



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

N. ° 057-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017

**SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DE ENZALUTAMIDA COMPARADO A
ACETATO DE ABIRATERONA EN PACIENTES ADULTOS CON
CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO, RESISTENTE A
CASTRACIÓN, PROGRESIVO A QUIMIOTERAPIA A BASE DE
DOCETAXEL Y COMORBILIDADES CARDIOVASCULARES**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Noviembre, 2017



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI – ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI - ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI – ESSALUD.
5. Manuel Humberto Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Seguridad cardiovascular de enzalutamida comparado a acetato de abiraterona en pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, progresivo a quimioterapia a base de docetaxel y comorbilidades cardiovasculares. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 057-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Acetato de abiraterona
CADTH	Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud
CRPC	Cáncer de próstata resistente a la castración
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
EAs	Eventos adversos
EAU	Asociación Europea de Urología
EC	Eventos cardíacos
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EE	Enfermedad estable
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EP	Enfermedad progresiva
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
FDA	<i>USA Food and Drug Administration</i>
FEVI	Fracción de Eyección Ventricular Izquierda
GPC	Guía de práctica clínica
HR	<i>Hazard ratio</i>
ICER	Razón incremental de costo efectividad
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
mCRPC	Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico
NCCN	Red Nacional Integral de Cáncer
NICE	Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia
pERC	Comité Canadiense de Expertos en Drogas
PSA	Antígeno prostático específico
QALY	Año de vida ajustado por calidad
RC	Respuesta completa
RP	Respuesta parcial
RR	Riesgo relativo
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida libre de progresión
SMC	Consortio Médico Escocés

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	8
A. ANTECEDENTES.....	8
B. ASPECTOS GENERALES	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ENZALUTAMIDA Y ACETATO DE ABIRATERONA	11
III. METODOLOGÍA.....	15
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	15
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	15
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	16
IV. RESULTADOS.....	17
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	18
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	20
i. GUÍAS CLÍNICAS.....	20
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	22
iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	27
iv. ESTUDIOS OBSERVACIONALES	29
V. DISCUSIÓN.....	33
VI. CONCLUSIONES.....	39
VII. RECOMENDACIONES.....	41
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado en hombres y la cuarta causa de muerte por neoplasia en hombres a nivel mundial. En el Perú, el cáncer de próstata es la quinta causa de muerte entre todas las enfermedades en hombres y la segunda causa de muerte por cáncer en hombres (Institute for Health Metrics and Evaluation 2017).
- El cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) es una forma avanzada de cáncer de próstata que se caracteriza por la progresión de la enfermedad después de la castración quirúrgica u hormonal (American Cancer Society 2017). Se estima que alrededor del 10 al 20 % de los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata desarrollan enfermedad resistente a la castración, de los cuales el 84 % presenta enfermedad metastásica al momento del diagnóstico (Kirby, Hirst, and Crawford 2011).
- A pesar de que una gran proporción de pacientes con CRPC metastásico (mCRPC) también presentan comorbilidades cardiovasculares, aproximadamente un 32 % (Gandaglia et al. 2015), y que las comorbilidades cardiovasculares son la causa más común de muerte no relacionada con el cáncer de próstata (Groome et al. 2011), a menudo estos pacientes son excluidos de los ensayos clínicos que evalúan nuevos agentes anticancerosos sistémicos. En consecuencia, existe información muy limitada con respecto a la seguridad de estos fármacos en esta población en particular, lo cual limita la posibilidad de transferir los resultados de los ensayos dentro de la práctica clínica.
- El objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la seguridad cardiovascular de enzalutamida, con respecto al acetato de abiraterona (AA), en pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, progresivo a quimioterapia a base de docetaxel y comorbilidades cardiovasculares.
- Basado en una búsqueda de literatura hasta noviembre del 2017, en la presente evaluación de tecnología sanitaria no se identificaron estudios que hayan comparado la seguridad cardiovascular de enzalutamida versus AA con mCRPC progresivo a quimioterapia a base de docetaxel y comorbilidades cardiovasculares.
- La evidencia indirecta proveniente de los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) de fase III, AFFIRM (enzalutamida versus placebo) y COU-AA-301 (AA/prednisona vs

placebo/prednisona), sugiere que no existen diferencias estadísticamente significativas con respecto a los perfiles de seguridad de enzalutamida y AA.

- Es importante precisar que ambos estudios, AFFIRM y COU-AA-301, excluyeron a los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, hecho que puede limitar la extrapolación de los resultados a esta población en particular. De ahí que las etiquetas de enzalutamida y AA aprobadas por la EMA contienen una advertencia de uso en pacientes con mCRPC y comorbilidades cardiovasculares concomitantes.
- Ninguna guía de práctica clínica incluida en el presente dictamen formuló una recomendación específica sobre el tratamiento de elección en pacientes con mCRPC progresivo a docetaxel y comorbilidades cardiovasculares concomitantes; no obstante, en la población general de pacientes con mCRPC progresivo a docetaxel, ambas guías recomendaron fuertemente el uso de enzalutamida y AA.
- Las evaluaciones de tecnologías sanitarias recomiendan el uso de enzalutamida en forma alternativa al AA para el tratamiento de pacientes con mCRPC en el contexto post-docetaxel, independientemente de la presencia de comorbilidades cardiovasculares, ya que, a juicio de las agencias evaluadoras, enzalutamida y AA presentan perfiles de seguridad similares.
- En una revisión sistemática de ECAs que buscó evaluar la incidencia y riesgo de eventos adversos cardiovasculares en pacientes tratados con nuevos agentes hormonales para el mCRPC, incluyendo el AA y la enzalutamida, se concluyó que, en general, tanto la enzalutamida como el AA aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con mCRPC.
- La evidencia proveniente de estudios retrospectivos sugiere que el AA parece ser seguro y bien tolerado en pacientes con mCRPC y comorbilidades cardiovasculares concomitantes.
- Dado que la evidencia científica disponible a la actualidad es clara al mostrar que la enzalutamida y el AA tienen perfiles de seguridad similares, sin diferencias demostradas en cuanto a eventos adversos cardiovasculares totales, se concluye que la enzalutamida no ofrece un beneficio neto mayor que el AA en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, progresivo a quimioterapia a base de docetaxel y comorbilidades cardiovasculares concomitantes.

- En consecuencia, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, en vista de la disponibilidad del AA, no aprueba el uso de enzalutamida en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, progresivo a quimioterapia a base de docetaxel y comorbilidades cardiovasculares.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la seguridad cardiovascular de enzalutamida, con respecto al acetato de abiraterona, en pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, progresivo a quimioterapia a base de docetaxel y comorbilidades cardiovasculares. Así, la médica oncóloga Vanessa Bermúdez Alfaro del Servicio de Oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico enzalutamida no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Hospital Guillermo Almenara Irigoyen:

P	Paciente varón de 61 años con antecedente de comorbilidad cardiaca (FARVC, IMA previo, FEVI 49 %) evaluado por cardiología que recomienda no emplear acetato de abiraterona por condición cardiaca de paciente y posibles riesgos de eventos adversos con dicha medicación
I	Enzalutamida 160 mg/día
C	Acetato de abiraterona
O	Sobrevida libre de progresión

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con representantes del equipo evaluador del IETSI, las cuales ayudaron a optimizar la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

P	Pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, progresivo a quimioterapia a base de docetaxel y asociado a comorbilidad cardíaca
I	Enzalutamida
C	Acetato de abiraterona
O	Eventos adversos (cardiovasculares) Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado en hombres y la cuarta causa de muerte por neoplasia en hombres a nivel mundial. En el 2016 se detectaron alrededor de 1' 435,742 casos nuevos y se produjeron cerca de 380,916 muertes en el mundo (Institute for Health Metrics and Evaluation 2017). El cáncer de próstata ocurre principalmente en los hombres de edad avanzada. Se estima que seis de cada 10 hombres mayores de 65 años son diagnosticados con esta enfermedad, siendo 66 años la edad promedio al momento de realizarse el diagnóstico (American Cancer Society 2017).

En el Perú, el cáncer de próstata es la quinta causa de muerte entre todas las enfermedades en hombres y la segunda causa de muerte por neoplasia en hombres. En el 2016, alrededor de 4,712 personas fueron diagnosticadas con cáncer de próstata en nuestro país, resultando en una tasa de incidencia de 29.24 casos nuevos por cada 100,000 hombres. Ese mismo año, alrededor de 2,194 personas murieron por cáncer de próstata, resultando en una tasa de mortalidad de 13.62 muertes por cada 100,000 hombres. Adicionalmente, se estima que aproximadamente 19,597 peruanos se encuentran viviendo con cáncer de próstata en nuestro país, resultando en una tasa de 121.61 casos prevalentes por cada 100,000 hombres (Institute for Health Metrics and Evaluation 2017). En el contexto del Seguro Social del Perú (EsSalud), en el 2015 se diagnosticaron 2,585 casos nuevos de cáncer de próstata (EsSalud 2017).

El cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC, por sus siglas en inglés) es una forma avanzada de cáncer de próstata que se caracteriza por la progresión de la

enfermedad después de la castración quirúrgica u hormonal, el cual se diagnostica principalmente tomando en cuenta las elevaciones de los niveles séricos de antígeno prostático específico (PSA) (American Cancer Society 2017). Así, se estima que alrededor del 10 al 20 % de los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata desarrollan enfermedad resistente a la castración, de los cuales el 84 % presenta enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. Además, se estima que la mediana de supervivencia para los pacientes con CRPC metastásico (mCRPC) es de 9 a 13 meses (Kirby, Hirst, and Crawford 2011).

Actualmente no hay opciones curativas para pacientes con mCRPC. Las opciones de tratamiento de primera línea incluyen la administración de docetaxel en combinación con prednisona, enzalutamida o acetato de abiraterona más prednisona, y las opciones de tratamiento de segunda línea después del tratamiento con docetaxel incluyen el acetato de abiraterona más prednisona, enzalutamida y cabazitaxel más prednisona (National Comprehensive Cancer Network 2017).

Cabe precisar que los pacientes con mCRPC muestran una alta prevalencia de comorbilidades cardiovasculares (31.8 %) (Gandaglia et al. 2015), y que esta es la causa más común de muerte no relacionada con el cáncer de próstata (Groome et al. 2011). Debido a ello, es necesario realizar una evaluación cuidadosa del efecto de los medicamentos utilizados en este contexto sobre el riesgo cardiovascular.

