



IGECK Instituto Global para la Excelencia
en el Cuidado de la Salud Keralty



OpenScience



RECOMENDACIONES BASADAS EN EVIDENCIA DE ANTIANDROGÉNICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN EN CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO HORMONOSENSIBLE

Lineamientos informados en la evidencia

Versión 01. Febrero, 2024

*Comisión Global de Excelencia en Oncología
Comisión de Gestión Farmacéutica*



PRESIDENCIA DE SALUD E INNOVACIÓN

CENTRO DE EVIDENCIA, INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN PARA LAS
DECISIONES EN SALUD

Grupo Desarrollador

Líderes Temáticos

Laura Bernal

Especialista en Medicina Interna y
Oncología
Departamento de Oncología
Clínica Universitaria Colombia

Luis Salgado

Especialista en Urología Oncológica
Jefe Servicio de Urología
Clínica Universitaria Colombia

Juan Carlos Zuluaga

Especialista en Urología
Oncología Urológica
Servicio de Urología
Clínica Colsanitas

Carlos Larios

Especialista en Urología
Servicio de Urología
Colsanitas

Equipo Metodológico y Técnico

Nicolás Rozo Agudelo

Epidemiología MSc
C Evidencia, Investigación e Innovación
para las Decisiones
Instituto Global de Excelencia Clínica

Lina Sofía Morón Duarte

Epidemiología. PhD
C Evidencia, Investigación e Innovación
para las Decisiones
Instituto Global de Excelencia Clínica

María Paula Gutiérrez

Epidemiología MSc
C Evidencia, Investigación e Innovación
para las Decisiones
Instituto Global de Excelencia Clínica

Andrea Bermúdez

Especialista Medicina Familiar
Dirección Global Programa Cancer
Instituto Global de Excelencia Clínica

Nancy Huertas

Química Farmacéutica
Dirección Global de G Farmacéutica
Instituto Global de Excelencia Clínica

David Aguilar

Economista
G Valor en Salud
Instituto Global de Excelencia Clínica

Adriana Ávila

Economista
G Valor en Salud
Instituto Global de Excelencia Clínica

Nancy Yomayusa

Especialista Medicina Interna Nefrología
Instituto Global de Excelencia Clínica
Presidencia de Salud e Innovación
Keralty

Aval

El presente documento está avalado por la Comisión Global de Oncología y Gestión Farmacéutica Keralty

Conflicto de intereses

Los autores y expertos que participaron en el desarrollo del documento declaran que en virtud de la metodología establecida por el Instituto Global de Excelencia Clínica – IGEC no existe ningún conflicto de interés que impida o invalide el desarrollo proceso (de índole financiero, intelectual, de filiación o familiar).

Declaración de independencia editorial

Keralty Instituto Global de Excelencia Clínica y los autores declaran que el desarrollo del documento técnico científico se realizó de manera rigurosa, independiente, transparente e imparcial por parte de sus miembros.

Financiamiento

Este documento ha sido financiado por las empresas del Grupo Keralty

Citar como:

Rozo N, Morón L, Bernal L, Zuluaga JC, Larios C. Gutiérrez MP, Huertas N, Aguilar D, Ávila A, Yomayusa N. Instituto Global de Excelencia Clínica. Keralty. Recomendaciones basadas en evidencia de antiandrogenicos de segunda generación en cáncer de próstata sensible a la castración. Versión 01. Febrero, 2024.

Derechos de uso

Esta versión aplica a todas las Empresas y Países Keralty, los lineamientos aquí consolidados deben ser adaptadas o ajustadas conforme a las políticas y normas de salud pública emitidas por las instancias regulatorias, Ministerios de Salud y otras Organizaciones de los países donde hace presencia Keralty. Es un documento vivo que irá evolucionando conforme a la emergencia de evidencia nueva.

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 4.0 IGO).



CC BY-NC-SA 4.0

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica más abajo.

En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que Keralty-Instituto Global de Excelencia Clínica respalda una organización, producto o servicio específicos.

