

Acetato de leuprorelina (30mg) para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

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



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Acetato de leuprorelina (30mg) para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado

Ciudad de Lima / Perú / Diciembre de 2018

*Acetato de leuprorelina (30mg) para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 22-2018*

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

Dr. Hans Vásquez Soplopucó
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

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

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

Acetato de leuprorelina (30mg) para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 22-2018

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

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

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.

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

Acetato de leuprorelina (30mg) para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 22-2018

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

Autor

Adolfo Aramburu¹

Revisores

Romina Tejada¹

Patricia Caballero¹

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

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

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



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

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

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Acetato de leuprorelina 30mg para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Octubre de 2018. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 22-2018.

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

***Acetato de leuprorelina (30mg) para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 22-2018***

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

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN	11
II. OBJETIVO	14
III. MÉTODO	15
IV. RESULTADOS.....	16
V. CONCLUSIONES	20
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES.....	20
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	21
VIII. FINANCIAMIENTO	21
IX. REFERENCIAS.....	21
X. ANEXOS	28

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

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, a través de la Gerencia Macro Regional Centro Medio del Seguro Integral de Salud.
- En Perú, el cáncer de próstata (CaP) es el tipo de cáncer con mayor incidencia y mortalidad en la población masculina, siendo la mayoría de casos diagnosticados en estadios avanzados. La terapia de deprivación androgénica (TDA) constituye la piedra angular del tratamiento de CaP avanzado siendo su objetivo lograr niveles de testosterona en rango de castración. La castración puede ser quirúrgica, mediante orquiectomía bilateral, o farmacológica mediante el empleo de agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), anti-andrógenos o antagonistas de la LHRH.
- El acetato de leuprorelina es un agonista LHRH que inhibe la secreción de gonadotropina hipofisaria y suprime la esteroidogénesis testicular. Tiene aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos en la dosis de 7,5 mg de aplicación mensual y en la formulación de 30 mg de aplicación cada cuatro meses. En Perú, la dosis de 7,5mg se encuentra incluida en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), mas no la de 30mg.
- El objetivo de la evaluación de tecnología sanitaria (ETS) rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre el uso de acetato de leuprorelina 30 mg para el tratamiento de CaP avanzado.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** pacientes adultos con CaP avanzado; **I:** acetato de leuprorelina 30 mg; **C:** acetato de leuprorelina 7,5 mg; **O:** concentración de testosterona sérica, concentración de antígeno prostático, progresión tumoral, calidad de vida y eventos adversos (EA).
- Se identificó cinco guías de práctica clínica (GPC). No se identificaron estudios primarios que comparen las formulaciones de 7,5 mg y 30 mg de acetato de leuprorelina.
- En ausencia de estudios que comparen directamente las formulaciones de 7,5 mg y 30 mg de acetato de leuprorelina, se desconoce su eficacia y seguridad comparativa.
- A pesar que dos series de casos con acetato de leuprorelina 30 mg, informan 98% a 100% de pacientes con testosterona <50 ng/dl y 90% con un nivel <20 ng/dl, sin presencia significativa de EA graves tras ocho meses de tratamiento, estos hallazgos deben tomarse con cautela, debido a limitaciones importantes como la ausencia de un brazo comparador, de una asignación aleatoria de pacientes, de un cálculo muestral, entre otras limitaciones propias del diseño de los estudios.
- Las GPC recomiendan el uso de TDA con agonistas de la LHRH como tratamiento de primera línea en CaP, sin preferencia sobre algún tipo particular de esta clase de medicamentos. La GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad entre 68,5% y 79,6%.

*Acetato de leuprorelina (30mg) para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 22-2018*

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

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

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

a. Cuadro clínico

En Perú, el cáncer de próstata (CaP) es el tipo de cáncer con mayor incidencia (30,4 por cada 100 000 habitantes) y mortalidad (14,9 por cada 100 000 habitantes) en la población masculina. Su tasa de detección temprana aún es muy baja y la mayoría de pacientes son diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad. La terapia de deprivación androgénica constituye la piedra angular en el tratamiento del CaP avanzado, siendo su objetivo lograr niveles de testosterona en rango de castración (usualmente <50 ng/dl). La castración puede ser quirúrgica, mediante orquiectomía bilateral o más frecuentemente farmacológica, mediante el empleo de agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) como leuprorelina, goserelina, histrelina o triptorelina; antiandrógenos, como nilutamida, flutamida o bicalutamida; o antagonistas de la LHRH, como degarelix.

b. Tecnología sanitaria

El acetato de leuprorelina es un agonista de la LHRH que inhibe la secreción de gonadotropina hipofisaria y suprime la esteroidogénesis testicular. El acetato de leuprorelina puede ser administrado una vez al mes a una dosis de 7,5 mg, cada tres meses a una dosis de 22,5 mg, cada cuatro meses a una dosis de 30 mg, cada seis meses a una dosis de 45 mg, y cada 12 meses a una dosis de 65 mg, en forma de implante subcutáneo. Entre sus eventos adversos (EA) destacan bochornos, cansancio, atrofia testicular, ginecomastia, náusea y reducción de la mineralización ósea. El acetato de leuprorelina fue aprobado por primera vez en 1989 por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos en la dosis de 7,5 mg de aplicación mensual. En Perú, esta dosificación se encuentra incluida en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). La formulación de acetato de leuprorelina de 30 mg de aplicación cada cuatro meses cuenta con aprobación de FDA desde 1997 y con un registro sanitario vigente en Perú.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de acetato de leuprorelina a dosis de 30 mg cada cuatro meses para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado.

*Acetato de leuprorelina (30mg) para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 22-2018*

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

METODOLOGÍA

Se formuló la siguiente pregunta PICO, **P:** pacientes adultos con cáncer de próstata avanzado; **I:** acetato de leuprorelina 30 mg; **C:** acetato de leuprorelina 7,5 mg; **O:** concentración de testosterona sérica, concentración de antígeno prostático, progresión tumoral, calidad de vida y eventos adversos. Se realizó una búsqueda sistemática en Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECAs), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) de ECAs, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y evaluaciones económicas (EE) de América Latina. La calidad de la evidencia se valoró usando las siguientes herramientas: AMSTAR 2 para RS, la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para ECAs y AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC.

RESULTADOS

Se identificaron cinco GPC que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificaron ECAs, RS, ETS, ni EE de América Latina. En ausencia de estudios que comparasen las formulaciones de 7,5 mg y 30 mg de acetato de leuprorelina, describimos de manera referencial los hallazgos de dos series de casos prospectivos que evaluaron el uso de acetato de leuprorelina 30 mg, sin un brazo comparador.

Acetato de leuprorelina, en dosis de 30 mg cada cuatro meses, redujo los niveles de testosterona hasta un rango de castración de <50 ng/dl en un 98% a 100% de pacientes, y en un 90% de pacientes considerando un rango de castración de <20 ng/dl, tras un tratamiento de ocho meses de duración. No se observó progresión tumoral en 90% de pacientes a los cuatro meses y en 80% de pacientes a los ocho meses.

