

# INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO (ETS-EMC)

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 25-2024

Diciembre, 2024

**Enzalutamida en adultos varones con cáncer de próstata metastásico que han progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la hormonsensibilidad y que han progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración.**

**Red Nacional de Evaluación de  
Tecnologías Sanitarias -  
RENETSA**

Informe elaborado según Documento Técnico: Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 243-2022-J-OPE/INS

**CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD**



Dr. Víctor Javier Suárez Moreno  
Presidente ejecutivo  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz  
Director  
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Lic. Karen Huamán Sánchez  
Subdirectora II  
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud  
Instituto Nacional de Salud  
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos  
Lima 09, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento del Comité Farmacoterapéutico del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” (EsSalud).

La evaluación de la tecnología sanitaria se ha realizado considerando los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, eficacia, seguridad, balance de efectos, certeza de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. A través de un proceso transparente y colaborativo, los resultados de esta evaluación han sido valorados por un grupo de trabajo para formular una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS), participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

## Equipo metodológico

Jean Franco Rodríguez Alarcón. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud

Stefany Fernández Ortiz. Equipo metodológico de la ETS-EMC (estudio de costos). Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud

## Revisores

Sergio Goicochea Lugo. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

## Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa>



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

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

### Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). **Enzalutamida en adultos varones con cáncer de próstata metastásico que han progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la hormonsensibilidad y que han progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración.** Elaborado por Jean Franco Rodríguez Alarcón y Stefany Fernández Ortiz. Lima: Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 25-2024.

## TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO .....	5
SIGLAS Y ABREVIATURAS .....	7
MENSAJES CLAVE .....	9
RESUMEN EJECUTIVO .....	11
I INTRODUCCIÓN .....	18
I.1 Cuadro clínico .....	18
I.2 Tecnología sanitaria .....	21
I.3 Justificación de la evaluación .....	22
II OBJETIVOS .....	22
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC .....	23
III.1 Formulación de pregunta PICO .....	23
III.2 Graduación de los desenlaces .....	25
IV METODOLOGÍA .....	26
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad) .....	26
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés 30	
IV.3 Recursos necesarios (Costos) .....	31
IV.4 Costo-efectividad .....	33
IV.5 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad. ....	34
V RESULTADOS .....	35
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD .....	35
V.2 NECESIDAD CLÍNICA .....	35
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD) 37	
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA .....	41
V.5 BALANCE DE EFECTOS .....	41
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN .....	43
V.7 EQUIDAD .....	43
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS) .....	43
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD .....	45
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS .....	46
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN .....	47
VIII CONCLUSIONES .....	48
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC .....	50
X DECLARACIÓN DE INTERESES .....	51
XI FINANCIAMIENTO .....	51
XII REFERENCIAS .....	52
XIII ANEXOS .....	60
ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	60



Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para evaluación de los subrogados.....	60
Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para evaluación de los subrogados.....	61
Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad .....	62
Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad .....	63
Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad .....	64
Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad .....	65
Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para identificar diferencias mínimas importantes..	66
Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para valores o preferencias de los pacientes .....	67
Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia económica .....	69
Anexo 1f. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud.....	72
ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD .....	76
ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO.....	77
ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO .....	82
ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD .....	85
ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN .....	94
ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS...	96
ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD) .....	98

**SIGLAS Y ABREVIATURAS**

AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
AVD	Años de Vida vividos con Discapacidad
AVP	Años de Vida Perdidos por muerte prematura
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CDC-Perú	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú
CFT	Comité Farmacoterapéutico
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DALY	Disability Adjusted Life Years
DGAIN	Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ECOG	Clasificación del estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés "Evidence to decision / recommendation")
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
FDA	Food and Drug Administration
FISSAL	Fondo Intangible Solidario de Salud
GBD	Global Burden of Disease
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
CRC	Carcinoma de Células Renales
IAFAS	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de Confianza
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MINSA	Ministerio de Salud
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
OMS	Organización Mundial de la Salud
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RoB	Risk of Bias



RS	Revisión sistemática
TS	Tecnología Sanitaria
UIT	Unidad Impositiva Tributaria
YLD	Years of healthy Life lost due to Disability
YLL	Years of Life Lost due to premature mortality

## MENSAJES CLAVE

- Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del (CFT) del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” – EsSalud mediante la Carta N°002-COMFAR-RALL-ESSALUD-2024.
- En Perú, según datos de *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN), la incidencia del cáncer de próstata es de 40.1 casos por cada 100,000 personas y esta neoplasia genera una pérdida de 145.82 años de vida saludables (AVISA) por cada 100,000 personas. De las distintas formas de presentación de esta enfermedad, el cáncer de próstata metastásico y resistente a la castración (mCRPC) muestra una prevalencia que se ha incrementado desde 2010 hasta el 2017. En Estados Unidos, la prevalencia de mCRPC aumentó de 9 casos a 20 casos por cada 100,000 personas entre los años 2010 y 2017. Asimismo, la prevalencia de pacientes con mCRPC en aquellas personas diagnosticados con cáncer de próstata también se incrementó, pasando de 558 a 1,140 casos por cada 100,000 pacientes durante el mismo periodo.
- La enzalutamida o Xtandi® es un inhibidor competitivo de los receptores de andrógenos que bloquea la translocación nuclear de los receptores activados e impide su asociación con el ADN. En Perú, la enzalutamida cuenta con los números de registro sanitario “EE00948”, “EE10155”, “EE10187”, “EE11255” y “EE11423”, y está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en un contexto metastásico.
- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: **P**: adultos varones con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico (estadio IVB), ECOG 0 – 2, que han progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la hormonosensibilidad y que han progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración (CRPC); **I**: enzalutamida; **C**: terapia con corticoesteroides; **O**: supervivencia global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), supervivencia libre de progresión radiográfica (importante), respuesta completa (importante) y eventos adversos 3 y 4 (importante).
- No se encontraron estudios que evalúen la eficacia y seguridad de enzalutamida en comparación con corticoesteroides para la población de la PICO validada. Por lo tanto, no se pudo determinar los efectos deseables e indeseables de la TS, el balance de los efectos, ni la certeza de la evidencia.

+

- El resumen de los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo fue el siguiente: necesidad clínica: existe alternativa; efectos deseables: no lo sé; efectos indeseables: no lo sé; certeza de la evidencia: ningún estudio incluido; balance de efectos: no lo sé; nivel de innovación: tecnología sanitaria (TS) no innovadora; impacto en la equidad: no lo sé; recursos necesarios: costos moderados; y costo-efectividad: ningún estudio incluido.
- Finalmente, considerando los juicios emitidos para los criterios de la evaluación, los representantes del grupo de trabajo emitieron una recomendación en contra del uso de enzalutamida en adultos varones con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico (estadio IVB), ECOG 0 – 2, que han progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la hormonosensibilidad y que han progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración (**recomendación en contra de la intervención, basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada**).

**RESUMEN EJECUTIVO****INTRODUCCIÓN****Cuadro clínico**

El cáncer de próstata es uno de los tipos de cáncer más frecuentes en la población masculina y constituye la quinta causa de muerte por cáncer en los hombres, con un número de muertes estimado entre 1,600,000 y 366,000 casos anuales. En el Perú, según datos proporcionados por el *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) hasta 2022, se reportaron 72,827 casos de cáncer de próstata, con una incidencia de 40.1 casos por cada 100,000 personas. Además, entre los hombres con cáncer de próstata en el Perú, se documenta una pérdida de 145.82 años de vida saludables (AVISA) por cada 100,000 personas, 10.49 años vividos con discapacidad (AVD) por cada 100,000 personas, y 8.43 años de vida perdidos por mortalidad (ApMP) por cada 100,000 personas.

Se estima que, en la población estadounidense, la prevalencia de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) aumentó de 9 casos por cada 100,000 personas en 2010 a 20 casos por cada 100,000 personas en 2017. Asimismo, en esta misma población, la prevalencia de mCRPC entre aquellos diagnosticados con cáncer de próstata fue de 558 casos por cada 100,000 pacientes con cáncer de próstata (CP) en 2010 y de 1,140 casos por cada 100,000 pacientes con CP en 2017. En el Perú, no se dispone de datos sobre la prevalencia e incidencia del mCRPC.

**Tecnología sanitaria**

La enzalutamida o Xtandi<sup>®</sup> es un inhibidor competitivo de los receptores de andrógenos que bloquea la translocación nuclear de los receptores activados e impide su asociación con el ADN. En Perú, la enzalutamida cuenta con los números de registro sanitario “EE00948”, “EE10155”, “EE10187”, “EE11255” y “EE11423”, y está indicado el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en un contexto metastásico.

**Justificación de la evaluación**

Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del (CFT) del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” – EsSalud mediante la Carta N°002-COMFAR-RALL-ESSALUD-2024.

## OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de los efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de enzalutamida en pacientes adultos varones con cáncer de próstata metastásico que han progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la hormonosensibilidad y que han progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de enzalutamida en pacientes adultos varones con cáncer de próstata metastásico que han progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la hormonosensibilidad y que han progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración.

## METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) sobre enzalutamida, fundamentada en una pregunta clínica específica y considerando diez criterios: carga de la enfermedad, necesidad clínica, efectos beneficiosos, efectos adversos, balance de efectos, certeza de la evidencia, grado de innovación, equidad, recursos requeridos y costo-efectividad. La evaluación se realizó siguiendo la metodología desarrollada por el grupo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE), basada en los marcos de Evidencia para la Decisión (EtD).

### Pregunta clínica y graduación de desenlaces

La pregunta clínica fue validada y se asignó una graduación de importancia a los desenlaces, con la colaboración de profesionales de la institución solicitante y del equipo de metodólogos responsables de esta ETS-EMC. Además, se entrevistó a un paciente con la condición de salud evaluada, con el fin de recoger la perspectiva de los pacientes afectados por esta enfermedad oncológica respecto de los desenlaces que han sido considerados en la pregunta formulada en la solicitud.

## **Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)**

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE (vía PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library* (CENTRAL) y LILACS (Biblioteca Virtual en Salud), abarcando desde la inclusión de cada base hasta el 10 de octubre de 2024. El proceso de selección de estudios fue realizado por un revisor y gestionado mediante la plataforma electrónica Rayyan. La calidad metodológica de los estudios se evaluó empleando las herramientas *Risk of Bias 1.0* (RoB 1.0) de la Colaboración Cochrane, *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews-2* (AMSTAR-2) para revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, y la *escala de Newcastle-Ottawa* (NOS) para estudios observacionales. La certeza de la evidencia se clasificó siguiendo la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) en niveles de certeza “muy baja”, “baja”, “moderada” o alta. Los efectos para cada desenlace se resumieron en una tabla de evidencia (SoF), utilizando descripciones estandarizadas según la metodología GRADE.

La evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables se realizó considerando tanto los efectos relativos en los desenlaces críticos como la certeza de la evidencia disponible. Para este propósito, se aplicaron los umbrales clínicos definidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), con lo cual se clasificó la magnitud del efecto en nula, pequeña, moderada y grande cuando se obtuvo una certeza de evidencia al menos baja.

Para el balance entre efectos deseables e indeseables, la dirección de la recomendación estuvo en base a la magnitud de los efectos relativos de los potenciales beneficios y daños, considerando la certeza de la evidencia para cada desenlace. La certeza global de la evidencia en esta recomendación se basó en el nivel de certeza más bajo de los desenlaces relevantes necesarios para fundamentar la decisión.

## **Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad**

Para estimar la carga de enfermedad, se recopiló información de las páginas web del *Global Burden of Disease* (GBD), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú (CDC-Perú). Además, se implementó una estrategia de búsqueda en la base de datos MEDLINE, a través de PubMed, utilizando términos relacionados con la población y la carga de enfermedad, como “burden of disease”, “burden” y “DALY”.

Para evaluar la necesidad clínica, se revisaron tanto el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) como la lista complementaria de medicamentos para el manejo de enfermedades neoplásicas, además de consultarse Guías de Práctica Clínica (GPC) pertinentes para la condición de estos pacientes. Este análisis tuvo como propósito determinar si las opciones terapéuticas disponibles en el PNUME eran consideradas tratamientos adecuados para esta población.

Con el fin de evaluar el impacto sobre la equidad en salud, se efectuó una búsqueda de estudios en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 22 de octubre de 2024, aplicando filtros específicos para identificar investigaciones de alcance local o regional.

### **Recursos necesarios (costos)**

Se realizó un análisis de costos de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador, incorporando los gastos asociados a procedimientos médicos, fármacos e insumos. Para este propósito, se utilizó un modelo estático con un horizonte temporal de un año, aplicando una estimación de costos mediante el enfoque "*bottom-up*" y un enfoque epidemiológico basado en la prevalencia.

El cálculo de los costos de los procedimientos médicos se realizó siguiendo la metodología de costeo establecida en la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA, que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud".

### **Costo-efectividad**

Con el fin de informar sobre la costo-efectividad, se efectuó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Además, se diseñó una estrategia de búsqueda en la base de datos MEDLINE (vía PubMed) para identificar estudios económicos aplicables al contexto local o regional, considerando publicaciones disponibles hasta el 22 de octubre de 2024.

### **Elaboración de la recomendación**

Se convocó a un grupo de trabajo conformado por representantes de la IPRESS solicitante (Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta" - EsSalud), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), la IAFAS EsSalud, el Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), la Dirección de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN), el

Fondo de Aseguramiento en Salud de la Policía Nacional del Perú (SALUDPOL), la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), y la Red Oncológica Nacional (RON). El equipo metodológico del CETS-INS presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Los juicios para cada uno de los criterios fueron formulados por los representantes del grupo de trabajo mediante consenso o mayoría simple obtenida por votación a mano alzada.

## RESULTADOS

**Pregunta clínica:** La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: **P:** adultos varones con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico (estadio IVB), ECOG 0 – 2, que han progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la hormonosensibilidad y que han progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración (CRPC); **I:** enzalutamida 160 mg/día por vía oral; **C:** terapia con corticoesteroides; **O:** sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico), eventos adversos serios (crítico), sobrevida libre de progresión radiográfica (importante), respuesta completa (importante) y eventos adversos 3 y 4 (importante). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

**Necesidad clínica:** Según la guía de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), las alternativas preferidas disponibles para los pacientes que agotaron tratamiento con docetaxel y terapia hormonal novedosa no se encontraban disponibles en el PNUME ni en sus listas complementarias; o, no eran pertinentes para esta población específica. Sin embargo, NCCN menciona dentro de otras opciones terapéuticas el uso de terapias antiandrogénicas o tratamiento con corticosteroides, los cuales se encontraban disponibles en nuestro sistema de salud público. Entre dichas opciones, se encontró evidencia que el uso de corticoesteroides mostró un mejor desempeño en comparación al uso de antiandrógenos de primera generación, en base a lo cual se consideró la terapia con corticoesteroides como la alternativa terapéutica disponible. Por lo tanto, el grupo de trabajo consideró que **“existe alternativa terapéutica”** para este grupo de pacientes.

**Efectos deseables e indeseables:** No se identificaron estudios que evaluaran la seguridad y eficacia de la enzalutamida en comparación con la terapia con corticoesteroides disponible para la población de interés definida en la pregunta PICO. En consecuencia, no fue posible determinar los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria evaluada. Por ello, los juicios para los criterios de efectos deseables e indeseables fueron **“no lo sé”**.

**Balance de efectos deseables e indeseables:** Los efectos deseables e indeseables de la TS son desconocidos debido a la ausencia de evidencia para la pregunta PICO validada. En consecuencia, no fue posible determinar el balance de los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria evaluada. Por ello, el juicio para este criterio fue **“no lo sé”**.

**Certeza de la evidencia:** No se pudo determinar la certeza de la evidencia debido a la ausencia de estudios que abordaran la pregunta PICO. Por ello, el juicio para este criterio fue **“ningún estudio incluido”**.

**Nivel de innovación:** Los representantes del grupo de trabajo consideraron que la enzalutamida no cumplía con la definición operacional establecida para una tecnología sanitaria innovadora según lo estipulado en el documento técnico titulado "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo", por lo que fue clasificada como una **“tecnología sanitaria no innovadora”**.

**Equidad:** No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de enzalutamida en la equidad en salud para la población de interés. Por mayoría, los representantes del grupo de trabajo concluyeron que no era posible determinar si enzalutamida afectaba de alguna manera la equidad en salud. En consecuencia, el juicio para este criterio fue **“no lo sé”**.

**Recursos necesarios (costos):** La diferencia de costos entre el uso de enzalutamida y la terapia con corticoesteroides fue de S/. 41,446.71 más por paciente por año. En base a ello, los representantes del grupo de trabajo concluyeron que el uso de enzalutamida genera **“costos moderados”**.

**Costo-efectividad:** No se identificaron estudios que evaluaran la costo-efectividad del uso de enzalutamida en la población de interés. Los representantes del grupo de trabajo concluyeron que no contaban con información sobre la costo-efectividad de enzalutamida en el contexto peruano, debido a la ausencia de estudios nacionales o regionales que abordaran este aspecto. Por ello, el juicio para este criterio fue **“ningún estudio incluido”**.

## RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En adultos varones con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico (estadio IVB), ECOG 0 – 2, que han progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la hormonosensibilidad y que han progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración, no recomendamos el uso de enzalutamida (**recomendación en contra de la intervención, basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada**).

**Comentarios:** La decisión final tomada por los representantes del grupo de trabajo se basó en un consenso unánime, concluyendo en no recomendar el uso de la TS evaluada por la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balace entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	No se pudo determinar.	No se pudo determinar el balance de los efectos debido a la falta de evidencia que aborde específicamente la pregunta PICO.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	No se pudo determinar.	No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la falta de estudios que aborden específicamente la pregunta PICO.
Tipo de desenlace evaluado	Ningún desenlace final contó con información.	No se contó con información para desenlaces finales debido a la falta de evidencia que abordara específicamente la pregunta PICO.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
<b>Recomendación en contra del uso de la intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños de la tecnología sanitaria para esta ETS-EMC.</b>		

**PALABRAS CLAVES:** enzalutamida, cáncer de próstata, metástasis, resistencia a la castración, evaluación de tecnología sanitaria, adulto.