En la actualidad, EsSalud cuenta con acetato de abiraterona como alternativa terapéutica fuera del petitorio en pacientes con mCRPC progresivo a quimioterapia a base de docetaxel, la cual ha probado beneficios en la supervivencia global y calidad de vida comparado con el placebo, según lo evidenciado en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 036-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI 2016). Sin embargo, los especialistas solicitan autorización de uso del producto farmacéutico enzalutamida no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, considerando que este podría ofrecer un beneficio adicional respecto a acetato de abiraterona en pacientes con comorbilidades cardiovasculares concomitantes.

En este sentido, el objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la seguridad cardiovascular de enzalutamida, con respecto al acetato de abiraterona, en pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, progresivo a quimioterapia a base de docetaxel y comorbilidades cardiovasculares.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ENZALUTAMIDA Y ACETATO DE ABIRATERONA

Enzalutamida

Enzalutamida (Xtandi, Astellas Pharma) es un medicamento anticanceroso utilizado para tratar pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración. Esta inhibe de manera competitiva la unión de los andrógenos a los receptores androgénicos, inhibe la translocación nuclear de los receptores activados e inhibe la asociación del receptor androgénico activado con el ADN (European Medicines Agency 2017a).

Enzalutamida está aprobado por la agencia reguladora de medicamentos de Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA) (U.S. Food and Drug Administration 2017) y por la agencia europea de medicamentos, *European Medicines Agency* (EMA) (European Medicines Agency 2017) para las siguientes indicaciones:

- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada.
- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

La dosis recomendada es de 160 mg (4 capsulas de 40 mg) en una sola dosis diaria oral. Los efectos secundarios más frecuentes con enzalutamida (observados en más de un paciente de cada diez) son cansancio, cefalea, sofocos e hipertensión (European Medicines Agency 2017a).

En la etiqueta aprobada por la EMA se hace una advertencia de uso en pacientes con enfermedad cardiovascular reciente, debido a que su efecto no ha sido estudiado en esta población. Específicamente se menciona lo siguiente: *“En los ensayos de fase III se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la New York Heart Association (NYHA), excepto si la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) ≥ 45 %, bradicardia o hipertensión no controlada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe Xtandi a estos pacientes”* (European Medicines Agency 2017a).

En Perú, este fármaco está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) hasta el 13 de Abril del 2020, con número de registro: RS EE00948, y bajo el nombre comercial Xtandi 40 mg (DIGEMID - MINSA 2017b).

Acetato de Abiraterona

El acetato de abiraterona (Zytiga, Janssen-Cilag) es un medicamento utilizado para tratar el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Una vez administrado, este se convierte en el organismo en abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de los andrógenos. La abiraterona es un inhibidor selectivo de la enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17). La expresión de esta enzima es necesaria para la biosíntesis de andrógenos en los tejidos testiculares, suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales. De este modo, el acetato de abiraterona reduce los niveles de andrógenos, disminuyendo de este modo el crecimiento de las células del cáncer de próstata (European Medicines Agency 2017b).

El acetato de abiraterona (AA) está aprobado por la agencia reguladora de medicamentos de Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA) (U.S. Food and Drug Administration 2017) y por la agencia europea de medicamentos, *European Medicines Agency* (EMA) (European Medicines Agency 2017) para su uso junto con prednisona en las siguientes indicaciones:

- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada.
- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

La dosis recomendada es de 1000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria. Esta se debe tomar en combinación con prednisona a dosis bajas de 10 mg al día. Los efectos adversos más frecuentes con AA (observados en más de uno de cada diez pacientes) son las infecciones de vías urinarias, la hipopotasemia (niveles bajos de potasio en la sangre), la hipertensión y el edema periférico (hinchazón de las extremidades debida a retención de líquidos) (European Medicines Agency 2017b).

En la etiqueta aprobada por la EMA y la FDA se hace una advertencia de uso en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, por las siguientes dos razones: 1) debido a que el medicamento puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos

como consecuencia del incremento de los niveles de mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17, lo cual podría descompensar a un paciente con antecedentes de eventos cardiovasculares y 2) dado que su efecto en esta población no ha sido estudiado en ensayos clínicos de fase 3 (European Medicines Agency 2017b; U.S. Food and Drug Administration 2016).

En Perú, este fármaco está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) bajo las siguientes presentaciones:

Tabla 1. Registro Sanitario del producto acetato de abiraterona (DIGEMID - MINSA 2017b)

Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Fecha de vencimiento
EE04775	ABIRATERONA 250mg	Comprimido	28/02/2022
EE04939	ABIRATRAL 250mg	Comprimido	17/05/2022
EE05020	BAXOMIL 250mg	Tableta	13/06/2022
EE05029	ROTERONA 250mg	Comprimido	15/06/2022
EE00037	ZYTIGA 250MG	Comprimido	12/04/2018
EE04974	ZYTIGA 500mg	Tableta recubierta	30/05/2022
EE04877	ZYVALIX 250mg	Comprimido	25/04/2022

Comparación de costos entre acetato de abiraterona y enzalutamida

En la tabla 2 se muestran los costos diarios, mensuales (4 semanas) y anuales (52 semanas) con AA y enzalutamida, tomando como referencia las dosis indicadas en las etiquetas aprobadas por la FDA y la EMA. Los costos de prednisona no fueron agregados a los costos totales del tratamiento con AA dado su bajo costo (0.04 soles por presentación de 5 mg) (Sistema SAP - EsSalud 2017).

Tabla 2. Costo anual del tratamiento con acetato de abiraterona y enzalutamida por paciente

Medicamento	Costo/unidad S/.	Régimen de dosis	Costo/diario S/.	Costo/mensual S/.	Costo/anual S/.
Acetato de abiraterona 250 mg	56.00 ^a	1000 mg (4 comprimidos de 250 mg) al día	224.00	6,272.00	81,536.00
Enzalutamida 40 mg	143.75 ^b	160 mg (4 capsulas de 40 mg) al día	575.00	16,100.00	209,300.00

Fuente: ^a Sistema Informático SAP - EsSalud, 2017 (Sistema SAP - EsSalud 2017)

^b Observatorio de productos farmacéuticos DIGEMID-MINSA, 2017 (DIGEMID - MINSA 2017a)

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la seguridad cardiovascular de enzalutamida, con respecto al AA, en pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, progresivo a quimioterapia a base de docetaxel y con comorbilidades cardiovasculares. Se utilizó las bases de datos *The Cochrane Library*, Medline y TRIPDATABASE, priorizándose evidencia proveniente de (revisiones sistemáticas o meta-análisis de) ensayos clínicos.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* y páginas web de organizaciones oncológicas elaboradoras de guías. Se hizo una búsqueda adicional en la página web de clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.

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

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos:

- Enzalutamide
- Abiraterone
- Castration-resistant prostate cancer
- Prostate cancer
- Cardiovascular
- Adverse events
- Toxicities
- Safety
- Systematic Reviews
- Meta-analysis
- Clinical Trial

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Inicialmente, la búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) o meta-análisis (MA) de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs) que hayan evaluado la pregunta PICO en cuestión. Debido a que no se encontraron revisiones sistemáticas ni ensayos clínicos aleatorizados que respondieran a la pregunta PICO, la búsqueda bibliográfica se amplió a:

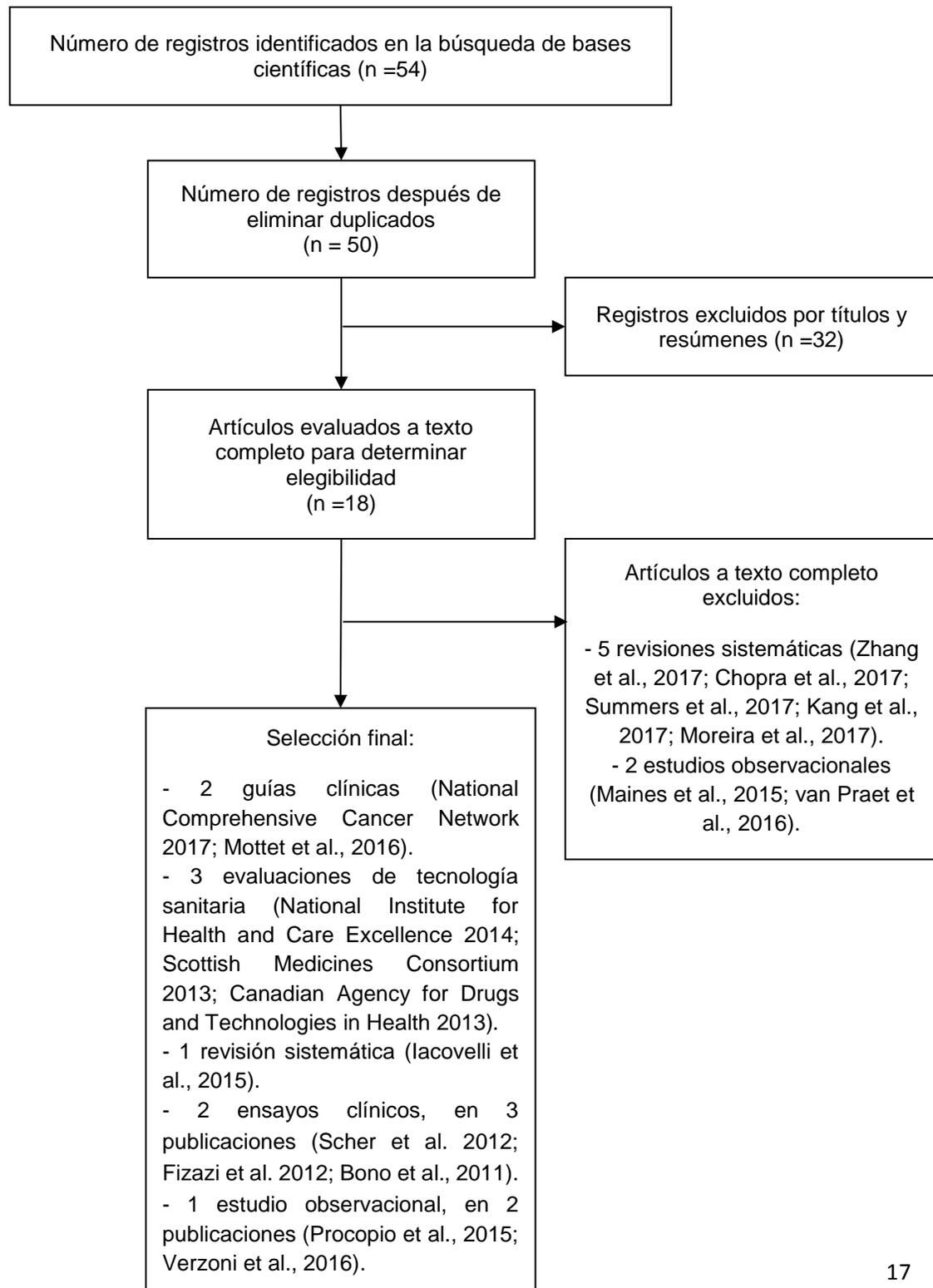
- Revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs que evalúen la incidencia o el riesgo relativo de eventos adversos cardiovasculares de enzalutamida y AA, en comparación al placebo, en pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, progresivo a quimioterapia a base de docetaxel (población no selecta).
- Estudios observacionales que evalúen la seguridad de enzalutamida o AA en pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, progresivo a quimioterapia a base de docetaxel y con comorbilidades cardiovasculares concomitantes y/o factores de riesgo cardiovasculares (población selecta).