Los EA fueron mayormente de carácter leve a moderado, siendo el más común sofocos. Otros EA fueron dolor de espalda, artralgia, fatiga, quemazón en el lugar de aplicación de la inyección, atrofia testicular y ginecomastia. No se reportaron abandonos de tratamiento debido a EA.

La mayoría de GPC incluidas coinciden en recomendar el uso de terapia de deprivación androgénica con agonistas de la LHRH como tratamiento de primera línea en CaP avanzado, sin preferencia sobre algún tipo de medicamento en particular. Otras alternativas mencionadas en las GPC fueron orquiectomía, antiandrógenos y antagonistas de la LHRH.

***Acetato de leuprorelina (30mg) para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 22-2018***

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

Las GPC con mayor puntaje en la valoración global de calidad fueron la GPC del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (79,6%), del Ministerio de Salud de Chile (77,1%) y de la *European Society for Medical Oncology* (75,5%), mientras que las de menor puntaje fueron las GPC de *National Comprehensive Cancer Network* (68,5%) y de la *American Society of Clinical Oncology* (73,7%), principalmente, por no contar con documentos metodológicos de acceso público.

CONCLUSIONES

- No se identificaron ECAs que comparen las formulaciones de 7,5 mg y 30 mg de acetato de leuprorelina para el tratamiento de CaP avanzado.
- En ausencia de estudios que comparen directamente las formulaciones de 7,5 mg y 30 mg de acetato de leuprorelina, se desconoce su eficacia y seguridad comparativa.
- A pesar que dos series de casos prospectivos informan 98% a 100% de pacientes con testosterona <50 ng/dl y 90% con un nivel <20 ng/dl, sin presencia significativa de EA graves tras ocho meses de tratamiento, estos hallazgos deben tomarse con cautela, debido a limitaciones importantes como la ausencia de un brazo comparador, de una asignación aleatoria de pacientes, de un cálculo muestral, entre otras limitaciones propias del diseño de los estudios.
- Las GPC recomiendan el uso de terapia de deprivación androgénica con agonistas de la LHRH como tratamiento de primera línea en CaP, sin preferencia sobre algún tipo particular de esta clase de medicamentos.
- La GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad entre 68,5% y 79,6%.

PALABRAS CLAVES: leuprolida, neoplasias de la próstata, evaluación de la tecnología biomédica.

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

I. INTRODUCCIÓN

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

1.1 Cuadro clínico

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

El tamizaje de antígeno prostático específico (PSA) en la población ha modificado los patrones globales de incidencia de CaP y el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, con una mayor proporción de hombres diagnosticados en estadios iniciales (4). Sin embargo, en Perú, la detección temprana del CaP aún es muy baja, y la mayoría de pacientes son diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad (5), lo cual se asocia con un peor pronóstico (6). La definición exacta del CaP avanzado permanece en debate (7), aunque suele incluir el CaP sensible a hormonas en estadio IV (T4N0M0, N1M0 y M1), el CaP recurrente después del tratamiento con fines curativos y el CaP resistente a la castración (8)

La terapia de deprivación androgénica constituye la piedra angular en el tratamiento del CaP avanzado. En algunos casos, también se emplea en coadyuvancia a terapias con intento curativo en la enfermedad localizada de alto riesgo y localmente avanzada, y en forma preparatoria en pacientes candidatos a prostatectomía radical, para tratar de disminuir el volumen tumoral e incrementar la posibilidad de márgenes negativos (9).

*Acetato de leuprorelina (30mg) para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 22-2018*

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

El tratamiento del CaP metastásico y avanzado localmente es sólo paliativo, y la mayoría de pacientes que responden inicialmente a la terapia de deprivación androgénica evolucionan hacia una enfermedad refractaria a las hormonas en dos años, y en esta etapa, desafortunadamente, las alternativas como la quimioterapia se vuelven de valor limitado, con supervivencia de solo 18-24 meses (10).

El objetivo de la terapia de deprivación androgénica es lograr niveles bajos de testosterona. Se considera que terapia es eficaz cuando los niveles de testosterona son inferiores a 50 ng/dl. La disponibilidad de nuevas técnicas de medición y las nuevas generaciones de agonistas de LHRH han logrado redefinir esta definición hasta niveles de testosterona inferiores a 20 ng/dl, basado en los niveles alcanzados en la castración quirúrgica. Sin embargo, a la fecha no se ha demostrado el efecto terapéutico, ni el beneficio clínico o sobre la supervivencia de este nuevo umbral (11).

Desde hace más de 25 años, la terapia de deprivación androgénica se basa en el uso de agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés), como acetato de leuprorelina o goserelina, los cuales se consideran tradicionalmente equivalentes a la orquiectomía bilateral en términos de supresión de testosterona. Desde finales de la década de 1980, otra estrategia de deprivación androgénica es el llamado bloqueo androgénico máximo, mediante la combinación de un agonista LHRH y un antiandrógeno no esteroideo, como bicalutamida, flutamida o nilutamida. Esta terapia permanece siendo controversial, considerando la modesta supervivencia y el potencial aumento de los efectos secundarios asociados al uso de dos medicamentos hormonales en lugar de uno (12).

Los eventos adversos (EA) más comunes de la terapia de deprivación androgénica son sofocos, disminución de la densidad ósea, incremento de la fatiga, resistencia a la insulina, hiperglicemia, complicaciones cardiovasculares, y también se ha descrito el incremento de adenomas pituitarios (10).

Los agonistas de LHRH están disponibles en varias formulaciones diferentes, lo que permite que se administren cada 1, 2, 3, 4, 6 o 12 meses. A nivel mundial, el agonista de la LHRH que se prescribe con mayor frecuencia es el acetato de leuprorelina, que está disponible como implante sólido o en formulaciones para reconstitución. Algunos estudios han reportado que los pacientes

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

prefieren una dosis cada tres o seis meses en lugar de mensual, debido a la comodidad, calidad de vida y necesidad de menos inyecciones (13).

El acetato de leuporelina fue aprobado por primera vez en 1989 por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos en la dosis de 7,5 mg (14). En Perú, se encuentra incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) en la dosis de 7,5 mg de aplicación mensual (15). Sin embargo, cuenta además con nueve registros sanitarios vigentes en diferentes dosificaciones (**Tabla 1**).

Tabla 1. Formulaciones de acetato de leuporelina con registro sanitario en Perú.

N° Registro Sanitario	Denominación comercial	Dosis (mg)	Fabricante	Procedencia
EE03209	Leuporelina acetato	3,75	GP Pharm S.A.	España
EE04805	Lorelina® depot	3,75	Dong Kook Pharmaceutical	Corea del Sur
EE03794	Lupron® depot	3,75	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	Japón
EE00774	Lupron® S.C.	5,00	Famar L'aigle	Francia
EE02403	Lorelina® depot	7,50	Dong Kook Pharmaceutical	Corea del Sur
EE04991	Lupron® depot PDS	11,25	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	Japón
E23174	Lectrum®	11,25	Eriochem S.A.,	Argentina
EE06074	Lupron® depot PDS	30,00	Takeda Pharmaceutical Company Ltd.	Japón
E23167	Eligard®	45,00	Tolmar, INC	Estados Unidos

Fuente: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos.