Responsabilidad del tomador de decisiones

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias y las síntesis de evidencia para políticas en salud emitidas por el Instituto Global de Excelencia Clínica – Presidencia de Salud e Innovación, representan el compromiso de Keralty con la **excelencia en el cuidado**, lo que implica procurar que los profesionales, equipos interdisciplinarios de atención, así como los responsables en niveles tácticos y estratégicos, **adopten y tomen de manera sistemática decisiones informadas en las evidencias, basadas en datos para mejorar la salud y el bienestar de personas, familias y comunidades, evitar daños y hacer un uso más eficaz de los recursos, garantizando los mejores resultados en salud, una experiencia memorable y el empoderamiento de personas, familias y comunidades, así como el fortalecimiento del liderazgo y orgullo de pertenencia de los profesionales y equipos del ecosistema Keralty.**

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias, las síntesis de evidencia para políticas en salud, incluyen lineamientos para orientar decisiones sobre la práctica clínica en el contexto de nuestro modelo integrado sanitario y socio-comunitario (programas, servicios, centros de excelencia o de alta eficiencia y productos destinados al cuidado de las personas de acuerdo al contexto), la salud pública (programas y servicios destinados a los grupos y poblaciones específicas en aseguramiento, prestación, servicios sociales o comunidades en países donde haga presencia Keralty), la gobernanza integrada en salud (decisiones articuladoras del gobierno clínico y administrativo, decisiones estratégicas corporativas, planeación de recursos, decisiones de inversión o desinversión en tecnologías sanitarias u otras derivadas de análisis de impacto basados en valor).

Keralty Instituto Global de Excelencia Clínica garantiza una metodología rigurosa, sistemática y transparente, procurando la confianza por parte del tomador de decisiones, de las personas y familias que cuidamos. Por lo tanto, bajo un enfoque de trabajo colaborativo, todos los procesos vinculan en el Equipo Desarrollador, profesionales y expertos de las diferentes disciplinas, así como responsables claves del nivel táctico o estratégico

según el foco problemático, siendo al final las **Comisiones de Excelencia Keralty** las instancias de gobernanza y fuero técnico científico donde se analizan y avalan las directrices y políticas conforme al área disciplinar que corresponda.

Gracias a la sistematización del proceso, el enfoque metodológico permite que los lineamientos emitidos tengan en cuenta todos los criterios importantes que se sustenten en la mejor evidencia disponible procedente de la investigación, los cuales van más allá de la eficacia y seguridad de las intervenciones e incluyen un análisis de contexto, la prioridad del problema, valores, preferencias, experiencias, las implicaciones de financiación y recursos, la equidad, viabilidad, asequibilidad, la aceptabilidad de las partes interesadas, la sostenibilidad y eficiencia, entre otros.

Por lo cual, **se aspira que los profesionales, equipos interdisciplinarios de cuidado, así como responsables en niveles tácticos y estratégicos, tengan en cuenta estos lineamientos para tomar decisiones que generan valor en salud, en el marco de un modelo integral centrado en las personas, a través de decisiones compartidas, lo que implica tener en cuenta la evidencia así como las preferencias, creencias y valores individuales de la persona, garantizando la comprensión de los riesgos, beneficios y consecuencias de las diferentes opciones de cuidado a través de una discusión abierta, empática y compasiva.**

Contenido

Resumen	1
1. Introducción	2
2. Objetivo	3
3. Metodología	3
Alcance	3
Usuarios	3
Grupo desarrollador (GD)	3
Identificación de evidencia	3
4. Recomendaciones (9,10)	5
5. Flujograma	6
6. Conclusiones	7
Referencias	8
Anexos	9
Anexo 1. Estrategia y resultados de búsqueda	9
Anexo 2. Calificación AGREE II GPC	10

Lista de Siglas y Abreviaturas

mHSPC	Cáncer de Próstata Metastásico Hormonosensible
GPC	Guías de Práctica Clínica
TPA	Terapia de Privación Androgénica
EAV	Enfermedad de Alto Volumen
SG	Supervivencia Global

Resumen

Introducción

El Cáncer de Próstata Metastásico Hormonosensible (mHSPC) es uno de los escenarios clínicos donde se utilizan nuevas terapias farmacológicas como antiandrogénicos de segunda generación (Abiraterona, Enzalutamida, Darolutamida, Apalutamida). Conocer las indicaciones basadas en la mejor evidencia con el fin de estandarizar la práctica clínica ayudará a reducir la variabilidad de la práctica clínica promoviendo una atención de alto valor, efectiva, segura y sostenible.

