contenía respuestas al menos al número de ítems requeridos para calcular la escala correspondiente (FACT-P \geq 80% de ítems completados; EORTC QLQ-PR25 \geq 50% ítems completados; y 100% de ítems completados de EQ-5D-5L).

Para estimar los cambios longitudinales en las puntuaciones de los cuestionarios de calidad de vida, los autores utilizaron un modelo de efectos mixtos para medidas repetidas. En la interpretación de los resultados de este análisis, un valor negativo para la diferencia media de mínimos cuadrados favorecería a enzalutamida sobre el placebo para las puntuaciones de EORTC QLQ-PR25, mientras que un número positivo favorecería a enzalutamida sobre placebo para los puntajes de FACT-P y la escala analógica visual EQ-5D-5L. El análisis de eficacia, incluyendo la calidad de vida, se realizó en la población por intención de tratar (ITT), mientras que el análisis de seguridad se realizó en aquellos que recibieron la medicación del estudio.

A continuación, se reportan los resultados para los desenlaces contemplados en la pregunta PICO establecida en el presente dictamen. Si bien la SLM no fue considerada en la pregunta PICO, se optó por reportar sus resultados por ser el desenlace principal del estudio. Cabe mencionar que los hallazgos aquí descritos corresponden al análisis final para el desenlace primario, SLM, y a su vez, representan el primer análisis interino del desenlace SG¹⁹. No se reportan los hallazgos que resultaron de análisis post-hoc, es decir, los que no fueron preestablecidos en el protocolo del estudio.

¹⁹ El análisis final para la SG se planea que ocurra después de que se hayan observado 596 eventos (muertes).

Resultados

Del 26 de noviembre de 2013 al 28 de junio de 2017, se asignaron al azar un total de 1401 hombres (2:1), con 933 asignados a enzalutamida más ADT y 468 a placebo más ADT. Las características basales se encontraban bien equilibradas entre los grupos de estudio. La mediana de edad fue de 74 años y la mediana del tiempo de duplicación del PSA de 3.7 meses. La fecha de corte para el análisis primario fue el 28 de junio de 2017 (ruptura del ciego del estudio). En ese momento, la mediana de seguimiento era de 18.5 meses. Además, 296 (31.7%) pacientes en el grupo de enzalutamida y 289 (61.8%) pacientes en el grupo de placebo habían discontinuado el tratamiento asignado. Las razones para la discontinuación fueron las siguientes: progresión de la enfermedad (en el 14.8% de los pacientes en el grupo de enzalutamida y el 44.2% de los del grupo de placebo), eventos adversos (en 9.8% y 6.2%, respectivamente), retiro del consentimiento (en 5.3% y 7.3%, respectivamente), otros (sin especificar, en 1.9% y 4.1%, respectivamente), violación del protocolo (en 0.1% y 0.4%, respectivamente) y pérdida de seguimiento (0.2 y 0.2%, respectivamente). La población para el análisis de seguridad estuvo conformada por 930 hombres en el grupo de apalutamida y 465 en el grupo de placebo; esto debido a que 3 participantes de cada grupo no recibieron la intervención asignada.

Sobrevida libre de metástasis

Se reportó una mejoría estadísticamente significativa en la SLM en el grupo de enzalutamida más ADT; la mediana de SLM fue de 36.6 meses en el grupo de enzalutamida más ADT y de 14.7 meses en el grupo placebo más ADT (HR 0.29; IC del 95%, 0.24 a 0.35; $p < 0.001$). Se observó metástasis a distancia o muerte en 219 pacientes (23%) en el brazo de enzalutamida y 228 pacientes (49%) en el brazo de placebo.

Sobrevida libre de progresión

El estudio PROSPER no evaluó este desenlace.

Sobrevida global

En este primer análisis interino, 103 pacientes (11%) en el grupo de enzalutamida habían muerto en comparación con 62 (13.2%) en el grupo placebo (HR 0.80; IC del 95%, 0.58 a 1.09; $p = 0.15$). El análisis de SG se realizó con el 28% de los eventos requeridos para el análisis final. No se alcanzó la mediana del tiempo hasta la muerte en ningún brazo.

Calidad de vida

La mediana del tiempo hasta el deterioro en la puntuación global de FACT-P fue la misma en ambos grupos (HR 0.92; IC del 95% 0.79 a 1.08; no se reporta valor de p). En esta



publicación no se informaron sobre diferencias entre las puntuaciones de los cuestionarios FACT-P, QLQ-PR25 y EQ-5D-5L de ambos grupos de tratamiento.

Seguridad

Se informaron EA (cualquier grado) en el 87% de los pacientes en el grupo de enzalutamida y en el 77% de los pacientes en el grupo placebo (RR 1.12; IC del 95%, 1.06 a 1.19; $p < 0.0001^{20}$). La fatiga fue el evento más comúnmente reportado en ambos grupos, ocurriendo con mayor frecuencia en el grupo de enzalutamida (33% vs 14%). Otros EA comunes con enzalutamida incluyeron caídas y fracturas no patológicas (17% frente a 8%), hipertensión (12% con enzalutamida vs 5% con placebo), eventos cardiovasculares adversos mayores (5% con enzalutamida vs 3% con placebo) y trastornos de discapacidad mental (5% con enzalutamida vs 2% con placebo). La proporción de pacientes con EA de grado 3 o 4 fue del 31% en el grupo de enzalutamida y del 23% en el grupo placebo (RR 1.34; IC del 95%, 1.11 a 1.62; $p = 0.0020^{18}$). Se produjeron EA serios en 24% y 18% de los pacientes en los grupos de enzalutamida y placebo, respectivamente (RR 1.33; IC del 95%, 1.06 a 1.66; $p = 0.109^{18}$). La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento como resultado de los EA fue del 9% en el grupo de enzalutamida y del 6% en el grupo placebo. (RR 1.55; IC del 95%, 1.03 a 2.34; $p = 0.0328^{18}$). Tres pacientes (0.3%) sufrieron convulsiones durante el tratamiento con enzalutamida, todas las cuales se consideraron serias y relacionadas con el medicamento. Un paciente discontinuó el tratamiento como resultado de una convulsión. Otro paciente con convulsiones tuvo una complicación que condujo a la muerte.