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

Con respecto a las GPCs, se priorizaron las más actualizadas y las que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de enzalutamida en pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, progresivo a quimioterapia a base de docetaxel y comorbilidades cardiovasculares.

Guías de práctica clínica: Se incluyeron las guías para el manejo del cáncer de próstata realizadas por la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) y la Asociación Europea de Urología (EAU, por sus siglas en inglés) (National Comprehensive Cancer Network 2017; Mottet et al., 2016).

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria: Se incluyeron las evaluaciones elaboradas por el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés), el Consorcio Médico Escocés (SMC, por sus siglas en inglés) y por la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud (CADTH, por sus siglas en inglés) (National Institute for Health and Care Excellence 2014; Scottish Medicines Consortium 2013; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2013).

Revisiones sistemáticas o meta-análisis: Se identificó una revisión sistemática (Iacovelli et al. 2015) que investigó el riesgo relativo (RR) de eventos adversos cardiovasculares de enzalutamida y AA, en comparación al placebo, en pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, progresivo a quimioterapia a base de docetaxel, basados en los resultados de los ensayos clínicos AFFIRM (enzalutamida vs placebo) (Scher et al., 2012) y COU-AA-301 (AA/prednisona vs placebo/prednisona) (Fizazi et al., 2012; Bono et al., 2011). Dado que, a la fecha, ambos estudios continúan siendo la mejor evidencia indirecta para fines de esta evaluación de tecnología sanitaria, se optó por excluir otras revisiones sistemáticas cuyos resultados estuvieron basados en dichos estudios (Zhang et al., 2017; Chopra et al., 2017; Summers et al. 2017; Kang et al., 2017; Moreira et al., 2017).

Ensayos clínicos: Se identificaron los ECAs de fase III, AFFIRM (Scher et al., 2012) y COU-AA-301 (Fizazi et al., 2012; Bono et al., 2011), cuyos resultados de seguridad de especial interés fueron descritos dentro de la revisión sistemática de Iacovelli.

Estudios observacionales: Se identificó un estudio retrospectivo descriptivo (Procopio et al., 2015; Verzoni et al., 2016) que evaluó la seguridad de AA en pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, progresivo a quimioterapia a base de docetaxel y con comorbilidades cardiovasculares concomitantes y/o factores de riesgo

cardiovasculares (población selecta). No se identificaron estudios observacionales que evaluaran la seguridad de la enzalutamida en la población de interés de la presente evaluación. Otros estudios retrospectivos de seguridad con AA realizados en poblaciones no selectas fueron excluidos de la presente evaluación (Maines et al., 2015; van Praet et al., 2016).

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov: No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados en la página web www.clinicaltrials.gov que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS CLÍNICAS

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2017 – “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer Version 2.2017 – February 21, 2017”
(National Comprehensive Cancer Network 2017)

Es una guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata elaborado por la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés). La NCCN basa sus recomendaciones en un sistema de gradación que las clasifica en 4 categorías (1, 2A, 2B y 3) de acuerdo a la calidad de la evidencia científica y al consenso del panel de miembros elaboradores de la guía.

En esta guía se recomienda tanto el uso de enzalutamida como de AA para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico progresivo a la terapia con docetaxel, independientemente de la presencia de una metástasis visceral. Dicha recomendación fue clasificada como categoría 1 para ambos fármacos, es decir, que estuvo basada en un alto nivel de evidencia, proveniente de ensayos clínicos aleatorizados bien conducidos, y un consenso uniforme de que la intervención es apropiada. Otras alternativas terapéuticas también son recomendadas, pero con la misma categoría para medicamentos que no son parte de la presente evaluación.

La recomendación sobre el uso de enzalutamida, se basa en los resultados interinos de un ensayo clínico aleatorizado de fase III, controlado por placebo (AFFIRM) (Scher et al., 2012). En este estudio se asignó aleatoriamente enzalutamida o placebo, en una proporción de 2:1, a 1199 hombres con mCRPC previamente tratados con docetaxel. En el análisis interino, la mediana de supervivencia fue de 18.4 vs. 13.6 meses en el grupo de enzalutamida y placebo, respectivamente (razón de riesgo de muerte con enzalutamida: HR, 0.63; IC al 95 %, 0.53-0.75; $p < 0.001$). Los desenlaces secundarios también mejoraron significativamente, lo que incluyó el tiempo hasta la progresión del PSA, la mediana de supervivencia libre de progresión radiográfica, la tasa de respuesta de PSA y la calidad de vida. Los resultados de seguridad de especial interés para la presente evaluación provenientes del estudio AFFIRM se describen en la sección de revisiones sistemáticas del presente documento.

La recomendación sobre el uso de AA, se basa en un ensayo clínico aleatorizado de fase III, controlado por placebo (COU-AA-301) en hombres con mCRPC previamente tratados con docetaxel (Fizazi et al., 2012; Bono et al., 2011). En este estudio, los pacientes fueron

aleatorizados a recibir AA 1000 mg por vía oral una vez al día (n=797) o placebo una vez al día (n=398), y ambos brazos recibieron prednisona a diario. En el análisis final, la mediana de supervivencia fue de 15.8 vs. 11.2 meses en el grupo de AA y placebo, respectivamente (razón de riesgo de muerte con AA: HR, 0.74; IC al 95 %, 0.64-0.86; p <0.0001). El tiempo hasta la progresión del PSA, la mediana de supervivencia libre de progresión radiológica, la tasa de respuesta de PSA y la paliación del dolor también mejoraron con AA (Fizazi et al., 2012). Los resultados de seguridad de especial interés para la presente evaluación provenientes del estudio COU-AA-31 se describen en la sección de revisiones sistemáticas del presente documento.

Adicionalmente, los elaboradores de la guía sugirieron que, al menos durante la terapia inicial con AA/prednisona, se lleve a cabo una monitorización mensual de la función hepática, niveles de potasio y fosfato, y lecturas de la presión arterial. Del mismo modo, consideraron pertinente la evaluación de los síntomas cardíacos, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente.

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

En resumen, esta guía recomienda fuertemente el uso de enzalutamida o AA en pacientes con mCRPC progresivo a docetaxel, independientemente de la presencia de comorbilidades cardiovasculares. Adicionalmente, en la sección descriptiva del AA, se describe como pertinente la monitorización de la función cardíaca en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente.

European Association of Urology (EAU), European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO), International Society of Geriatric Oncology (SIOG), 2016 - “EAU – ESTRO – SIOG Guidelines on Prostate Cancer” (Mottet et al. 2016)

Es una guía de práctica clínica para el manejo del cáncer de próstata realizada por Asociación Europea de Urología (EAU, por sus siglas en inglés), la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO, por sus siglas en inglés), y la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG, por sus siglas en inglés). La guía utilizó un instrumento de gradación para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, en donde el nivel de la evidencia fue medida de 1 a 4, y la fuerza de las recomendaciones de A a C de acuerdo a la metodología del centro de Oxford.

En esta guía se recomienda el uso de enzalutamida y AA en los pacientes con mCRPC progresivo después de la quimioterapia con docetaxel, con fuerza de recomendación A (basado en estudios clínicos de buena calidad metodológica y consistencia, incluyendo al menos un ensayo clínico aleatorizado) y un nivel de evidencia 1a (evidencia obtenida de meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados). Otras opciones terapéuticas también son recomendadas con el mismo nivel de evidencia y fuerza de recomendación para medicamentos que no son parte de la presente evaluación.

La recomendación sobre el uso de enzalutamida y AA se basan en los ensayos clínicos aleatorizados, controlados por placebo de fase III, AFFIRM y COU-AA-301, respectivamente (Scher et al., 2012; Fizazi et al., 2012; Bono et al., 2011)

Con respecto a la seguridad de AA, en la guía se detalla que la incidencia de los eventos adversos (EAs) de grado 3-4 no difirió significativamente entre AA y el placebo, pero los EAs relacionados con mineralocorticoides (retención de líquidos, edema e hipocalemia) fueron más frecuentes en el grupo de AA, principalmente de los grados 1-2. Por otro lado, enzalutamida no mostró diferencias respecto al placebo en términos de EAs totales, sin embargo, se observó una mayor incidencia de convulsiones en el grupo de enzalutamida (0.6 %) en comparación con el grupo de placebo (0 %). Los resultados de seguridad de especial interés para la presente evaluación provenientes del estudio AFFIRM y COU-AA-301 se describen en la sección de revisiones sistemáticas del presente documento.

Entre las limitaciones metodológicas de la guía se encuentran la falta de una descripción clara del proceso de actualización de la guía y la falta de revisores externos.