Objetivo

Establecer los lineamientos institucionales basados en evidencia para el uso de antiandrogénicos de segunda generación en pacientes con Cáncer de Próstata Metastásico Hormonosensible (mHSPC).

Metodología

Mediante una búsqueda sistemática de la literatura sobre Guías de Práctica Clínica (GPC) se redactaron un conjunto de lineamientos para apoyar la toma de decisiones clínica en el uso de antiandrogénicos de segunda generación en pacientes con mHSPC. Las GPC encontradas fueron sometidas a un proceso de selección y posterior calificación de calidad mediante el instrumento AGREE II.

Resultados

Las GPC de la ESMO 2020 y el ASCO 2021 recomiendan el uso de antiandrogénicos de segunda generación dentro del estándar de manejo que incluye cirugía, radioterapia, quimioterapia, de acuerdo a los criterios clínicos, volumen de la enfermedad, así como el riesgo de desarrollar resistencia a la castración.

Conclusiones

Existen condiciones clínicas específicas donde la mejor evidencia disponible ha demostrado eficacia y seguridad de los antiandrogénicos de segunda generación en el tratamiento de mHSPC.

1. Introducción

El cáncer de próstata es una enfermedad altamente frecuente. Es el cuarto cáncer con mayor incidencia en el mundo y el séptimo en mortalidad, siendo Europa el lugar con mayor incidencia, mientras África es el lugar con mayor mortalidad (1). En Colombia, es el segundo cáncer en incidencia general, el primero en hombres, y el quinto en mortalidad general (2).

Aproximadamente el 20% de los pacientes con enfermedad localizada progresa a estadios con metástasis en un periodo de 5 años y en un estado de sensibilidad hormonal (4). La piedra angular del manejo es la terapia de deprivación androgénica (TPA) con orquiectomía o castración farmacológica con análogos o antagonistas de GnRH.

Sobre esta base de tratamiento se adicionan antiandrogenicos como la abiraterona (comprimidos de 250 mg o de 500 mg) a dosis recomendada de 1000 mg diarios junto con prednisona 5 mg cada día, para evitar los efectos adversos debidos al hiperaldosteronismo secundaria. Estos inhiben la síntesis de esteroides andrógenos desde el citocromo P450 17A1 además de bloquear la enzima 17 alfa-hidroxilasa (5).

La enzalutamida (capsulas de 40 mg) a dosis de 160 mg/diarios, darolutamida (comprimidos de 300 mg) a dosis de 600 mg cada 12 horas y apalutamida (comprimidos de 60 mg) a dosis de 240 mg/diarios, tienen en común la acción antagonista del receptor de andrógeno (6). La enzalutamida tiene una mayor distribución en el tejido nervioso que se asocia a eventos adversos en el sistema nervioso (SN) como convulsiones; La apalutamida tiene afinidad similar por el receptor además de actuar sobre la inhibición de todo el flujo de información genética del receptor para andrógenos (desde la transcripción hasta la traducción), la darolutamida tiene una estructura química distinta que impide su paso en la barrera hematoencefálica lo que disminuye efectos asociados al SN, posee una vida media más corta que requiere de dosis altas con posologías más frecuentes que pueden resultar en efectos adversos cardiovasculares (7). Otros efectos adversos comunes entre los antiandrogenicos de segunda generación incluyen síntomas como la fatiga, hipertensión arterial, sensación de aumento en el calor corporal, ginecomastia o alteraciones de la libido, los cuales son similares a la TPA (8).

Este documento pretende sintetizar las indicaciones basadas en la mejor evidencia de eficacia y seguridad de fármacos antiandrogenicos de segunda generación, su uso de acuerdo al estadio y contexto clínico específico para estandarizar la práctica clínica de la prescripción en estos medicamentos en pacientes con mHSPC.

2. Objetivo

Establecer los lineamientos institucionales basados en evidencia para el uso de antiandrogenicos de segunda generación en pacientes con Cáncer de Próstata Metastásico Hormonosensible (mHSPC)

3. Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática de recomendaciones sobre el uso de medicamentos antiandrogenicos de segunda línea (Abiraterona, enzalutamida, apalutamida, darolutamida) en pacientes con mHSPC con el fin de dar lineamientos sobre el uso de las moléculas en cuestión basados en la mejor evidencia disponible.