La mortalidad por EA se informó en el 3.4% de los pacientes en el grupo de enzalutamida y en el 0.7% de los del grupo placebo (RR 5.33; IC del 95%, 1.64 a 17.33; $p = 0.0016^{18}$). Los EA más comunes que condujeron a la muerte fueron eventos cardíacos (en nueve pacientes [1%] que recibieron enzalutamida y dos [$< 1\%$] que recibieron placebo). En el grupo de enzalutamida, se produjo infarto agudo de miocardio en seis pacientes, y se produjo insuficiencia cardíaca, paro cardiorrespiratorio y arritmia ventricular en un paciente cada uno. En el grupo placebo, se produjo paro cardíaco e insuficiencia ventricular izquierda en un paciente cada uno.

Uso de terapias subsecuentes

Un total de 138 pacientes (15%) en el grupo de enzalutamida y 222 (48%) en el grupo de placebo discontinuaron el régimen de estudio y recibieron terapia antineoplásica subsecuente para el CPRC metastásico. La terapia subsecuente más común fue el acetato

²⁰ Calculado por el equipo técnico evaluador del IETSI, utilizando el programa estadístico STATA versión 14.0 y el comando *csi*.

de abiraterona (en 52 de 138 pacientes [38%] en el grupo de enzalutamida y en 81 de 222 [36%] en el grupo de placebo).



Tombal et al. 2019 - *Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial.* (Tombal et al. 2019)

Calidad de vida

Adicionalmente a los resultados de calidad de vida reportados en la primera publicación, en esta publicación se reporta que, en la semana 97, no hubo diferencias significativas entre los grupos para los síntomas urinarios o intestinales del cuestionario EORTC QLQ-PR25, pero hubo una diferencia significativa en los síntomas relacionados con el tratamiento hormonal que favoreció el placebo (cambio en las puntuaciones de EORTC QLQ-PR25 con respecto al valor basal de 1.55 [IC del 95% 0.26 a 2.83] para enzalutamida vs -1.83 [IC del 95% -3.86 a 0.20] para placebo; diferencia 3.38 [IC del 95% 1.24 a 5.51]; p=0.0020).

Además, se reporta que las puntuaciones de FACT-P indicaron que los pacientes de ambos grupos mantuvieron una calidad de vida general estable hasta las 97 semanas (p=0.184). También se reporta que los resultados de la escala analógica visual EQ-5D-5L indicaron que los pacientes en ambos grupos de tratamiento mantuvieron un estado de salud estable hasta la semana 97 (p=0.639). No se informaron sobre diferencias en las puntuaciones del índice de utilidad EQ-5D-5L. Asimismo se menciona que en la semana 97 más del 92% de los pacientes esperados (no se esclarece su definición) completaron un formulario evaluable.

Análisis crítico

Se evaluó la validez interna del estudio utilizando la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo para ECA de la Colaboración Cochrane.

Sesgo de selección. Si bien no se describe suficiente detalle sobre el ocultamiento de la asignación, el uso de un sistema de asignación al azar de voz interactiva para generar la secuencia de aleatorización sumado al balance de las características basales de ambos grupos del estudio sugiere un bajo riesgo de sesgo de selección a causa de una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización o a causa de una ocultación inadecuada de las asignaciones antes de asignarlas.

Sesgo de realización. Siendo que el diseño del estudio fue doble ciego y que no se identificó una potencial pérdida del ciego debido a eventos adversos, existió una baja

probabilidad de que los comportamientos relacionados a la salud por parte de los participantes o que la administración de las intervenciones sin protocolo por parte de los investigadores difiriera de manera sistemática entre los grupos de intervención. En consecuencia, el sesgo de realización fue considerado como bajo.



Sesgo de detección. Del mismo modo que para el análisis del sesgo de realización, siendo que el diseño del estudio fue doble ciego y que aparentemente no hubo una pérdida del ciego debido a eventos adversos, existió una baja probabilidad de sesgo de detección a causa del conocimiento por parte de los evaluadores de los resultados de las intervenciones asignadas.

Sesgo de desgaste. Con respecto a los desenlaces de eficacia, si bien el análisis se realizó en la población de intención a tratar, es decir, considerándose todos los pacientes aleatorizados (sin exclusiones) en el análisis, cabe señalar que se observó una mayor pérdida de información debido a retiradas del estudio y pérdidas del seguimiento en el grupo placebo que en el grupo de enzalutamida (12.0% vs 7.5%, $p=0.0059$). Sin embargo, dado que el porcentaje de pérdida fue relativamente bajo como para afectar el tamaño del efecto de los desenlaces reportados y siendo que no se identificaron motivos de retiradas que estuvieran asociados al estado de salud de los pacientes, el riesgo de sesgo de desgaste para los desenlaces de eficacia fue considerado como bajo.