1.2 Tecnología sanitaria

El acetato de leuporelina es un análogo sintético de la LHRH, indicado como tratamiento paliativo del CaP avanzado, que muestra una potencia quince a veinte veces mayor que la LHRH endógena (9). Actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotropina cuando se administra continuamente en dosis terapéuticas. Su administración aumenta inicialmente los niveles circulantes de LH y FSH, lo que lleva a un aumento transitorio en los niveles de los esteroides gonadales. Sin embargo, la administración continua disminuye los niveles de LH y FSH, y

*Acetato de leuporelina (30mg) para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 22-2018*

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

posteriormente reduce la testosterona. Estas disminuciones ocurren dentro de las dos a cuatro semanas después del inicio del tratamiento (10).

El acetato de leuprorelina puede ser administrado una vez al mes a una dosis de 7,5 mg, cada tres meses a una dosis de 22,5 mg, cada cuatro meses a una dosis de 30 mg, cada seis meses a una dosis de 45 mg y cada 12 meses a una dosis de 65 mg, en forma de implante subcutáneo (9). La administración mensual de 7,5 mg de acetato de leuprorelina produce niveles de testosterona <50 ng/dl en el 100% de pacientes y <20 ng/dl en el 97,5%; mientras que las demás formulaciones producen un porcentaje ligeramente menor de pacientes que alcanzan estos valores (10).

En cuanto a los EA destacan los bochornos, cansancio, atrofia testicular, ginecomastia y náusea. A la aplicación a nivel local puede existir dolor transitorio, eritema, prurito e induración en el sitio de inserción. Cabe mencionar que el efecto negativo sobre la mineralización ósea es mayor, en comparación al uso de antiandrógenos como bicalutamida (9).

Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la LHRH, agonistas análogos de la LHRH, en población pediátrica, mujeres que dan de lactar y gestantes, debido a que su uso puede causar daño fetal y la posibilidad de producir abortos espontáneos. Asimismo, puede reducir la fertilidad basado en estudios con animales y en su mecanismo de acción (16,17).

El acetato de leuprorelina de 30 mg cuenta con aprobación de la FDA desde 1997 bajo la denominación comercial de Lupron® Depot (ABBVIE® Endocrine, Inc, Estados Unidos) y desde el 2003 bajo la denominación comercial de Eligard® (Tolmar Therapeutics, Estados Unidos) (14). En Perú, cuenta con un registro sanitario vigente bajo la denominación comercial de Lupron® Depot (**Tabla 1**).

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de acetato de leuprorelina en dosis de 30 mg cada cuatro meses para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado.

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

III. MÉTODO

3.1 Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de acetato de leuprorelina en dosis de 30 mg cada cuatro meses para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado? (**Tabla 2**).

Tabla 2. Pregunta PICO.

P	Pacientes adultos con cáncer de próstata (CaP) avanzado
I	Acetato de leuprorelina 30 mg cada cuatro meses
C	Acetato de leuprorelina 7,5 mg cada mes
O	<p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concentración de testosterona sérica • Concentración de antígeno prostático • Progresión tumoral • Calidad de vida <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos

3.2 Estrategia de búsqueda

Se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de artículos Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 08 de octubre de 2018. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante. Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes tipos de documentos pueden ser consultadas en los **Anexos 01, 02 y 03**.

3.3 Selección de evidencia

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue

*Acetato de leuprorelina (30mg) para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 22-2018*

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

limitada a ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECAs) y revisiones sistemáticas (RS) de ECAs, con o sin meta-análisis, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación.

3.4 Extracción de datos

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

3.5 Evaluación de calidad

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor. Se evaluó la calidad metodológica de las GPC utilizando el instrumento AGREE II (18), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

IV. RESULTADOS

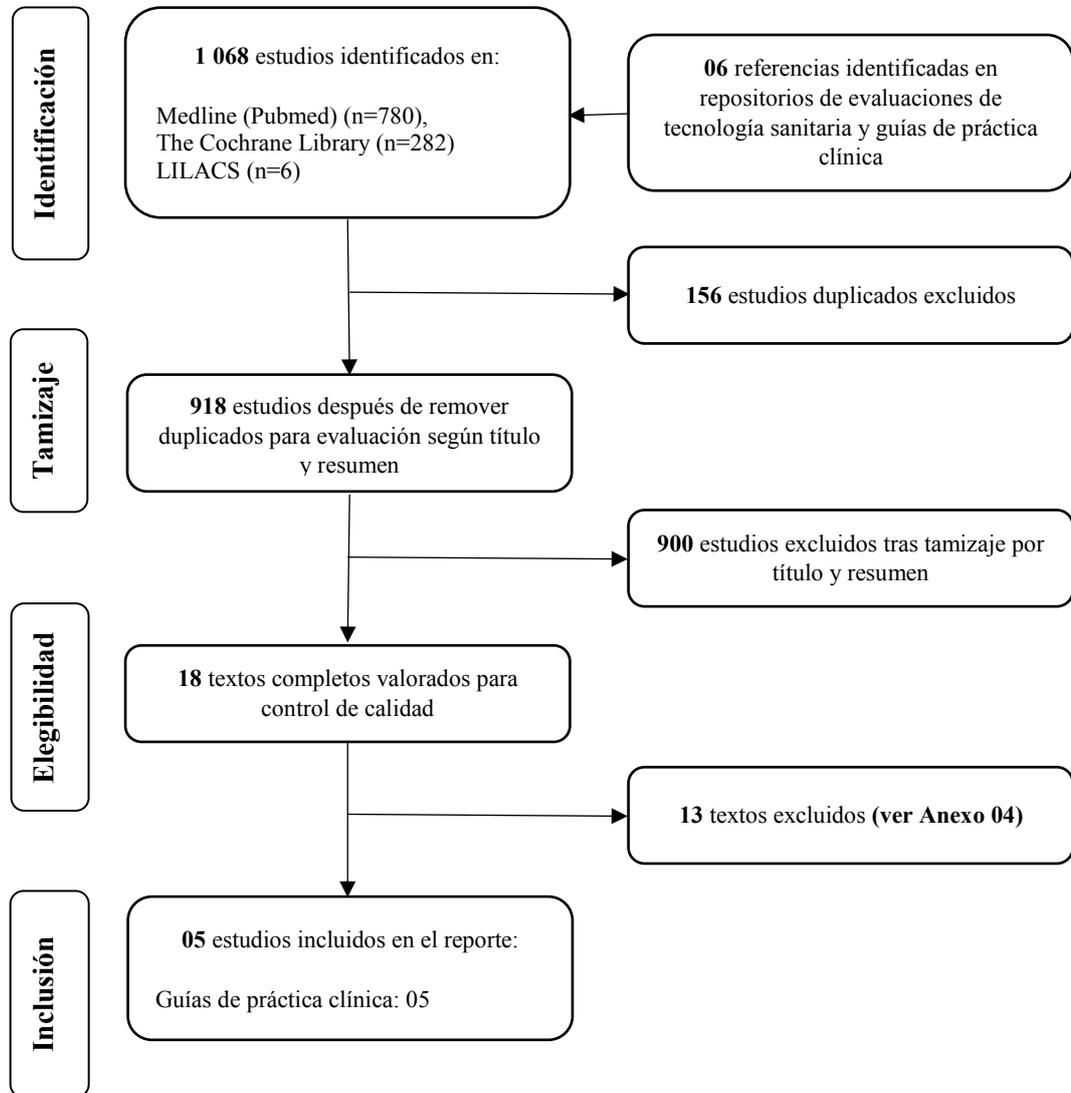
4.1 Selección de estudios

Se identificaron cinco GPC (19–23) que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificaron ECAs, RS, ETS, ni EE de América Latina (**Figura 1**).