Alcance

Pacientes ambulatorios con mHSPC que son candidatos a la terapia con antiandrogenicos de segunda generación.

Usuarios

Profesionales de la salud que prescriben antiandrogenicos de segunda generación en pacientes con mHSPC (Oncología Clínica, Urología, Urología Oncológica)

Grupo desarrollador (GD)

El grupo de trabajo fue conformado por expertos metodólogos, epidemiólogos, economistas, químicos farmacéuticos y expertos temáticos de la Comisión de Oncología, Urología y Gestión Farmacéutica. El GD realizó la delimitación del alcance y los contenidos del presente documento

Identificación de evidencia

Se realizó una búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC) o revisiones sistemáticas de la literatura en 12 sitios recopiladores y desarrolladores de GPC, usando los términos "prostate cancer", "Clinical practice guidelines", "Metastatic", "Metastatic hormone-sensitive prostate cancer" en inglés y español (Ver Anexo 1). Solo las guías que tenían apartados y recomendaciones sobre el uso de antiandrogenicos de segunda generación para el alcance definido fueron incluidas, no se hizo exclusión por año de publicación.

Las GPC incluidas fueron calificadas de forma pareada e independiente utilizando el instrumento AGREE II (Ver Anexo 2). Aquellas con puntuaciones en los dominios 3 y 6 mayor o igual a 60% fueron incluidas por el criterio metodológico, sin embargo, bajo el consenso se tiene en cuenta el punto de vista clínico para aquellas GPC que son de

interés, con la aclaración de que su calidad metodológica puede ser inferior y por lo tanto sus recomendaciones deben ser interpretadas con cuidado.

Posteriormente se hizo la extracción de recomendaciones que tratan el alcance del presente documento, estas fueron revisadas en conjunto por el GD para su socialización y discusión. La calificación sobre confianza y grado de recomendación fueron extraídas de la fuente original. Adicionalmente se realizó una lista de chequeo por medicamento como herramienta para la prescripción segura de cada medicamento basados en el perfil de seguridad de cada una de las moléculas (Ver Anexo 3)

4. Recomendaciones (9,10)

1. Para los pacientes con mHSPC con EAV (según lo definido por CHAARTED: cuatro o más metástasis óseas, una o más de las cuales está fuera de la columna o la pelvis, y/o la presencia de cualquier enfermedad visceral) a los que se les ofrece TPA más quimioterapia con docetaxel, se recomienda la adición de abiraterona + prednisona o darolutamida, según la evidencia de los estudios PEACE-1 y ARASENS, en caso que las condiciones clínicas del paciente así lo permitan. (Tipo: Basado en evidencia, los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: Alta; Fuerza de la recomendación: Fuerte para pacientes con EAV según lo definido por CHAARTED).