Con respecto al desenlace calidad de vida, además de la limitación antes descrita, los autores mencionaron que hubo una importante pérdida de la información posterior a la progresión de la enfermedad, puesto que la recolección de la información en ese periodo dependía de que los pacientes asistieran a su visita clínica. No obstante, dado que no se menciona de manera explícita el porcentaje de pacientes que tuvieron una pérdida de información, el riesgo de sesgo de desgaste para el desenlace de calidad de vida se consideró como incierto.

Sesgo de notificación. No se identificaron sesgos que surjan de una notificación selectiva de resultados asociada al uso de múltiples medidas de desenlaces o múltiples análisis de información. Esto debido a que el reporte de los hallazgos principales se realizó según el protocolo del estudio. En ese sentido, el sesgo de notificación fue considerado como bajo.

Otros sesgos. Dado que existe evidencia que muestra que el patrocinio de estudios de medicamentos por parte de la empresa fabricante produce resultados de eficacia más favorables que el patrocinio de otras fuentes, se valoró que el financiamiento del estudio PROSPER por parte de la empresa fabricante de enzalutamida aumentó la probabilidad de sesgos a favor de enzalutamida (*industry bias*).



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 047-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE APALUTAMIDA Y ENZALUTAMIDA EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA
RESISTENTE A LA CASTRACIÓN NO METASTÁSICO

En resumen, la evidencia del estudio PROSPER muestra que el uso de enzalutamida más ADT aumenta la sobrevida libre de metástasis (desenlace principal del estudio) en comparación con el uso de placebo más ADT. Sin embargo, a pesar de la mejoría observada en la sobrevida libre de metástasis, desenlace que se supone predice un beneficio clínico en términos de desenlaces clínicamente relevantes para el paciente como SG o calidad de vida, estos dos últimos desenlaces finales no difirieron entre el uso de apalutamida más ADT y el uso de placebo más ADT. Sumado a ello, el estudio PROSPER reportó una mayor tasa de EA totales, EA de grado 3 o 4, EA serios, discontinuación del tratamiento debido a EA, y muertes debido a EA, con enzalutamida en comparación con el placebo. Esto último es consistente con los análisis exploratorios de calidad de vida, en donde se encontró que los pacientes tratados con apalutamida tuvieron mayores síntomas relacionados con el tratamiento hormonal en comparación con el placebo. Lo antes mencionado indica que enzalutamida es un medicamento altamente tóxico, que no ha demostrado un beneficio clínico en términos de desenlaces finales e importantes para el paciente como SG y calidad de vida.



V. DISCUSIÓN



El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de apalutamida más ADT y enzalutamida más ADT, en comparación con ADT sola, en pacientes adultos con diagnóstico de CPRCnm y tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses. La búsqueda sistemática de literatura, realizada con fecha octubre de 2019, identificó cuatro GPC, cuatro ETS y cuatro publicaciones en relación a dos ECA: estudios SPARTAN (apalutamida más ADT vs placebo más ADT) y PROSPER (enzalutamida más ADT vs placebo más ADT), que responden a la pregunta PICO establecida en el presente dictamen. Estos dos estudios pivotaes fueron la base de las recomendaciones de uso de apalutamida y enzalutamida en la población de interés en todas las GPC y ETS identificadas en nuestra búsqueda.



Brevemente, el estudio SPARTAN fue un ECA de fase III, doble ciego, controlado por placebo, que evaluó la eficacia y seguridad de apalutamida en pacientes con CPRCnm y tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses ($n=1207$). El desenlace principal del estudio fue la SLM. Los resultados del estudio, con una mediana de seguimiento de 20.3 meses, mostraron que los pacientes tratados con apalutamida tuvieron un menor riesgo de desarrollo de metástasis a distancia o muerte en comparación con el placebo (22.8% vs 48.4%; HR 0.28; IC del 95%, 0.23 a 0.35; $p<0.001$). La mediana de SLM con enzalutamida fue de 40.5 meses y con placebo de 16.2 meses. Se informaron resultados similares para el desenlace SLP. Por otro lado, no se observaron diferencias en términos de desenlaces finales y clínicamente relevantes para el paciente, como SG y calidad de vida, entre apalutamida y el placebo. Además, se informaron eventos adversos significativos asociados al tratamiento con apalutamida, incluyendo una mayor tasa de EA de grado 3 o 4, mortalidad debido a EA y discontinuación del tratamiento debido a EA, comparado con el placebo. Los EA reportados con mayor frecuencia con apalutamida fueron fatiga (30.4%), erupción cutánea (23.8%), caídas (15.6%), fracturas (11.7%), hipotiroidismo (8.1%) y convulsiones (0.2%). Los análisis estadísticos realizados por el equipo técnico del IETSI mostraron que el riesgo de muerte debido a EA fue 5 veces mayor en el grupo tratado con apalutamida que en el grupo tratado con el placebo (1.3% vs 0.3%; RR 4.96; IC del 95%, 0.64 a 38.58; $p=0.0887$).