Las GPC incluidas fueron elaboradas por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (19), el *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (20), el Ministerio de Salud de Chile (21), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) (22), y la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (23). No se identificó ningún estudio que compare acetato de leuprorelina en dosis mensual de 7,5 mg, frente a dosis de 30 mg cada cuatro meses. De forma referencial describimos los hallazgos de dos series de casos prospectivas (24,25) que evaluaron el uso de acetato de leuprorelina 30 mg, sin un brazo comparador.

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

Figura 1. Flujograma de selección de artículos.



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

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

4.2 Resultados de eficacia

Concentración de testosterona sérica

El porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles de testosterona en el rango de castración (<50 ng/dl) osciló entre el 98% y 100% tras un periodo de tratamiento de ocho meses (24,25). En un estudio, se observó que el tiempo promedio para el inicio de castración fue de 22 días (rango: 9 a 43), logrando valores de testosterona <50 ng/dl en todos los pacientes a la sexta semana (24). Cuando se consideró el rango de castración <20 ng/dl, un estudio informó que el 90% de pacientes alcanzaron este rango tras ocho meses de tratamiento (25).

Concentración de antígeno prostático específico (PSA)

Tras un tratamiento de ocho meses, el nivel de concentración promedio de PSA se redujo 90% desde la línea de base en ambos estudios (24,25). Asimismo, un estudio informó que el 97% de pacientes redujo la concentración de PSA en un 50% o más respecto a sus valores basales (24).

Progresión tumoral

No se observó progresión tumoral en un 90% de pacientes a los cuatro meses y en un 80% de pacientes a los ocho meses (24). La progresión tumoral fue definida como pérdida de peso significativa relacionada con el cáncer, incremento de los síntomas o deterioro en el estado funcional, aparición de nuevas áreas de enfermedad maligna y un aumento de más del 25% en el área de la sección transversal de cualquier lesión medible preexistente.

4.3 Resultados de seguridad

Los EA observados fueron generalmente de carácter leve a moderado. El EA más común observado en ambos estudios fueron sofocos. Otros EA frecuentes fueron dolor de espalda, artralgia, fatiga, quemazón en el lugar de aplicación de la inyección, atrofia testicular y ginecomastia (24,25). Un estudio informó la presencia de sofocos severos y moderados en un 2,2% y 17,8% de pacientes respectivamente (25). Ningún estudio reportó abandonos del tratamiento debido a EA.

4.4 Evaluaciones de tecnología sanitaria

No se identificaron ETS relevantes que respondieran al objetivo de la presente evaluación.

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

4.5 Guías de práctica clínica

Todas las GPC incluidas coinciden en recomendar el uso de terapia de deprivación androgénica con agonistas de la LHRH como tratamiento de primera línea en CaP avanzado. El uso de orquiectomía bilateral es recomendado como alternativa por todas las guías, a excepción de ESMO, mientras que el uso de antagonistas de la LHRH sólo es recomendado como alternativa por la GPC de la NCCN y del Ministerio de Salud de Chile. La GPC de la NCCN recomienda como agonistas LHRH indistintamente a goserelina, histrelina, leuprorelina o triptorelina, mientras que las demás GPC no precisan los medicamentos en sus recomendaciones. Las recomendaciones completas se describen en el **Anexo 05**.

4.6 Evaluaciones económicas

No se identificaron EE de América Latina. No se encontró información respecto al costo del medicamento en el Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (24). Sin embargo, la documentación que acompaña la solicitud de evaluación de tecnología sanitaria, desarrollada por el servicio de Oncología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, refiere que el costo del acetato de leuprorelina 30 mg es de S/. 2 970; sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes, lo cual representa un costo mensual de S/. 742,50. Mientras que el costo mensual de la alternativa incluida en el PNUME (acetato de leuprorelina 7,5 mg) asciende a S/. 276,54. La duración del tratamiento para ambos medicamentos es crónico (**Tabla 3**).

Tabla 3. Costos comparativos por un mes de tratamiento.

Estado de la tecnología	Nombre del medicamento	Dosis	Costo unitario (S/.)	Costo mensual
Tecnología a evaluar	Acetato de leuprorelina DEPOT 30 mg	30 mg cada 4 meses	2 970,00	742,50
Alternativa en el PNUME	Acetato de leuprorelina DEPOT 7,5 mg*	7,5 mg cada mes	276,54	276,54

* El precio corresponde al mínimo en el sector privado, no se encontró información de precios en el sector público.
Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos de DIGEMID, Oficio N° 0131-OS-HNAL-2016

4.7 Evaluación de calidad

Las GPC con mayor puntaje obtenido en la valoración global de calidad fueron la GPC del CENETEC (79,6%), del Ministerio de Salud de Chile (77,1%) y del ESMO (75,5%); mientras que las de menor puntaje fueron las GPC de NCCN (68,5%) y ASCO (73,7%), principalmente, por no contar con documentos metodológicos de acceso público. En el dominio de rigor en la elaboración,

***Acetato de leuprorelina (30mg) para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 22-2018***

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

las GPC de ESMO (80,4%) y ASCO (73,2%), fueron las de mayor puntaje, mientras que las GPC del Ministerio de Salud de Chile (66,1%), CENETEC y NCCN (ambas con 67,9%) obtuvieron el puntaje más bajo (**Anexo 06**).

V. CONCLUSIONES

- No se identificaron estudios primarios que comparen las formulaciones de 7,5 mg mensual y 30 mg cada cuatro meses de acetato de leuprorelina para el tratamiento de CaP avanzado. En ausencia de dichos estudios, se desconoce su eficacia y seguridad comparativa.
- Dos series de casos prospectivos informan 98% a 100% de pacientes con testosterona <50 ng/dl y 90% con un nivel <20 ng/dl, sin presencia significativa de EA graves tras ocho meses de tratamiento. Sin embargo, estos hallazgos deben tomarse con cautela, debido a limitaciones importantes como la ausencia de un brazo comparador, de una asignación aleatoria de pacientes, de un cálculo muestral, entre otras limitaciones propias del diseño de los estudios.
- Las GPC recomiendan el uso de terapia de deprivación androgénica con agonistas de la LHRH como tratamiento de primera línea en CaP, sin preferencia sobre algún tipo particular de esta clase de medicamentos.
- La GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad entre 68,5% y 79,6%.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. RT supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

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

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

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

VIII. FINANCIAMIENTO

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

IX. REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-386.
2. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2017;3(4):524-48.
3. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. [citado 1 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
4. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;
5. Pow-Sang M, Huamán MA. Retos para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;30(1):124-8.
6. Xu L, Pachynski RK. Contemporary Management of the Newly Diagnosed Prostate Cancer Patient with Metastatic Disease at Presentation. *Curr Urol Rep*. 2018;19(10):79.
7. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88-98.