En general, esta guía no hace una recomendación específica del tratamiento de elección de pacientes con mCRPC progresivo a docetaxel y comorbilidades cardíacas, no obstante, en la totalidad de pacientes con mCRPC progresivo a docetaxel, esta guía recomienda fuertemente el uso de enzalutamida y AA, tratamientos que han mostrado prolongar la vida del paciente, basado en un alto nivel de evidencia.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence, 2016 – “*Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. Technology appraisal guidance 316*” (National Institute for Health and Care Excellence 2014)

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés) realizó una evaluación sobre el uso de enzalutamida para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a castración en pacientes previamente tratados con docetaxel. Esta evaluación concluye recomendar el uso de enzalutamida como una opción de tratamiento para el mCRPC en adultos cuya enfermedad ha progresado durante o después de la quimioterapia con docetaxel, siempre y cuando el fabricante ofrezca un descuento sobre el precio de enzalutamida acordado de manera confidencial (esquema de acceso del paciente).

La evaluación de la eficacia de enzalutamida estuvo basada en los resultados del estudio AFFIRM (Scher et al. 2012). En este estudio, los pacientes tratados con enzalutamida mostraron una mejora estadísticamente significativa en la mediana de supervivencia y la calidad de vida en comparación con el grupo placebo. De este modo, NICE concluyó que, en comparación con la mejor terapia de soporte, la enzalutamida era un tratamiento clínicamente efectivo. Además, basados en una comparación indirecta entre enzalutamida y AA presentada por el fabricante de enzalutamida, tomando como fuente los estudios AFFIRM (Scher et al., 2012) y COU-AA-301 (Fizazi et al., 2012; Bono et al., 2011), el comité concluyó que, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos en términos de supervivencia global.

En la comparación indirecta de seguridad entre enzalutamida y AA, el fabricante de enzalutamida comparó la incidencia de EAs, EAs relacionados al sistema óseo (ya sea radioterapia o cirugía en el hueso, fractura ósea patológica, compresión de la médula espinal o cambio de terapia para tratamiento del dolor óseo) y la tolerabilidad. Los resultados de esta comparación indirecta mostraron que la enzalutamida tenía un perfil de seguridad similar a AA. Además, la enzalutamida se asoció con un menor riesgo de hipopotasemia en comparación con AA; no obstante, el riesgo de dolor óseo fue mayor con enzalutamida. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para otros EAs, EAs relacionado al sistema óseo o la tasa de interrupción del tratamiento (utilizada por el fabricante como proxy de tolerabilidad) entre enzalutamida y AA. Al respecto, el comité concluyó que los EAs asociados con la enzalutamida eran similares a los asociados con el AA, y que estos fueron generalmente manejables y reversibles.

Con respecto al análisis de costo-efectividad, el fabricante de enzalutamida presentó dos modelos económicos considerando: 1) la comparación de enzalutamida con AA en los pacientes previamente tratados con un solo régimen de quimioterapia a base de docetaxel (esto debido a que AA ha sido aprobado por NICE para su uso en pacientes previamente tratados con un solo régimen de docetaxel), y 2) la comparación de enzalutamida versus la

mejor terapia de soporte para los pacientes previamente tratados con dos o más regímenes de quimioterapia.

Para los pacientes previamente tratados con un solo régimen de quimioterapia, se obtuvo una razón incremental de costo efectividad (ICER, por sus siglas en inglés) de £ 22,600.00 por año de vida ajustado por calidad (QALY, por sus siglas en inglés) para enzalutamida respecto a AA, esto sin tomar en cuenta el descuento real del esquema de acceso del paciente para AA. Al respecto, el Comité concluyó que, si bien este ICER estuvo asociado a incertidumbre, en general, este permanecería por debajo de £ 30,000 por QALY ganado (umbral de costo-efectividad). Para los pacientes previamente tratados con dos o más regímenes de quimioterapia, el ICER para la enzalutamida en comparación con la mejor terapia de soporte osciló entre £ 45,500.00 y £ 48,000.00 por QALY ganado. Al respecto, el Comité acordó que para este subgrupo de pacientes la enzalutamida sería categorizada como un tratamiento *"al final de la vida"* (en inglés, *end-of-life treatment*), el cual acepta umbrales de costo-efectividad de hasta £ 50,000.00 si se cumplen los siguientes criterios: una expectativa de vida menor a 24 meses, una población pequeña a tratar y una extensión de vida ofrecida por el medicamento no menor a 3 meses. De este modo el comité concluyó que enzalutamida podría ser considerado costo-efectivo en el marco de los recursos del Servicio Nacional de Salud de Inglaterra y Gales, siempre y cuando se ofrezca el descuento confidencial pactado con el fabricante al cual no se tiene acceso.

En base a esta revisión, NICE recomienda el uso de enzalutamida como una alternativa adicional para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en pacientes adultos previamente tratados con docetaxel, siempre y cuando se aplique un descuento confidencial sobre el precio de enzalutamida para alcanzar el nivel de costo-efectividad. Como era de esperarse, no se brindaron recomendaciones en el subgrupo de pacientes con comorbilidades cardiovasculares puesto que NICE fue claro al concluir que enzalutamida y AA presentan perfiles de seguridad similares.

Scottish Medicines Consortium, 2013 – “Enzalutamide 40mg (Xtandi®). SMC No. 911/13” (Scottish Medicines Consortium 2013)

El Consorcio Médico Escocés (SMC, por sus siglas en inglés) opta por recomendar el uso de enzalutamida dentro del sistema de salud de Escocia para el tratamiento de hombres adultos con mCRPC cuya enfermedad haya progresado durante o después de la terapia con docetaxel, siempre y cuando el fabricante ofrezca un descuento, de carácter confidencial, sobre el precio de enzalutamida.

La recomendación del uso de enzalutamida se basó en la evidencia proveniente del estudio AFFIRM (Scher et al., 2012). En su análisis crítico, la SMC mencionó que la suspensión prematura del estudio pudo haber sesgado la estimación del beneficio sobre la supervivencia global, y que la exclusión de los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa puede limitar la generalización de los resultados a esta población en particular.

En ausencia de datos comparativos directos entre enzalutamida y AA, el fabricante de enzalutamida realizó una comparación indirecta entre ambos fármacos para apoyar el análisis económico basado en los estudios AFFIRM (Scher et al., 2012) y COU-AA-301 (Fizazi et al., 2012; Bono et al., 2011), el cual estuvo marcadamente limitado por las diferencias en las características basales de ambos estudios. En el escenario de base no se asumieron diferencias sobre la eficacia y seguridad de enzalutamida vs AA, a excepción de la supervivencia libre de progresión.

Así, considerando el descuento sobre el precio de enzalutamida, el ICER estimado por la compañía fue de £ 15,696 por QALY ganado para enzalutamida versus AA. Además, en el subgrupo de pacientes previamente tratados con un solo régimen de quimioterapia, el ICER fue similar al de toda la población de pacientes (£ 15,711 con descuento del precio), mientras que, en el subgrupo de pacientes previamente tratados con dos o más regímenes de quimioterapia, el ICER fue de £ 12,408 por QALY ganado para enzalutamida versus AA, y de £ 45,831 por QALY ganado para enzalutamida versus la mejor terapia de soporte. Adicionalmente, en el análisis de sensibilidad utilizando el descuento sobre el precio estimado para AA y no para enzalutamida, el valor mínimo del ICER fue de £ 66k / QALY.

A pesar de las incertidumbres sobre las estimaciones de costo-efectividad proporcionadas por la compañía, la SMC decide recomendar el uso de enzalutamida como alternativa adicional para el tratamiento de pacientes adultos con mCRPC progresivo a quimioterapia a base de docetaxel, siempre y cuando la compañía fabricante de enzalutamida ofrezca un descuento sobre el precio del medicamento acordado de manera confidencial. No se brindaron recomendaciones en el subgrupo de pacientes con comorbilidades cardiovasculares; no obstante, la SMC menciona que la exclusión de este tipo de pacientes del estudio AFFIRM limita la extrapolación de sus resultados a los pacientes escoceses con estas condiciones.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2013 – Pan-Canadian Oncology Drug Review: “*Final recommendation for Enzalutamide (Xtandi) for Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer*” (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2013)

Como parte del proceso de la revisión de medicamentos del CADTH, el Comité Canadiense de Expertos en Drogas (pERC, por sus siglas en inglés) realizó una evaluación de tecnología sanitaria sobre la eficacia, seguridad y costo-efectividad de enzalutamida en el tratamiento de pacientes adultos con mCRPC que han progresado a la quimioterapia a base de docetaxel, con el fin último de formular una recomendación sobre el financiamiento de enzalutamida en el sistema de salud canadiense.

Para fines de la evaluación, el comité consideró como relevante el análisis indirecto entre enzalutamida y AA presentado por el fabricante de enzalutamida, el cual se basó en los resultados de los estudios AFFIRM (Scher et al., 2012) y COU-AA-301 (Fizazi et al., 2012; Bono et al., 2011). A pesar de la incertidumbre presente en dicho análisis, el pERC concluyó que no existían diferencias estadísticamente significativas sobre la sobrevida global entre ambos fármacos.

Con respecto al análisis de costo-efectividad de enzalutamida en comparación con AA, el pERC señaló que, dado que ambas drogas tienen precios y beneficios similares, los dos tratamientos podrían tener costos y efectos equivalentes. De hecho, al asumir precios similares, el efecto incremental entre enzalutamida y AA fue muy pequeño (aproximadamente 0.046 AVAC) y, como resultado, el ICER fue extremadamente sensible a pequeños cambios sobre el incremento del efecto. Por lo tanto, basado en la información disponible y reconociendo las limitaciones de la comparación indirecta, el pERC consideró que la enzalutamida fue marginalmente rentable en comparación con el AA. Asimismo, el pERC concluyó que las estimaciones de costo-efectividad de enzalutamida en comparación con AA dependían en gran medida del precio de enzalutamida presentado y del precio de lista de AA y que cualquier cambio en los precios de los medicamentos podría cambiar considerablemente la relación de costo-efectividad.