Por su parte, el estudio PROSPER fue un ECA de fase III, doble ciego, controlado por placebo, que evaluó la eficacia y seguridad de enzalutamida en pacientes con CPRCnm y tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses ($n=1401$). El desenlace principal del estudio fue la SLM. Los resultados, con una mediana de seguimiento de 18.5 meses, mostraron que los pacientes tratados con enzalutamida tuvieron un menor riesgo de metástasis a distancia o muerte que aquellos tratados con placebo (23% vs 49%; HR 0.29; IC del 95%, 0.24 a 0.35; $p<0.001$). La mediana de SLM con enzalutamida fue de 36.6 meses y con placebo de

14.7 meses. El estudio no contempló la evaluación de la SLP. Con respecto a los desenlaces finales y clínicamente relevantes para el paciente, que son, SG y calidad de vida, no se observaron diferencias significativas entre enzalutamida y el placebo. Además, se informó una mayor tasa de eventos adversos importantes asociados al uso de enzalutamida, incluyendo una mayor tasa de EA serios, EA de grado 3 o 4, discontinuación debido a EA, y muertes debido a EA, en comparación con el placebo. Los EA reportados con mayor frecuencia con enzalutamida fueron fatiga (33%), caídas y fracturas no patológicas (17%), hipertensión (12%), eventos cardiovasculares adversos mayores (5%) y trastornos de discapacidad mental (5%). Los resultados del análisis estadístico llevado a cabo por el equipo técnico del IETSI mostraron que el riesgo de muerte debido a EA fue 5 veces mayor en el grupo tratado con enzalutamida que en el grupo tratado con el placebo (3.4% vs 0.7%; RR 5.33; IC del 95%, 1.64 a 17.33; p=0.0016).

Sobre la validez interna de los estudios SPARTAN y PROSPER, en general, el riesgo de sesgo de selección (o de asignación sesgada a las intervenciones) fue considerado como bajo para ambos estudios. Además, el riesgo de sesgo de realización y de detección fue considerado como incierto para SPARTAN y bajo para PROSPER. Esto debido a que, a diferencia del estudio PROSPER, en el estudio SPARTAN se detectó una potencial pérdida del ciego debido a eventos adversos específicos del tratamiento con apalutamida (e.g., la erupción cutánea ocurrió en el 23.8% de los pacientes tratados con apalutamida vs el 5.5% de los tratados con placebo). Esta potencial pérdida del ciego en SPARTAN podría llevar a que los participantes e investigadores presenten comportamientos diferenciados en relación con la salud y a que los evaluadores realicen mediciones diferenciadas entre los grupos de tratamiento, particularmente en desenlaces que dependen del juicio clínico como la SLM, la calidad de vida y los eventos adversos. Adicionalmente, el riesgo de sesgo de desgaste (o sesgo asociado al análisis incompleto de los datos, incluido las retiradas del estudio, las pérdidas de seguimiento y las exclusiones del análisis) fue considerado como bajo para PROSPER e incierto para SPARTAN para los desenlaces de eficacia, e incierto para PROSPER y alto para SPARTAN para el desenlace de calidad de vida. Esto último debido a que el análisis de calidad de vida del estudio SPARTAN se llevó a cabo únicamente en los participantes que se encontraban recibiendo el tratamiento del estudio, es decir, los pacientes que discontinuaron el tratamiento fueron excluidos del análisis. La exclusión de este grupo de pacientes podría crear importantes diferencias de pronóstico entre los grupos de tratamiento, más aún en vista de una discontinuación diferenciada entre los grupos para ambos estudios. Lo anterior podría llevar al reporte de resultados sesgados de calidad de vida. Por otro lado, el riesgo de sesgo de notificación selectiva de los resultados fue considerado como bajo para todos los desenlaces del estudio PROSPER y para los desenlaces de eficacia del estudio SPARTAN, pero alto para la notificación de la calidad de vida del estudio SPARTAN. Esto debido a que el desenlace preestablecido, tiempo hasta el deterioro del FACT-P, fue reportado únicamente en los pacientes que

permanecieron en el tratamiento asignado, a pesar de que el protocolo del estudio contemplaba la evaluación de la calidad de vida posterior a la progresión (seguimiento a largo plazo). Finalmente, el financiamiento de ambos estudios por parte de las empresas fabricantes pudo haber aumentado la probabilidad de sesgos a favor del medicamento (*industry bias*) (Lundh et al. 2017).

En cuanto a las GPC, se identificaron cuatro documentos elaborados por NICE de Reino Unido (NICE 2019b), NCCN de Estados Unidos (NCCN 2019), EAU-ESUR-ESTRO-SIOG de países europeos (Mottet et al. 2019), y CUA-CUOG de Canadá (Saad et al. 2019), respectivamente. La guía de NICE no recomienda el uso de la terapia hormonal (ADT) en pacientes adultos con CPRCnm, a menos de que tengan un tiempo de duplicación del PSA ≤ 3 meses. En este grupo de pacientes, la guía no menciona el uso de apalutamida o enzalutamida. Por el contrario, las guías de NCCN, EAU-ESUR-ESTRO-SIOG y CUA-CUOG recomiendan fuertemente el uso de apalutamida y enzalutamida, en combinación con la ADT, en la población específica de la pregunta PICO. Dichas recomendaciones se basan en los resultados de los ensayos clínicos de fase III SPARTAN y PROSPER, que muestran una mayor sobrevida libre de metástasis con apalutamida más ADT o enzalutamida más ADT, en comparación con el placebo más ADT. Adicionalmente, la guía de EAU-ESUR-ESTRO-SIOG es clara en mencionar que, dado que ambos medicamentos se han asociado con toxicidad severa (aunque descrita como baja), se deben sopesar los posibles eventos adversos en el tratamiento a largo plazo de este grupo de pacientes, considerando que estos son, en su mayoría, asintomáticos. Por su parte, la guía de CUA-CUOG resalta que, si bien se informaron más eventos adversos en los pacientes que recibieron apalutamida más ADT o enzalutamida más ADT en comparación con el placebo más ADT, la calidad de vida relacionada con la salud informada por el paciente fue similar entre ambos grupos, respectivamente.