*Acetato de leuprorelina (30mg) para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 22-2018*

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

8. Jaacks LM, Siegel KR, Gujral UP, Narayan KMV. Type 2 diabetes: A 21st century epidemic. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(3):331-43.
9. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet Lond Engl.* 2016;387(10027):1513-30.
10. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40-50.
11. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú. Enfermedades no transmisibles y transmisibles, 2017. Lima: INEI; 2016.
12. Villena JE. Diabetes Mellitus in Peru. *Ann Glob Health.* 2015;81(6):765-75.
13. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl.* 2016;388(10053):1603-58.
14. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl.* 2016;388(10053):1459-544.
15. Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20-79 years: a cost-of-illness study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(6):423-30.
16. Wong E, Backholer K, Gearon E, Harding J, Freak-Poli R, Stevenson C, et al. Diabetes and risk of physical disability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(2):106-14.
17. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S11-24.
18. Dodds S. The How-To for Type 2: An Overview of Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Nurs Clin North Am.* 2017;52(4):513-22.
19. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S73-85.
20. U.S. Food & Drug Administration. FDA Approved Drug Products. [Internet]. [citado 3 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

Acetato de leuprorelina (30mg) para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 22-2018

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

21. Boehringer Ingelheim. Tradjenta®. US Prescribing Information [Internet]. [citado 4 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
22. European Medicines Agency. Human medicine european public assessment report (EPAR) [Internet]. [citado 4 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
23. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 3 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>
24. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 3 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
25. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
26. 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.
27. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica. [Internet]. [citado 4 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
28. Ling J, Cheng P, Ge L, Zhang D-H, Shi A-C, Tian J-H, et al. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes: a Bayesian network meta-analysis of 58 randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2018;
29. Guo W-Q, Li L, Su Q, Dai W-R, Ye Z-L. Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Heart Failure: A Network Meta-Analysis. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2017;20(10):1427-30.
30. Wu S, Chai S, Yang J, Cai T, Xu Y, Yang Z, et al. Gastrointestinal Adverse Events of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2017;39(9):1780-1789.e33.
31. Yang J, Huang C, Wu S, Xu Y, Cai T, Chai S, et al. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on bone fracture among patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*. 2017;12(12):e0187537.
32. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *PloS One*. 2015;10(4):e0125879.

***Acetato de leuprorelina (30mg) para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 22-2018***

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

33. Saulsberry WJ, Coleman CI, Mearns ES, Zaccaro E, Doleh Y, Sobieraj DM. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to stable and inadequate metformin and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 2015;69(11):1221-35.
34. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(1):48-56.
35. Yang W, Cai X, Han X, Ji L. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(4):391-404.
36. Zhao M, Chen J, Yuan Y, Zou Z, Lai X, Rahmani DM, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cancer risk in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep.* 2017;7(1):8273.
37. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención. México, D. F.: CENETEC; 2018.
38. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes: A national clinical guideline. Edinburgh UK: SIGN; 2017.
39. Ecuador. Ministerio de Salud Pública. Diabetes mellitus tipo 2. Guía de Práctica Clínica. Quito: MSP; 2017.
40. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. Bogotá, Colombia: MSPS; 2016.
41. Perú. Ministerio de Salud. Dirección de Prevención de Enfermedades No Transmisibles y Oncológicas. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención. Lima, Perú: MINSA; 2015. 66 p.
42. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management (NG28). Reino Unido: NICE; 2015.
43. Bajaj M, Gilman R, Patel S, Kempthorne-Rawson J, Lewis-D'Agostino D, Woerle H. Linagliptin improved glycaemic control without weight gain or hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and pioglitazone: a 24-week randomized, double-blind study. *Diabet Med.* 2014;31(12):1505-14.
44. Barnett A, Patel S, Harper R, Toorawa R, Thiemann S, von Eynatten M, et al. Linagliptin monotherapy in type 2 diabetes patients for whom metformin is inappropriate: an 18-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial with a 34-week active-controlled extension. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(12):1145-54.

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

45. Craddy P, Palin H-J, Johnson KI. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord.* 2014;5(1):1-41.
46. Deacon CF, Lebovitz HE. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(4):333-47.
47. DeFronzo RA, Lee C, Kohler S. Safety and Tolerability of Combinations of Empagliflozin and Linagliptin in Patients with Type 2 Diabetes: Pooled Data from Two Randomized Controlled Trials. *Adv Ther.* 2018;35(7):1009-22.
48. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care.* 2015;38(3):384-93.
49. Del Prato S, Taskinen M, Owens D, von Eynatten M, Emser A, Gong Y, et al. Efficacy and safety of linagliptin in subjects with type 2 diabetes mellitus and poor glyceic control: pooled analysis of data from three placebo-controlled phase III trials. *J Diabetes Complications.* 2013;27(3):274-9.
50. Del Prato S, Barnett A, Huisman H, Neubacher D, Woerle H, Dugi K. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(3):258-67.
51. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Capuano A, Giugliano D. Glycaemic durability with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of long-term randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2014;4(6):e005442.
52. Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A, Ritzhaupt A, Graefe-Mody U, Dugi KA. The oral DPP-4 inhibitor linagliptin significantly lowers HbA1c after 4 weeks of treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(6):542-50.
53. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl.* 2012;380(9840):475-83.
54. Goossen K, Graber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(12):1061-72.

Acetato de leuprorelina (30mg) para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 22-2018

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

55. Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, Patel S, Woerle H-J. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:3.
56. Lehrke M, Marx N, Patel S, Seck T, Crowe S, Cheng K, et al. Safety and Tolerability of Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes: A Comprehensive Pooled Analysis of 22 Placebo-controlled Studies. *Clin Ther.* 2014;36(8):1130-46.
57. McGill JB. Linagliptin for type 2 diabetes mellitus: a review of the pivotal clinical trials. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012;3(4):113-24.
58. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* 2014;24(7):689-97.
59. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2011;27 Suppl 3:57-64.
60. Neumiller JJ, Setter SM. Review of linagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2012;34(5):993-1005.
61. Park H, Park C, Kim Y, Rascati KL. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2012;46(11):1453-69.
62. Ross SA, Rafeiro E, Meinicke T, Toorawa R, Weber-Born S, Woerle H-J. Efficacy and safety of linagliptin 2.5 mg twice daily versus 5 mg once daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(9):1465-74.
63. Russell S. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: a review of direct comparisons of efficacy, safety and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(2):159-72.
64. Scherthaner G, Barnett AH, Emser A, Patel S, Troost J, Woerle H-J, et al. Safety and tolerability of linagliptin: a pooled analysis of data from randomized controlled trials in 3572 patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(5):470-8.
65. Singh-Franco D, Harrington C, Tellez-Corrales E. An updated systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes with moderate to severe chronic kidney disease. *SAGE Open Med.* 2016;4:2050312116659090.
66. Singh-Franco D, McLaughlin-Middlekauff J, Elrod S, Harrington C. The effect of linagliptin on glycaemic control and tolerability in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(8):694-708.