Punto de Buena Práctica Clínica

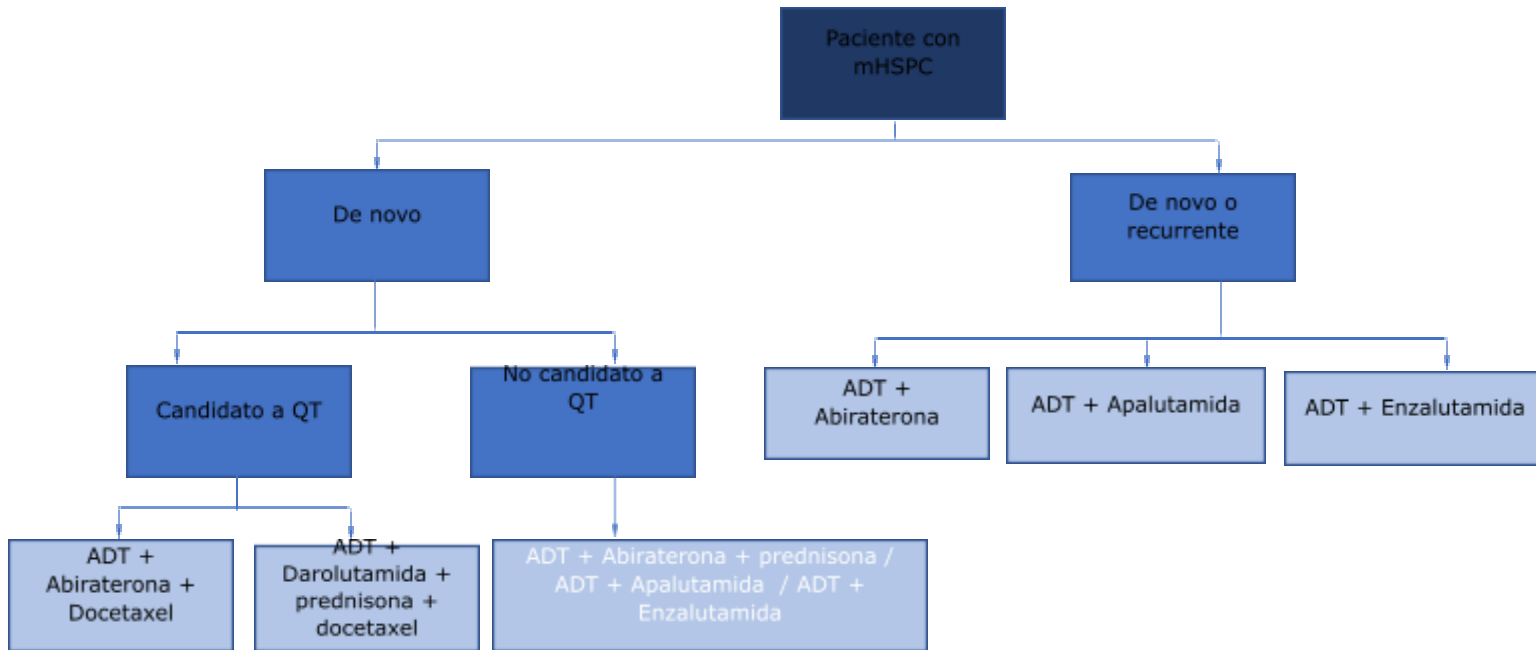
- ✓ *En pacientes con mHSPC candidatos a quimioterapia no hay evidencia directa que indique superioridad entre la tripleta con darolutamida vs tripleta con abiraterona. En este escenario clínico, para la toma de decisión clínica debe tenerse en cuenta otras condiciones como la seguridad, características farmacológicas, contexto social y costos de cada medicamento (Ver Lista de Chequeo para cada medicamento en cuestión)*

2. Para los pacientes con enfermedad metastásica de bajo volumen según lo definido por CHAARTED, no se recomienda adicionar docetaxel a la TPA debido a insuficiente evidencia (Tipo: Basado en evidencia, los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: Alta; Fuerza de la recomendación: Fuerte para pacientes con LVD).

3. En hombres con mHSPC, se recomienda adicionar un agente hormonal de nueva generación a la TPA, independiente del riesgo y del volumen, e independiente de su forma de presentación (de novo o recurrente, posterior a manejo de enfermedad localizada con prostatectomía o radioterapia) según los estudios STAMPEDE, LATITUDE, TITAN Y ENZAMET, ARCHES. El régimen recomendado es abiraterona 1000 mg con prednisolona o prednisona 5 mg una vez al día (La dosis de esteroides recomendada en pacientes con mHSPC es de 5 mg/diarios, a diferencia de la dosis usualmente utilizada en los pacientes con resistencia a la castración), enzalutamida (160 mg una vez al día) con TPA, o apalutamida (240 mg por día) con TPA, hasta que se documente la progresión de la enfermedad o toxicidad limitante (Tipo: basado en la evidencia, los beneficios superan los daños; Calidad de la evidencia: alta; Fuerza de la recomendación: fuerte).

4. Abiraterona, enzalutamida, apalutamida, docetaxel con abiraterona, o docetaxel con darolutamida, combinadas con TPA, representan cinco estándares de cuidado para el mHSPC; anotando que las combinaciones con docetaxel solo se recomiendan en pacientes de alto volumen. Con la excepción de las terapias triples de docetaxel más abiraterona o darolutamida más TPA, sobre el uso de docetaxel + TPA, el uso de cualquiera de estos agentes en cualquier otra combinación particular aún no puede recomendarse (Tipo: Basado en evidencia, beneficios- relación de daños desconocida; Calidad de la evidencia: No hay evidencia disponible; Fuerza de la recomendación: Fuerte).