De este modo, se observan que existen inconsistencias en cuanto a las recomendaciones de las GPC identificadas en nuestra revisión. Por una parte, NICE, que se encarga de evaluar las tecnologías sanitarias para el reembolso de las mismas en el sistema sanitario del Reino Unido, no hace una recomendación del uso de apalutamida o enzalutamida en nuestra población de interés. Tal como se refirió en la sección de GPC, esta ausencia de recomendación para ambas tecnologías fue concordante con la recomendación en contra del uso de enzalutamida, referida en una ETS realizada en el mismo año por la institución, y la ausencia de una ETS para apalutamida (tampoco existe alguna evaluación en curso). Por otro lado, las tres organizaciones que sí emitieron una recomendación favorable para apalutamida y enzalutamida en la población de interés (NCCN, EAU-ESUR-ESTRO-SIOG y CUA-CUOG), basado en la misma evidencia que NICE, a diferencia de esta institución, no tienen como función la evaluación de tecnologías sanitarias para su financiamiento o reembolso en sistemas sanitarios públicos, por lo que pueden ser más permisivas con

respecto a la evidencia que sustenta sus recomendaciones. Además, cabe resaltar que las tres organizaciones, a diferencia de NICE, declararon tener conflicto de interés con las compañías farmacéuticas que producen apalutamida y enzalutamida, incluyendo soporte de investigación clínica, asesoramiento científico, asesoramiento promocional, consultoría y/o ser (o haber sido) conferencista de la compañía. Este potencial conflicto de interés podría haber influenciado sobre la recomendación a favor del uso de ambos medicamentos en la población de interés, a pesar de que la evidencia muestra una mayor toxicidad con apalutamida y enzalutamida, en comparación con el placebo, así como una ausencia de beneficios clínicos en términos de desenlaces finales y clínicamente importantes como sobrevida global y calidad de vida en la población de interés.

En cuanto a las cuatro ETS, estas fueron elaboradas por ICER de Estados Unidos, CADTH de Canadá y NICE de Reino Unido. ICER evaluó la eficacia y seguridad de apalutamida y enzalutamida en un mismo documento (ICER 2018), CADTH evaluó la evidencia de apalutamida (CADTH 2018) y enzalutamida (CADTH 2019) por separado, y NICE evaluó únicamente la eficacia y seguridad de enzalutamida (NICE 2019a). Todas las agencias de ETS basaron sus evaluaciones en la evidencia procedente de los estudios SPARTAN y PROSPER. Con respecto a la ETS de ICER, cabe mencionar que sus conclusiones difieren a sus afirmaciones descritas en la sección de controversias e incertidumbres. Por una parte, ICER concluye que tanto apalutamida más ADT como enzalutamida más ADT ofrecen un beneficio neto importante para la salud en comparación con placebo más ADT, basado en la mayor SLM asociada con el uso de ambos medicamentos, y por otro lado, manifiesta que dado que ambos medicamentos están asociados a importantes efectos secundarios, su uso debería basarse en evidencia que demuestre mejoras en desenlaces finales y clínicamente importantes para los pacientes, como sobrevida global y calidad, y no solo en desenlaces que se basan en imágenes, como la SLM. Al respecto, manifiesta que, si bien apalutamida como enzalutamida no mostraron mejoras en la calidad de vida ni tampoco en la sobrevida global, existiría evidencia que confirmaría la validez predictiva de la SLM como desenlace subrogado de SG en pacientes con CPRCnm. Sin embargo, en este punto es importante mencionar que la evidencia señalada se trataría de un resumen de congreso (Smith, Mehra, et al. 2018), cuyo reporte es insuficiente para poder evaluar el rigor metodológico del estudio; en ese sentido, la validez de los hallazgos reportados es incierta. Sin embargo, a pesar de que ICER sugiere que la SLM predeciría un beneficio clínico, finaliza recomendando que se analice la información de ensayos clínicos grandes con apalutamida y enzalutamida para demostrar que la SLM es un desenlace sustituto de SG en hombres con CPRCnm. Lo antes mencionado genera una gran incertidumbre en relación al beneficio neto de apalutamida y enzalutamida en la población de interés.

En relación a la ETS de NICE, en esta se opta por no recomendar el uso de enzalutamida en pacientes adultos con CPRCnm de “alto riesgo”, definida como tiempo de duplicación



del PSA de 10 meses o menos, basado en una incertidumbre sobre el beneficio de la misma en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente como supervivencia global y calidad de vida. Al respecto, se menciona que el estudio PROSPER presentó información muy prematura de SG, la que a su vez mostró que no existían diferencias estadísticamente significativas entre enzalutamida y el placebo. También se menciona que los resultados de SG tienen que ser interpretados con precaución ya que los datos no cumplieron con el supuesto de riesgos proporcionales requerido para llevar a cabo el análisis de supervivencia. Además, se manifiesta que no existió evidencia suficiente para demostrar que enzalutamida mejorara la calidad de vida en comparación con el placebo. Sumado a ello, se señala que enzalutamida no es un medicamento costo-efectivo en el contexto del sistema de salud del Reino Unido, aun cuando se considera un descuento sobre el precio del medicamento. Todo lo antes mencionado, llevó a una recomendación en contra del uso de enzalutamida en la población de interés del presente dictamen.