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

67. Taskinen M-R, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(1):65-74.
68. Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(1):30-7.

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

X. ANEXOS

*Acetato de leuprorelina (30mg) para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 22-2018*

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

ANEXO 01

DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1.1. Estrategia de búsqueda en Medline (Pubmed).

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	Leuprolide [mh]	2809
2	Leuprolide [tiab]	1806
3	Leuprorelin [tiab]	435
4	Eligard [tiab]	19
5	Lupron [tiab]	167
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	3408
7	Prostatic Neoplasms [mh]	116232
8	Prostat* Neoplasm* [tiab]	6912
9	Prostate Cancer* [tiab]	103474
10	Prostate-Cancer [tiab]	101907
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	142949
12	#6 AND #11	966
13	#12 AND humans [mh]	876
14	#13 AND (English [lang] OR Spanish [lang])	790

Fecha de búsqueda: 08 de octubre de 2018

Tabla 1.2. Estrategia de búsqueda en LILACS.

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	leuprolide [Palabras] AND cancer [Palabras] AND prostate [Palabras]	6

Fecha de búsqueda: 08 de octubre de 2018

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

Tabla 1.3. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library.

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	MeSH descriptor: [Leuprolide] explode all trees	644
2	("Leuprolide"):ti,ab,kw	879
3	("Leuprorelin"):ti,ab,kw	450
4	("Eligard"):ti,ab,kw	12
5	("Lupron"):ti,ab,kw	62
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1097
7	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	4739
8	("Prostate Neoplasm\$"):ti,ab,kw	2
9	("Prostate Cancer\$"):ti,ab,kw	8730
10	("Prostate-Cancer"):ti,ab,kw	8730
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	9658
12	#6 AND #11	336
13	(conference).pt	165783
14	#12 NOT #13	282

Fecha de búsqueda: 08 de octubre de 2018.

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

ANEXO 02

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
World Health Organization	Prostate cancer	0	0	
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Prostate cancer Filter by Guidance, clinical guidance	19	0	GPC desactualizada (2), GPC en desarrollo (1), otras enfermedades (14), GPC diagnóstico (1), otras publicaciones (1)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Prostate cancer	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Prostate cáncer Filter by product line, methods and guideline	4	0	Distinto tipo de publicación (4)
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Genitourinary cáncers, Prostate	1	1	
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Prostate cancer	12	1	Otros aspectos de prevención, tratamiento o seguimiento (11)
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Prostate cancer	1	1	
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Cáncer de próstata	1	0	Caducada (1)
Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Cáncer de próstata	2	1	GPC Prevención y diagnóstico (1)
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Cáncer de próstata	1	1	
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Cáncer de próstata	0	0	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Cáncer de próstata	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Cáncer de próstata	0	0	

***Acetato de leuprorelina (30mg) para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 22-2018***

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

ANEXO 03

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Leuprorelina	0	0	
Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME)	Leuprorelina	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Leuprorelina	3	0	Otros tipos de publicación (3)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Leuprolide Filter by product line, Health Technology Assessment	1	0	No incluye leuprorelina 30 mg (1)
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	Leuprorelina	1	0	No incluye leuprorelina 30 mg (1)
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Leuprorelina	0	0	
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Leuprorelina	0	0	No incluye leuprorelina 30 mg (1)
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Leuprolide Filter: Technology appraisal guidance, published	2	0	Otros medicamentos (2)
National Institute for Health Research (NHS), Reino Unido	Leuprolide	0	0	

*Acetato de leuprorelina (30mg) para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 22-2018*

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

ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo
1	Herranz <i>et al.</i> (26)	Revisión sistemática de formulaciones de depósito de seis meses
2	Novara <i>et al.</i> (27)	Revisión sistemática, no incluye ningún estudio adicional relevante para la ETS
3	Rincon-Martínez <i>et al.</i> (28)	Evaluación económica, no incluye leuprorelina 30 mg
4	Rizzo <i>et al.</i> (29)	Solo se incluyó un paciente en el grupo de leuprorelina 30 mg debido a suspensión de la randomización
5	Sartor <i>et al.</i> (30)	Revisión narrativa, solo incluye formulaciones de uno y tres meses
6	Sartor <i>et al.</i> (25)	Serie de casos prospectivos, no compara las intervenciones de interés
7	Seidenfeld <i>et al.</i> (31)	Revisión sistemática hasta marzo de 1998. No incluye ningún estudio relevante para la ETS
8	Sethi <i>et al.</i> (32)	Revisión narrativa de formulaciones de depósito de seis meses
9	Sharifi <i>et al.</i> (24)	Serie de casos prospectivos, no compara las intervenciones de interés
10	Shore <i>et al.</i> (33)	Revisión narrativa, no incluye ningún estudio adicional relevante para la ETS
11	Spitz <i>et al.</i> (34)	Revisión narrativa, no incluye ningún estudio adicional relevante para la ETS
12	Tunn <i>et al.</i> 2009 (35)	Se revisa una formulación de 30 mg cada seis meses, no es una indicación aprobada de uso de leuprorelina 30 mg
13	Tunn <i>et al.</i> 2013 (36)	Revisión sistemática de formulaciones de depósito de seis meses.

ANEXO 05

RECOMENDACIONES EN GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE TERAPIA DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA EN CÁNCER DE PRÓSTATA

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines. Prostate cancer versión 4.2018; 2018 (19)

Terapia de privación androgénica para enfermedad regional, tratamiento adyuvante de nódulos linfáticos metastásicos en pacientes en observación que requieren tratamiento (Recomendación 2A)

- Orquiectomía
- Agonistas LHRH solos: goserelina, histrelina, leuprorelina o triptorelina

Terapia de privación androgénica neoadyuvante, concurrente y/o adyuvante como parte de radioterapia para enfermedad clínicamente localizada (Recomendación 2A)

- Agonistas LHRH solos: goserelina, histrelina, leuprorelina o triptorelina
- Agonistas LHRH (como anteriormente) más antiandrógenos de primera generación: nilutamida, flutamida o bicalutamida

Terapia de privación androgénica para enfermedad M0 y M1 *naïve* a castración (Recomendación 2A)

- Agonistas LHRH solos: goserelina, histrelina, leuprorelina o triptorelina
- Agonistas LHRH (como anteriormente) más antiandrógenos de primera generación: nilutamida, flutamida o bicalutamida
- Antagonistas LHRH: degarelix
- Orquiectomía, agonistas LHRH o antagonistas LHRH (como anteriormente) más abiraterona más prednisona o abiraterona con metilprednisolona (* **Recomendación 2B**)