Así, basados en estos resultados, el pERC concluyó recomendar el financiamiento de enzalutamida para el tratamiento de pacientes con mCRPC que han progresado en la quimioterapia basada en docetaxel, siempre y cuando se mantenga el precio de enzalutamida presentado por el fabricante. La financiación estuvo restringida a pacientes con un estado de funcionamiento ECOG ≤ 2 y sin factores de riesgo para las convulsiones. La recomendación de uso de la enzalutamida fue realizada en forma alternativa al AA, independientemente de la presencia de comorbilidades cardiovasculares.

iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Lacovelli et al., 2015 – “*The incidence and relative risk of cardiovascular toxicity in patients treated with new hormonal agents for castration-resistant prostate cancer*”
(Lacovelli et al. 2015)

El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la incidencia y el riesgo relativo (RR) de eventos adversos cardiovasculares en pacientes tratados con nuevos agentes hormonales para el mCRPC, incluyendo el AA y la enzalutamida. Los eventos cardiovasculares considerados incluyeron la hipertensión arterial y la toxicidad cardíaca. Esta última se definió como la aparición de cualquier evento cardíaco adverso como, por ejemplo, la cardiopatía isquémica, el infarto de miocardio o la insuficiencia cardíaca.

La búsqueda de la literatura se llevó a cabo hasta el 31 de diciembre del 2014 en las bases de datos de MEDLINE/PubMed y Cochrane Library. La búsqueda se limitó a artículos publicados en inglés, y ECAs de fase III o II en pacientes con mCRPC. La calidad de los estudios se evaluó utilizando la escala Jadad de 5-items, teniendo en cuenta la asignación al azar, el doble ciego y los retiros. El protocolo para esta revisión sistemática fue registrado en el registro internacional de revisiones sistemáticas PROSPERO (CRD42014008920).

Para cada estudio seleccionado, el nuevo agente hormonal \pm prednisona fue considerado como el brazo experimental y el placebo \pm prednisona como el brazo control. Se consideraron como desenlaces principales a los eventos adversos totales (grados 1-4) y los eventos adversos de grados 3-4 en términos de incidencia y RR de toxicidad cardiovascular.

Con respecto a la comparación de enzalutamida y AA en el contexto post-docetaxel, se incluyeron dos ECAs, el AFFIRM (análisis interino) (Scher et al. 2012) y el COU-AA-301 (análisis final) (Fizazi et al. 2012), ambos considerados de alta calidad metodológica (puntaje Jadad = 5).

En resumen, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la proporción de pacientes tratados con enzalutamida y AA que experimentaron eventos adversos cardíacos totales (grado 1-4) en comparación a sus controles, respectivamente. Además, si bien el uso de AA se asoció con un mayor riesgo de toxicidad cardíaca de grado 3-4, la diferencia observada en el riesgo absoluto fue muy pequeña (5.2% para AA vs 2.3% para el placebo). Por su parte, enzalutamida estuvo asociada con un mayor riesgo de hipertensión de todos los grados en comparación a su control. Los resultados se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Riesgo relativo de toxicidad cardíaca e hipertensión (eventos adversos totales y de grado 3-4) en pacientes con mCRPC progresivo a docetaxel tratados con enzalutamida y acetato de abiraterona

Eventos adversos	AFFIRM (Scher et al. 2012)			COU-AA-301 (Fizazi et al. 2012).		
	Nº eventos		RR [IC 95%]	Nº eventos		RR [IC 95%]
	Enzalutamida (N=800)	Placebo (N=399)		Acetato de abiraterona (N=791)	Placebo (N=394)	
Toxicidad cardíaca (grados 1-4)	49 (6.1%)	30 (7.5%)	0.81 [0.53, 1.26]	126 (15.9%)	46 (11.7%)	1.36 [1.00, 1.87]
Toxicidad cardíaca (grados 3-4)	7 (0.9%)	8 (2.0%)	0.44[0.16, 1.19]	41 (5.2%)	9 (2.3%)	2.27 [1.11, 4.62]
Hipertensión (grados 1-4)	51 (6.4%)	11 (2.8%)	2.31 [1.22, 4.39]	88 (11.1%)	32 (8.1%)	1.37 [0.93, 2.02]
Hipertensión (grados 3-4)	17 (2.1%)	5 (1.3%)	1.70 [0.63, 4.56]	10 (1.3%)	1 (0.3%)	4.98 [0.64, 38.77]

RR = riesgo relativo; IC = intervalo de confianza

Fuente: Datos extraídos del estudio de Iacovelli et al., 2015.

Si bien el objetivo final de esta revisión sistemática fue determinar el riesgo relativo de eventos cardiovasculares producidos por los nuevos agentes hormonales (efecto combinado de enzalutamida, AA y orteronel), tanto en el contexto pre-docetaxel y post-docetaxel, esta revisión fue incluida en la presente evaluación por proporcionar información sobre la comparación indirecta de enzalutamida versus AA en el contexto post-docetaxel. En base a los resultados previamente expuestos, Iacovelli et al., concluyeron que, en general, los nuevos agentes hormonales aumentan significativamente el riesgo de eventos cardíacos e hipertensión en pacientes con mCRPC.

Las principales limitaciones del estudio descritas por los autores incluyen el uso de comparaciones indirectas no basadas en datos individuales de pacientes, los diferentes criterios de terminología para eventos adversos utilizados en los ensayos, y la falta de control sobre posibles variables de confusión como como historial médico del paciente, edad, número de ciclos, tipo y duración de las terapias recibidas en años anteriores.

Adicionalmente, se menciona que los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, incluido infarto del miocardio dentro de los 6 meses, angina no controlada dentro de los 3 meses, insuficiencia cardíaca congestiva de clase III o IV según

la escala de la *New York Heart Association* o antecedentes de arritmias ventriculares clínicamente significativas, bradicardia o hipertensión no controlada, fueron excluidos de ambos estudios (AFFIRM y COU-AA-3101), debido a lo cual, se esperaría que en este grupo no seleccionado, la incidencia de enfermedades cardiovasculares sea mayor. Debido a ello, los autores finalizan recomendando una adecuada y cuidadosa monitorización de la aparición eventos cardiovasculares en pacientes con factores de riesgo pre-existentes tratados con los nuevos tratamientos hormonales, incluyendo la enzalutamida y el AA.

iv. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Procopio et al., 2015 – “Safety of Abiraterone Acetate in Castration-resistant Prostate Cancer Patients with Concomitant Cardiovascular Risk Factors” (Procopio et al. 2015)

El objetivo de este estudio fue evaluar el perfil de seguridad del AA en hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) previamente tratados con docetaxel y con comorbilidades cardiovasculares. Para ello, se realizó un análisis retrospectivo de pacientes mCRPC con comorbilidades cardiovasculares controladas (i.e., ausencia de hipertensión no controlada u otros desórdenes cardíacos o metabólicos desequilibrados), que recibieron AA en el *Istituto Nazionale Tumori* (Instituto Nacional del Tumor, Milán, Italia) o factores de riesgo cardiovasculares, entre abril de 2011 y julio de 2012. El estudio fue financiado por la compañía desarrolladora del fármaco, Janssen Research & Development.

Se identificaron un total de 51 pacientes recibiendo AA con al menos una comorbilidad cardiovascular concomitante (hipertensión [definida como una elevación repetida en la presión arterial (PA) que excede 140 sobre 90 mmHg], isquemia cardíaca, trastorno del ritmo, trastorno valvular, accidente cerebrovascular, trombosis y enfermedad vascular periférica) y/o factor de riesgo (diabetes, colesterol alto, tabaquismo, obesidad). Las comorbilidades cardiovasculares y los factores de riesgo se definieron de acuerdo con las indicaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés).

Todos los pacientes tenían mCRPC confirmado histológicamente y habían recibido al menos un régimen a base de docetaxel. Además, los pacientes tenían una expectativa de vida de al menos 3 meses (según la evaluación objetiva y la experiencia clínica) y un estado de desempeño del grupo de *Eastern Cooperative Oncology* (ECOG) menor o igual a 2. Los criterios de exclusión fueron la presencia de metástasis cerebrales o enfermedades concomitantes, o afecciones médicas tales como enfermedades respiratorias o cardiovasculares graves, angina inestable, hipertensión no controlada (definida como una

presión sistólica de ≥ 160 mmHg y/o diastólica de 90 mmHg), diabetes mellitus inestable, infecciones bacterianas o fúngicas graves y trastornos autoinmunes potencialmente mortales.

La ocurrencia de eventos cardíacos (EC) se definió como la aparición de una EC sintomático (hipertensión grado ≥ 2 , insuficiencia cardíaca crónica, infarto de miocardio, angina, arritmias, fibrilación auricular), tal como se define en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos 4.0.

Los pacientes recibieron AA a una dosis de 1000 mg una vez al día en forma continua y prednisona a una dosis de 5 mg dos veces al día hasta progresión de la enfermedad, deterioro sintomático o inicio de toxicidad inaceptable que requiera la interrupción del fármaco. En el caso de toxicidades grado 3-4 debido al tratamiento, la dosis de AA era reducida a 500 mg una vez al día o el tratamiento era suspendido temporalmente. De requerirse una reducción de dosis adicional, o si no se lograba la recuperación de los grados 0-1 después de una interrupción de 2 semanas, el tratamiento era suspendido de forma permanente.

La eficacia se evaluó cada 2 meses mediante 2 mediciones consecutivos de PSA (respuesta bioquímica) tomadas con un intervalo de un mes: la respuesta parcial (RP) se definió como una reducción de PSA de al menos un 50 % desde la línea de base, mientras que la respuesta completa (RC) se definió como una normalización de PSA. La progresión de la enfermedad se definió como un aumento de PSA de al menos 50% desde la línea de base, o la aparición de nuevos sitios de enfermedad o aumento de los preexistentes. La respuesta objetiva se evaluó cada 3 meses después del inicio del tratamiento según los criterios RECIST versión 1.1.

Resultados

La mediana de edad de los pacientes fue de 71 años (rango, 51 a 85 años), el nivel inicial de PSA fue de 154 ng/ml (rango, 6.4 a 2634 ng/ml) y el sitio más común de la enfermedad fue el hueso (74 %). La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión controlada (41 %) seguida de isquemia cardíaca (14 %) y arritmias (6 %). La dislipidemia e hiperglucemia estuvieron presentes en el 18 % y el 30 % de los pacientes, respectivamente.

Todos los factores de riesgo cardiovasculares y las comorbilidades se controlaron mediante el uso de tratamiento médico adecuado (por ejemplo, agentes antihipertensivos como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II, bloqueadores beta, bloqueadores de los canales de calcio o diuréticos;

estatinas; metformina o insulina). En general, la gran mayoría de los pacientes (n = 42; 82,3 %) tenía un riesgo ≤ 4 % de desarrollar enfermedades cardiovasculares fatales, de acuerdo con las tablas de riesgo de puntajes de la ESC.