En cuanto a las ETS de CADTH, en ambas se realiza una recomendación a favor del uso de apalutamida o enzalutamida, en combinación con ADT, para el tratamiento de pacientes con CPRCnm en “alto riesgo”, definido como un tiempo de duplicación del PSA de 10 meses o menos, siempre y cuando las compañías proporcionen descuentos en los precios de los medicamentos. Las recomendaciones se basaron principalmente en los resultados favorables para apalutamida y enzalutamida, en comparación con el placebo, en la SLM, desenlace que fue considerado clínicamente relevante por el comité revisor dado el tamaño grande del efecto (aproximadamente un retraso de dos años en la aparición de metástasis o muerte). A pesar de ello, las recomendaciones se condicionaron a una mejora en la costo-efectividad de los medicamentos, ya que, al precio presentado por las compañías, estos no resultaban ser costo-efectivos para el sistema de salud canadiense. Entre las consideraciones para el reembolso por las provincias canadienses, se manifestó una incertidumbre sobre las opciones de tratamiento que recibirían los pacientes después del uso de apalutamida o enzalutamida, ya que en la actualidad no existe evidencia suficiente para informar este contexto clínico.



En síntesis, la evidencia de los estudios SPARTAN y PROSPER muestra que tanto apalutamida como enzalutamida, en comparación con el placebo, aumentan la SLP en pacientes con CPRCnm y tiempo de duplicación del PSA \leq 10 meses. Sin embargo, aunque la magnitud del efecto fue considerable (aproximadamente un retraso de dos años en la aparición de metástasis o muerte), estos resultados no se tradujeron en una mayor SG o una mejor calidad de vida con apalutamida o enzalutamida, en comparación con el placebo. De hecho, en ambos estudios se encontró que no había diferencias significativas en el riesgo de muerte y deterioro en la calidad de vida entre apalutamida o enzalutamida y el placebo. Lo antes mencionado indica que, a la fecha, ambos medicamentos no han demostrado un beneficio en términos de desenlaces finales y clínicamente relevantes para



el paciente como SG o calidad de vida, sino que únicamente han demostrado tener efectos en desenlaces de relevancia clínica cuestionable basados en eventos radiográficos asintomáticos. Al respecto, debe reiterarse que para que un desenlace intermedio sea utilizado para medir la eficacia de un medicamento, este debería haber demostrado previamente predecir un efecto en un desenlace clínico final, es decir, debería haber demostrado su capacidad predictiva como desenlace subrogado de un beneficio clínico. El equipo evaluador del IETSI realizó una búsqueda adicional de literatura para encontrar meta-análisis de ECA que hayan evaluado la validez de la SLM como desenlace subrogado de sobrevida global o calidad de vida, sin embargo, no se identificaron estudios que permitieran corroborar que la SLM prediga un beneficio clínico en pacientes con CPRCnm.

En ese sentido, la importancia clínica alegada por algunas instituciones sobre el retraso de la metástasis en pacientes con CPRCnm es cuestionable ya que la SLM no es un desenlace percibido directamente por los pacientes ni tampoco un desenlace que haya demostrado estar correlacionado con desenlaces de relevancia clínica. Esto es aún más preocupante, ya que la evidencia de ambos estudios muestra que apalutamida y enzalutamida están asociados a eventos adversos significativos, con un riesgo de mortalidad debido a EA cinco veces mayor en el grupo de apalutamida y enzalutamida que en el grupo placebo. Si bien en algunas GPC y ETS se refiere que la toxicidad severa con los medicamentos es baja, debe tenerse en cuenta que el cáncer de próstata es una enfermedad altamente prevalente por lo que el tratamiento a largo plazo con estos medicamentos podría resultar en una mortalidad debido a EA mayor a la estimada en los estudios pivotales. Además, llama la atención que, siendo que el propósito de ambos medicamentos es retrasar el desarrollo de la metástasis y por ende, el dolor y las fracturas óseas que resultan de la metástasis ósea, estos no solo no mostraron retrasar el deterioro de la calidad de vida sino que aumentaron significativamente el riesgo de sufrir fracturas óseas en comparación con el placebo (apalutamida RR 1.79; IC del 95%, 1.18 a 2.72; $p=0.0049$; enzalutamida RR 2.19; IC del 95%, 1.56 a 3.10; $p<0.0001^{21}$). Con ello, no es posible identificar un beneficio neto con apalutamida o enzalutamida, en comparación con el placebo, más aún en vista de un riesgo incrementado de mortalidad debido a EA y de EA lo suficientemente severos como para discontinuar el tratamiento en una condición clínica que generalmente es asintomática. Esta incertidumbre en el balance riesgo-beneficio con ambos medicamentos se vio reflejado en las inconsistencias entre las recomendaciones de GPC y ETS identificadas en el presente dictamen.