Terapia hormonal secundaria para M0 o M1 o cáncer metastásico resistente a la castración (Recomendación 2A)

- Continuar agonistas o antagonistas LHRH para mantener los niveles de castración de testosterona en sangre (<50 ng/dl) y añadir:
 - Antiandrógenos de segunda generación: apalutamida (para M0) o enzalutamida (para M0 o M1)
 - Inhibidor del metabolismo androgénico: abiraterona más prednisona (para M1), abiraterona más metilprednisolona (para M1)
 - Antiandrógenos de primera generación: nilutamida, flutamida o bicalutamida
 - Ketoconazol
 - Ketoconazol más hidrocortisona
 - Corticoides (hidrocortisona, prednisona, dexametasona)
 - Dietilestilbestrol u otro estrógeno
- Terapia de privación androgénica es el estándar de oro para hombres con cáncer de próstata metastásico (**Recomendación 2A**)

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

- Losagonistas o antagonistas LHRH (castración médica) y orquiectomía bilateral (castración quirúrgica) son igual de efectivos (**Recomendación 2A**)
- El bloqueo androgénico combinado (castración médica o quirúrgica combinada con un antiandrógeno) proporciona modesto o ningún beneficio sobre la castración sola en pacientes con enfermedad metastásica (**Recomendación 2A**)
- La terapia androgénica debe preceder o ser co-administrada con agonistas LHRH y ser continuada en combinación por al menos siete días para pacientes con metástasis manifiesta que están en riesgo de desarrollar síntomas asociados con incremento temporal de testosterona con tratamiento inicial solo con agonistas LHRH (**Recomendación 2A**)

Categorías de evidencia y consenso NCCN

<p>Categoría 1: Basado en evidencia de alta calidad, existe consenso NCCN uniforme que las intervenciones son apropiadas</p> <p>Categoría 2A: Basado en evidencia de baja calidad, existe consenso NCCN uniforme que las intervenciones son apropiadas</p> <p>Categoría 2B: Basado en evidencia de baja calidad, existe consenso NCCN que las intervenciones son apropiadas</p> <p>Categoría 3: Basado en cualquier nivel de evidencia, existe desacuerdo NCCN mayor que las intervenciones son apropiadas</p>
--

Fuente: National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Prostate cancer versión 4.2018. Pensilvania, Estados Unidos: NCCN; 2018.

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

ESMO Guidelines Committee. Cáncer de próstata: Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento (20)

- No se recomienda terapia de deprivación androgénica sola como tratamiento inicial estándar de la enfermedad no metastásica **[III, B]**.
- Se recomienda el uso de terapia de deprivación androgénica neoadyuvante y concurrente durante 4 a 6 meses para hombres que reciben radioterapia radical para enfermedad de alto riesgo, y debe considerarse para hombres con enfermedad de riesgo intermedio **[I, A]**.
- Se recomienda el uso de terapia de deprivación androgénica adyuvante durante 2 a 3 años para hombres que reciben terapia hormonal neoadyuvante y radioterapia radical, que tienen un alto riesgo de mortalidad por cáncer de próstata **[I, A]**.
- Se recomienda terapia de deprivación androgénica como tratamiento de primera línea de la enfermedad metastásica *naïve* a castración **[I, A]**.
- Los hombres que inician terapia de deprivación androgénica deben ser informados que el ejercicio regular reduce la fatiga y mejora la calidad de vida **[I, A]**.
- Se recomienda terapia de deprivación androgénica más docetaxel como tratamiento de primera línea de la enfermedad metastásica *naïve* a castración, en hombres suficientemente aptos para recibir quimioterapia. **[I, A]**.

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia	Grados de recomendación
<p>I: Evidencia de al menos un ensayo aleatorizado grande y controlado, de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metanálisis de ensayos aleatorios bien realizados, sin heterogeneidad</p> <p>II: Ensayos aleatorios pequeños o ensayos aleatorizados grandes con sospecha de sesgo (calidad metodológica baja) o metanálisis de dichos ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada</p> <p>III: Estudios de cohorte prospectiva</p> <p>IV: Estudios de cohorte retrospectiva o estudios de casos y controles</p> <p>V: Estudios no controlados, reportes de casos u opiniones de expertos</p>	<p>A: Evidencia fuerte de eficacia con un beneficio clínico importante, muy recomendable</p> <p>B: Evidencia fuerte o moderada de eficacia, pero con beneficio clínico limitado, generalmente recomendado</p> <p>C: Evidencia insuficiente de eficacia o beneficio, no supera el riesgo o desventajas (eventos adversos, costos, ...), opcional</p> <p>D: Evidencia moderada contra la eficacia o para un resultado adverso, generalmente no recomendado</p> <p>E: Evidencia fuerte contra la eficacia o para un resultado adverso, nunca recomendado</p>

Fuente: Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v69-77.

***Acetato de leuprorelina (30mg) para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 22-2018***

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

Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica. Cáncer de próstata en personas de 15 años y más; 2015 (21)

Hormonoterapia – Primera línea en enfermedad avanzada – metastásica

Síntesis de la evidencia

- El tratamiento inicial recomendado es la orquiectomía bilateral o la castración médica utilizando agonistas LHRH o antagonistas de la LHRH. La evidencia científica disponible indica que la eficacia y seguridad es similar. **Nivel de evidencia 1**
- No se considera en primera línea el uso de estrógenos, pues se han asociado con mayor riesgo de toxicidad vascular. **Nivel de evidencia 2**
- No existe evidencia actual para afirmar que alguna de las técnicas quirúrgicas o farmacológicas, dentro de estas últimas algún fármaco o esquema de dosificación sea más efectivo para lograr la castración hormonal. **Nivel de evidencia 1**
- En el cáncer de próstata metastásico la hormonoterapia es un tratamiento paliativo que puede lograr una normalización del antígeno prostático, con una respuesta objetiva en alrededor del 90% de los pacientes. Esta actividad antitumoral va a lograr una mejor calidad de vida ya que retarda la progresión, previene potenciales complicaciones y logra una paliación efectiva de los síntomas. **Nivel de evidencia 2**

Recomendaciones

- Cualquier modalidad de tratamiento debe ser establecida en conjunto con el paciente, de acuerdo a sus preferencias, expectativas, potenciales beneficios y efectos secundarios de las terapias disponibles.

Recomendación BP

- En pacientes con enfermedad metastásica sintomática el estándar de tratamiento es la hormonoterapia.

Recomendación A

- En pacientes con hormonoterapia se recomienda administrar profilácticamente suplementos de calcio (1200-1500 mg/día) y vitamina D (400 UI/día), educación respecto a mantener el peso óptimo, práctica de ejercicio periódico (3-4 veces por semana), suspensión del tabaco y alcohol. **Recomendación A**
- La quimioterapia con docetaxel se recomienda a pacientes con cáncer de próstata metastásico asociada a análogos LHRH, especialmente a los con gran volumen tumoral (más de 4 focos de metástasis óseas o metástasis en pulmón o hígado) y sobre todo con enfermedad metastásica de inicio. **Recomendación A**
- En pacientes con enfermedad metastásica que progresan luego de un periodo de tratamiento con castración quirúrgica o análogos LHRH se recomienda la administración transitoria de antiandrógenos.