Eventos adversos

Los eventos adversos más comunes fueron la retención de líquidos (18 % grado 1-2), la astenia (15 % grado 1-2 y 3 % grado 3-4) y la hipertensión (16 % grado 1-2). No se observaron eventos cardiacos durante el tratamiento con AA ni variaciones en la FEVI durante el período de seguimiento. Después de una mediana de seguimiento de 12 meses, 5 pacientes (9.8 %) requirieron una reducción de la dosis del tratamiento. Ningún paciente suspendió el uso de AA de forma permanente debido a eventos adversos.

Al final del período de seguimiento (31 de diciembre de 2012), 25 pacientes (49 %) seguían en tratamiento con AA, mientras que los 26 pacientes restantes (51 %) lo habían interrumpido de forma permanentemente debido a la progresión de la enfermedad. En la tabla 4 se presentan todos los eventos adversos registrados en el estudio.

Tabla 4. Eventos adversos asociados a acetato de abiraterona

Eventos adversos	Pacientes, n (%)	
	Grado 1-2	Grado 3-4
Retención de líquidos	9 (18)	0 (0)
Hipertensión	8 (16)	0 (0)
Astenia	8 (15)	2 (3)
Dolor abdominal	2 (4)	0 (0)
Prurito y rash cutáneo	1 (2)	2 (3)
Nausea	1 (2)	1 (2)
Anemia	1 (2)	0 (0)
Diarrea	1 (2)	0 (0)

Fuente: Tabla extraída del estudio de Procopio et al., 2015.

Sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta bioquímica

La mediana de SLP fue de 5.1 meses (intervalo de confianza del 95 %, 0.5 a 12 meses). La evaluación de PSA mostró RC en 5 (9 %) pacientes, RP en 19 (37.4 %) pacientes, enfermedad estable (EE) en 9 (17 %) pacientes, y enfermedad progresiva (EP) en los 18 casos restantes (35 %). Además, de los 25 pacientes (49 %) evaluables para la respuesta objetiva, 5 pacientes presentaron RP (20 %), 10 EE (40 %) y 10 EP (40 %).

Las principales limitaciones metodológicas del estudio incluyen la naturaleza retrospectiva del estudio, el pequeño tamaño de muestra, el tiempo de seguimiento relativamente corto y la falta de un grupo control. Así, basado en los resultados previamente expuestos, los autores concluyeron que AA parece ser un tratamiento seguro y bien tolerado en pacientes con mCRPC y comorbilidades cardiovasculares concomitantes.

Por otro lado, en el 2016 se publicó en forma adicional un artículo realizado por Verzoni et al., (también financiado por la compañía fabricante del fármaco) donde se reportan los resultados obtenidos con una mediana de seguimiento de 24 meses (Verzoni et al., 2016). Los resultados fueron similares a los obtenidos en el estudio de Procopio et al., con una mediana de seguimiento de 12 meses.

En esta extensión del estudio no se reportaron muertes cardiovasculares ni EC sintomáticos emergentes y no se observaron cambios clínicamente significativos en los parámetros ecocardiográficos (incluida la FEVI). En particular, no se observó una tendencia aparente hacia un aumento de la toxicidad con la prolongación del período de exposición al fármaco. Como era de esperar por el efecto conocido del AA sobre el exceso de mineralocorticoides, la retención de líquidos y la hipertensión fueron los eventos adversos reportados con mayor frecuencia (16-18 %). La mayoría de los EAs fueron leves (grado 1-2) y solo en algunos pacientes hubo astenia, erupción cutánea y náuseas de grado 3-4 (2-3 %). Además, ningún paciente requirió un retiro permanente del tratamiento debido a EAs. Al final del período de seguimiento (julio de 2015), 3 (6 %) pacientes seguían recibiendo AA. Adicionalmente, se reportó una mediana de sobrevida global de 19 meses.

Por otro lado, los autores mencionaron que, así como sucede en la práctica clínica diaria, en el estudio no se realizaron exámenes cardíacos en ausencia de síntomas, lo que pudo haber introducido un sesgo en los resultados del estudio hacia una menor tasa de eventos cardíacos en comparación con los resultados del ensayo clínico COU-AA-301.

De este modo, Verzoni et al., concluyeron que el tratamiento a largo plazo con AA fue bien tolerado en pacientes mCRPC y comorbilidades cardiovasculares controladas o factores de riesgo que habían recibido previamente quimioterapia basada en docetaxel. Asimismo, los autores sugirieron que siempre y cuando las enfermedades cardíacas se estabilicen adecuadamente con terapias apropiadas antes de comenzar el tratamiento con AA y se controlen adecuadamente a partir de ese momento, los pacientes con mCRPC no deberían ser excluidos del tratamiento con AA de acuerdo a la presencia de trastornos cardiovasculares comórbidos.

V. DISCUSIÓN

El cáncer de próstata resistente a la castración es una forma avanzada de cáncer de próstata que se caracteriza por la progresión de la enfermedad después de la castración quirúrgica u hormonal (American Cancer Society 2017). Se estima que alrededor del 10 al 20 % de los pacientes diagnosticados con cáncer de próstata desarrollan enfermedad resistente a la castración, de los cuales el 84 % presenta enfermedad metastásica al momento del diagnóstico (Kirby, Hirst, and Crawford 2011).

A pesar de que una gran proporción de pacientes con mCRPC también presentan comorbilidades cardiovasculares, aproximadamente un 32 % (Gandaglia et al. 2015), y que las comorbilidades cardiovasculares son la causa más común de muerte no relacionada con el cáncer de próstata (Groome et al., 2011), a menudo estos pacientes son excluidos de los ensayos clínicos que evalúan nuevos agentes anticancerosos sistémicos. En consecuencia, existe información muy limitada con respecto a la seguridad de estos fármacos en esta población en particular, lo cual limita la posibilidad de transferir los resultados de los ensayos dentro de la práctica clínica.

En la actualidad, EsSalud cuenta con acetato de abiraterona como alternativa terapéutica fuera del petitorio en pacientes con mCRPC progresivo a quimioterapia a base de docetaxel, la cual ha probado beneficios en la supervivencia global y calidad de vida comparado con el placebo, según lo evidenciado en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 036-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI 2016). Sin embargo, la enzalutamida es una opción terapéutica que podría ofrecer un beneficio adicional respecto a acetato de abiraterona sobre la seguridad cardiovascular en pacientes con comorbilidades cardiovasculares concomitantes.

En este sentido, el objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la eficacia y seguridad de enzalutamida, con respecto al AA, en pacientes adultos con mCRPC progresivo a quimioterapia a base de docetaxel y comorbilidades cardiovasculares.

Debido a que no se encontraron estudios que respondieran directamente a la pregunta PICO formulada en la presente evaluación, se optó por ampliar la búsqueda de literatura a revisiones sistemáticas de ECAs o ECAs que evalúen la incidencia y/o el riesgo relativo de eventos adversos cardiovasculares de enzalutamida y AA, en comparación al placebo, en pacientes adultos con mCRPC progresivo a quimioterapia a base de docetaxel (población no selecta), y estudios observacionales que evalúen la seguridad de enzalutamida o AA en la población de interés, esto es, pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, progresivo a quimioterapia a base de docetaxel y con

comorbilidades cardiovasculares concomitantes y/o factores de riesgo cardiovasculares (población selecta).

De este modo, se identificaron dos guías para el manejo del cáncer de próstata (National Comprehensive Cancer Network 2017; Mottet et al., 2016); tres evaluaciones de tecnologías sanitarias (National Institute for Health and Care Excellence 2014; Scottish Medicines Consortium 2013; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2013); una revisión sistemática (Iacovelli et al., 2015); y un estudio observacional publicado en dos artículos (Procopio et al., 2015; Verzoni et al., 2016).

Todas las recomendaciones y/o resultados presentados en las guías de práctica clínica, las evaluaciones de tecnologías sanitarias y la revisión sistemática incluidas en el presente dictamen se basaron en los hallazgos de los estudios AFFIRM (Scher et al., 2012) y COU-AA-301 (Fizazi et al., 2012; Bono et al., 2011) que evaluaron el uso de enzalutamida y AA, en comparación al placebo, respectivamente, en pacientes con mCRPC previamente tratados con docetaxel. La evidencia indirecta proveniente de estos ensayos sugiere que no existen diferencias estadísticamente significativas con respecto a los perfiles de seguridad de enzalutamida y AA.

Es importante precisar que ambos estudios, AFFIRM y COU-AA-301, excluyeron a los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, hecho que puede limitar la extrapolación de los resultados a esta población en particular. De ahí que las etiquetas de enzalutamida y AA aprobadas la EMA contienen una advertencia de uso en pacientes con mCRPC y comorbilidades cardiovasculares concomitantes. En particular, la EMA hace las siguientes recomendaciones y/o sugerencias sobre el monitoreo en nuestra población de interés:

Para enzalutamida: *“En los ensayos de fase III se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la New York Heart Association (NYHA), excepto si la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) \geq 45 %, bradicardia o hipertensión no controlada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe Xtandi a estos pacientes”* (European Medicines Agency 2017a).

Para acetato de abiraterona: *“Antes de tratar a pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (p.ej., historial de insuficiencia cardíaca, hipertensión no controlada, o episodios cardíacos tales como cardiopatía isquémica), se debe considerar la obtención de una evaluación de la función cardíaca (p.ej., electrocardiograma). Antes del tratamiento con ZYTIGA, se debe tratar la insuficiencia cardíaca y optimizar la función*

cardiaca. Se debe corregir y controlar la hipertensión, la hipopotasemia y la retención de líquidos. Durante el tratamiento, se debe monitorizar la presión arterial, la potasemia, la retención de líquidos (aumento de peso, edema periférico) y otros signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva cada dos semanas durante 3 meses, posteriormente una vez al mes y se deben corregir las anomalías. Se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes que experimentan hipopotasemia asociada al tratamiento con ZYTIGA. Se debe evaluar la función cardiaca como está clínicamente indicado, establecer su manejo adecuado y considerar suspender este tratamiento si hay un descenso clínicamente significativo en la función cardiaca” (European Medicines Agency 2017).