5. Flujoograma



Adaptado de Virgo KS, Bryan; R, Talcott J. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update [Internet]. 2023. Available from: www.asco.org/

PR: Prostatectomía radical, RT: Radioterapia, ADT: Terapia de deprivación androgénica, QT: Quimioterapia, HVD: Enfermedad de alto volumen

6. Conclusiones

La TPA es la base del tratamiento del mHSPC. En pacientes con mHSPC es recomendable tener en cuenta las características del paciente (edad, expectativa de vida, estado funcional, comorbilidades y control de las mismas, preferencias del paciente), las características de la enfermedad (Volumen, riesgo, forma de presentación – de novo o recurrente post tratamiento primario, velocidad de progresión, compromiso visceral) y la evidencia disponible para la toma de decisiones clínicas.

En pacientes aptos para un tratamiento intensificado, con expectativa de vida mayor a 5 años, se recomienda ofrecer TPA en combinación con abiraterona más prednisona, apalutamida o enzalutamida.

En pacientes de alto volumen, puede considerarse ofrecer tripleta (TPA + Abiraterona + Docetaxel ó TPA+ Darolutamida + Docetaxel), aclarando que no se conoce la magnitud del beneficio de una tripleta en comparación con una dupleta de TPA más nuevo agente hormonal.

La elección entre un agente hormonal u otro debe tener en cuenta el perfil de seguridad, de acuerdo a las características particulares del paciente y el costo de cada medicamento (en el escenario de terapias comparables en efectividad).

Se recomienda utilizar la Lista de Chequeo para la prescripción enfatizando en la evaluación de potenciales contraindicaciones. Se deben considerar evaluación integral por especialista en Medicina Interna y/o Cardiología particularmente en pacientes con hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, arterial periférica, arritmias o insuficiencia hepática.

En el caso de Hipertensión arterial no controlada, debe garantizarse la evaluación previa por Medicina Interna para proporcionar el manejo adecuado y verificar adherencia, antes de considerar la Hipertensión como una contraindicación formal. De igual manera se recomienda evaluación por cardiología para documentar Falla Cardíaca NYHA III/IV o con Fracción de Eyección Ventricular (FEVI) < 50 %.

Se recomienda la prescripción de hábitos de vidas saludables y el cumplimiento de las metas cardio metabólicas para todos los pacientes usuarios de las terapias mencionadas en el presente documento.

Se recomienda la toma de decisiones compartida con el paciente y su familia, exponiendo ampliamente los riesgos y beneficios de cada opción de tratamiento.

Referencias

1. Prostate Source: Globocan 2020 Number of new cases in 2020, both sexes, all ages [Internet]. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
2. GLOBOCAN. Prostate Source: Colombia Globocan 2020 Number of new cases in 2020, both sexes, all ages. 2020.
3. Cancer.Net Editorial Board. Prostate Cancer: Stages and Grades. 2022.
4. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Vol. 26, Journal of Clinical Oncology. 2008. p. 1148–59.
5. Potter GA, Barrie SE, Jarman M, Rowlands MG. Novel steroidal inhibitors of human cytochrome P45017 alpha (17 alpha-hydroxylase-C17,20-lyase): potential agents for the treatment of prostatic cancer. J Med Chem. 1995 Jun;38(13):2463–71.
6. Wang L, Paller CJ, Hong H, De Felice A, Alexander GC, Brawley O. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Oncol. 2021;7(3):412–20.
7. Chen Y, Zhou Q, Hankey W, Fang X, Yuan F. Second generation androgen receptor antagonists and challenges in prostate cancer treatment. Vol. 13, Cell Death and Disease. Springer Nature; 2022.
8. Instituto Nacional de Cancerología, Universidad Nacional de Colombia. RECOMENDACIONES DE LA ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC) PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO INTEGRAL, SEGUIMIENTO Y REHABILITACIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA. 2022.
9. Virgo KS, Bryan R, Talcott J. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update [Internet]. 2023. Available from: www.asco.org/
10. 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†. Annals of Oncology [Internet]. 2020;31(9):1119–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>
11. Adamson F. SHARED CARE ARRANGEMENT AND PRESCRIBING INFORMATION FOR ADULT PATIENTS BEING TREATED WITH ABIRATERONE (Zytiga ®) [Internet]. 2020. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2381>.
12. CCO. Abiraterone. 2021. Available from: <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/44251>