Queda pendiente que los futuros estudios evalúen si el retraso del tiempo para la detección de la metástasis se asocia con un retraso significativo en el deterioro de la calidad de vida y el desarrollo de los síntomas relacionados con la enfermedad. También queda pendiente

²¹ Calculado por el equipo técnico evaluador del IETSI, utilizando el programa estadístico STATA versión 14.0 y el comando *csi*.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 047-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE APALUTAMIDA Y ENZALUTAMIDA EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA
RESISTENTE A LA CASTRACIÓN NO METASTÁSICO

que se realicen estudios del tipo meta-análisis de ECA que demuestren la validez de la SLM como desenlace subrogado de SG en pacientes con CPRCnm. Los datos de los estudios SPARTAN y PROSPER serían útiles para este propósito. Además, el IETSI queda atento a la publicación de los resultados del análisis final de la SG de los estudios SPARTAN y PROSPER.



VI. CONCLUSIONES



– Apalutamida y enzalutamida para su uso en pacientes con CPRCnm y alto riesgo de metástasis (definido como tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses) son medicamentos que, a la fecha, han demostrado mejorar la sobrevida libre de metástasis, pero no la sobrevida global y la calidad de vida de los pacientes que padecen esta condición.



– En ese sentido surge la interrogante de si la SLM es un desenlace adecuado para sustituir un desenlace clínico final y si tiene la capacidad de predecir un beneficio clínico para los pacientes. Al respecto, se realizó una búsqueda adicional de literatura para encontrar meta-análisis de ECA que hayan evaluado la validez de la SLM como desenlace subrogado de sobrevida global o calidad de vida, sin embargo, no se identificaron estudios que permitieran corroborar que la SLM prediga un beneficio clínico en pacientes con CPRCnm.



– En consecuencia, la importancia clínica de la SLM en pacientes con CPRCnm es cuestionable ya que este es un desenlace que no es percibido directamente por los pacientes ni tampoco ha sido correlacionado con desenlaces de relevancia clínica. Esto es aún más preocupante, ya que la evidencia muestra que apalutamida y enzalutamida están asociados con eventos adversos significativos, con un riesgo de mortalidad debido a EA 5 veces mayor en el grupo de apalutamida y enzalutamida que en el grupo placebo. Además, llama la atención que, dado que el propósito de ambos medicamentos es retrasar el desarrollo de la metástasis y, por lo tanto, el dolor y las fracturas óseas que resultan de la metástasis ósea, estos no solo no mostraron retrasar el deterioro de la calidad de vida, sino que también aumentaron significativamente el riesgo de fracturas óseas en comparación con el placebo. Con esto, no es posible identificar un beneficio neto con apalutamida o enzalutamida, en comparación con el placebo, aún más en vista de un mayor riesgo de mortalidad debido a EA y de EA lo suficientemente severos como para discontinuar el tratamiento en una condición clínica que generalmente es asintomática. Además, cabe resaltar que algunas de las GPC identificadas en la presente evaluación continúan recomendando el uso de ADT en nuestra población de interés, a pesar de la autorización de comercialización de apalutamida y enzalutamida para esta condición clínica.

– Por lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de apalutamida ni de enzalutamida en pacientes adultos con diagnóstico de CPRCnm, con tiempo de duplicación del PSA ≤ 10 meses.

VII. RECOMENDACIONES

La GPC y la ETS de NICE identificadas en el presente dictamen recomiendan el uso de la ADT en pacientes adultos con CPRCnm y tiempo de duplicación del PSA ≤ 3 meses (NICE 2019b; NICE 2019a). De manera similar la GPC de CUA-CUOG recomienda mantener la ADT para todos los casos de CPRCnm (Saad et al. 2019).

Se queda a la espera de la publicación de los resultados del análisis final de la SG de los estudios SPARTAN y PROSPER.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Alpajaro, Sigfred Ian R., Jerad A.K. Harris, and Christopher P. Evans. 2019. "Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: A Review of Current and Emerging Medical Therapies." *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 22 (1). Springer US: 16–23. doi:10.1038/s41391-018-0078-1.

CADTH. 2018. "Final Recommendation for Apalutamide (Erleada) for Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer."

CADTH. 2019. "Final Recommendation for Enzalutamide (Xtandi) for Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer."

Di Nunno, Vincenzo, Veronica Mollica, Matteo Santoni, Lidia Gatto, Riccardo Schiavina, Michelangelo Fiorentino, Eugenio Brunocilla, Andrea Ardizzoni, and Francesco Massari. 2019. "New Hormonal Agents in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Meta-Analysis of Efficacy and Safety Outcomes." *Clinical Genitourinary Cancer*, no. [Epub ahead of print]. Elsevier Inc. doi:10.1016/j.clgc.2019.07.001.



DIGEMID - MINSA. 2019. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." *DIGEMID Website*. Accessed November 18. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Dynamed [Internet]. 2019. "Castration-Resistant Prostate Cancer [Updated 2018 Dec 04]." *Record No. T905967*. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Accessed September 11. <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T905967>.

Esther, John, Benjamin L. Maughan, Neysi Anderson, Neeraj Agarwal, and Andrew W. Hahn. 2019. "Management of Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Recent Advances and Future Direction." *Current Treatment Options in Oncology* 20 (2). Current Treatment Options in Oncology. doi:10.1007/s11864-019-0611-z.



European Medicines Agency. 2019. "Find Medicines." Accessed November 18. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

Higgins, Julian PT, and Jonathan Sterne. 2011. "Chapter 8: Assessing Risk of Bias in Included Studies." In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (Updated March 2011)*, edited by The Cochrane Collaboration. Chichester, UK.