## I INTRODUCCIÓN

### I.1 Cuadro clínico

El cáncer de próstata es uno de los tipos de cáncer más frecuentes en la población masculina y constituye la quinta causa de muerte por cáncer en los hombres, con un número de muertes estimado entre 1,600,000 y 366,000 casos anuales (1). La mayor prevalencia de cáncer de próstata se observó en hombres de entre 65 y 74 años en Estados Unidos durante el periodo comprendido entre 2016 y 2020, representando el 41.8% de los casos, con una edad media de diagnóstico de 67 años (2). Se estima que el 11% de los hombres en Estados Unidos recibe un diagnóstico de cáncer de próstata a lo largo de su vida, con una incidencia que aumenta progresivamente con la edad (2). En la población europea, aproximadamente el 75% de los casos de cáncer de próstata se reportan en pacientes mayores de 65 años (3).

En el Perú, según datos proporcionados por el *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) hasta 2022, se reportaron 72,827 casos de cáncer de próstata, con una incidencia de 40.1 casos por cada 100,000 personas (4). Además, entre los hombres con cáncer de próstata en el Perú, se documenta una pérdida de 145.82 años de vida saludables (AVISA) por cada 100,000 personas, 10.49 años vividos con discapacidad (AVD) por cada 100,000 personas y 8.43 años de vida perdidos por mortalidad (ApMP) por cada 100,000 personas (5). El Ministerio de Salud (MINSA), a través de la Dirección de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN), ha informado que en 2020 se diagnosticaron 8,700 casos, y que 7 de cada 10 diagnósticos se realizaron en etapas avanzadas, con pronósticos desfavorables (6).

Los pacientes recién diagnosticados con cáncer de próstata son clasificados según el sistema de estadiaje desarrollado conjuntamente por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y la *Union for International Cancer Control* (UICC) (7). Este sistema, en su octava edición, integra información sobre la extensión del tumor primario (T), el compromiso de los nódulos linfáticos (N) y la presencia o ausencia de metástasis a distancia (M); además, incluye el nivel de antígeno prostático específico (PSA) y el grado histológico del tumor primario. De esta forma, clasifica a los nuevos pacientes en grupos de estadiaje según su riesgo de recurrencia (7). Adicionalmente, este sistema contempla dos variantes: el estadiaje clínico y el patológico. La clasificación patológica, accesible únicamente después de que el paciente ha sido sometido a una prostatectomía radical, se considera la más precisa, ya que las decisiones basadas en el estadiaje clínico pueden subestimar o sobrestimar la extensión de la enfermedad (7).

Los pacientes que desarrollan enfermedad metastásica presentan, en general, un pronóstico desfavorable en comparación a neoplasias localizadas. La tasa de supervivencia a cinco años de los pacientes con enfermedad diseminada a otros órganos disminuye considerablemente en comparación con las variantes más localizadas (2). En este contexto, la interrupción del eje androgénico es una de las terapias de primera línea para el manejo de pacientes con enfermedad avanzada (8). En este sentido, la terapia de deprivación androgénica (TDA), que reduce los niveles de testosterona hasta niveles de castración (< 50 ng/dL), constituye un componente fundamental en el tratamiento de la neoplasia de próstata con progresión metastásica (9). Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes que, a pesar de haber sido sometidos a la TDA, muestran evidencia de progresión radiológica, laboratorial (incremento del PSA) o clínica, conformando un grupo de pacientes denominados “resistentes a la castración” (10).

Se estima que, en la población estadounidense, la prevalencia de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) aumentó de 9 casos por cada 100,000 personas en 2010 a 20 casos por cada 100,000 personas en 2017 (11). Asimismo, en esta misma población, la prevalencia de mCRPC entre aquellos diagnosticados con cáncer de próstata fue de 558 casos por cada 100,000 pacientes con cáncer de próstata (CP) en 2010 y de 1,140 casos por cada 100,000 pacientes con CP en 2017 (11). En el Perú, no se dispone de datos sobre la prevalencia e incidencia de mCRPC.

Investigaciones recientes han evidenciado que los ejes hormonales de los andrógenos siguen siendo relevantes en la progresión de los pacientes con resistencia a la castración. Se ha planteado que, además de la producción de testosterona en la glándula adrenal y los testículos, intervienen diversas enzimas en la síntesis de testosterona y dihidrotestosterona (12). En este sentido, el citocromo P450 17-alfa-hidroxilasa/17 (CYP17) se encuentra ampliamente expresado en los tejidos tumorales. Estos hallazgos han transformado la perspectiva clásica del cáncer de próstata, el cual se consideraba durante mucho tiempo una enfermedad exclusivamente "endocrina"; actualmente, se reconoce que su progresión y supervivencia dependen también de una señalización “autocrina/paracrina”.

La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y la *American Urological Association* (AUA) recomiendan mantener la terapia de deprivación androgénica, incluso si se planea agregar otras terapias específicas para la condición de resistencia a la castración (13,14). Los esteroides androgénicos se consideran factores de

crecimiento y desarrollo para el cáncer de próstata. En este contexto, tras la progresión de la enfermedad, la interrupción de la terapia con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) puede provocar un aumento en los niveles séricos de testosterona, lo cual puede influir negativamente en la progresión de la enfermedad (15). Por lo tanto, dada la importancia de esta estrategia, es fundamental identificar métodos que permitan mantener niveles de castración, incluso en contextos de recursos limitados. Esto puede incluir un monitoreo continuo hasta la realización de una castración quirúrgica.

Entre las opciones de tratamiento de primera línea se incluyen el acetato de abiraterona con prednisona, enzalutamida, docetaxel y radio-223 (para pacientes con metástasis ósea sintomática sin compromiso visceral) (10,16). El acetato de abiraterona es un medicamento de administración oral que inhibe de manera irreversible la enzima citocromo P450-17 (CYP17). Al hacerlo, la abiraterona bloquea la síntesis de andrógenos en el tumor, los testículos y las glándulas adrenales. Sin embargo, la inhibición de la 17-alfa-hidroxilasa también reduce los niveles de cortisol, lo cual desencadena una elevación compensatoria de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (17). Este aumento en ACTH puede incrementar la producción de mineralocorticoides adrenales, lo que a su vez puede provocar hipertensión e hipocalcemia; por ello, la administración de abiraterona debe acompañarse de glucocorticoides (17). Existen ensayos clínicos aleatorizados que han reportado la eficacia de la abiraterona tanto en el contexto de primera línea (18) como en el de segunda línea, al ocurrir la progresión de la enfermedad tras el tratamiento con docetaxel (19). Por otro lado, el tratamiento de primera línea que evidenció eficacia en el contexto metastásico por primera vez fue el docetaxel. En este sentido, se ha comprobado que su eficacia es superior a la de la mitoxantrona combinada con prednisona (20).

Tras la primera línea de tratamiento, en caso de evidencia de progresión, se pueden ofrecer opciones terapéuticas según el tratamiento previamente administrado. Si la progresión ocurre tras el uso de acetato de abiraterona o enzalutamida, las opciones de tratamiento en segunda línea incluyen docetaxel; y en el caso de presentar las variantes patogénicas en BRCA1 o BRCA2 se puede ofrecer olaparib o rucaparib (10,16). Por el contrario, si el tratamiento previo fue docetaxel, las opciones disponibles incluyen acetato de abiraterona más prednisona, enzalutamida o cabazitaxel (10,16). En caso de progresión tras dos líneas de terapia, las opciones son más limitadas y se basan principalmente en el uso de cabazitaxel o en un retratamiento con docetaxel (10).

Considerando la solicitud de los médicos tratantes, quienes estiman que la enzalutamida podría presentar un mejor perfil de eficacia y seguridad en comparación con la terapia con corticoesteroides en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que han recibido tratamiento previo con acetato de abiraterona en la fase hormonosensible y docetaxel en primera línea de resistencia a la castración, se justifica llevar a cabo esta evaluación de ETS-EMC.

## I.2 Tecnología sanitaria

### Enzalutamida

La enzalutamida o Xtandi® es un antiandrógeno de segunda generación que evidenció prolongar la supervivencia en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) y en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible (21). Su mecanismo de acción consiste en inhibir competitivamente a los andrógenos al unirse a sus receptores, lo que evita la translocación nuclear de los receptores activados e impide la asociación de estos con el ADN, incluso en el contexto de sobreexpresión de los receptores androgénicos y en cáncer de próstata resistente a la castración (22). Además, en Perú, la enzalutamida cuenta con los números de registro sanitario “EE00948”, “EE10155”, “EE10187”, “EE11255” y “EE11423”, y su indicación principal es para pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración en un contexto metastásico (23).

La *US Food and Drug Administration* (FDA) aprobó por primera vez en 2012 el uso de enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) que ya habían recibido tratamiento previo con docetaxel (24). Además, en 2014, esta misma agencia amplió su recomendación para incluir a pacientes que no habían recibido tratamiento previo con docetaxel o quimioterapia (25). Por otro lado, la *European Medicines Agency* (EMA) otorgó en 2013 su aprobación inicial para el uso de enzalutamida en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración que ya habían recibido docetaxel (26).

La dosis propuesta y recomendada por la ficha técnica de DIGEMID para pacientes adultos fue de 160 mg (cuatro cápsulas de 40 mg), administradas juntas una sola vez al día. La ficha técnica especificó que la dosis podía tomarse con o sin alimentos y que la única justificación para una posible modificación de la dosis sería la presencia de efectos adversos de grado 3 o mayor. Los principales efectos adversos enumerados en la ficha técnica incluyeron convulsiones, síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), hipersensibilidad, cardiopatía isquémica y caídas o fracturas (27).

**Tabla 1.** Costo anual por paciente de enzalutamida en el Perú para el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que ha superado tratamiento con abiraterona y docetaxel.

Nombre de la tecnología sanitaria y presentación	Costo unitario (S/)*	Dosis recomendada**	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Midalune® 40 mg comprimido recubierto	S/. 54.48	160 mg (4 pastillas de 40 mg) por vía oral una vez al día	1460	S/. 79,540.80
Xtandi® 40 mg capsula blanda	S/.94.60	160 mg (4 pastillas de 40 mg) por vía oral una vez al día	1460	S/. 138,116.00

\*El precio fue obtenido del Observatorio de Precios de DIGEMID con información actualizada al periodo 2024. Disponible en <https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#!/consulta-producto>

\*\*Se tomó en cuenta la dosis recomendada en la ficha técnica de enzalutamida aprobado por DIGEMID.

### I.3 Justificación de la evaluación

Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” – EsSalud, mediante la Carta N°002-COMFAR-RALL-ESSALUD-2024, en el marco del artículo 13, numeral 13.8, y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer, aprobada mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

## II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de los efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de enzalutamida en pacientes adultos varones con cáncer de próstata metastásico que han progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la hormonosensibilidad y que han progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de enzalutamida en pacientes adultos varones con cáncer de próstata metastásico que han progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la hormonosensibilidad

y que han progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración.

### III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

#### III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO inicial formulada en la solicitud del CFT del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” - EsSalud se puede apreciar en la **Tabla 2**.

**Tabla 2.** Pregunta PICO inicial enviada por el CFT del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”.

<b>Población</b>	Paciente varón con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico orquiectomizado o resistente a la castración, ECOG 0 – 2, que ha progresado a tratamiento de quimioterapia y acetato de abiraterona.
<b>Intervención</b>	Enzalutamida 40 mg/día VO de manera continua.
<b>Comparador</b>	Terapia endocrina
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida Global</li> <li>• Sobrevida libre de progresión</li> <li>• Tasa de respuesta objetiva</li> <li>• Tiempo a la quimioterapia</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

Después de recibir la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de la pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre el conjunto de desenlaces importantes (*core outcome set*) que podrían considerarse para la toma de decisiones en pacientes con esta condición, así como de estudios que informaran sobre las preferencias de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración respecto a los desenlaces de interés. Además, se evaluó si los desenlaces intermedios propuestos inicialmente calificaban como desenlaces subrogados válidos de un desenlace final.

Se entrevistó a un paciente con la condición de salud evaluada, con el fin de recoger la perspectiva de los pacientes afectados por esta enfermedad oncológica respecto de los desenlaces que han sido considerados en la pregunta formulada en la solicitud. Se logró

contactar al paciente que motivó la solicitud, con las iniciales CAGM, a quien se le pidió su consentimiento para realizarle una breve entrevista por vía telefónica. El paciente hizo notar que, hasta el día de la comunicación telefónica (2 de octubre de 2024), había recibido terapia hormonal con abiraterona como primera intervención posterior al diagnóstico, y que, ante la progresión de la enfermedad (evidenciada por un aumento progresivo del nivel de PSA), se decidió aplicar un tratamiento a base de docetaxel, del cual recibió 10 ciclos. Además, mencionó que había recibido otras terapias de forma simultánea, como zolendronato (para los síntomas óseos) y radioterapia. El paciente indicó haber sido sometido a una castración quirúrgica a mediados de 2023 y a dos cirugías de resección transuretral de próstata (RTU). Con respecto a los beneficios de la terapia propuesta, expresó su interés en vivir más años, retrasar la progresión de la enfermedad, reducir el tamaño de las lesiones y tener una mejor calidad de vida. En cuanto a los efectos adversos, mencionó no tener preocupación por ninguno en particular, siempre que el tratamiento lo ayudara a alcanzar los beneficios mencionados.

La evidencia disponible se presentó en una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO, con la participación de la médica especialista en oncología del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” y el representante del comité farmacoterapéutico de la misma institución, así como del equipo metodológico del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS). Se realizó una búsqueda en dos bases de datos (MEDLINE [a través de PubMed] y EMBASE) para encontrar estudios que aportaran evidencia sobre la validez de los posibles desenlaces subrogados. Se encontró el estudio realizado por Rathkopf et al. en 2018 (28), que evaluó el desempeño de la sobrevida libre de progresión radiográfica (rPFS) en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. En este sentido, se encontró que la correlación de rPFS con la sobrevida global presentó valores de correlación “rho” de Spearman de 0.89 (0.86 – 0.92) (28). Con esos valores, se cumplió con los criterios propuestos por la metodología IQWiG para la validación de desenlaces subrogados, que establece que el límite inferior del intervalo de confianza al 95% del coeficiente de correlación debe ser  $\geq 0.85$  o el límite inferior del intervalo de confianza al 95% del coeficiente de determinación debe ser  $\geq 0.72$  (29). De este modo, se consideró que rPFS puede subrogar al desenlace de sobrevida global. Con esta información, se elaboró la lista final de desenlaces para la presente ETS-EMC. La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 3**.

**Tabla 3.** Pregunta PICO validada para la ETS-EMC.

<b>Población</b>	Adultos varones con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico (estadio IVB), ECOG 0 – 2, que han progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la hormonosensibilidad, y que han progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración.
<b>Intervención</b>	Enzalutamida 160 mg/día por vía oral*.
<b>Comparador</b>	Terapia con corticoesteroides†.
<b>Desenlaces</b>	<p><b>Críticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Eventos adversos serios</li> </ul> <p><b>Importantes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida libre de progresión radiográfica (rPFS)</li> <li>• Respuesta completa</li> <li>• Eventos adversos 3 y 4</li> </ul>

\* 160 mg (cuatro cápsulas de 40 mg) administradas por vía oral una vez al día.

† Prednisona 5 mg cada 12 horas.

### III.2 Graduación de los desenlaces

Luego de definir la pregunta PICO, se estableció una graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) (30). Este proceso se llevó a cabo a través de una reunión con el grupo de trabajo que participó en la validación de la pregunta PICO. Los desenlaces se clasificaron en desenlaces críticos, desenlaces importantes y desenlaces de importancia limitada.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta ETS, se seleccionaron los desenlaces críticos e importantes. Se consideró la sobrevida libre de progresión (rPFS) como un desenlace importante, ya que se encontró evidencia que mostraba una adecuada correlación con la sobrevida global (28). No se encontró evidencia que evaluara la pertinencia del desenlace “tiempo a la quimioterapia”, por lo cual fue considerado como un desenlace de importancia limitada. De manera similar, no se encontró evidencia que evaluara la capacidad de “respuesta completa” como desenlace subrogado; sin embargo, considerando que la definición de este desenlace implica la desaparición o mejora de la enfermedad, se decidió considerarlo como un desenlace importante.

**Tabla 4.** Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Sobrevida Global	Critico
Calidad de Vida	Critico
Eventos Adversos Serios	Critico
Sobrevida Libre de Progresión Radiográfica (rPFS)	Importante
Respuesta Completa	Importante
Eventos Adversos 3 y 4	Importante
Tiempo a la quimioterapia	Importancia Limitada

## IV METODOLOGÍA

### IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

#### A. Métodos de búsqueda

Con respecto a la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de enzalutamida como opción terapéutica en pacientes adultos varones con cáncer de próstata metastásico que habían progresado tras la terapia de deprivación androgénica con acetato de abiraterona y una primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en docetaxel durante la resistencia a la castración, se formuló una estrategia de búsqueda en las siguientes bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), *The Cochrane Library* (CENTRAL), *Excerpta Medica Database* (EMBASE) y *Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud* (LILACS), que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. Además, se llevó a cabo una búsqueda en el registro de ensayos clínicos de *ClinicalTrials.gov*. El periodo de búsqueda abarcó desde la fecha de inicio de cada base de datos hasta el 10 de octubre de 2024. Asimismo, se verificaron las listas de referencias bibliográficas de los estudios identificados con el fin de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1b**.

#### B. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), con o sin metaanálisis, y ECA de fase 3. En ausencia de estos,

se amplió el criterio de inclusión a incorporar estudios observacionales comparativos que respondieron a la pregunta PICO de la evaluación actual, siguiendo lo establecido en el documento técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo" (31). Respecto al idioma, se incluyeron estudios en inglés o español, sin restricciones respecto a la fecha de publicación.

Se excluyeron las publicaciones como cartas al editor, revisiones narrativas, resúmenes de congresos u otros formatos de informes breves. Además, se descartaron las publicaciones que reportaron resultados de análisis de subgrupos no pertinentes para la pregunta PICO de la presente ETS-EMC.

### **C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos**

El proceso de selección de estudios fue realizado por un revisor y llevado a cabo en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). Las referencias identificadas en cada una de las bases de datos se consolidaron, y se eliminaron los registros duplicados mediante el uso de esta plataforma. A continuación, se realizó la selección de estudios mediante una fase inicial de revisión de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura completa de los textos de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase anterior. Además, se priorizaron los estudios que evaluaban la eficacia y seguridad de la TS frente a un comparador activo (*head-to-head trial*) sobre otras publicaciones que incluían evidencia indirecta (*network meta-analysis*). Finalmente, se extrajo la información de los estudios incluidos tal como fue provista por los autores.