13. CCO. Darolutamide. 2023;1–10. Available from:
<https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/darolutamide>
14. CCO. Enzalutamide. 2022. Available from:
<https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/enzalutamide.pdf>
15. CCO. Apalutamide. 2023;1–13. Available from:
<https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/57146>

Anexos

Anexo 1. Estrategia y resultados de búsqueda

Desarrolladores de GPC -	Prostate cancer	Hormone sensitive	Metastatic hormone-sensitive prostate cancer	próstata
GIN	38	0	0	0
OCMA Infobase	31	0	0	0
Catálogo de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud Español	0	0	0	0
Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia	0	0	0	0
Ministerio de Salud de Chile	0	0	0	0
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud de México	0	0	0	0
NICE	159	0	0	0
SIGN	0	0	0	0
New Zealand Guidelines	37	0	0	0
American College of Physicians	0	0	0	0
WHO/OMS	0	0	0	0
ESMO	29	0	0	0
NCCN	1	0	0	0

Se realizó la revisión de alcance y recomendaciones de 12 documentos y se seleccionaron 8 para extracción de recomendaciones. Se incluyeron 3 evaluaciones de tecnología de la fuente NICE debido a que el alcance de su recomendación coincide con la del presente documento.

Anexo 2. Calificación AGREE II GPC

GPC	Domini o 1	Domini o 2	Domini o 3	Domini o 4	Domini o 5	Domini o 6
Alberta2022	56%	36%	49%	64%	4%	92%
ASCO2021	83%	61%	79%	94%	60%	100%
CanUrolAssoc2020	69%	31%	51%	64%	8%	21%
ESMO2020	47%	36%	60%	81%	33%	96%
ESMOUpd2023	58%	31%	59%	81%	17%	92%
NCCN2023	17%	58%	53%	53%	27%	83%

Anexo 3. Listas de Chequeo para la Prescripción

Abiraterona(11, 12)

Revisar si existen contraindicaciones: - Hipersensibilidad documentada al medicamento - Enfermedad Hepática Crónica: Child – Pugh C, enfermedad hepática crónica o hepatitis activa/sintomática - Presión arterial no controlada con terapia adecuada: Presión arterial sistólica (PAS) > 160 mmHg o diastólica (PAD) > 95 mmHg* - Falla Cardíaca NYHA III/IV o con Fracción de Eyección Ventricular (FEVI) < 50 %**		¿Existe alguna contraindicación?	
		Si	No
Efecto Adverso	Conducta	¿Paciente con hipopotasemia?	
Hipopotasemia	Monitorice niveles de potasio cada mes: Potasio 3.0 – 3.5 mmol/l: Descontinúe abiraterona, reposición oral y verifique que el paciente está tomando prednisona. Potasio < 3.0 mmol/l: Discontinúe abiraterona, reposición intravenosa, verifique que el paciente está tomando prednisona	Si	No
Hipertensión Arterial	Monitorice mensualmente la presión arterial. Si PAS >160 mmHg o PAD > 100 mmHg: Verifique cumplimiento	¿Paciente con Hipertensión Arterial No Controlada?	
		Si	No

	y adherencia a la terapia antihipertensiva, descontinúe abiraterona, verifique que el paciente esté tomando prednisona		
Toxicidad Hepática	<p>Monitoree pruebas hepáticas (ALT, AST), bilirrubinas cada dos semanas por los primeros 3 meses y luego mensualmente según criterio clínico</p> <p>Si hay ALT > 5 veces el rango superior normal: descontinúe abiraterona, verifique que paciente está tomando prednisona o equivalente y continúelo</p>	¿Paciente con toxicidad hepática?	
		Si	No

*El paciente debe ser evaluado por Medicina Interna verificando adecuada terapia antihipertensiva y adherencia al manejo, antes de considerar que se trata de una contraindicación.