De los resultados se tuvo que ninguna guía de práctica clínica formuló una recomendación específica sobre el tratamiento de elección en pacientes con mCRPC progresivo a docetaxel y comorbilidades cardiovasculares concomitantes; no obstante, en la población general de pacientes con mCRPC progresivo a docetaxel, ambas guías recomendaron fuertemente el uso de enzalutamida y AA.

Con respecto a las evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) analizadas por las agencias de ETS de Inglaterra (NICE), Escocia (SMC) y Canadá (CADTH), todas recomendaron el financiamiento de enzalutamida como alternativa adicional para el tratamiento del mCRPC en pacientes adultos previamente tratados con docetaxel, condicionado a un descuento confidencial sobre el precio del medicamento, ya que, al precio actual, enzalutamida no resulta ser costo-efectivo en ninguno de los contextos internacionales. Dicho en otras palabras, su financiamiento, sin considerar el descuento pactado entre las agencias evaluadoras y la empresa fabricante (Astellas Pharma), significaría una inversión de fondos no justificable dentro del marco de los sistemas de salud de Inglaterra, Escocia y Canadá, respectivamente. La recomendación de uso de enzalutamida fue realizada en forma alternativa al AA para el tratamiento de pacientes con mCRPC en el contexto post-docetaxel, independientemente de la presencia de comorbilidades cardiovasculares, ya que, a juicio de las agencias evaluadoras, enzalutamida y AA presentan perfiles de seguridad similares.

La revisión sistemática de Iacovelli tuvo como objetivo evaluar la incidencia y riesgo relativo (RR) de eventos adversos cardiovasculares en pacientes tratados con nuevos agentes hormonales para el mCRPC, incluyendo el AA y la enzalutamida. La comparación de ambos fármacos en el contexto post-docetaxel estuvo basada en los resultados interinos del estudio AFFIRM (Scher et al., 2012) y los resultados finales del COU-AA-301 (Fizazi et al. 2012), ambos considerados de alta calidad metodológica. En resumen, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la proporción de pacientes tratados con enzalutamida y AA que experimentaron eventos adversos cardiacos totales

(grado 1-4) en comparación a sus controles, respectivamente. Además, si bien el uso de AA se asoció con un mayor riesgo de toxicidad cardíaca de grado 3-4, la diferencia observada en el riesgo absoluto fue muy pequeña (5.2 % para AA vs 2.3 % para el placebo). Por su parte, enzalutamida estuvo asociada con un mayor riesgo de hipertensión de todos los grados en comparación a su control (6.4 % vs 2.8 %). Con ello, los autores concluyeron que, en general, tanto enzalutamida como AA aumentan significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con mCRPC.

Aquí es importante precisar que Iacovelli et al., evaluaron la seguridad de la enzalutamida con una mediana de seguimiento más corta que para AA (14.4 meses en comparación a 20.1 meses) y, por lo tanto, con una mayor probabilidad de observar una menor tasa de eventos adversos. Además, a pesar de la mayor incidencia de eventos adversos cardíacos de grado 3-4 reportados con AA, no se reportaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de muertes debido a eventos cardíacos (1 % vs 1 %, AA vs placebo, respectivamente). Asimismo, es importante reiterar que la mayoría de eventos cardíacos reportados fueron de grado 1-2, y que estos fueron generalmente manejables y reversibles.

Por otro lado, si bien la retención de líquidos y la hipopotasemia podrían descompensar a un paciente con antecedentes de eventos cardiovasculares, estos no fueron considerados dentro de los desenlaces a evaluar en la revisión sistemática. Además, si bien ambos desenlaces mostraron tener una estrecha relación con el uso del AA, como consecuencia del aumento de las concentraciones de mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17, esto no se tradujo en una diferencia clínicamente relevante, respecto al placebo, en la tasa de eventos adversos cardiovasculares totales en los pacientes incluidos en el COU-AA-301.

Por último, se debe tener en cuenta que si bien la comparación indirecta de enzalutamida y AA basado en los estudios AFFIRM y COU-AA-301 es la mejor aproximación para comparar los perfiles de seguridad de ambos fármacos, esta no permite emitir conclusiones definitivas dado las diferencias en las características basales de los pacientes incluidos en ambos estudios. Además, es importante precisar que ambos estudios excluyeron a los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, hecho que puede limitar la extrapolación de los resultados a esta población en particular. Debido a ello, Iacovelli et al., finalizan recomendando una adecuada monitorización de la aparición eventos cardiovasculares en pacientes con factores de riesgo pre-existentes tratados con enzalutamida y AA.

El único estudio disponible en la literatura científica realizado en la población de interés para el presente dictamen fue el estudio retrospectivo de Procopio et al., (Procopio et al., 2015)

y su respectiva extensión (Verzoni et al., 2016), cuyo objetivo fue evaluar el perfil de seguridad del AA en hombres adultos con mCRPC, previamente tratados con docetaxel, y con factores de riesgo preexistentes de trastornos cardíacos, incluyendo la hipertensión (en el 41 % de los pacientes), la isquemia cardíaca (en 14 %), y la arritmia (en 6 %). Así, con una mediana de seguimiento de 12 y 24 meses, no se informaron eventos cardíacos adversos ni variaciones en la FEVI durante el tratamiento. Además, no se observó una tendencia aparente hacia un aumento de la toxicidad con la prolongación del período de exposición al fármaco. Como era de esperarse, por el efecto conocido del AA sobre el exceso de mineralocorticoides, la retención de líquidos y la hipertensión fueron los eventos adversos reportados con mayor frecuencia (16-18 %), los cuales en su mayoría fueron leves (grado 1-2). Asimismo, ningún paciente requirió un retiro permanente de medicamentos debido a eventos adversos. Así, basado en los resultados, los autores concluyeron que AA parece ser seguro y bien tolerado en pacientes con mCRPC y comorbilidades cardiovasculares. Asimismo, los autores sugirieron que siempre y cuando las enfermedades cardíacas se estabilicen adecuadamente con terapias apropiadas antes de comenzar el tratamiento con AA y se controlen adecuadamente a partir de ese momento, los pacientes con mCRPC no deberían excluirse del tratamiento con AA en función de la presencia de trastornos cardiovasculares comórbidos. Estos resultados deben ser tomados con precaución dado la naturaleza retrospectiva del estudio, el pequeño tamaño de muestra (51 pacientes) y la falta de un grupo control.

Otros estudios retrospectivos en pacientes con mCRPC progresivo a quimioterapia a base de docetaxel, excluidos del presente dictamen, también documentaron perfiles de seguridad cardiovascular favorables con AA. En el estudio retrospectivo de Maines et al., realizado en 47 pacientes ancianos (edad ≥ 80 años) tratados con AA, la mayoría de los cuales tenía comorbilidades cardiovasculares (hipertensión en 51 %, arritmia en 14 %, infarto de miocardio en 10 %, isquemia cardíaca en 8 % y enfermedad vascular periférica en 4 %), no se reportaron toxicidades cardiovasculares ni hipertensión de grado 3-4 durante un período de seguimiento medio de 12 meses, observándose que los resultados fueron similares a lo de los de pacientes menores de 80 años (Maines et al. 2015). Adicionalmente, en un programa belga de uso compasivo, los registros de 368 pacientes mostraron una mayor tasa de hipertensión de grado ≥ 3 (3.5 %) y una menor tasa de eventos cardíacos de grado ≥ 3 (0.8%) en comparación con los datos del estudio COU-AA-301 (1.3 % y 5.2 %, respectivamente) (van Praet et al. 2016). La mayor tasa de eventos cardíacos de grado 3 o 4 reportada en el estudio COU-AA-301 respecto a los resultados reportados en los estudios retrospectivos, puede deberse en gran parte al monitoreo intensivo que adoptó el ensayo clínico COU-AA-301.

Así, basado en una búsqueda de literatura hasta noviembre del 2017, en la presente evaluación de tecnología sanitaria no se identificaron estudios que hayan comparado la seguridad cardiovascular de enzalutamida versus AA con mCRPC progresivo a quimioterapia a base de docetaxel y comorbilidades cardiovasculares. La evidencia indirecta proveniente de los ensayos clínicos aleatorizados AFFIRM y COU-AA-301 sugiere que no existen diferencias estadísticamente significativas con respecto a los perfiles de seguridad de enzalutamida y AA. Las guías de práctica clínica y las evaluaciones de tecnologías sanitarias incluidas en el presente dictamen recomiendan el uso de enzalutamida y AA en pacientes con mCRPC progresivo a docetaxel, independientemente de la presencia de comorbilidades cardiovasculares. Finalmente, la evidencia proveniente de estudios retrospectivos sugiere que el AA parece ser seguro y bien tolerado en pacientes con mCRPC y comorbilidades cardiovasculares concomitantes.

Así, dado que la evidencia científica disponible a la actualidad es clara al mostrar que la enzalutamida y el acetato de abiraterona tienen perfiles de seguridad similares, sin diferencias demostradas en cuanto a eventos adversos cardiovasculares totales, se concluye que la enzalutamida no ofrece un beneficio neto mayor que el AA en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, progresivo a quimioterapia a base de docetaxel y comorbilidades cardiovasculares concomitantes.

VI. CONCLUSIONES

- Basado en una búsqueda de literatura hasta noviembre del 2017, en la presente evaluación de tecnología sanitaria no se identificaron estudios que hayan comparado la seguridad cardiovascular de enzalutamida versus AA con mCRPC progresivo a quimioterapia a base de docetaxel y comorbilidades cardiovasculares.
- La evidencia indirecta proveniente de los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) de fase III, AFFIRM (enzalutamida versus placebo) y COU-AA-301 (AA/prednisona vs placebo/prednisona), sugiere que no existen diferencias estadísticamente significativas con respecto a los perfiles de seguridad de enzalutamida y AA.
- Es importante precisar que ambos estudios, AFFIRM y COU-AA-301, excluyeron a los pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, hecho que puede limitar la extrapolación de los resultados a esta población en particular. De ahí que las etiquetas de enzalutamida y AA aprobadas la EMA contienen una advertencia de uso en pacientes con mCRPC y comorbilidades cardiovasculares concomitantes.
- Ninguna guía de práctica clínica incluida en el presente dictamen formuló una recomendación específica sobre el tratamiento de elección en pacientes con mCRPC progresivo a docetaxel y comorbilidades cardiovasculares concomitantes; no obstante, en la población general de pacientes con mCRPC progresivo a docetaxel, ambas guías recomendaron fuertemente el uso de enzalutamida y AA.
- Las evaluaciones de tecnologías sanitarias recomiendan el uso de enzalutamida en forma alternativa al AA para el tratamiento de pacientes con mCRPC en el contexto post-docetaxel, independientemente de la presencia de comorbilidades cardiovasculares, ya que, a juicio de las agencias evaluadoras, enzalutamida y AA presentan perfiles de seguridad similares.
- En una revisión sistemática de ECAs que buscó evaluar la incidencia y riesgo de eventos adversos cardiovasculares en pacientes tratados con nuevos agentes hormonales para el mCRPC, incluyendo el AA y la enzalutamida, se concluyó que, en general, tanto la enzalutamida como el AA aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con mCRPC.