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo se pudieron consultar en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente. Del mismo modo, la síntesis de los datos se presentó posteriormente en la sección V.3.

### **D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo**

Un evaluador llevó a cabo la valoración del riesgo de sesgo de los estudios que cumplieran los criterios de inclusión en este informe, utilizando herramientas metodológicas específicas según el tipo de estudio: la herramienta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR-2) para revisar RS con o sin metaanálisis (32), la herramienta *Risk of Bias 1.0* (RoB 1.0) de la colaboración

Cochrane para evaluar ECA (33), y la escala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) para estudios observacionales (34). La herramienta RoB 1.0 abarcó los dominios de generación de secuencia aleatoria, ocultación de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento en la evaluación de resultados, manejo de datos incompletos, reporte selectivo de desenlaces y otras posibles fuentes de sesgo. La escala *Newcastle-Ottawa* incluyó la evaluación de estudios observacionales de tipo caso-control considerando los dominios de selección, comparabilidad y exposición, y en los estudios observacionales de cohortes se enfocó en los dominios de selección, comparabilidad y desenlaces. Para los fines de esta ETS-EMC y en línea con el enfoque GRADE, se evaluó el riesgo de sesgo en cada uno de los desenlaces relevantes para la toma de decisiones.

## E. Evaluación de la certeza de la evidencia

Un evaluador determinó la certeza de la evidencia para los desenlaces considerados en la toma de decisiones, aplicando la metodología GRADE (35). Conforme a este enfoque, la certeza de la evidencia se evaluó en función de nueve criterios: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia directa, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño del efecto, relación dosis-respuesta y efectos de factores de confusión (los tres últimos aplicables solo a estudios observacionales). Así, la certeza de la evidencia para cada desenlace se categorizó como alta, moderada, baja o muy baja.

Cuando la evidencia para un desenlace procedía de un ECA, la evaluación comenzaba con un nivel de certeza alto, que podía reducirse en función de la gravedad de las limitaciones en cinco aspectos: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. En contraste, si la evidencia provenía de estudios observacionales, la valoración se iniciaba en un nivel bajo de certeza y podía disminuir según las limitaciones en estos mismos cinco aspectos. No obstante, en ausencia de limitaciones, la certeza de la evidencia podía elevarse si se observaban un tamaño de efecto considerable, una relación dosis-respuesta clara o un efecto atribuible a factores de confusión residual.

La interpretación de los niveles de certeza de evidencia tanto para los desenlaces como para la recomendación de la ETS-EMC y el fraseo para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 5**.

**Tabla 5.** Significado de los niveles de certeza de evidencia para los desenlaces y para la recomendación según la metodología GRADE.

Certeza de evidencia	Significado y fraseo
<b>Certeza del resultado de un desenlace</b>	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios.  “Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>estamos seguros que ...</b> ”
Moderada (⊕⊕⊕○)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente.  “Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>probablemente ...</b> ”
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente.  “Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>podría ser que ...</b> ”
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios.  “Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>la evidencia es muy incierta sobre ...</b> ”
<b>Certeza global de una recomendación para ETS-EMC</b>	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕○○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.

## F. Elaboración de las tablas de evidencia

La síntesis de la evaluación de la certeza de la evidencia y de los efectos asociados a cada desenlace se presentó mediante una tabla *Summary of Findings* (SoF), y la comunicación de los niveles de certeza de los resultados se formuló siguiendo las directrices del grupo GRADE (36).

Tras asignar el nivel de certeza de la evidencia a cada desenlace de interés, se determinó la certeza global de la evidencia para la recomendación. En los casos en que todos los desenlaces presentaban un nivel de certeza uniforme, este mismo nivel se utilizó como certeza global. Por el contrario, cuando los niveles de certeza variaban

entre los desenlaces, se asignó como certeza global el nivel más bajo de entre los desenlaces considerados relevantes.

## **G. Evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables**

Las evaluaciones sobre la relevancia de los efectos consideraron tanto la magnitud absoluta de los efectos (beneficiosos o perjudiciales) en desenlaces críticos e importantes como la certeza de la evidencia asociada. La determinación de la magnitud de los efectos se basó en los umbrales clínicos predefinidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) (29), la agencia alemana de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, que estableció umbrales específicos antes de formular la recomendación para evitar influencias en las decisiones.

El tamaño del efecto fue cuantificado utilizando medidas relativas, como riesgo relativo (RR), hazard ratio (HR) o razón de tasa de incidencias (RTI), acompañadas por un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se establecieron tres umbrales clínicos para diferenciar entre efectos nulos, pequeños, moderados y grandes en cada desenlace crítico e importante. Para clasificar un efecto en alguna de estas categorías, el límite superior del intervalo de confianza debía ser inferior al umbral específico correspondiente. Estos umbrales se definieron según las características del desenlace (dicotómico, numérico no reportado por pacientes, o numérico reportado por pacientes), la importancia del desenlace (crítico o importante), y el nivel de certeza de la evidencia (muy baja, baja, moderada o alta). En casos con un nivel de certeza muy bajo, los desenlaces fueron excluidos de la evaluación de la magnitud del efecto, considerándose estos efectos como no cuantificables debido a su alta incertidumbre.

### **IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés**

Para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO estaban alineados con los valores y preferencias de los pacientes, así como para evaluar la graduación de dichos desenlaces, se recopiló la evidencia científica disponible sobre la importancia relativa que la población de interés atribuía a los desenlaces considerados. Para ello, se desarrolló una estrategia de búsqueda en la base de datos MEDLINE a través de PubMed. La búsqueda se realizó el 22 de octubre de 2024, y la estrategia empleada se encuentra detallada en el **Anexo 1d**. Se seleccionaron estudios que proporcionaron información cualitativa o cuantitativa acerca del valor asignado por los pacientes (la población de la PICO) a los desenlaces de interés. Se incluyeron revisiones sistemáticas o estudios primarios redactados en inglés o español, sin restricciones en cuanto a la fecha de publicación.

### IV.3 Recursos necesarios (Costos)

Se llevó a cabo un estudio de costo de enfermedad (COI) para estimar los recursos necesarios para la incorporación de enzalutamida en adultos varones con cáncer de próstata metastásico que han progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la hormonosensibilidad y que han progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración. Este análisis se realizó desde la perspectiva del financiador e incluyó costos asociados a procedimientos médicos, medicamentos e insumos (**Figura 1**). Se utilizó un modelo estático con un horizonte temporal de un año, empleando una estimación de costos de tipo *bottom-up* y un enfoque epidemiológico de prevalencia. No se aplicaron índices de inflación ni tasas de descuento, y tampoco se llevó a cabo un análisis de sensibilidad. Se realizaron las siguientes etapas:

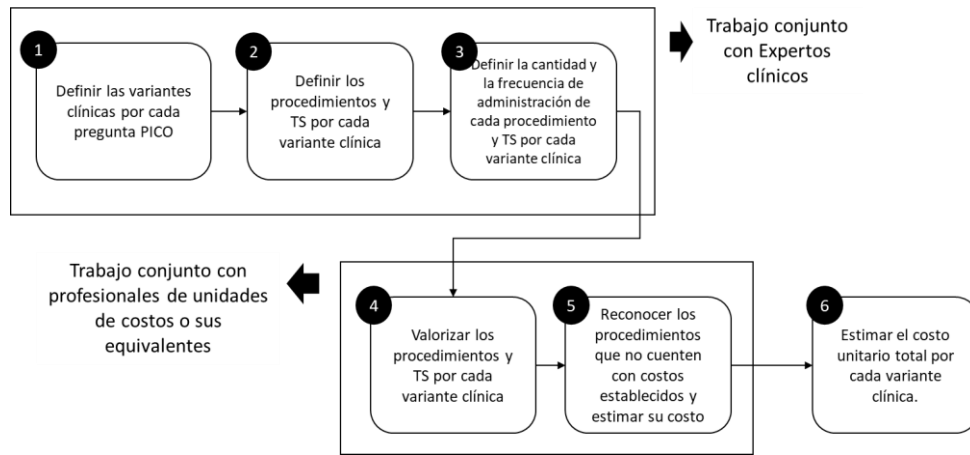
- **Paso 1:** Se definieron los distintos estados de la enfermedad en la población correspondiente a la pregunta PICO a través de una revisión de guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias y otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN, complementándose con la búsqueda de evidencia relevante sobre el tema. Finalmente, se llevó a cabo una discusión con el experto que solicitó la evaluación de tecnología sanitaria (ETS) para refinar y validar el mapa conceptual del modelo de enfermedad.
- **Paso 2:** Se llevó a cabo una revisión de guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias y otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN, con el propósito de identificar los procedimientos clínicos, insumos y medicamentos necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Finalmente, se realizó una consulta con el experto que solicitó la evaluación de tecnología sanitaria (ETS) para discutir los procedimientos, insumos y medicamentos requeridos para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las variantes clínicas establecidas.
- **Paso 3:** En esta etapa, en colaboración con el experto que solicitó la evaluación de tecnología sanitaria (ETS), se determinaron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos y medicamentos necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas establecidas.

- **Paso 4:** Se llevó a cabo la valoración de cada procedimiento clínico, insumo y medicamento necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las variantes clínicas definidas. En primer lugar, se realizó una revisión de los costos a partir de fuentes públicas oficiales, como el MINSA, SIS u otras entidades. Posteriormente, se evaluaron los costos proporcionados por la IPRESS u organización que solicitó la evaluación de tecnología sanitaria (ETS). En caso de que, según el modelo de enfermedad, existiera una prestación no cubierta por la fuente principal consultada, se utilizaría el costo de otra fuente oficial pública, dependiendo de su disponibilidad.
- **Paso 5:** En caso de que el procedimiento médico, insumo o medicamento no estuviera costado, se procedió a su valoración de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA, que aprueba el Documento Técnico titulado "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud", así como a partir de los precios de mercado.
- **Paso 6:** En esta etapa, se calculó el producto de los costos unitarios, junto con las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos y medicamentos. Asimismo, se sumaron todos los resultados de la valoración de estos elementos para obtener el costo unitario total estimado por cada variante clínica.

La recolección de datos para el costo de enfermedad (COI) se llevó a cabo en cada una de las reuniones programadas con los expertos clínicos y otros profesionales de la organización que había solicitado la evaluación de tecnología sanitaria (ETS). Además, se recopiló información de fuentes secundarias, incluidas páginas oficiales del MINSA, SIS-FISSAL, ESSALUD, FFAA, PNP y otras entidades.

Para el procesamiento y análisis de datos, se construyó el modelo de enfermedad utilizando una hoja de cálculo en el programa Microsoft Excel. Cada estado de enfermedad se documentó en una hoja de cálculo individual que incluía las prestaciones, la cantidad consumida, el costo unitario, el costo subtotal y el costo total asociado a cada estado de enfermedad. Además, se presentaron las características del modelo de enfermedad en un formato gráfico, permitiendo comparar los costos de enfermedad de cada variante entre la tecnología de intervención y el comparador.

**Figura 1.** Metodología de estimación de costos de enfermedad para la Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de Alto Costo.



#### IV.4 Costo-efectividad

Con el fin de informar los resultados de las evaluaciones de costo-efectividad del tratamiento con enzalutamida en adultos varones con cáncer de próstata metastásico que han progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la hormonosensibilidad y que han progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración en el contexto local (Perú), se llevó a cabo una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por DIGEMID.

Asimismo, se llevó a cabo una consulta en los sitios web de diversas agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), incluyendo *el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).*

Finalmente, se diseñó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con el objetivo de identificar estudios de costo-efectividad de enzalutamida para la población de interés, en un contexto local o regional. La búsqueda se llevó a cabo el 22 de octubre de 2024, utilizando términos relacionados con la intervención, la población,

la costo-efectividad y filtros específicos para estudios a nivel latinoamericano. La estrategia de búsqueda está disponible en el **Anexo 1e**. Se seleccionaron los estudios que abordaron la pregunta PICO de la evaluación realizada.

#### **IV.5 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.**

Para obtener evidencia sobre el criterio de carga de enfermedad, se revisó la información disponible en los sitios web de *Global Burden of Disease* (GBD) (1), GLOBOCAN (4) y el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC - Perú) (37).

Para evaluar la necesidad clínica de enzalutamida en hombres adultos con cáncer de próstata metastásico que habían progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la fase de hormonosensibilidad y que habían avanzado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en docetaxel durante la resistencia a la castración, se revisó el PNUME aprobado mediante la Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA, así como la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas (38,39). Además, se consultaron las guías de práctica clínica (GPC) internacionales, como las del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (13) y la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (40), así como GPC latinoamericanas (41–43), con el fin de determinar si las alternativas actualmente disponibles en el PNUME eran consideradas opciones de tratamiento para estos pacientes.

Con el propósito de evaluar el impacto de enzalutamida en la equidad en salud, se llevó a cabo una búsqueda de estudios relacionados con este tema en MEDLINE (a través de PubMed). Esta búsqueda consideró términos relevantes para la población objetivo, la intervención y la equidad, y se aplicaron filtros para limitar los resultados a estudios de carácter local o regional. La búsqueda se realizó el 22 de octubre de 2024. Las estrategias de búsqueda empleadas para los diferentes criterios están disponibles en el **Anexo 1f**.

## V RESULTADOS

### V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

La información identificada para este criterio está incluida en la Introducción de este informe sección I.1. Cuadro clínico.

### V.2 NECESIDAD CLÍNICA

La presente ETS-EMC abordó la población de adultos varones con cáncer de próstata metastásico cuya enfermedad progresó tras la terapia de deprivación androgénica con acetato de abiraterona durante la hormonosensibilidad y una primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en docetaxel durante la resistencia a la castración.

La guía de la NCCN versión 4.2024 incluye a esta población en el grupo clasificado como “pacientes que recibieron tratamiento con docetaxel y un tratamiento hormonal de nueva generación (acetato de abiraterona o enzalutamida)”. Para dicha población, la guía menciona como opciones de tratamiento preferidas brindar cabazitaxel o un retratamiento con docetaxel (13). En base a ello, se analizó la posibilidad de proponer alguna de estas terapias como la mejor alternativa disponible.

El cabazitaxel cuenta con registros sanitarios otorgados por la DIGEMID (EE08266, EE09123, EE09365 y EE11121) y en la ficha técnica de dicho fármaco se especifica que cabazitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que fracasaron a una línea de tratamiento previo con docetaxel. Sin embargo, este medicamento no se encuentra disponible en el PNUME ni en sus listas complementarias, por lo que no está a disposición de los pacientes dentro del sistema de salud público peruano (38,39). Por otro lado, la guía NCCN mencionó que el retratamiento con docetaxel puede considerarse tras la progresión con una terapia hormonal de nueva generación en pacientes con CPRCm cuyo cáncer no haya mostrado evidencia definitiva de progresión durante el tratamiento previo con docetaxel en la etapa de hormonosensibilidad (13). Sin embargo, la población de la PICO validada no cumple dicho requisito ya que el uso de docetaxel se brindó durante la resistencia a la castración.

Debido a que los tratamientos preferentes mencionados por la guía no se consideraron alternativas disponibles en nuestro contexto, se analizó si otras alternativas mencionadas por la guía, las cuales se destinan a condiciones especiales, se podrían

considerar como alternativas de tratamiento para la población de la PICO. En este sentido, la guía menciona el uso de cabazitaxel/carboplatino en casos de variantes agresivas de la metástasis (incluyendo enfermedad visceral o lesiones líticas óseas, entre otras); lutecio Lu 177 vipivotida tetraxetán (Lu-177–PSMA-617) para metástasis positivas al PSMA (antígeno de membrana específico de la próstata); mitoxantrona para pacientes que no pudieron tolerar otras terapias; olaparib para pacientes con mutación en la reparación de recombinación homóloga (HRR); pembrolizumab; radio 223 para metástasis óseas sintomáticas; y rucaparib para mutación BRCA (13). Sin embargo, la población de la pregunta PICO validada no cumplió con ninguna de estas condiciones especiales, y, además, estas opciones terapéuticas no se encontraban disponibles en el PNUME ni en sus listas complementarias.

En consecuencia, se analizaron otras opciones terapéuticas mencionadas por la guía NCCN para pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, las cuales son denominadas por la guía como "otras terapias hormonales secundarias". Estas terapias incluyen: antiandrógenos de primera generación (nilutamida, flutamida o bicalutamida), corticosteroides (hidrocortisona, prednisona o dexametasona), entre otras terapias (13). Debido a que la guía menciona más de una opción terapéutica, se evaluó la evidencia de la superioridad de alguna de ellas para proponer a dicha terapia como la mejor alternativa terapéutica para la población de la PICO, en nuestro contexto. Producto de ello, se identificó un ensayo clínico de fase III realizado por Fosså et al., que evaluó la eficacia de flutamida en comparación con prednisona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (44). Este estudio encontró que la terapia con prednisona fue superior al uso de flutamida en los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, sobre todo, en la reducción del dolor, las náuseas y los vómitos, la fatiga a las 6 semanas, un mejor desempeño funcional y una menor pérdida de apetito. Además, se reportó superioridad en la mejora de la calidad de vida con el uso de prednisona en comparación con flutamida (44). Por este motivo, se propuso la terapia con corticosteroides como comparador para la pregunta PICO validada.

Por otro lado, la guía propuesta por la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) incluyó recomendaciones para el tratamiento en segunda línea. Sin embargo, no brindó recomendaciones específicas para el tratamiento de pacientes que recibieron dos o más líneas de tratamiento (40).

Considerando los elementos previamente descritos y teniendo en cuenta que el comparador de la pregunta PICO validada era la terapia con corticosteroides, los representantes del grupo de trabajo, por mayoría, lo valoraron como "existe alternativa".

### V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)

#### A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 908 artículos procedentes de cuatro bases de datos (MEDLINE/PubMed, CENTRAL, EMBASE y LILACS). De estos, se excluyeron 187 por ser duplicados y se tamizaron 721 artículos por título y resumen. Posteriormente, se excluyeron 693 artículos, y se evaluaron 28 artículos en texto completo. Ninguno de estos fue incluido. Durante la revisión de los artículos en texto completo, se identificaron 22 artículos adicionales a través de sus referencias bibliográficas, pero estos tampoco fueron incluidos. El diagrama de flujo de selección de los estudios y las razones de exclusión de los estudios evaluados a texto completo se disponen en el **Anexo 2 y 3**.