**Documentada por Cardiología.

Darolutamida (13)

Contraindicaciones:		¿Existe alguna contraindicación?	
- Hipersensibilidad a la molécula o sus componentes		Si	No
Condición	Conducta	¿Paciente con alguna de las condiciones?	
Presión arterial no controlada: Presión arterial sistólica (PAS) > 160 mmHg o	Precaución en la administración de darolutamida dado que esta población fue	Si	No

diastólica (PAD) > 95 mmHg, Accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, angina inestable severa, revascularización miocárdica, stent arterial periférico en los últimos 6 meses, o falla cardíaca crónica NYHA III/IV o con FEVI < 50%	excluida en los ensayos clínicos		
---	----------------------------------	--	--

Enzalutamida (14)

Contraindicaciones: - Hipersensibilidad a la molécula o sus componentes		¿Existe alguna contraindicación?	
		Si	No
Condición	Conducta	¿Paciente con alguna de las condiciones?	
Presión arterial no controlada: Presión arterial sistólica (PAS) > 160 mmHg o diastólica (PAD) > 95 mmHg, Accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, angina inestable severa, revascularización miocárdica, stent arterial periférico en los últimos 6 meses, o falla cardíaca crónica NYHA III/IV con FEVI < 50%	Precaución en la administración de enzalutamida dado que esta población fue excluida en los ensayos clínicos	Si	No
Prolongación de QT: Presencia	Precaución en la administración	Si	No

<p>antecedentes, consumo de medicamentos que prolongan el QT (Amiodarona, procainamida, sotalol, venlafaxina, amitriptilina, metadona, cloroquina, claritromicina, haloperidol, fluconazol, moxifloxacino, domperidona, ondansetron)</p>			
<p>Pacientes con antecedente de convulsiones o factores de riesgo como: Trauma cerebral con perdida de la conciencia, accidente cerebrovascular transitorio en últimos 6 meses, accidente cerebrovascular en últimos 6 meses, metástasis cerebrales o medicación que bajen el umbral de convulsión (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamino oxidasa, antihistamínicos H1, antipsicóticos, isoniacida, cloroquina, teofilina, cocaína, lidocaína, propranolol, penicilina, cefalosporina)</p>	<p>Precaución en la administración de enzalutamida dado que esta población fue excluida en los ensayos clínicos.</p> <p>Evite dosis superiores a 160 mg/día.</p>	<p>Si</p>	<p>No</p>
<p>Enfermedad hepática severa: Child Pugh C</p>	<p>Precaución en la administración de enzalutamida dado que esta población fue excluida en los ensayos clínicos</p>	<p>Si</p>	<p>No</p>

Apalutamida (15)

Contraindicaciones: - Hipersensibilidad a la molécula o sus componentes		¿Existe alguna contraindicación?	
		Si	No
Condición	Conducta	¿Paciente con alguna de las condiciones?	
Presión arterial no controlada: Presión arterial sistólica (PAS) > 160 mmHg o diastólica (PAD) > 95 mmHg, Accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, angina inestable severa, revascularización miocárdica, stent arterial periférico en los últimos 6 meses, o falla cardíaca crónica NYHA III/IV con FEVI < 50%, arritmias ventriculares	Precaución en la administración de enzalutamida dado que esta población fue excluida en los ensayos clínicos	Si	No
Prolongación QT: Presencia de antecedentes, consumo de medicamentos que prolongan el QT (Amiodarona, procainamida, sotalol, venlafaxina, amitriptilina, metadona, cloroquina, claritromicina, haloperidol, fluconazol, moxifloxacino, domperidona, ondansetron)	Precaución en la administración	Si	No
Pacientes con antecedente de convulsiones o factores	Precaución en la administración de enzalutamida dado que	Si	No

<p>de riesgo como: Trauma cerebral con perdida de la conciencia, accidente cerebrovascular transitorio en últimos 6 meses, accidente cerebrovascular en últimos 6 meses, metástasis cerebrales o medicación que bajen el umbral de convulsión (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamino oxidasa, antihistamínicos H1, antipsicóticos, isoniacida, cloroquina, teofilina, cocaína, lidocaína, propanolol, penicilina, cefalosporina)</p>	<p>esta población fue excluida en los ensayos clínicos.</p> <p>Evite dosis superiores a 160 mg/día.</p>		
--	--	--	--