- La evidencia proveniente de estudios retrospectivos sugiere que el AA parece ser seguro y bien tolerado en pacientes con mCRPC y comorbilidades cardiovasculares concomitantes.

- Dado que la evidencia científica disponible a la actualidad es clara al mostrar que la enzalutamida y el AA tienen perfiles de seguridad similares, sin diferencias demostradas en cuanto a eventos adversos cardiovasculares totales, se concluye que la enzalutamida no ofrece un beneficio neto mayor que el AA en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, progresivo a quimioterapia a base de docetaxel y comorbilidades cardiovasculares concomitantes.

- En consecuencia, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, en vista de la disponibilidad del AA, no aprueba el uso de enzalutamida en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, progresivo a quimioterapia a base de docetaxel y comorbilidades cardiovasculares.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda una adecuada y cuidadosa monitorización de la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con factores de riesgo pre-existentes tratados con AA, según lo indicado en la etiqueta de la EMA (European Medicines Agency 2017).

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Cancer Society. 2017. “Cáncer de Próstata.” Accessed November 4. <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata.html>.

Bono, Johann S. de, Christopher J. Logothetis, Arturo Molina, Karim Fizazi, Scott North, Luis Chu, Kim N. Chi, et al. 2011. “Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer.” *The New England Journal of Medicine* 364: 1995–2005. doi:10.1056/NEJMoa1614292.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2013. “Final Recommendation for Enzalutamide (Xtandi) Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer.” <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-revlimid-mm-fn-rec.pdf>.

Chopra, Akhil, Mina Georgieva, Gilberto Lopes, Chong Ming Yeo, and Benjamin Haaland. 2017. “Abiraterone or Enzalutamide in Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer: An Indirect Comparison.” *Prostate*, 1–8. doi:10.1002/pros.23309.

DIGEMID - MINSA. 2017a. “Observatorio de Productos Farmacéuticos.” *DIGEMID Website*. Accessed November 6. <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>.

DIGEMID - MINSA. 2017b. “Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos.” *DIGEMID Website*. Accessed November 6. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>.

EsSalud. 2017. “Boletín Epidemiológico de Enfermedades No Transmisibles. Bol. 01 - OIIS 2017.” *Bolentín de La Oficina de Inteligencia E Información Sanitaria N° 1*.

European Medicines Agency. 2017. “Find Medicines.” Accessed November 6. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp.

European Medicines Agency. 2017a. “Ficha Técnica O Resumen de Las Características Del Producto Xtandi 40mg.” *Agencia Europea de Medicamentos*. doi:10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3.

European Medicines Agency. 2017b. “Ficha Técnica O Resumen de Las Características Del Producto Zytiga.” *Agencia Europea de Medicamentos*. doi:10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3.

Fizazi, Karim, Howard I. Scher, Arturo Molina, Christopher J. Logothetis, Kim N. Chi, Robert J. Jones, John N. Staffurth, et al. 2012. “Abiraterone Acetate for Treatment of

Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Final Overall Survival Analysis of the COU-AA-301 Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study.” *The Lancet Oncology* 13: 983–92. doi:10.1016/S1470-2045(12)70379-0.

Gandaglia, Giorgio, Maxine Sun, Ioana Popa, Jonas Schiffmann, Vincent Trudeau, Shahrokh F Shariat, Quoc-dien Trinh, et al. 2015. “Cardiovascular Mortality in Patients With Metastatic Prostate Cancer Exposed to Androgen Deprivation Therapy: A Population-Based Study.” *Clinical Genitourinary Cancer* 13 (3). Elsevier Inc: e123–30. doi:10.1016/j.clgc.2014.12.003.

Groome, Patti A., Susan L. Rohland, Robert Siemens, Michael D. Brundage, Jeremy Heaton, and William J. Mackillop. 2011. “Assessing the Impact of Comorbid Illnesses on Death within 10 Years in Prostate Cancer Treatment Candidates.” *Cancer* 117: 3943–52. doi:10.1002/cncr.25976.

Iacovelli, Roberto, Elena Verri, Maria Cossu Rocca, Gaetano Aurilio, Daniela Cullurà, Ottavio De Cobelli, and Franco Nolè. 2015. “The Incidence and Relative Risk of Cardiovascular Toxicity in Patients Treated with New Hormonal Agents for Castration-Resistant Prostate Cancer.” *European Journal of Cancer*. doi:10.1016/j.ejca.2015.06.106.

IETSI. 2016. “Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 036-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Eficacia Y Seguridad de Acetato de Abiraterona En Pacientes Con Diagnóstico de Cáncer de Próstata Resistente a Castración Que Han Progresado a Quimioterapia a Base.”

Institute for Health Metrics and Evaluation. 2017. “Global Burden of Disease. Data Visualizations.” *University of Washington*. <http://www.healthdata.org/results/data-visualizations>.

Kang, Minyong, Chang Wook Jeong, Cheol Kwak, Ja Hyeon Ku, and Hyeon Hoe Kim. 2017. “Comparing the Clinical Efficacy of Abiraterone Acetate, Enzalutamide, and Orteronel in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer by Performing a Network Meta-Analysis of Eight Randomized Controlled Trials.” *Oncotarget* 8 (35): 59690–97. doi:10.18632/oncotarget.17741.

Kirby, M., C. Hirst, and E. D. Crawford. 2011. “Characterising the Castration-Resistant Prostate Cancer Population: A Systematic Review.” *International Journal of Clinical Practice* 65 (11): 1180–92. doi:10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x.

Maines, Francesca, Orazio Caffo, Ugo De Giorgi, Lucia Fratino, Giovanni Lo Re, Vittorina Zagonel, Alessandro D’Angelo, et al. 2015. “Safety and Clinical Outcomes of Abiraterone

Acetate after Docetaxel in Octogenarians with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of the Italian Compassionate Use Named Patient Programme.” *Clinical Genitourinary Cancer*. Elsevier Inc., 1–8. doi:10.1016/j.clgc.2015.07.019.

Moreira, Raphael B, Marcio Debiasi, Edoardo Francini, Pier V Nuzzo, Toni K Choueiri, and Fabio A Schutz. 2017. “Differential Side Effects Profile in Patients with mCRPC Treated with Abiraterone or Enzalutamide : A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.” *Oncotarget* 8 (48): 84572–78.

Mottet, N, J Bellmunt, M Bolla, E Briers, MG Cumberbatch, M De Santis, N Fossati, et al. 2016. “EAU - ESTRO - SIOG Guidelines on Prostate Cancer.” doi:10.1016/j.eururo.2007.09.002.

National Comprehensive Cancer Network. 2017. “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Prostate Cancer. Version 2.2017 - February 21, 2017.” doi:10.1016/j.mpsur.2016.07.007.

National Institute for Health and Care Excellence. 2014. “Enzalutamide for Metastatic Hormone-Relapsed Prostate Cancer Previously Treated with a Docetaxel-Containing Regimen. Technology Appraisal Guidance ta316.”

Procopio, Giuseppe, Paolo Grassi, Isabella Testa, Elena Verzoni, Valter Torri, Roberto Salvioni, Riccardo Valdagni, and Filippo de Braud. 2015. “Safety of Abiraterone Acetate in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients With Concomitant Cardiovascular Risk Factors.” *American Journal of Clinical Oncology* 38 (5): 479–82. doi:10.1097/COC.0b013e3182a790ce.

Scher, Howard I., Karim Fizazi, Fred Saad, Mary-Ellen Taplin, Cora N. Sternberg, Kurt Miller, Ronald de Wit, et al. 2012. “Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy.” *New England Journal of Medicine* 367 (13): 1187–97. doi:10.1056/NEJMoa1207506.

Scottish Medicines Consortium. 2013. “Enzalutamide 40mg (Xtandi®) Astellas Pharma. SMC No. (911/13).” Glasgow.

Sistema SAP - EsSalud. 2017. “Sistema Informático SAP - EsSalud.”

Summers, Nicholas, Jacqueline Vanderpuye-Orgle, Marcia Reinhart, Meghan Gallagher, and Oliver Sartor. 2017. “Efficacy and Safety of Post-Docetaxel Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature.” *Current Medical Research and Opinion*. Taylor & Francis. doi:10.1080/03007995.2017.1341869.

U.S. Food and Drug Administration. 2017. "FDA Approved Drug Products." Accessed November 6. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

U.S. Food and Drug Administration. 2016. "ZYTIGA (Abiraterone Acetate)."

Van Praet, C, S Rottey, F Van Hende, G Pelgrims, W Demey, F van Aelst, W Wynendaele, et al. 2016. "Abiraterone Acetate Post-Docetaxel for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the Belgian Compassionate Use Program." *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 34. Elsevier: 254.e7-254.e13. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.12.017>.

Verzoni, E., P. Grassi, R. Ratta, M. Niger, F. De Braud, R. Valdagni, and G. Procopio. 2016. "Safety of Long-Term Exposure to Abiraterone Acetate in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer and Concomitant Cardiovascular Risk Factors." *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 8 (5): 323–30. doi:[10.1177/1758834016656493](https://doi.org/10.1177/1758834016656493).

Zhang, Wei, Teng-Yun Wu, Qi Chen, Xiao-Lei Shi, Guang-An Xiao, Lin Zhao, Chuan-Liang Xu, Tie Zhou, and Ying-Hao Sun. 2017. "Indirect Comparison between Abiraterone Acetate and Enzalutamide for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review." *Asian Journal of Andrology* 19: 196–202. doi:[10.4103/1008-682X.178483](https://doi.org/10.4103/1008-682X.178483).