Se identificaron 50 estudios que fueron revisados en texto completo y posteriormente excluidos. Para la selección del cuerpo de evidencia para responder la PICO validada se tuvo en cuenta lo siguiente:

Se respetó el orden de la secuencia de tratamientos que recibió la población de la PICO validada (acetato de abiraterona durante la hormonosensibilidad, seguida de docetaxel durante la resistencia a la castración) ya que el orden en que se administran las terapias podría afectar la eficacia de los tratamientos que se indiquen tras la progresión al tratamiento anterior (45–47).

Por ejemplo, Khalaf et al. realizaron un ensayo clínico de fase III en el que se compararon dos secuencias de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración: acetato de abiraterona seguida de enzalutamida versus enzalutamida seguida de acetato de abiraterona (48). Los autores observaron que los pacientes que recibieron la secuencia de acetato de abiraterona seguida de enzalutamida mostraron mejor respuesta al tratamiento y menos eventos de mortalidad en comparación a la secuencia inversa de tratamientos (48). Ante ello, los autores proponen que una explicación a dichos hallazgos es un posible mecanismo de resistencia cruzada entre el uso de acetato de abiraterona y enzalutamida, hipótesis que también ha sido mencionada en otras investigaciones (49,50). De la misma manera, se ha sugerido que puedan existir mecanismos de resistencia cruzada entre

el uso de taxanos como docetaxel y las terapias hormonales de segunda generación (51,52).

En base a lo anterior y considerando la importancia de respetar el orden de las terapias brindadas como tratamiento de primera y segunda línea, no se encontró ningún estudio que evaluara la eficacia y seguridad de enzalutamida en pacientes que hayan recibido la secuencia de tratamientos previos mencionados en la pregunta PICO validada. Cabe mencionar que los estudios encontrados en la búsqueda sistemática que evaluaron la eficacia de enzalutamida como tratamiento de tercera línea incluyeron pacientes que habían recibido, principalmente, la siguiente secuencia: docetaxel seguida de acetato de abiraterona (53,54), los cuales no fueron apropiados incluir como evidencia indirecta por los motivos previamente expuestos. A continuación, se presenta un breve resumen de los motivos que justificaron la exclusión de los estudios más importantes según el orden jerárquico de selección:

Se identificaron 13 revisiones sistemáticas (RS) que fueron evaluadas a texto completo. De estas, 10 RS evaluaban desenlaces, intervenciones o contextos diferentes a los planteados en la pregunta PICO validada (24,55–63). Las tres RS fueron excluidas por los siguientes motivos: Petrelli et al. evaluaron múltiples esquemas terapéuticos, pero ninguno correspondía al planteado en la pregunta PICO (47); Casinello et al. analizaron el desempeño de abiraterona seguida de enzalutamida en comparación con enzalutamida seguida de abiraterona en segunda línea (46); y Chung et al. realizaron una evaluación similar a la de Casinello et al. (64).

Ante la ausencia de revisiones sistemáticas, se procedió a evaluar ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Se identificaron seis ECA, los cuales fueron analizados a texto completo. Tres de estos ensayos fueron excluidos, ya que evaluaban desenlaces o intervenciones diferentes a los planteados en la pregunta PICO validada (65–67). Las razones de exclusión de los tres ECA restantes fueron las siguientes: Scher et al. (estudio AFFIRM) evaluó el desempeño de enzalutamida en segunda línea tras el uso de docetaxel en comparación con placebo, pero no incluyó pacientes que hubieran utilizado previamente acetato de abiraterona (68); De Bono et al. analizó una secuencia de tratamiento distinta a la requerida (50); y Khalaf et al. evaluó la secuencia de acetato de abiraterona seguida de enzalutamida en comparación con enzalutamida seguida de acetato de abiraterona en segunda línea, la cual no correspondía a la de la pregunta PICO validada (48).

Debido a que ningún ECA fue incluido, finalmente se identificaron tres estudios observacionales comparativos, los cuales fueron excluidos debido a que evaluaban terapias en la segunda línea de tratamiento y utilizaban secuencias de tratamiento distintas a las descritas en la PICO validada (69–71). Los estudios evaluados a texto completo restantes fueron excluidos ya que correspondían a estudios observacionales de un solo brazo, revisiones narrativas, o resúmenes de conferencias.

## **B. Características de los estudios identificados**

No se encontraron estudios que respondan a la pregunta PICO de interés para la presente evaluación de tecnología sanitaria.

## **C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos.**

No se encontraron estudios que respondan directamente a la pregunta PICO de interés para la presente evaluación de tecnología sanitaria.

## **D. Principales resultados**

1. **Sobrevida Global:** No se encontraron estudios para este desenlace.
2. **Calidad de vida:** No se encontraron estudios para este desenlace.
3. **Eventos adversos serios:** No se encontraron estudios para este desenlace.
4. **Sobrevida libre de progresión radiográfica (rPFS):** No se encontraron estudios para este desenlace.
5. **Respuesta completa:** No se encontraron estudios para este desenlace.
6. **Eventos adversos 3 y 4:** No se encontraron estudios para este desenlace.

**E. Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE**

<p><b>Población:</b> Adultos varones con cáncer de próstata metastásico que han progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la hormonosensibilidad y que han progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración</p> <p><b>Intervención:</b> Enzalutamida</p> <p><b>Comparador:</b> Terapia con corticoesteroides</p> <p><b>Bibliografía por desenlace:</b> No se encontraron estudios</p>								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Enzalutamida	Comparación: Terapia con corticoesteroides	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación**
Sobrevida global	CRITICO							No se encontraron estudios que reporten información para este desenlace
Calidad de vida	CRITICO							No se encontraron estudios que reporten información para este desenlace
Eventos adversos serios	CRITICO							No se encontraron estudios que reporten información para este desenlace
Sobrevida libre de progresión radiográfica (rPFS)	IMPORTANTE							No se encontraron estudios que reporten información para este desenlace
Respuesta completa	IMPORTANTE							No se encontraron estudios que reporten información para este desenlace
Eventos adversos 3 y 4	IMPORTANTE							No se encontraron estudios que reporten información para este desenlace
<p><b>Abreviaturas utilizadas:</b> IC: Intervalo de confianza.                  *Calculado por el equipo metodológico del CETS                  **Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.</p>								

#### V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

No fue posible determinar la certeza global de la evidencia, dado que no se identificaron estudios que abordaran adecuadamente la pregunta PICO de interés. Con esta información, el grupo de trabajo acordó valorar este criterio como “ningún estudio incluido”.

#### V.5 BALANCE DE EFECTOS

##### A. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés.

No se encontraron estudios que permitieran definir la priorización de los desenlaces incluidos en esta ETS-EMC. También se valoró la solidez de los desenlaces clínicos finales relevantes para los pacientes, considerando su perspectiva con el fin de comprender la importancia relativa atribuida a cada desenlace.

##### B. Determinación de los umbrales

No se utilizaron los umbrales clínicos establecidos por IQWiG para ningún resultado, dado que no se encontraron estudios que abordaran los desenlaces especificados en la pregunta PICO.

##### C. Magnitud de los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria y valoración del balance de efectos.

La determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables y la evaluación del balance de efectos de enzalutamida en comparación con la terapia con corticosteroides disponible para el tratamiento de adultos varones con cáncer de próstata metastásico, que progresaron tras la terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la hormonosensibilidad y luego de una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración, se realizó en una reunión de diálogo deliberativo el 31 de octubre de 2024 (en adelante, reunión de deliberación). En esta reunión participó el equipo metodológico del CETS-INS y el equipo de trabajo conformado por representantes de DIGEMID, EsSalud, el Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), la Dirección de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN), el Fondo de Aseguramiento en Salud de la Policía Nacional del Perú (SALUDPOL), la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), la Red Oncológica Nacional (RON) y la IPRESS solicitante.

De haberse identificado estudios sobre la eficacia y seguridad de enzalutamida que respondieran a la pregunta PICO planteada, dicha evidencia se habría considerado junto con los umbrales clínicos establecidos según la metodología IQWiG (**Tabla 6**). Sin embargo, en esta evaluación de tecnología sanitaria multicriterio, no se encontraron estudios que abordaran los desenlaces de la pregunta PICO, lo cual impidió determinar las magnitudes de efecto para cada uno de los desenlaces de interés.

**Tabla 6.** Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
<b>Sobrevida global</b> [CRÍTICO]	No se encontraron estudios	
<b>Calidad de vida</b> [CRÍTICO]	No se encontraron estudios	
<b>Eventos adversos serios</b> [CRÍTICO]	No se encontraron estudios	
<b>Sobrevida libre de progresión radiográfica (rPFS)</b> [IMPORTANTE]	No se encontraron estudios	
<b>Respuesta completa</b> [IMPORTANTE]	No se encontraron estudios	
<b>Eventos adversos 3 y 4</b> [IMPORTANTE]	No se encontraron estudios	

### 1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios):

Durante la evaluación del criterio relacionado con los efectos deseables, los representantes del grupo de trabajo acordaron, de manera unánime, seleccionar la opción "No lo sé", dado que no se hallaron estudios que abordaran los desenlaces de sobrevida global, calidad de vida, sobrevida libre de progresión radiográfica (rPFS) y respuesta completa.

### 2. Magnitud de los efectos indeseables (daños):

Al evaluar el criterio de efectos indeseables, los representantes del grupo de trabajo decidieron de forma unánime optar por la opción "No lo sé", ya que no se identificaron estudios que examinaran los desenlaces críticos de eventos adversos serios ni los desenlaces relevantes de eventos adversos de grado 3 a 4.

### 3. Balance entre los efectos deseables e indeseables:

Ante la falta de estudios que documentaran tanto los efectos deseables como los indeseables, los representantes del grupo de trabajo optaron de forma unánime por seleccionar la opción "No lo sé".

## V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Se consideró que una tecnología sanitaria era innovadora si aportaba una mejora considerable en desenlaces finales relevantes para la salud de los pacientes, reflejada en una mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, respaldada por evidencia de al menos certeza moderada.

Los representantes del grupo de trabajo, de forma unánime, optaron por calificar esta tecnología sanitaria como "no innovadora," ya que no cumplía con la definición operacional establecida en el documento técnico titulado "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo" (31).

## V.7 EQUIDAD

Esta dimensión evaluó el impacto potencial de la tecnología en la equidad en salud, tomando en cuenta posibles efectos diferenciados en poblaciones vulnerables o con características asociadas a desventajas o disparidades (31). Con respecto a la búsqueda que se realizó no se identificaron estudios realizados en Perú o en otro país de América Latina que evalúen el impacto del uso de enzalutamida en la equidad en salud de los adultos varones con cáncer de próstata metastásico que han progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la hormonosensibilidad y que han progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración.

Los representantes del grupo de trabajo consideraron, por unanimidad, la opción de "No lo sé" para este criterio, debido a la falta de estudios que evaluaran el impacto de la intervención en términos de equidad en Perú o en otros países de América Latina.

## V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO y de la reunión con expertos clínicos no se planteó variantes clínicas (**anexo 5**). La estimación de costos unitarios

totales en el estudio de costo de la enfermedad (COI) para el manejo del cáncer de próstata metastásico que han progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona y que han progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración fue:

**Tabla 7.** Costos unitarios para el manejo de cáncer de próstata metastásico que han progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona y que han progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración.

Tecnología Sanitaria	Variante Clínica	Procedimientos	Costos (S/.)		
			Medicamentos e Insumos	Costo total Variante	
<b>Comparador:</b> Terapia con corticosteroides	<b>Cáncer de próstata metastásico (estadio IVB), ECOG 0-2, que ha progresado a TDA + Acetato de Abiraterona y ha primera línea con quimioterapia (docetaxel)</b>	HACVP	11 644.72	965.40	<b>12 610.12</b>
<b>Tecnología Sanitaria:</b> Enzalutamida		HACVP	7 916.31	46 140.52	<b>54 056.83</b>

Los detalles de los costos unitarios se pueden revisar en el **anexo 5**.

La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC y CONOSCE de un año de tratamiento de un paciente adulto con diagnóstico de Cáncer de próstata metastásico (estadio IVB), ECOG 0-2, que ha progresado a TDA + Acetato de Abiraterona y ha primera línea con quimioterapia (docetaxel) - Terapia con corticosteroides vs enzalutamida es de S/. 41,446.71.

**Tabla 8.** Diferencia de costos entre enzalutamida vs terapia con corticoesteroides.

Variante Clínica		Costos unitarios (S/)		Diferencia de costos (S/)
		Comparador: Terapia con corticosteroides	Tecnología Sanitaria: Enzalutamida	Enzalutamida - Terapia con corticosteroides
Cáncer de próstata metastásico (estadio IVB), ECOG 0-2, que ha progresado a TDA + Acetato de Abiraterona y ha primera línea con quimioterapia (docetaxel)	HACVP	12 610.12	54 056.83	41 446.71

En la actualidad, no se dispone de criterios específicos que permitan distinguir claramente entre un costo extenso y uno moderado. Sin embargo, considerando la normativa vigente que establece como alto costo para una tecnología sanitaria oncológica un valor de 9 UIT (S/. 46,350) (72), y siguiendo la metodología de umbrales de GRADE junto con la experiencia de grupos internacionales que elaboran guías de práctica clínica (73), los cuales fijan el segundo umbral al doble del primero, se definió de manera operativa el umbral de costos extensos en 18 UIT (S/. 92,700). Con base en esta información, los integrantes del grupo de trabajo decidieron de forma unánime clasificar la opción como "costos moderados".

## V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La revisión realizada no identificó estudios que evaluaran la relación costo-efectividad del uso de enzalutamida en pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. El Grupo de trabajo consideró que "no hay estudios incluidos" para valorar este criterio.

## VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo, se resumen en la **Tabla 9**.

**Tabla 9.** Resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo.

Criterios	Juicio						
	Existe alternativa				No existe alternativa		
<b>Necesidad clínica</b>	Existe alternativa				No existe alternativa		
<b>Efectos deseables</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
<b>Efectos indeseables</b>	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
<b>Certeza de la evidencia</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
<b>Balace de los efectos</b>	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No lo sé
<b>Nivel de innovación</b>	TS no innovadora				TS innovadora		
<b>Equidad</b>	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
<b>Recursos necesarios</b>	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
<b>Costo-efectividad</b>	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

**VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN****a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC**

En adultos varones con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico (estadio IVB), ECOG 0 – 2, que han progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la hormonosensibilidad y que han progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración, no recomendamos el uso de enzalutamida (**recomendación en contra de la intervención, basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada**).

**Comentarios:** La decisión final tomada por los representantes del grupo de trabajo se basó en un consenso unánime, concluyendo en no recomendar el uso de la TS evaluada por la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada.

**b. Justificación**

El grupo de trabajo de la ETS-EMC basó su recomendación en base a los siguientes criterios:

<b>Criterio</b>	<b>Resultado de valoración (juicios emitidos)</b>	<b>Comentario</b>
Balace entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	No se pudo determinar.	No se pudo determinar el balance de los efectos debido a la falta de evidencia que aborde específicamente la pregunta PICO.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	No se pudo determinar.	No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la falta de estudios que aborden específicamente la pregunta PICO.
Tipo de desenlace evaluado	Ningún desenlace final contó con información.	No se contó con información para desenlaces finales debido a la falta de evidencia que abordara específicamente la pregunta PICO.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
<b>Recomendación en contra del uso de la intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños de la tecnología sanitaria para esta ETS-EMC.</b>		

## VIII CONCLUSIONES

- Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del (CFT) del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” – EsSalud mediante la Carta N°002-COMFAR-RALL-ESSALUD-2024.
- En Perú, según datos de *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN), la incidencia es de 40.1 casos por cada 100,000 personas y esta neoplasia genera una pérdida de 145.82 años de vida saludables (AVISA) por cada 100,000 personas. De las distintas formas de presentación de esta enfermedad, el cáncer de próstata metastásico y resistente a la castración (mCRPC) muestra una prevalencia que se ha incrementado desde 2010 hasta el 2017. En Estados Unidos, la prevalencia de mCRPC aumentó de 9 casos a 20 casos por cada 100,000 personas entre los años 2010 y 2017. Asimismo, la prevalencia de pacientes con mCRPC dentro de aquellos diagnosticados con cáncer de próstata también se incrementó, pasando de 558 a 1,140 casos por cada 100,000 pacientes durante el mismo periodo.
- La enzalutamida o Xtandi® es un inhibidor competitivo de los receptores de andrógenos que bloquea la translocación nuclear de los receptores activados e impide su asociación con el ADN.
- El objetivo de esta ETS-EMC fue evaluar el uso de enzalutamida en pacientes adultos varones con cáncer de próstata metastásico que habían progresado a la terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la fase hormonosensible y a una primera línea de tratamiento con quimioterapia basada en docetaxel durante la fase resistente a la castración, considerando diez criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de la evidencia, balance de los efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.
- El resumen de los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo fue el siguiente: necesidad clínica: existe alternativa; efectos deseables: no lo sé; efectos indeseables: no lo sé; certeza de la evidencia: ningún estudio incluido; balance de efectos: no lo sé; nivel de innovación: tecnología sanitaria (TS) no innovadora; impacto en la equidad: no lo sé; recursos necesarios: costos moderados; y costo-efectividad: ningún estudio incluido.



- Finalmente, considerando los juicios emitidos para los criterios de la evaluación, los representantes del grupo de trabajo emitieron una recomendación en contra del uso de enzalutamida en adultos varones con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico (estadio IVB), ECOG 0 – 2, que han progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la hormonosensibilidad y que han progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración (**recomendación en contra de la intervención, basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada**).

**IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC**

<b>Nombres y Apellidos</b>	<b>Rol</b>	<b>Contribución</b>
Jean Franco RODRIGUEZ ALARCON	Equipo metodológico	Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
Lesly Karem CHAVEZ RIMACHE	Equipo metodológico	Soporte metodológico durante la realización de dialogo deliberativo.
Sergio GOICOCHEA LUGO	Equipo metodológico	Coordinación y soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia.
Steffany FERNANDEZ ORTIZ	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad
CAGM	Paciente solicitante	Entrevista, y descripción de condición de salud. Además, priorización de desenlaces según interés particular.
Katia Mercedes ROQUE PEREZ	Representante de RON	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Karla Marianella RAMIREZ CARRANZA	Médico especialista, IPRESS solicitante  Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Maria Luisa MERMA POLANCO	Representante de DPCAN  Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Juana GOMEZ MORALES	Representante de DIGEMID  Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Flor Mariela MIRABAL VERAMENDI	Representante de FISSAL  Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Verónica Victoria PERALTA AGUILAR	Representante de IAFAS EsSalud  Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Carmen María GRANDA NEIRA DE MELGAR	Representante de DGAIN  Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Marylin Berenice BARRAGAN PACHECO	Representante de SALUDPOL	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los



	Grupo de trabajo	criterios para la formulación de la recomendación.
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Coordinadora del grupo de trabajo	Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC.