Recomendación A

- En pacientes con metástasis óseas establecidas, es recomendable la administración de bifosfonatos.

Recomendación A

***Acetato de leuprorelina (30mg) para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 22-2018***

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

- Se recomienda evaluación y tratamiento dental previo a la administración de bifosfonatos.

Recomendación C

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia	Grados de recomendación
<p>1: Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, otras revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías sanitarias</p> <p>2: Estudios de cohortes, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria</p> <p>3: Estudios descriptivos, series de casos, reporte de casos</p> <p>4: Opinión de expertos</p>	<p>A. Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad</p> <p>B. Recomendada, basada en estudios de calidad moderada</p> <p>C. Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos, estudios descriptivos, series de casos, reporte de casos, otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar</p> <p>D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III.</p> <p>I: Información insuficiente</p> <p>BP: Recomendación basada en la experiencia y práctica del grupo de expertos.</p>

Fuente: Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGÉ. Cáncer de próstata en personas de 15 años y más. Santiago de Chile: MINSAL; 2015.

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

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata en el segundo y tercer nivel de atención. CENETEC; 2009 (22)

- En pacientes con cáncer de próstata metastásico, se recomienda el uso de bloqueo androgénico médico (análogo LHRH) o quirúrgico (orquiectomía simple bilateral). **Recomendación A**
- Se recomienda el uso de terapia hormonal antiandrogénica (análogos LHRH u orquiectomía simple bilateral) en pacientes con cáncer de próstata metastásico avanzado. **Recomendación A**
- Se recomienda agregar un antiandrógeno a la castración médica cuando menos durante siete días previos a la aplicación del análogo LHRH en pacientes con cáncer de próstata metastásico con actividad ósea múltiple. **Recomendación A**
- Se recomienda el uso de BAT (castración médica o quirúrgica más antiandrógeno) en pacientes con cáncer de próstata metastásico, individualizando cada caso de acuerdo a la extensión tumoral y estado físico del paciente. **Recomendación A**
- Se recomienda utilizar terapia hormonal antiandrogénica con análogos LHRH u orquiectomía en los casos de cáncer de próstata localmente avanzado en forma conjunta con radioterapia externa. **Recomendación A**
- Se recomienda la monoterapia con antiandrógenos no esteroideos (bicalutamida 150 mg) como una alternativa efectiva para el tratamiento adyuvante exclusivamente para pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado en forma combinada con radioterapia. **Recomendación A**

Niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia	Grados de recomendación
1a. Obtenida de metanálisis de ensayos aleatorizados 1b. Obtenida de al menos un ensayo aleatorizado 2a. Obtenida de un estudio controlado bien diseñado, sin aleatorización 2b. Obtenida de al menos un estudio de otro tipo o un estudio cuasi-experimental bien diseñado 3. Obtenida de estudios no experimentales: estudios comparativos, de correlación y reporte de casos 4. Obtenida de reportes de comités de expertos, opiniones o experiencia de autoridades respetadas	A. Basado en estudios de buena calidad y consistencia dirigidos a la recomendación específica y que incluyan al menos un estudio clínico aleatorizado. B. Basado en un estudio clínico bien conducido, pero sin aleatorización C. Realizada a pesar de la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables o de buena calidad

Fuente. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata en el segundo y tercer nivel de atención. México, D. F.: CENETEC; 2009.

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

Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline (23)

Opciones de tratamiento estándar inicial

- **Recomendación:** La orquiectomía bilateral o la castración médica con agonistas de la LHRH son los tratamientos iniciales recomendados para el cáncer de próstata metastásico. Debe realizarse una discusión completa entre el médico y el paciente para determinar cuál es la mejor para el paciente. El dietilestilbestrol no debe considerarse como una opción estándar de tratamiento de primera línea y actualmente ya no está disponible comercialmente en América del Norte.

Monoterapia antiandrogénica

- **Recomendación:** La monoterapia con antiandrógenos no esteroideos puede discutirse como una alternativa, pero no debe ofrecerse monoterapia con antiandrógenos esteroideos.

Bloque androgénico combinado

- **Recomendación:** Se debe considerar el bloqueo combinado de andrógenos.

Terapia de deprivación androgénica temprana versus diferida

- **Recomendación:** El panel no puede hacer una recomendación firme para el uso temprano de terapia de deprivación androgénica. Se deben completar estudios adicionales para evaluar si los pacientes con factores pronósticos adversos obtienen una ventaja de supervivencia de la terapia androgénica inmediata. Si un paciente decide esperar hasta que aparezcan los síntomas para la terapia androgénica, debe tener visitas regulares de seguimiento. Para pacientes con enfermedad recurrente, se deben considerar ensayos clínicos, si están disponibles.

Bloque androgénico intermitente

- **Recomendación:** Actualmente, los datos son insuficientes para respaldar el uso del bloqueo androgénico intermitente fuera de los ensayos clínicos.



FORMULARIO

FOR-CNSP-326

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Edición N° 02

ANEXO 06
RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Tabla 6.1 Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (18).

Dominio	Ítems	NCCN, 2018	ESMO, 2015	MINSAL Chile, 2015	CENETEC, 2009	ASCO, 2007
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	4	6	6	6	6
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	4	6	5	6	6
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	4	6	6	7	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	57,1	85,7	81,0	90,5	76,2
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	4	5	6	6	6
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	3	3	4	4	4
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	5	3	6	6	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	57,1	52,4	76,2	76,2	66,7
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	5	5	5	5	6
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	5	5	4	4	5
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	5	6	4	4	5
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	4	6	4	4	4
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5	6	5	5	5
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	5	6	5	6	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	5	6	5	5	5
Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	4	5	5	5	5	
Puntaje promedio del dominio (%)	67,9	80,4	66,1	67,9	73,2	

Continúa en la siguiente página (...)



FORMULARIO

FOR-CNSP-326

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Edición N° 02

Tabla 6.1 Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (18).
(Continuación...)

Ítems	NCCN, 2018	ESMO, 2015	MINSAL Chile, 2015	CENETEC, 2009	ASCO, 2007
Domínio					
Domínio 4. Claridad de la presentación					
Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6	7	6	6	6
Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6	6	6	6	7
Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	6	7	6	6	6
Puntaje promedio del dominio (%)	85,7	95,2	85,7	85,7	90,5
La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	4	4	4	4	4
Domínio 5. Aplicabilidad					
La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	5	4	5	6	4
Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	5	4	4	5	4
La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	4	3	6	5	4
Puntaje promedio del dominio (%)	64,3	53,6	67,9	71,4	57,1
Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	5	6	6	6	5
Domínio 6. Independencia editorial					
Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	6	6	6	6	6
Puntaje promedio del dominio (%)	78,6	85,7	85,7	85,7	78,6
Valoración global de la GPC	5	5	5	5	5
Promedio global (%)	68,5	75,5	77,1	79,6	73,7