Hussain, Maha, Karim Fizazi, Fred Saad, Per Rathenborg, Neal Shore, Ubirajara Ferreira, Petro Ivashchenko, et al. 2018. "Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer." *The New England Journal of Medicine* 378 (26): 2465–74. doi:10.1097/01.ju.0000550155.71767.b1.

ICER. 2018. "Antiandrogen Therapies for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Effectiveness and Value. Final Evidence Report." Institute for Health Metrics and Evaluation. 2019. "Global Burden of Disease. Data Visualizations." *University of Washington*. <http://www.healthdata.org/results/data-visualizations>.

Instituto Nacional del Cáncer. 2019. "Terapia Hormonal Para El Cáncer de Próstata." www.cancer.gov. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/prostata>.

Loriot, Yohann, Stéphane Supiot, Jean Baptiste Beauval, Friederike Schlürmann, Gilles Pasticier, Paul Sargos, Philippe Barthélémy, et al. 2018. "Management of Non-Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review." *Cancer Treatment Reviews* 70: 223–31. doi:10.1016/j.ctrv.2018.09.006.

Lundh, A, J Lexchin, B Mintzes, Schroll Jb, and L Bero. 2017. "Industry Sponsorship and Research Outcome (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2. doi:10.1002/14651858.MR000033.pub3.www.cochranelibrary.com.

Moreira, Daniel M., Lauren E. Howard, Katharine N. Sourbeer, Hiruni S. Amarasekara, Lydia C. Chow, Dillon C. Cockrell, Brian T. Hanyok, et al. 2016. "Predictors of Time to Metastasis in Castration-Resistant Prostate Cancer." *Urology* 96: 171–76. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040.

Mottet, N, R C N Van Den Bergh, P Cornford Vice-chair, M De Santis, S Gillissen, A Govorov, J Grummet, et al. 2019. "EAU-ESUR-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer." *Edn. Presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019*. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#11>.

NCCN. 2019. "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. Version 2.2019 — April 17, 2019."

NICE. 2019a. "Enzalutamide for Hormone-Relapsed Non-Metastatic Prostate Cancer." www.nice.org.uk/guidance/ta580.

NICE. 2019b. "Prostate Cancer: Diagnosis and Management." www.nice.org.uk/guidance/ng131.

Nieto-Gómez, P., R. Ubago-Pérez, and J. Cabeza-Barrera. 2019. "Efficacy of Enzalutamide and Apalutamide in the Treatment of Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Indirect Comparison." *Actas Urológicas Espanolas*, no. [Epub ahead of print]. AEU. doi:10.1016/j.acuro.2019.03.007.

Saad, Fred, Armen Aprikian, Antonio Finelli, Neil E. Fleshner, Martin Gleave, Anil Kapoor, Tamim Niazi, et al. 2019. "2019 Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) Guidelines for the Management of Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC)." *Can Urol Assoc J Epub ahead*. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.6136>.

Saad, Fred, David Cella, Ethan Basch, Boris A. Hadaschik, Paul N. Mainwaring, Stéphane Oudard, Julie N. Graff, et al. 2018. "Effect of Apalutamide on Health-Related Quality of Life in Patients with Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Analysis of the SPARTAN Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial." *The Lancet Oncology* 19 (10): 1404–16. doi:10.1016/S1470-2045(18)30456-X.

Smith, Matthew R., Maneesha Mehra, Sandhya Nair, Joe Lawson, and Eric Jay Small. 2018. "5032 Association of Metastasis-Free Survival (MFS) and Overall Survival (OS) in

Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC).” *Journal of Clinical Oncology* 36 (15_suppl): 5032. doi:10.1200/jco.2018.36.15_suppl.5032.

Smith, Matthew R., Fred Saad, Simon Chowdhury, Stéphane Oudard, Boris A. Hadaschik, Julie N. Graff, David Olmos, et al. 2018. “Apalutamide Treatment and Metastasis-Free Survival in Prostate Cancer.” *The New England Journal of Medicine* 378 (15): 1408–18. doi:10.1016/j.eururo.2018.04.010.

Tombal, Bertrand, Fred Saad, David Penson, Maha Hussain, Cora N. Sternberg, Robert Morlock, Krishnan Ramaswamy, Cristina Ivanescu, and Gerhardt Attard. 2019. “Patient-Reported Outcomes Following Enzalutamide or Placebo in Men with Non-Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer (PROSPER): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial.” *The Lancet Oncology* 20 (4). Elsevier Ltd: 556–69. doi:10.1016/S1470-2045(18)30898-2.

U.S. Food and Drug Administration. 2019. “FDA Approved Drug Products.” Accessed November 18. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

Wallis, Christopher J.D., Thenappan Chandrasekar, Hanan Goldberg, Laurence Klotz, Neil Fleshner, Raj Satkunasivam, and Zachary Klaassen. 2018. “Advanced Androgen Blockage in Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Indirect Comparison of Apalutamide and Enzalutamide.” *European Urology Oncology* 1 (3). European Association of Urology: 238–41. doi:10.1016/j.euo.2018.04.004.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda en PubMed

Búsqueda	Estrategia	Ítems encontrados
#5	Search #1 AND #2 AND #3 AND #4	59
#4	Search (apalutamide OR enzalutamide)	1617
#3	Search ("non-metastatic" OR nonmetastatic)	9622
#2	Search ("castration-resistant" OR (castration AND resistant))	7710
#1	Search ("Prostatic Neoplasms"[Mesh] OR "prostate cancer"[tiab])	149229

Fecha de Búsqueda: 08 de octubre de 2019