## **X DECLARACIÓN DE INTERESES**

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

## **XI FINANCIAMIENTO**

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

## XII REFERENCIAS

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524-48.
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER. 2022 [citado 29 de octubre de 2024]. Cancer of the Prostate - Cancer Stat Facts. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
3. Brausi M, Hoskin P, Andritsch E, Banks I, Beishon M, Boyle H, et al. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;148:102861.
4. GLOBOCAN. Cancer Today [Internet]. 2022 [citado 29 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/>
5. Institute for Health Metrics and Evaluation. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2021 [citado 29 de octubre de 2024]. GBD Compare. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
6. Ministerio de Salud. Gob.pe. 2023 [citado 29 de octubre de 2024]. ¿Qué debemos saber del cáncer de próstata? Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/866550-que-debemos-saber-del-cancer-de-prostata>
7. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(3):245-53.
8. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin.* 1972;22(4):232-40.
9. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2021;79(2):263-82.
10. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bitting R, et al. Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2023;21(10):1067-96.
11. Wallace KL, Landsteiner A, Bunner SH, Engel-Nitz NM, Luckenbaugh AN. Increasing prevalence of metastatic castration-resistant prostate cancer in a managed care population in the United States. *Cancer Causes Control CCC.* 2021;32(12):1365-74.
12. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalhorn TF, Higano CS, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res.* 2008;68(11):4447-54.
13. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bitting R, et al. Prostate Cancer, Version 4.2023. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2023;21(10):1067-96.
14. Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, Scarpato KR, Kim SK, Kirkby E, et al. Updates to Advanced Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline (2023). *J Urol.* 2023;209(6):1082-90.

15. Virgo KS, Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Rumble RB, Carducci MA, et al. Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naïve, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017;35(17):1952-64.
16. Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, Chou R, Crispino T, Davis JW, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO Guideline, Part I: Introduction, Risk Assessment, Staging, and Risk-Based Management. *J Urol*. 2022;208(1):10-8.
17. Fenner A. Prostate cancer: Abiraterone increases overall survival in men with castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2011;8(7):351.
18. Miller K, Carles J, Gschwend JE, Van Poppel H, Diels J, Brookman-May SD. The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-specific Antigen, and Gleason Score. *Eur Urol*. 2018;74(1):17-23.
19. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995-2005.
20. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(2):242-5.
21. Harada K, Shiota M, Minato A, Matsumoto M, Tomisaki I, Fujisawa M, et al. Treatment Strategies for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: From «All-Comers» to «Personalized» Approach. *OncoTargets Ther*. 2021;14:2967-74.
22. Linder S, Poel HG van der, Bergman AM, Zwart W, Prekovic S. Enzalutamide therapy for advanced prostate cancer: efficacy, resistance and beyond. *Endocr Relat Cancer*. 2018;26(1):R31.
23. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. DIGEMID. [citado 4 de noviembre de 2024]. Registro Sanitario Productos Farmacéuticos. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>
24. Ning YM, Brave M, Maher VE, Zhang L, Tang S, Sridhara R, et al. U.S. Food and Drug Administration Approval Summary: Enzalutamide for the Treatment of Patients With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *The Oncologist*. 2015;20(8):960.
25. US Food and Drug Administration. NDA Multi-disciplinary Review and Evaluation NDA 213674 Xtandi (enzalutamide) [Internet]. FDA; Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/213674Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/213674Orig1s000MultidisciplineR.pdf)
26. European Medicines Agency (EMA). EMA. 2013 [citado 4 de noviembre de 2024]. Xtandi. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xtandi>
27. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Xtandi® - Enzalutamida [Internet]. DIGEMID; 2019. Disponible en: [https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2020/EE00948\\_FT\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2020/EE00948_FT_V01.pdf)
28. Rathkopf DE, Beer TM, Loriot Y, Higano CS, Armstrong AJ, Sternberg CN, et al. Radiographic Progression-Free Survival as a Clinically Meaningful End Point in Metastatic

Castration-Resistant Prostate Cancer: The PREVAIL Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018;4(5):694-701.

29. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Validity of surrogate endpoints in oncology: Executive summary of rapid report A10-05, Version 1.1. En: Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Executive Summaries [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2005 [citado 4 de noviembre de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK198799/>
30. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):395-400.
31. Red de Evaluación Nacional de Tecnologías en Salud (RENETSA). Documento Técnico: "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo" [Internet]. Redetsa. 2024 [citado 4 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://redetsa.bvsalud.org/documento-tecnico-evaluacion-multicriterio-para-generar-recomendaciones-de-uso-de-tecnologias-sanitarias-oncologicas-de-alto-costo/>
32. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. Evid - Actual En Práctica Ambulatoria [Internet]. 2018 [citado 4 de noviembre de 2024];21(1). Disponible en: <https://www.evidencia.org.ar/index.php/Evidencia/article/view/6834>
33. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;343:d5928.
34. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Eur J Epidemiol. 2010;25(9):603-5.
35. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):401-6.
36. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. J Clin Epidemiol. 2020;119:126-35.
37. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. CDC MINSA. [citado 4 de noviembre de 2024]. CDC MINSA. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/>
38. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N.º 945-2022-MINSA [Internet]. MINSA; 2022 [citado 4 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/3684926-945-2022->
39. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N.º 633-2023-MINSA [Internet]. MINSA; 2023 [citado 4 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa>
40. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2020;31(9):1119-34.
41. Cataño Cataño JG, Castillo Londoño JS, Gamboa Garay OA, Aponte Varón HA, Alvarado Bestene R, Cortés Buitrago CA, et al. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata [Internet].



Ministerio de Salud - Colombia; 2013. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC\\_Comple\\_Prostata.pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Comple_Prostata.pdf)

42. Destéfano Urrutia V, Cárdenas del Carpio H, Quiroa Vera F, Negreiros Chinchihwara T, Díaz Pérez G, Vidaurre Rojas T, et al. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico, estadificación, tratamiento, rehabilitación y seguimiento de pacientes con cáncer de próstata. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; 2021.
43. Peñaloza B, Martínez P, Caiozzi G, Dell'Oro A, Ferreccio C, Gonzalez M, et al. Guía Clínica AUGE Cáncer de Próstata en personas de 15 años y más [Internet]. MINSAL - Chile; 2015. Disponible en: [https://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2016/03/Cancer-de\\_prostata\\_25-nov-2015.pdf](https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/03/Cancer-de_prostata_25-nov-2015.pdf)
44. Fosså SD, Slee PH, Brausi M, Horenblas S, Hall RR, Hetherington JW, et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2001;19(1):62-71.
45. Ciccarese C, Nobili E, Grilli D, Casolari L, Rihawi K, Gelsomino F, et al. The safety and efficacy of enzalutamide in the treatment of advanced prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16(7):681-96.
46. Cassinello J, Domínguez-Lubillo T, Gómez-Barrera M, Hernando T, Parra R, Asensio I, et al. Optimal treatment sequencing of abiraterone acetate plus prednisone and enzalutamide in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2021;93:102152.
47. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. Enzalutamide after docetaxel and abiraterone acetate treatment in prostate cancer: a pooled analysis of 10 case series. *Clin Genitourin Cancer.* 2015;13(3):193-8.
48. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1730-9.
49. Azad AA, Eigl BJ, Murray RN, Kollmannsberger C, Chi KN. Efficacy of enzalutamide following abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Eur Urol.* 2015;67(1):23-9.
50. de Bono JS, Chowdhury S, Feyerabend S, Elliott T, Grande E, Melhem-Bertrandt A, et al. Antitumour Activity and Safety of Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Abiraterone Acetate Plus Prednisone for ≥24 weeks in Europe. *Eur Urol.* 2018;74(1):37-45.
51. Nadal R, Zhang Z, Rahman H, Schweizer MT, Denmeade SR, Paller CJ, et al. Clinical activity of enzalutamide in Docetaxel-naïve and Docetaxel-pretreated patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *The Prostate.* 2014;74(15):1560-8.
52. van Soest RJ, van Royen ME, de Morrée ES, Moll JM, Teubel W, Wiemer E a. C, et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2013;49(18):3821-30.

53. Poon DMC, Wong KCW, Chan TW, Law K, Chan K, Lee EKC, et al. Survival Outcomes, Prostate-specific Antigen Response, and Tolerance in First and Later Lines of Enzalutamide Treatment for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Real-World Experience in Hong Kong. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(5):402-12.
54. Gacci M, Marchioni M, DE Francesco P, Natoli C, Calabrò F, Losanno T, et al. Enzalutamide in patients with castration-resistant prostate cancer: retrospective, multicenter, real life study. *Minerva Urol Nephrol*. 2021;73(4):489-97.
55. Lebdai S, Basset V, Branchereau J, de La Taille A, Flamand V, Leuret T, et al. What do we know about treatment sequencing of abiraterone, enzalutamide, and chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer? *World J Urol*. 2016;34(5):617-24.
56. Summers N, Vanderpuye-Orgle J, Reinhart M, Gallagher M, Sartor O. Efficacy and safety of post-docetaxel therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of the literature. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(11):1995-2008.
57. Zhang W, Wu TY, Chen Q, Shi XL, Xiao GA, Zhao L, et al. Indirect comparison between abiraterone acetate and enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Asian J Androl*. 2017;19(2):196-202.
58. Tassinari D, Cherubini C, Roudnas B, Tamburini E, Drudi F, Bianchi E, et al. Treatment of Metastatic, Castration-resistant, Docetaxel-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review of Literature With a Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Rev Recent Clin Trials*. 2018;13(3):226-37.
59. De Nunzio C, Lombardo R, Tema G, Voglino O, Sica A, Baldassarri V, et al. Adverse events related to abiraterone and enzalutamide treatment: analysis of the EudraVigilance database and meta-analysis of registrational phase III studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020;23(2):199-206.
60. Ternov KK, Nolsøe AB, Bratt O, Fode M, Lindberg H, Kistorp C, et al. Quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2021;24(4):948-61.
61. Rizzo A, Oderda M, Mollica V, Merler S, Morelli F, Fragomeno B, et al. A meta-analysis on overall survival and safety outcomes in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer treated with novel hormonal agents. *Anticancer Drugs*. 2022;33(1):e43-51.
62. Cao B, Kim M, Reizine NM, Moreira DM. Adverse Events and Androgen Receptor Signaling Inhibitors in the Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review and Multivariate Network Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2023;6(3):237-50.
63. Chen X, Wang Q, Pan Y, Wang S, Li Y, Zhang H, et al. Comparative efficacy of second-generation androgen receptor inhibitors for treating prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2023;14:1134719.
64. Chung DY, Kang DH, Kim JW, Kim DK, Lee JY, Hong CH, et al. Comparison of Oncologic Outcomes Between Two Alternative Sequences with Abiraterone Acetate and Enzalutamide in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2019;12(1):8.
65. Merseburger AS, Scher HI, Bellmunt J, Miller K, Mulders PFA, Stenzl A, et al. Enzalutamide in European and North American men participating in the AFFIRM trial. *BJU Int*. 2015;115(1):41-9.

66. Merseburger AS, Attard G, Åström L, Matveev VB, Bracarda S, Esen A, et al. Continuous enzalutamide after progression of metastatic castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel (PRESIDE): an international, randomised, phase 3b study. *Lancet Oncol.* 2022;23(11):1398-408.
67. Zhao JL, Fizazi K, Saad F, Chi KN, Taplin ME, Sternberg CN, et al. The Effect of Corticosteroids on Prostate Cancer Outcome Following Treatment with Enzalutamide: A Multivariate Analysis of the Phase III AFFIRM Trial. *Clin Cancer Res.* 2022;28(5):860-9.
68. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-97.
69. Suzman DL, Luber B, Schweizer MT, Nadal R, Antonarakis ES. Clinical activity of enzalutamide versus docetaxel in men with castration-resistant prostate cancer progressing after abiraterone. *The Prostate.* 2014;74(13):1278-85.
70. Maughan BL, Luber B, Nadal R, Antonarakis ES. Comparing Sequencing of Abiraterone and Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Retrospective Study. *The Prostate.* 2017;77(1):33-40.
71. Mori K, Kimura T, Onuma H, Kimura S, Yamamoto T, Sasaki H, et al. Lactate dehydrogenase predicts combined progression-free survival after sequential therapy with abiraterone and enzalutamide for patients with castration-resistant prostate cancer. *The Prostate.* 2017;77(10):1144-50.
72. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N.º 964-2022-MINSA. MINSA; 2022.
73. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(2):140-50.
74. Lorient Y, Bianchini D, Ileana E, Sandhu S, Patrikidou A, Pezaro C, et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2013;24(7):1807-12.
75. Noonan KL, North S, Bitting RL, Armstrong AJ, Ellard SL, Chi KN. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2013;24(7):1802-7.
76. Badrising S, van der Noort V, van Oort IM, van den Berg HP, Los M, Hamberg P, et al. Clinical activity and tolerability of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer who progress after docetaxel and abiraterone treatment. *Cancer.* 2014;120(7):968-75.
77. Bianchini D, Lorente D, Rodriguez-Vida A, Omlin A, Pezaro C, Ferraldeschi R, et al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2014;50(1):78-84.
78. Brasso K, Thomsen FB, Schrader AJ, Schmid SC, Lorente D, Retz M, et al. Enzalutamide Antitumour Activity Against Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel and Abiraterone: A Multicentre Analysis. *Eur Urol.* 2015;68(2):317-24.

79. Schmid SC, Geith A, Böker A, Tauber R, Seitz AK, Kuczyk M, et al. Enzalutamide after docetaxel and abiraterone therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Adv Ther.* 2014;31(2):234-41.
80. Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH, Schnoeller TJ, Krabbe LM, Hajili T, et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *Eur Urol.* 2014;65(1):30-6.
81. Thomsen FB, Røder MA, Rathenborg P, Brasso K, Borre M, Iversen P. Enzalutamide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy and abiraterone acetate. *Scand J Urol.* 2014;48(3):268-75.
82. Cheng HH, Gulati R, Azad A, Nadal R, Twardowski P, Vaishampayan UN, et al. Activity of enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer is affected by prior treatment with abiraterone and/or docetaxel. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* junio de 2015;18(2):122-7.
83. Davies RS, Smith C, Lester JF. Third-line Enzalutamide Following Docetaxel and Abiraterone in Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer. *Anticancer Res.* 2016;36(4):1799-803.
84. Badrising SK, van der Noort V, Hamberg P, Coenen JLLM, Aarts MJ, van Oort IM, et al. Enzalutamide as a Fourth- or Fifth-Line Treatment Option for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Oncology.* 2016;91(5):267-73.
85. Maines F, De Giorgi U, Procopio G, Facchini G, Fratino L, Sabbatini R, et al. Enzalutamide after chemotherapy in advanced castration-resistant prostate cancer: the Italian Named Patient Program. *Future Oncol Lond Engl.* 2018;14(26):2691-9.
86. George DJ, Sartor O, Miller K, Saad F, Tombal B, Kalinovsky J, et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in a Real-world Clinical Practice Setting in the United States. *Clin Genitourin Cancer.* 2020;18(4):284-94.
87. Payne H, Robinson A, Rappe B, Hilman S, De Giorgi U, Joniau S, et al. A European, prospective, observational study of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: PREMISE. *Int J Cancer.* 2022;150(5):837-46.
88. Bournakis E, Gyftaki R, Kafantari E. Enzalutamide (ENZA) in heavily pretreated patients with bone metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) resistant to androgen biosynthesis inhibitor (ABI) treatment - the Hellenic experience of the Name Patient Access Program (NPAP). *Eur J Cancer.* 2013;49.
89. Sandhu GS, Parikh RA, Appleman LJ, Friedland D. Enzalutamide after abiraterone in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol.* 2014;32(4\_suppl):240.
90. Scholz MC, Lam RY, Turner JS, Chau KN, Becker LK, Felarca CU. Enzalutamide in men with prostate cancer resistant to docetaxel and abiraterone. *J Clin Oncol.* 2014;32(4\_suppl):247.
91. Sartor O, Gillissen S. Treatment sequencing in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Asian J Androl.* 2014;16(3):426-31.
92. Vera-Badillo FE, Leibowitz-Amit R, Templeton A, Seah JA, Sridhar SS, Knox JJ, et al. Clinical activity of enzalutamide against metastatic castration-resistant prostate cancer



(mCRPC) in patients who have progressed on abiraterone acetate: The Princess Margaret experience. *J Clin Oncol.* 2014;32(4\_suppl):159.

93. Graff JN, Gordon MJ, Beer TM. Safety and effectiveness of enzalutamide in men with metastatic, castration-resistant prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(5):749-54.
94. Perletti G, Monti E, Marras E, Cleves A, Magri V, Trinchieri A, et al. Efficacy and safety of second-line agents for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel. A systematic review and meta-analysis. *Arch Ital Urol Androl Organo Uff Soc Ital Ecogr Urol E Nefrol.* 2015;87(2):121-9.
95. Ramadan WH, Kabbara WK, Al Basiouni Al Masri HS. Enzalutamide for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *OncoTargets Ther.* 2015;8:871-6.
96. Sternberg CN. Enzalutamide, an oral androgen receptor inhibitor for treatment of castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol Lond Engl.* 2019;15(13):1437-57.

**XIII ANEXOS****ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA****Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para evaluación de los subrogados**

<b>Base de datos</b>	MEDLINE		
<b>Plataforma</b>	PubMed		
<b>Fecha de búsqueda</b>	7 de octubre de 2024		
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>	Desde inicio de los tiempos hasta el 7 de octubre de 2024		
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	("Prostatic Neoplasms"[MeSH Terms] OR "prostatic neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Prostatic Neoplasm"[Title/Abstract:~3] OR "prostate neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Prostate Neoplasm"[Title/Abstract:~3] OR "prostate cancer*" [Title/Abstract] OR "Prostate Cancer"[Title/Abstract:~3] OR "Cancer of Prostate"[Title/Abstract:~3] OR "Cancer of the Prostate"[Title/Abstract:~3] OR "prostatic cancer*" [Title/Abstract] OR "Prostatic Cancer"[Title/Abstract:~2])	203,053
Objetivo del estudio	2	("surrogate*" [Title/Abstract] OR "surrogac*" [Title/Abstract] OR "endpoint" [Title/Abstract] OR "end point*" [Title/Abstract] OR "relation*" [Title/Abstract])	2,591,291
Desenlace	3	("progression free survival"[MeSH Terms] OR "progression free survival" [Title/Abstract] OR "PFS" [Title/Abstract] OR "Disease-Free Survival"[MeSH Terms] OR "Disease-Free Survival" [Title/Abstract] OR "DFS" [Title/Abstract])	193,616
Final	4	#1 AND #2 AND #3	1,432

**Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para evaluación de los subrogados**

<b>Base de datos</b>		EMBASE	
<b>Plataforma</b>		EMBASE	
<b>Fecha de búsqueda</b>		7 de octubre de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Desde inicio de los tiempos hasta el 7 de octubre de 2024	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	('prostatic neoplasms'/exp OR 'prostatic neoplasm*':ti,ab OR 'prostatic neoplasm[title]' OR 'prostate neoplasm*':ti,ab OR 'prostate neoplasm[title]' OR 'prostate cancer*':ti,ab OR 'prostate cancer[title]' OR 'cancer of prostate[title]' OR 'cancer of the prostate[title]' OR 'prostatic cancer*':ti,ab OR 'prostatic cancer[title]')	340,310
Objetivo del estudio	2	(surrogate*:ti,ab OR surrogac*:ti,ab OR endpoint:ti,ab OR 'end point*':ti,ab OR relation*:ti,ab)	3,310,779
Desenlace	3	('progression free survival'/exp OR 'progression free survival':ti,ab OR pfs:ti,ab OR 'disease-free survival'/exp OR 'disease-free survival':ti,ab OR dfs:ti,ab)	370,937
Final	4	#1 AND #2 AND #3	3,148

## Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

<b>Base de datos</b>		MEDLINE	
<b>Plataforma</b>		PubMed	
<b>Fecha de búsqueda</b>		10 de octubre de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Desde inicio de los tiempos hasta el 10 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Prostatic Neoplasms"[MeSH Terms] OR "prostatic neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Prostatic Neoplasm"[Title/Abstract:~3] OR "prostate neoplasm*" [Title/Abstract] OR "prostate neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Prostate Neoplasm"[Title/Abstract:~3] OR "prostate cancer*" [Title/Abstract] OR "Prostate Cancer"[Title/Abstract:~3] OR "Cancer of Prostate"[Title/Abstract:~3] OR "Cancer of the Prostate"[Title/Abstract:~3] OR "prostatic cancer*" [Title/Abstract] OR "Prostatic Cancer"[Title/Abstract:~2])	203,053
Intervención	2	"enzalutamide" [Supplementary Concept] OR "MDV 3100"[tiab:~3] OR MDV-3100[tiab] OR MDV3100[tiab] OR Xtandi[tiab] OR "enzalutamide D3"[tiab:~3] OR HC-1119[tiab] OR "HC 1119"[tiab:~2]	193,616
Ensayo clínico aleatorizado (ECA)	3	("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	1,994,654
Revisión sistemática (RS)	4	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH] OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR ((("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT]))) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	619,534
Final para ECA y RS	5	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)	348

**Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad**

<b>Base de datos</b>		EMBASE	
<b>Plataforma</b>		EMBASE	
<b>Fecha de búsqueda</b>		10 de octubre de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Desde inicio de los tiempos hasta el 10 de octubre de 2024	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	('prostatic neoplasms'/exp OR 'prostatic neoplasms[title]' OR 'prostatic neoplasm*':ti,ab OR 'prostate neoplasm[title]' OR 'prostate neoplasm*':ti,ab OR 'prostate cancer[title]' OR 'prostate cancer*':ti,ab OR 'cancer of prostate[title]' OR (cancer:ti,ab AND prostate:ti,ab) OR 'prostatic cancer[title]' OR 'prostatic cancer*':ti,ab)	357,767
Intervención	2	(enzalutamide:tn OR 'mdv 3100[title]' OR 'mdv 3100':ti,ab OR mdv3100:ti,ab OR xtandi:ti,ab OR 'enzalutamide d3[title]' OR 'hc 1119':ti,ab OR 'hc 1119[title]')	487
Final	5	#1 AND #2	440

**Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad**

<b>Base de datos</b>		Cochrane Library	
<b>Plataforma</b>		Cochrane Library	
<b>Fecha de búsqueda</b>		10 de octubre de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Desde inicio de los tiempos hasta el 10 de octubre de 2024	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	8,960
	2	"Prostatic Neoplasms[tiab:~3]" OR ("Prostatic" NEXT Neoplasm*):ti,ab OR "Prostate Neoplasm[tiab:~3]" OR ("Prostate" NEXT Neoplasm*):ti,ab OR "Prostate Cancer[tiab:~3]" OR ("Prostate" NEXT Cancer*):ti,ab OR "Cancer of Prostate[tiab:~3]" OR (Cancer:ti,ab AND Prostate:ti,ab) OR "Prostatic Cancer[tiab:~3]" OR ("Prostatic" NEXT Cancer*):ti,ab	17,046
	3	#1 OR #2	18,110
Intervención	4	enzalutamide:kw OR "MDV 3100[tiab:~3]" OR MDV-3100:ti,ab OR MDV3100:ti,ab OR Xtandi:ti,ab OR "enzalutamide D3[tiab:~3]" OR HC-1119:ti,ab OR "HC 1119[tiab:~2]"	113
Final	5	#3 AND #4	107

**Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad**

<b>Base de datos</b>		LILACS	
<b>Plataforma</b>		Biblioteca Virtual en Salud ( <a href="https://pesquisa.bvsalud.org/portal/">https://pesquisa.bvsalud.org/portal/</a> )	
<b>Fecha de búsqueda</b>		10 de octubre de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Desde inicio de los tiempos hasta el 10 de octubre de 2024	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población e intervención	1	(mh:"Prostatic Neoplasms" OR ti:"Prostatic Cancer" OR ti:"Prostate Cancer") AND (tw:"enzalutamide" OR tw:"MDV 3100" OR tw:MDV-3100)	13

**Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para identificar diferencias mínimas importantes**

<b>Base de datos</b>		MEDLINE	
<b>Plataforma</b>		PubMed	
<b>Fecha de búsqueda</b>		22 de octubre de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Desde inicio de los tiempos hasta el 22 de octubre de 2024	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	"Prostatic Neoplasms"[Mesh] OR "Prostatic Neoplasms"[tiab:~3] OR "Prostatic Neoplasm*"[tiab] OR "Prostate Neoplasm"[tiab:~3] OR "Prostate Neoplasm*"[tiab] OR "Prostate Cancer"[tiab:~3] OR "Prostate Cancer*"[tiab] OR "Cancer of Prostate"[tiab:~3] OR (Cancer[tiab] AND Prostate[tiab]) OR "Prostatic Cancer"[tiab:~3] OR "Prostatic Cancer*"[tiab]	213,802
Diferencia mínima importante	2	("Minimal Clinically Important Difference"[MeSH Terms] OR "minimally important difference*"[Text Word] OR "minimal important difference*"[Text Word] OR "minimal clinically important difference*"[Text Word] OR "minimally clinically important difference*"[Text Word] OR "minimal clinically significant difference*"[Text Word] OR "minimal clinically important improvement"[Text Word] OR "clinically important difference*"[Text Word])	8,876
Final	3	#1 AND #2	110

## Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para valores o preferencias de los pacientes

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		22 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 22 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	"Prostatic Neoplasms"[Mesh] OR "Prostatic Neoplasms"[tiab:~3] OR "Prostatic Neoplasm"[tiab] OR "Prostate Neoplasm"[tiab:~3] OR "Prostate Neoplasm"[tiab] OR "Prostate Cancer"[tiab:~3] OR "Prostate Cancer"[tiab] OR "Cancer of Prostate"[tiab:~3] OR (Cancer[tiab] AND Prostate[tiab]) OR "Prostatic Cancer"[tiab:~3] OR "Prostatic Cancer"[tiab]	213,802
Preferencias, valores, medidas de utilidad	2	((("Attitude to Health" [MAJR] OR ("Patient Participation"[MAJR]) OR ("Patient Preference"[MAJR])) OR (preference*[tiab])) OR (choice[Title])) OR (choices[Title])) OR (value*[Title])) OR (health state values[tiab])) OR (valuation*[ti])) OR (expectation*[ tiab])) OR (attitude*[tiab])) OR (acceptab*[tiab])) OR (knowledge[tiab])) OR (point of view[tiab])) OR (user participation[tiab])) OR (users participation[tiab])) OR (users' participation[tiab])) OR (user's participation[tiab])) OR (patient participation[tiab])) OR (patients participation[tiab])) OR (patients' participation[tiab])) OR (patient's participation[tiab])) OR (patient perspective*[tiab])) OR (patients perspective*[tiab])) OR (patients' perspective*[tiab])) OR (patient's perspective*[tiab])) OR (patient perce*[tiab])) OR (patients perce*[tiab])) OR (patients' perce*[tiab])) OR (patient's perce*[tiab])) OR (health perception*[tiab])) OR (user view*[tiab])) OR (users view*[tiab])) OR (users' view*[tiab])) OR (user's view*[tiab])) OR (patient view*[tiab])) OR (patients view*[tiab])) OR (patients' view*[tiab])) OR (patient's view*[tiab])) OR ((("decision making"[Title:~1] OR "decision mak*" [Title/Abstract] OR "decisions mak*" [Title/Abstract] AND ("patient*" [Title/Abstract] OR "user*" [Title/Abstract] OR "men" [Title/Abstract] OR "women" [Title/Abstract])) OR ((("discrete choice*" [Title/Abstract] OR "decision board*" [Title/Abstract] OR "decision analy*" [Title/Abstract] OR "decision-support" [Title/Abstract] OR "decision tool*" [Title/Abstract] OR "decision aid*" [Title/Abstract] OR "discrete choice*" [Title/Abstract] AND ("patient*" [Title/Abstract] OR "user*" [Title/Abstract] OR "men" [Title/Abstract] OR "women" [Title/Abstract]))) OR ("Decision Support Techniques" [MeSH Terms] OR ("health" [Title] AND "utilit*" [Title]) OR "gamble*" [Title/Abstract] OR "prospect theory" [Title/Abstract] OR "preference score" [Title/Abstract] OR "preference elicitation" [Title/Abstract] OR "health utilit*" [Title/Abstract] OR "utility value*" [Title/Abstract] OR "utility score*" [Title/Abstract] OR "utility estimate*" [Title/Abstract] OR "health state" [Title/Abstract] OR "feeling thermometer*" [Title/Abstract] OR "best worst scaling" [Title/Abstract] OR "standard gamble" [Title/Abstract] OR "time trade off" [Title/Abstract] OR "TTO" [Title/Abstract] OR "probability trade off" [Title/Abstract] OR "utility score" [Title/Abstract] OR "preference based" [Title/Abstract] OR "preference score*" [Title/Abstract] OR "multiattribute" [Title/Abstract] OR "multi attribute" [Title/Abstract]	2,332,578



		OR "euroqol 5d"[Title/Abstract] OR "EuroQol5D"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "EQ 5D"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "SF 6D"[Title/Abstract] OR "HUI"[Title/Abstract] OR "15D"[Title/Abstract])	
Revisión sistemática	3	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))	621,642
Final	4	#1 AND #2 AND #3	1,047

## Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

<b>Base de datos</b>		MEDLINE	
<b>Plataforma</b>		PubMed	
<b>Fecha de búsqueda</b>		22 de octubre de 2024	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Desde inicio de los tiempos hasta el 22 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	"Prostatic Neoplasms"[Mesh] OR "Prostatic Neoplasms"[tiab:~3] OR "Prostatic Neoplasm*"[tiab] OR "Prostate Neoplasm*"[tiab:~3] OR "Prostate Neoplasm*"[tiab] OR "Prostate Cancer"[tiab:~3] OR "Prostate Cancer*"[tiab] OR "Cancer of Prostate"[tiab:~3] OR (Cancer[tiab] AND Prostate[tiab]) OR "Prostatic Cancer"[tiab:~3] OR "Prostatic Cancer*"[tiab]	213,082
Intervención	2	"enzalutamide" [Supplementary Concept] OR "MDV 3100"[tiab:~3] OR MDV-3100[tiab] OR MDV3100[tiab] OR Xtandi[tiab] OR "enzalutamide D3"[tiab:~3] OR HC-1119[tiab] OR "HC 1119"[tiab:~2]	1,819
Costo-efectividad	3	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	279,279
Latinoamérica	4	("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH	1,217,258



		Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	2

Base de datos o repositorio	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
DIGEMID	Enzalutamida	0
BRISA <a href="https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/">https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/</a>	Enzalutamida	0
EVID@EASEY	enzalutamide AND tag_contexto:("6_ODS3_enfermedades_notrasmisibles") AND tag_tema_saude:("6_prostate_cancer") AND evideasy_perguntas:("percepcoes_valores_experiencias") AND (instance:"regional") AND (instance:"regional")	6
IETS, Colombia: <a href="http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/">http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/</a>	Enzalutamida	0
CONITEC, Brasil: <a href="https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec">https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec</a>	Enzalutamida	0
IECS Argentina: <a href="https://www.iecs.org.ar/home-ets/">https://www.iecs.org.ar/home-ets/</a>	Enzalutamida	0
MINSAL, Chile: <a href="https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/">https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/</a>	Enzalutamida	0

## Anexo 1f. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		22 de octubre de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 22 de octubre de 2024	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	"Prostatic Neoplasms"[Mesh] OR "Prostatic Neoplasms"[tiab:~3] OR "Prostatic Neoplasm*[tiab] OR "Prostate Neoplasm"[tiab:~3] OR "Prostate Neoplasm*[tiab] OR "Prostate Cancer"[tiab:~3] OR "Prostate Cancer*[tiab] OR "Cancer of Prostate"[tiab:~3] OR (Cancer[tiab] AND Prostate[tiab]) OR "Prostatic Cancer"[tiab:~3] OR "Prostatic Cancer*[tiab]	213,802
Intervención	2	"enzalutamide" [Supplementary Concept] OR "MDV 3100"[tiab:~3] OR MDV-3100[tiab] OR MDV3100[tiab] OR Xtandi[tiab] OR "enzalutamide D3"[tiab:~3] OR HC-1119[tiab] OR "HC 1119"[tiab:~2]	1,819
Equidad	3	(((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp] OR ("Environment design"[Mesh:NoExp]) OR ("Marital status"[Mesh]) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbourhood*[tiab]) OR ("residential environment*[tiab]) OR (rural*[tiab]) OR (innercity[tiab]) OR ("housing instability"[tiab]) OR ("housing insecurity"[tiab]) OR ("housing strain"[tiab]) OR ("housing security"[tiab]) OR ("mortgage problem"[tiab:~3] OR "mortgage problems"[tiab:~3]) OR (foreclosure[tiab]) OR (eviction*[tiab]) OR ("housing loss"[tiab]) OR ("home ownership"[tiab]) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab])) OR ("mortgage delinquency"[tiab]) OR ((("mortgage debt*[tiab] AND ("mortgage debt*[tiab])) OR (overcrowding[tiab]) OR ("living outside"[tiab:~1] OR "living inside"[tiab:~1] OR "living near"[tiab:~1] OR "living adjacent"[tiab:~1]) OR ("household size"[tiab:~2]) OR ((("marital status"[tiab] OR "marriage status"[tiab])) OR ((widow*[tiab] OR cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR "single parent*[tiab] OR "live alone"[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((((((((((("Cultural Deprivation"[Mesh:NoExp] OR ("Acculturation"[Mesh:NoExp]) OR ("Culture"[Mesh:NoExp]) OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp]) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp]) OR ("Language"[Mesh:NoExp]) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp]) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh]) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp]) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp]) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp]) OR ("Racism"[Mesh:NoExp]) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp]) OR ("Race Relations"[Mesh]) OR ("Ethnicity"[Mesh]) OR ("Racial Groups"[Mesh]) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp]) OR (minorit*[tiab]) OR ("migration background"[tiab]) OR (racial[tiab]) OR (racism[tiab]) OR (ethnology[tiab]) OR (race[tiab]) OR (ethnic*[tiab]) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab]) OR ("language other than"[tiab]) OR (latino*[tiab]) OR (latina*[tiab]) OR	2,442,518



	<p>(hispanic*[tiab]) OR (whites[tiab]) OR (caucasian*[tiab]) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab]) OR (aboriginal[tiab]) OR ("first nation*" [tiab]) OR (indigenous[tiab]) OR ("english as a second language"[tiab]) OR ("foreign language"[tiab]) OR ("South American People"[Mesh]) OR ("Caribbean People"[Mesh]) OR ("Central American People"[Mesh])) OR (((("Occupations"[Mesh:NoExp]) OR ("Unemployment"[Mesh:NoExp])) OR (occupations[tiab]) OR (unemployment[tiab]))) OR (((((((("Gender Identity"[Mesh]) OR ("Women's Health"[Mesh:NoExp]) OR ("gender differences"[tiab]) OR ("sex disparit*" [tiab] OR "sex difference*" [tiab])) OR ("gender identity"[tiab]) OR ("sex role"[tiab]) OR ("woman role*" [tiab] OR "women role*" [tiab]) OR ("man role*" [tiab] OR "men role*" [tiab]) OR ("gender role*" [tiab]) OR (servicewomen[tiab]) OR ("Sex factors"[Mesh:NoExp])) OR (((((((("Educational status"[Mesh]) OR ("Education"[Mesh:NoExp]) OR (Schooling[tiab]) OR ("educational status"[tiab]) OR ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2] OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational levels"[tiab:~2])) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less educated"[tiab:~0])) OR ("higher level of education "[tiab:~0] OR "better level of education"[tiab:~0] OR "worse level of education"[tiab:~0] OR "less level of education"[tiab:~0])) OR (("Religion"[Mesh:NoExp] OR (religi*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((("Social determinants of Health"[Mesh:NoExp]) OR ("Psychosocial Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Sociological Factors"[Mesh:NoExp]) OR ("Working Poor"[Mesh:NoExp]) OR ("Hierarchy, Social"[Mesh:NoExp]) OR (disparit*[tiab]) OR (inequalit*[tiab]) OR (inequit*[tiab]) OR (equity[tiab]) OR (deprivation[tiab]) OR (gini[tiab]) OR ("concentration index"[tiab]) OR ("Socioeconomic Factors"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Welfare"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Class"[Mesh]) OR ("Poverty"[Mesh]) OR ("Income"[Mesh:NoExp]) OR ("Social class*" [tiab]) OR ("social determinants"[tiab]) OR ("social status"[tiab]) OR ("social position"[tiab]) OR ("social background"[tiab]) OR ("social circumstance*" [tiab]) OR (socio-economic[tiab]) OR (socioeconomic[tiab]) OR (sociodemographic[tiab]) OR (socio-demographic[tiab]) OR (SES[tiab]) OR (disadvantaged[tiab]) OR (impoverished[tiab]) OR (poverty[tiab]) OR ("economic level"[tiab]) OR ("assets index"[tiab]) OR (income*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((("Social Stigma"[Mesh:NoExp]) OR ("social capital"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Control, Informal"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Support"[Mesh]) OR ("Social Environment"[Mesh]) OR ("Trust"[Mesh:NoExp]) OR ("Social conditions"[Mesh:NoExp]) OR ("Social isolation"[Mesh:NoExp]) OR ("Social marginalization"[Mesh:NoExp]) OR ("Anomie"[Mesh:NoExp]) OR ("social participation"[Mesh:NoExp]) OR ("social exclusion"[tiab]) OR ("social capital"[tiab:~0] OR "social cohesion"[tiab:~0] OR "social cohesiveness"[tiab:~0] OR "social cohesive"[tiab:~0] OR "social organization"[tiab:~0] OR "social organism"[tiab:~0] OR "social organizational"[tiab:~0] OR "social organized"[tiab:~0] OR "social organisation"[tiab:~0] OR "social organisational"[tiab:~0] OR "social organised"[tiab:~0])) OR ("community cohesion"[tiab:~3] OR "community cohesiveness"[tiab:~3] OR "community cohesive"[tiab:~3] OR "community participation"[tiab:~3] OR "community participative"[tiab:~3] "community participant"[tiab:~3] OR "community participants"[tiab:~3] OR "community</p>	
--	---	--



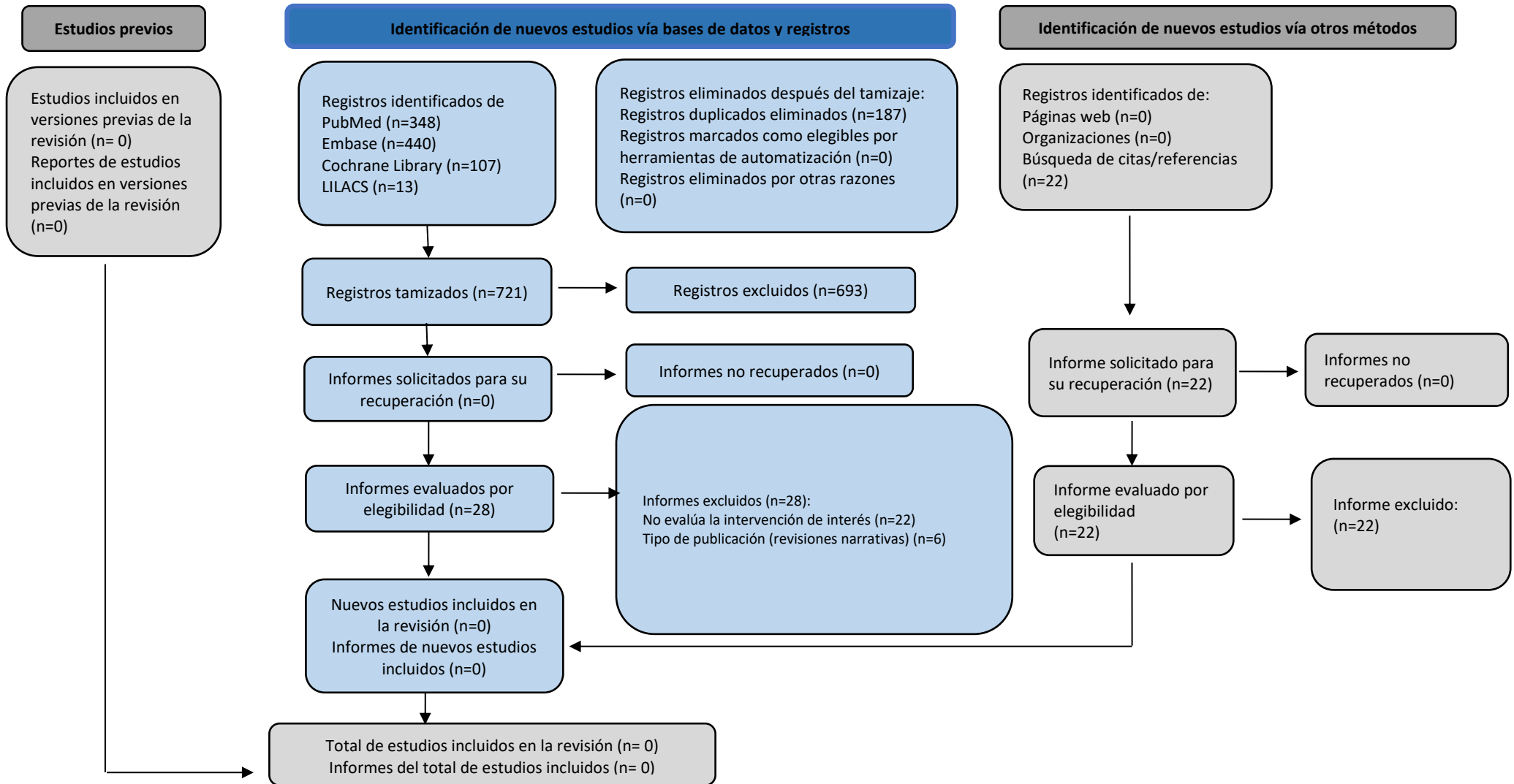
		<p>participate"[tiab:~3] OR "community participatory"[tiab:~3]) OR (((("neighborhood cohesion"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesiveness"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0]))) OR ("social relationships"[tiab]) OR ("social network*" [tiab]) OR ("collective efficacy"[tiab]) OR ("civil society"[tiab]) OR ("informal social control"[tiab]) OR ("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab]) OR ("social disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab]) OR (anomie[tiab]) OR ("social support"[tiab]) OR ("social participation"[tiab]) OR (trust[tiab]) OR ("emotional support"[tiab]) OR ("psychosocial support"[tiab]) OR ("community capital"[tiab]) OR ("social influence"[tiab]) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab]))) OR (((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp] OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp]) OR ("Health Equity"[Mesh:NoExp]) OR ("healthcare disparit*" [tiab] OR "health-care disparit*" [tiab]) OR ("health status disparit*" [tiab]) OR ("health disparit*" [tiab]) OR ("health inequalit*" [tiab]) OR ("health inequit*" [tiab]) OR ("medically underserved"[tiab])))))))</p>	
<p>Latinoamérica y el Caribe</p>	<p>4</p>	<p>((("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR</p>	<p>1,217,258</p>

		"venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields])	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	11

### Estrategia de búsqueda en EVID@EASY

Base de datos o repositorio	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
EVID@EASEY	enzalutamide AND tag_contexto:("6_ODS3_enfermedades_notrasmisibles" ) AND tag_tema_saude:("6_prostate_cancer") AND evideasy_perguntas:("percepcoes_valores_experiencias") AND (instance:"regional") AND (instance:"regional")	6

## ANEXO 2. FLUJograma DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD



### ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Tipo de Estudio	Motivo de exclusión
1	Ning et al. 2015 (24)	RS	Evalúa otros desenlaces no contemplados para esta condición específica.
2	Petrelli et al. 2015 (47)	RS	Evalúa otros desenlaces no contemplados para esta condición específica.
3	Lebdai et al. 2015 (55)	RS	Evalúa otros desenlaces no contemplados para esta condición específica.
4	Summers et al. 2017 (56)	RS	Evalúa diferentes intervenciones en pacientes en este contexto, sin especificar en la intervención evaluada.
5	Zhang et al. 2017 (57)	RS	Evalúa otros desenlaces no contemplados para esta condición específica.
6	Tassinari et al. 2018 (58)	RS	Evalúa otros desenlaces no contemplados para esta condición específica.
7	Chung et al. 2019 (64)	RS	Revisión sistemática de estudios observacionales.
8	De Nunzio et al. 2020 (59)	RS	Evalúa otros desenlaces no contemplados para esta condición específica.
9	Cassinello et al. 2021 (46)	RS	Evalúa otros desenlaces no contemplados para esta condición específica.
10	Ternov et al. 2021 (60)	RS	Evalúa otros desenlaces no contemplados para esta condición específica.
11	Rizzo et al. 2022 (61)	RS	Evalúa otros desenlaces no contemplados para esta condición específica.
12	Cao et al. 2023 (62)	RS	No evalúa la población específica, reúne pacientes metastásicos y no metastásicos en primera línea.
13	Chen et al. 2023 (63)	RS	Reúne pacientes en diferentes estadios de la enfermedad, y no se adecua a nuestra población específica.

N°	Artículo excluido	Tipo de Estudio	Motivo de exclusión
1	Scher et al. 2012 (68)	ECA	Evalúa a los pacientes que habían recibido enzalutamida en segunda línea sin uso previo de abiraterona antes del uso de docetaxel.
2	Merseburguer et al. 2015 (65)	ECA	Análisis de los datos del estudio AFFIRM que evaluaba los cambios entre los participantes norteamericanos y europeos.
3	De Bono et al. 2018 (50)	ECA	Estudio de fase IV, de un solo brazo, de etiqueta abierta.
4	Khalaf et al. 2019 (48)	ECA	Estudio de fase II, etiqueta abierta, que evalúa otros desenlaces no contemplados.
5	Merseburguer et al. 2022 (66)	ECA	Incluye pacientes que recibieron enzalutamida como primera línea y evalúa el rechallenge con la misma intervención después de un reto con docetaxel.
6	Zhao et al. 2022 (67)	ECA	Evalúa otros desenlaces no contemplados para esta condición específica.

N°	Artículo excluido	Tipo de Estudio	Motivo de exclusión
1	Loriot et al. 2013 (74)	Cohorte Retrospectiva	Estudio observacional, retrospectivo, de un solo brazo.
2	Noonan et al. 2013 (75)	Cohorte Retrospectiva	Estudio observacional, retrospectivo, de un solo brazo.
3	Badrising et al. 2014 (76)	Cohorte Retrospectiva	Estudio observacional, retrospectivo, de un solo brazo.
4	Bianchini et al. 2014 (77)	Cohorte Retrospectiva	Estudio observacional, retrospectivo, de un solo brazo.
5	Azad et al. 2014 (49)	Cohorte Retrospectiva	Estudio observacional, retrospectivo, de un solo brazo.
6	Brasso et al. 2014 (78)	Cohorte Retrospectiva	Estudio observacional, retrospectivo, de un solo brazo.
7	Nadal et al. 2014 (51)	Cohorte Retrospectiva	Estudio observacional, retrospectivo, de un solo brazo.
8	Schmid et al. 2014 (79)	Cohorte Retrospectiva	Estudio observacional, retrospectivo, de un solo brazo.
9	Schrader et al. 2014 (80)	Cohorte Retrospectiva	Estudio observacional, retrospectivo, de un solo brazo.
10	Suzman et al. 2014 (69)	Cohorte Retrospectiva	Estudio observacional, de dos brazos, que evalúa enzalutamida vs docetaxel en segunda línea posterior al uso de acetato de abiraterona.
11	Thomsen et al. 2014 (81)	Cohorte Retrospectiva	Estudio observacional, retrospectivo, de un solo brazo.
12	Cheng et al. 2015 (82)	Cohorte Retrospectiva	Estudio observacional, retrospectivo, de un solo brazo.
13	Davies et al. 2016 (83)	Cohorte Retrospectiva	Estudio observacional, retrospectivo, de un solo brazo.
14	Maughan et al. 2016 (70)	Cohorte Retrospectiva	Estudio observacional, de dos brazos, que comparaba el efecto de la secuencia AA → ENZ vs viceversa, en segunda línea, sin consideración previa de docetaxel.
15	Badrising et al. 2016 (84)	Cohorte Retrospectiva	Estudio observacional, retrospectivo, de un solo brazo.
16	Mori et al. 2017 (71)	Cohorte Retrospectiva	Estudio observacional, de dos brazos, que comparaba el efecto de la secuencia AA → ENZ vs viceversa, en segunda línea.



N°	Artículo excluido	Tipo de Estudio	Motivo de exclusión
17	Maines et al. 2018 (85)	Cohorte Retrospectiva	Estudio observacional retrospectivo de un solo brazo sin medidas de efecto.
18	Poon et al. 2018 (53)	Cohorte Retrospectiva	Estudio observacional, retrospectivo, de un solo brazo.
19	George et al. 2020 (86)	Cohorte Retrospectiva	Estudio observacional retrospectivo de un solo brazo, evalúa más de una intervención.
20	Gacci et al. 2021 (54)	Cohorte Retrospectiva	Estudio observacional, retrospectivo, de un solo brazo.
21	Payne et al. 2022 (87)	Cohorte Prospectiva	Estudio observacional prospectivo de un solo brazo sin medidas de efecto.

N°	Artículo excluido	Tipo de Estudio	Motivo de exclusión
1	Bournakis et al. 2013 (88)	Resumen de Conferencia	Resumen de conferencia donde no se pudo recuperar o encontrar el artículo completo para ser valorado.
2	Sandhu et al. 2014 (89)	Resumen de Conferencia	Resumen de conferencia donde no se pudo recuperar o encontrar el artículo completo para ser valorado.
3	Scholz et al. 2014 (90)	Resumen de Conferencia	Resumen de conferencia donde no se pudo recuperar o encontrar el artículo completo para ser valorado.
4	Sartor et al. 2014 (91)	RN	Revisión narrativa no específica que evalúa diferentes opciones de tratamiento en mCRPC.
5	Vera-Badillo et al. 2014 (92)	Resumen de Conferencia	Resumen de conferencia donde no se pudo recuperar o encontrar el artículo completo para ser valorado.
6	Graff et al. 2015 (93)	RN	Revisión narrativa que evalúa otros desenlaces no contemplados.
7	Perletti et al. 2015 (94)	RN	Revisión narrativa que evalúa el desempeño en enzalutamida en segunda línea.
8	Ramadan et al. 2015 (95)	RN	Revisión narrativa que evalúa enzalutamida en primera y segunda línea.
9	Ciccarese et al. 2016 (45)	RN	Revisión narrativa que evalúa otros desenlaces no contemplados.
10	Sternberg et al. 2019 (96)	RN	Revisión narrativa que evalúa otros desenlaces no contemplados.

#### ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

Desenlace	Estudio	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
<b>Sobrevida Global</b>	No se encontraron estudios.							

Desenlace	Estudio	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
<b>Calidad de Vida</b>	No se encontraron estudios.							



*Investigar para proteger la salud*

Desenlace	Estudio	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
<b>Eventos Adversos Serios</b>	No se encontraron estudios.							

Desenlace	Estudio	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
<b>Sobrevida Libre de Progresión Radiográfica</b>	No se encontraron estudios.							

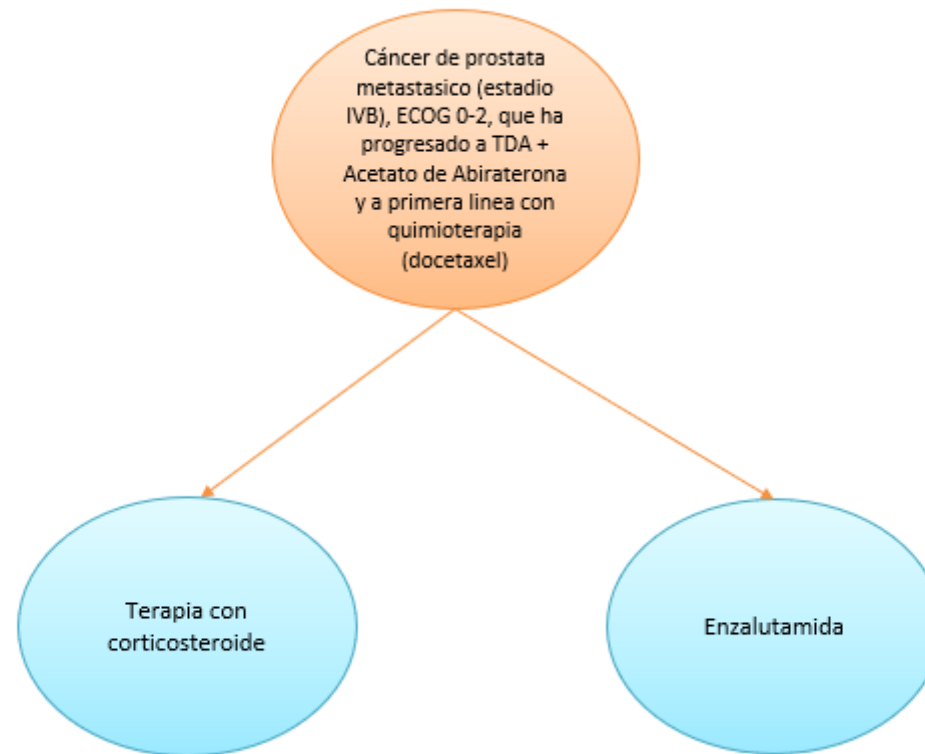


Desenlace	Estudio	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
<b>Respuesta Completa</b>	No se encontraron estudios.							

Desenlace	Estudio	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
<b>Eventos Adversos 3 y 4</b>	No se encontraron estudios.							

## ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

### A. Variantes Clínicas de la PICO



## B. Costos por cada Variante Clínica

PATOLOGIA					
Cáncer de próstata metastásico (estadio IVB), ECOG 0-2 - Terapia con corticosteroides					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	13	100%	32.00	416.00
1009402	BIOPSIA PROSTATICA POR PUNCION	1	100%	195.00	195.00
403024	ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO (PSA)	13	100%	24.00	312.00
402152	TESTOSTERONA LIBRE	1	100%	31.00	31.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	13	100%	21.00	273.00
402138	PROTEINAS FRACCIONADAS	13	100%	10.00	130.00
402024	BILIRRUBINA TOTAL	13	100%	10.00	130.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	23.00	299.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	13	100%	14.00	182.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	13	100%	14.00	182.00
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (G-GT)	13	100%	49.00	637.00
402050	CREATININA	13	100%	12.00	156.00



40216 4	UREA	13	100%	12.00	156.00
81004 8	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE ABDOMEN CON CONTRASTE	3	100%	469.00	1,407.00
81005 8	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE PELVIS CON CONTRASTE	3	100%	469.00	1,407.00
81006 2	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE TORAX CON CONTRASTE	3	100%	442.00	1,326.00
11170 22	GAMMAGRAFIA OSEA	2	100%	237.00	474.00
81007 7	RESONANCIA MAGNETICA DE CEREBRO CON CONTRASTE	2	100%	518.00	1,036.00
77315	TELETERAPIA; PLAN DE ISODOSIS 3D CALCULADO CON COMPUTADOR	10	100%	230.00	2,300.00
80501 1	TORAX FRENTE LATERAL	1	100%	65.00	65.00
76700	ECOGRAFIA ABDOMINO PELVICA O COMPLETA	1	100%	49.00	49.00
10100 1	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	15%	32.00	4.80
40207 4	EXAMEN COMPLETO DE ORINA	1	15%	11.00	1.65
10100 1	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	15%	32.00	4.80
40214 7	SODIO. (NA)	1	15%	16.00	2.40
40213 2	POTASIO. (K)	1	15%	16.00	2.40
40204 8	CORTISOL	1	15%	53.00	7.95
40200 8	ACTH	1	15%	21.00	3.15
10100 1	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	40%	32.00	12.80
40208 7	GLUCOSA	30	40%	12.00	144.00

30500 3	VENOCLISIS	30	40%	19.00	228.00
10300 1	DIURNA	1	40%	42.00	16.80
10100 1	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	0.5%	32.00	0.16
40105 4	HEMOGRAMA COMPLETO	1	0.5%	21.00	0.11
40109 8	VELOCIDAD DE SEDIMENTACION (WINTROBE)	1	0.5%	6.00	0.03
40203 0	CALCIO EN ORINA 24 H	1	0.5%	10.00	0.05
40208 2	FOSFORO	1	0.5%	6.00	0.03
40215 8	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	1	0.5%	14.00	0.07
40215 9	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	1	0.5%	14.00	0.07
40208 6	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (G-GT)	1	0.5%	49.00	0.25
40205 0	CREATININA	1	0.5%	12.00	0.06
40208 1	FOSFATASA ALCALINA	1	0.5%	23.00	0.12
40107 8	RECUENTO DE PLAQUETAS	1	0.5%	10.00	0.05
80802 5	DENSITOMETRIA OSEA (OSTEOPOROSIS)	1	0.5%	149.00	0.75
10100 1	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	27%	32.00	8.64
40105 4	HEMOGRAMA COMPLETO	1	27%	21.00	5.67
10100 1	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	27%	32.00	8.64
40105 4	HEMOGRAMA COMPLETO	1	27%	21.00	5.67

10100 1	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA				1	5%	32.00	1.60	
10100 1	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA				1	7.2%	32.00	2.30	
11190 23	ENDOSCOPIA ALTA (VIDEOENDOSCOPICA)				1	7.2%	260.00	18.72	
<b>Subtotal</b>									<b>11,644.72</b>
<b>Medicamentos</b>									
Código o SISME D	Principio activo	Concentrac ión	Forma farmacéutica	Presentaci ón	Unidad es	Porcent aje de indicaci ón	Precio CATPR EC	Precio total pondera do	
05589	Prednisona	5mg	TAB	-	730	100%	0.01	7.30	
05660	Ranitidina	300mg	TAB	-	365	15%	0.14	7.67	
03952	Hidrocortisona	100mg/2mL	INY	2mL	1460	15%	0.16	35.04	
33552	Cloruro de sodio	1L	SOL	-	90	40%	5.46	196.56	
04085	Insulina	100UI/mL	INY	10mL	1	40%	7.25	2.90	
00356	Ácido Alendrónico	70mg	TAB	-	52	0.5%	0.05	0.01	
04923	Mupirocina	2g/100g	CREM	20mg	1	5%	10.50	0.53	
03591	Fluconazol	2mg/mL	INY	50mL	1150	7.2%	8.64	715.39	
<b>Subtotal</b>									<b>965.40</b>
<b>Total</b>									<b>12 610.12</b>



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud

Centro de Evaluación  
de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la salud*



<b>PATOLOGIA</b>					
<b>Cáncer de próstata metastásico (estadio IVB), ECOG 0-2 - Enzalutamida</b>					
<b>ESQUEMA DE MANEJO CLINICO</b>					
<b>Procedimientos médicos</b>					
<b>Código</b>	<b>Denominación</b>	<b>Nº</b>	<b>Porcentaje de indicación</b>	<b>Costo unitario</b>	<b>Costo total ponderado</b>
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	13	100%	32.00	416.00
1009402	BIOPSIA PROSTATICA POR PUNCION	1	100%	195.00	195.00
403024	ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO (PSA)	13	100%	24.00	312.00
402152	TESTOSTERONA LIBRE	1	100%	31.00	31.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	13	100%	21.00	273.00
402138	PROTEINAS FRACCIONADAS	13	100%	10.00	130.00
402024	BILIRRUBINA TOTAL	13	100%	10.00	130.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	23.00	299.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	13	100%	14.00	182.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	13	100%	14.00	182.00
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (G-GT)	13	100%	49.00	637.00
402050	CREATININA	13	100%	12.00	156.00
402164	UREA	13	100%	12.00	156.00
810048	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE ABDOMEN CON CONTRASTE	3	100%	469.00	1,407.00
810058	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE PELVIS CON CONTRASTE	3	100%	469.00	1,407.00
810062	TOMOGRAFIA ESPIRAL MULTICORTE DE TORAX CON CONTRASTE	3	100%	442.00	1,326.00
1117022	GAMMAGRAFIA OSEA	2	100%	237.00	474.00
810077	RESONANCIA MAGNETICA DE CEREBRO CON CONTRASTE	2	5%	518.00	51.80
77315	TELETERAPIA; PLAN DE ISODOSIS 3D CALCULADO CON COMPUTADOR	10	5%	230.00	115.00

103001	DIURNA	1	0.60%	42.00	0.25
201001	CUARTO INDIVIDUAL	1	0.60%	238.00	1.43
103001	DIURNA	1	1.00%	42.00	0.42
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	1	1.00%	14.00	0.14
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	1	1.00%	14.00	0.14
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (G-GT)	1	1.00%	49.00	0.49
402024	BILIRRUBINA TOTAL	1	1.00%	10.00	0.10
103001	DIURNA	1	0.70%	42.00	0.29
201001	CUARTO INDIVIDUAL	1	0.70%	238.00	1.67
103001	DIURNA	1	1.00%	42.00	0.42
1101019	ELECTROCARDIOGRAMA ( E.K.G )	1	1.00%	37.00	0.37
402081	FOSFATASA ALCALINA	1	1.00%	23.00	0.23
103001	DIURNA	1	1.00%	42.00	0.42
201001	CUARTO INDIVIDUAL	3	1.00%	238.00	7.14
77315	TELETERAPIA; PLAN DE ISODOSIS 3D CALCULADO CON COMPUTADOR	10	1.00%	230.00	23.00
<b>Subtotal</b>					<b>7 916.31</b>

**Medicamentos**

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPR EC	Precio total ponderado
-	Enzalutamida	40mg	TAB	-	1460	100%	31.60	46,136.00
02752	Diazepam	5mg/mL	INY	2mL	3	0.60%	0.01	0.0002
01532	Carbamazepina	200	TAB		2190	0.60%	0.20	2.63
03952	Hidrocortisona	100mg/2mL	INY	2mL	1	0.70%	0.16	0.001
04514	Loratadina	10mg	TAB		15	0.70%	0.03	0.003
05106	Nitroglicerina	5mg/ml	INY	5mL	10	1.00%	5.00	0.50
33552	Cloruro de sodio	1L	SOL	-	3	1.00%	5.46	0.14
08140	Oxigeno medicinal 99.5%	0.995	-	m3	7	1.00%	5.65	0.41
06234	Tramadol Clorhidrato	100mg/mL	SOL	10mL	120	1.00%	0.70	0.84
<b>Subtotal</b>								<b>46 140.52</b>



PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud

Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la salud*



<b>Total</b>				<b>54</b> <b>056.83</b>
--------------	--	--	--	----------------------------

**ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN**

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión / experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Jean Franco RODRIGUEZ ALARCON	Médico Cirujano, metodólogo	INS/CETS	Líder Metodológico
2	Steffany Sandra FERNANDEZ ORTIZ	Economista	INS/CETS	Equipo Metodológico
4	Lesly Karem CHAVEZ RIMACHE	Cirujana Dentista, epidemiología y medicina basada en la evidencia	INS/CETS	Equipo Metodológico
5	Sergio GOICOCHEA LUGO	Médico Cirujano, epidemiología, y medicina basada en la evidencia	INS/CETS	Coordinador Metodológico
6	Reyna Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Médico Cirujana	INS/CETS	Proceso de Gestión
7	Juana GOMEZ MORALES	Química Farmacéutica	DIGEMID	Representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)
8	Verónica Victoria PERALTA AGUILAR	Médico Cirujana especialista en Gestión en Salud	IAFAS EsSALUD	Representante de IAFAS EsSALUD
9	Flor Mariela MIRABAL VERAMENDI	Licenciada en Enfermería	FISSAL	Representante del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL)
10	María Luisa MERMA POLANCO	Química Farmacéutica	DPCAN	Representante de la Dirección de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN)
11	Marylin Berenice BARRAGAN PACHECO	Médico Cirujana	SALUDPOL	Representante del Fondo de Aseguramiento en Salud de la Policía



				Nacional del Perú (SALUDPOL)
12	Carmen Maria GRANDA NEIRA DE MELGAR	Médico Cirujana	DGAIN	Representante de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN)
13	Katia Mercedes ROQUE PEREZ	Médico Cirujana especialista en Oncología Médica	RON	Representante de la Red Oncologica Nacional (RON)
14	Karla Marianella RAMIREZ CARRANZA	Médico Cirujana especialista en Oncología Médica	IPRESS solicitante	Representante del Hospital de Alta Complejidad "Virgen de la Puerta"

**ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS**

Se presenta el análisis los intereses declarados por cada participante en la ETS-EMC

<b>Nombre</b>	<b>Rol en la ETS-EMC</b>	<b>Tipo de interés(es) declarados</b>	<b>Limitación para la participación</b>
Jean Franco RODRIGUEZ ALARCON	Líder metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Steffany Sandra FERNANDEZ ORTIZ	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Lesly Karem CHAVEZ RIMACHE	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sergio GOICOCHEA LUGO	Coordinador metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Reyna Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Coordinación de gestión del proceso de desarrollo de la ETS-EMC	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Juana GOMEZ MORALES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Verónica Victoria PERALTA AGUILAR	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Flor Mariela MIRABAL VERAMENDI	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
María Luisa MERMA POLANCO	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Mayrlin Berenice BARRAGAN PACHECO	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Carmen María GRANDA NEIRA DE MELGAR	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Katia Mercedes ROQUE PEREZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Karla Marianella RAMIREZ CARRANZA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud

Centro de Evaluación  
de Tecnologías en Salud

*Investigar para proteger la salud*



## ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)

## PREGUNTA:

¿Debería usarse enzalutamida en lugar de terapia con corticoesteroides para el tratamiento de adultos varones con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico (estadio IVB), ECOG 0-2, que han progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la hormonosensibilidad y que han progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración?

<b>Población:</b>	Adultos varones con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico (estadio IVB), ECOG 0 – 2, que han progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la hormonosensibilidad y que han progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración.
<b>Intervención:</b>	Enzalutamida 160 mg/día por vía oral
<b>Comparador:</b>	Terapia con corticoesteroides
<b>Desenlaces principales / Tipo de desenlace</b>	<p><b>Críticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida global</li> <li>▪ Calidad de vida</li> <li>▪ Eventos adversos serios</li> </ul> <p><b>Importantes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sobrevida libre de progresión radiográfica (rPFS)</li> <li>▪ Respuesta Completa</li> <li>▪ Eventos adversos 3 y 4</li> </ul>
<b>Contexto:</b>	Establecimiento de salud del sector público del país
<b>Perspectiva:</b>	Sistema de salud público
<b>Conflictos de interés:</b>	Los miembros del grupo de trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

## EVALUACIÓN:

Crterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p><b>Necesidad clínica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDME (necesidad no cubierta).</li> <li>- <u>Existe alternativa de tratamiento (necesidad cubierta).</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- En el PNUME se cuenta con terapia con corticoesteroides para cubrir la necesidad de esta población.</li> <li>- Este régimen de corticoesteroides es una posibilidad de tratamiento en guías internacionales como NCCN.</li> </ul>	El grupo de trabajo consideró mayoría simple que existe una alternativa de tratamiento para esta población.
<p><b>Efectos deseables</b></p> <p>¿Cuál es la magnitud de los efectos</p>	Los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad la opción de “No lo sé” debido a que no se encontraron estudios para los desenlaces	Ninguno.

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<p><i>deseables anticipados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trivial</li> <li>- Pequeño</li> <li>- Moderado</li> <li>- Grande</li> <li>- Varía</li> <li>- <b><u>No sé</u></b></li> </ul>	de sobrevida global, calidad de vida, sobrevida libre de progresión radiográfica y respuesta completa.	
<p><b>Efectos indeseables</b> <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grande</li> <li>- Moderado</li> <li>- Pequeño</li> <li>- Trivial</li> <li>- Varía</li> <li>- <b><u>No sé</u></b></li> </ul>	Los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad la opción de “ <b>No lo sé</b> ” debido a que no se encontraron estudios para los desenlaces de eventos adversos serios y eventos adversos 3 y 4.	Ninguno.
<p><b>Certeza de la evidencia</b> <i>¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Muy baja</li> <li>- Baja</li> <li>- Moderada</li> <li>- Alta</li> <li>- <b><u>Ningún estudio incluido</u></b></li> </ul>	La certeza global de la evidencia fue calificada como “ <b>ningún estudio incluido</b> ” debido a que no se encontraron estudios.	Ninguno.
<p><b>Balance de efectos</b> <i>¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Favorece al comparador</li> <li>- Probablemente favorece al comparador</li> <li>- No favorece a la intervención ni al comparador</li> <li>- Probablemente favorece a la intervención</li> <li>- Favorece a la intervención</li> <li>- Varía</li> <li>- <b><u>No lo sé</u></b></li> </ul>	Los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad la opción de “ <b>No lo sé</b> ” debido a que no se encontraron estudios.	Ninguno.
<p><b>Nivel de innovación</b> <b>- <u>TS no innovadora</u></b> - TS innovadora</p>	Los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad la opción “ <b>tecnología sanitaria no innovadora</b> ” debido a que no cumple con la definición operacional mencionada en el documento	Ninguno

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
	<p>técnico “evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo”.</p>	
<p><b>Equidad</b>  <i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i>                      - Reducida                      - Probablemente reducida                      - Probablemente ningún impacto                      - Probablemente aumentada                      - Aumentada                      - Varía                      - <b>No lo sé</b></p>	<p>Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción “<b>No lo sé</b>” ya que se carecían de estudios que pudieran evaluar la equidad de brindar la intervención en esta población específica.</p>	<p>El grupo de trabajo, en su mayoría, consideró que el no se podía saber el impacto en la equidad al usar la intervención propuesta por falta de estudios.</p>
<p><b>Recursos necesarios</b>  <i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i>                      - Costos extensos                      - <b>Costos moderados</b>                      - Costos y ahorros mínimos                      - Ahorros moderados                      - Ahorros extensos                      - Varía                      - No lo sé</p>	<p>El análisis de recursos necesarios (costos) determino que el uso de enzalutamida en la población objetivo genera un incremento anual en los costos por paciente de S/. 41,446.71 versus el uso de terapia con corticoesteroides, valorándose el uso de recursos como <b>costos moderados</b> por unanimidad.</p>	<p>Ninguno.</p>
<p><b>Costo-efectividad</b>  <i>¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</i>                      - Favorece al comparador                      - Probablemente favorece al comparador                      - No favorece ni a la intervención ni al comparador                      - Probablemente favorece a la intervención                      - Varía                      - <b>Ningún estudio incluido</b></p>	<p>No se identificaron estudios nacionales o regionales sobre la costo-efectividad del uso de enzalutamida en la población específica de la presente ETS-EMC. Por lo que, la costo-efectividad se valoró como <b>ningún estudio incluido</b>, por unanimidad.</p>	<p>Ninguno.</p>

**RESUMEN DE JUICIOS**

Criterios	Juicio						
	Existe alternativa				No existe alternativa		
<b>Necesidad clínica</b>	Existe alternativa				No existe alternativa		
<b>Efectos deseables</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
<b>Efectos indeseables</b>	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
<b>Certeza de la evidencia</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
<b>Balace de los efectos</b>	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No lo sé
<b>Nivel de innovación</b>	TS no innovadora				TS innovadora		
<b>Equidad</b>	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
<b>Recursos necesarios</b>	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
<b>Costo-efectividad</b>	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

**TIPO DE RECOMENDACIÓN**

**RECOMENDACIÓN EN CONTRA**  
**No se recomienda el uso**

**REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN****a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC**

En adultos varones con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico (estadio IVB), ECOG 0 – 2, que han progresado a terapia de deprivación androgénica más acetato de abiraterona durante la hormonosenibilidad y que han progresado a una primera línea de tratamiento con quimioterapia a base de docetaxel durante la resistencia a la castración, no recomendamos el uso de enzalutamida (**recomendación en contra de la intervención, basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada**).

**Comentarios:**

La decisión final tomada por los representantes del grupo de trabajo se basó en un consenso unánime, concluyendo en no recomendar el uso de la TS evaluada por la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada.

**b. Justificación**

<b>Criterio</b>	<b>Resultado de valoración (juicios emitidos)</b>	<b>Comentario</b>
Balace entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	No se pudo determinar.	No se pudo determinar el balance de los efectos debido a la falta de evidencia que aborde específicamente la pregunta PICO.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	No se pudo determinar.	No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la falta de estudios que aborden específicamente la pregunta PICO.
Tipo de desenlace evaluado	Ningún desenlace final contó con información.	No se contó con información para desenlaces finales debido a la falta de evidencia que abordara específicamente la pregunta PICO.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
<b>Recomendación en contra del uso de la intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños de la tecnología sanitaria para esta ETS-EMC.</b>		