

ENZALUTAMIDA

en Cáncer de próstata metastásico en progresión tras docetaxel

(Informe para la Guía farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía)
Fecha 04/10/13

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Enzalutamida

Indicación clínica solicitada: Cáncer de próstata metastásico resistente a castración en progresión a quimioterapia basada en docetaxel.(1)

Autores / Revisores: Miguel Ángel Blanco Castaño, Nuria Muñoz Muñoz, Emilio Alegre del Rey.

Tipo de informe: Original

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Ninguno. Ver declaración en anexo.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

Este informe ha sido revisado finalmente por el Comité de Actualización de la GFTHA.

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Enzalutamida

Nombre comercial: Xtandi ®

Laboratorio: Astellas Pharma

Grupo terapéutico. Denominación: Tratamiento endocrino, antagonistas de hormonas y agentes relacionados Código ATC: L02BB

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación:

Información de registro: Procedimiento centralizado

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA (*)
Capsulas 40mg *	112		3.176,58 €

* Enzalutamida en España aún no tiene autorizada su comercialización. Se ha tomado el precio de comercialización en Reino Unido.

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud	
Definición	Se entiende por cáncer de próstata resistente a castración cuando existe(2): <ul style="list-style-type: none"> • Progresión clínica y/o a nivel de PSA después de castración mediante orquiectomía o tratamiento con agonistas de LHRH. • Niveles actuales de testosterona sérica compatibles con castración (< 50 ng/dL o <1,7 nmol/l). • Progresión a pesar de la retirada de antiandrógenos al menos durante 4 – 6 semanas, u otra manipulación hormonal secundaria.
Principales manifestaciones clínicas	No hay sintomatología específica del cáncer de próstata, La urgencia miccional, el aumento de la frecuencia de las micciones, la nicturia y la disfunción eréctil son síntomas que también aparecen en otras patologías como la hiperplasia benigna de próstata(3).
Incidencia y prevalencia	La mortalidad estimada en 2011 por cáncer de próstata metastásico en España fue de 6034 personas.
Evolución / Pronóstico	La supervivencia de los pacientes en estas condiciones es de unos 24-48 meses después de aparecer resistencia a la castración ya sea enfermedad metastásica o no.
Grados de gravedad / Estadaje	Estadio IV: cualquier T-cualquier N- M>0 (metastásico)
Carga de la enfermedad	Se ha comentado anteriormente la mortalidad en nuestro entorno. No disponemos de información adicional sobre años de vida perdidos y años de vida vividos con incapacidad.

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Hormonoterapia de primera línea con supresión androgénica con agonistas de la LHRH u orquiectomía o Bloqueo androgénico completo (LHRH + antiandrogénicos, por ejemplo bicalutamida). Si falla la supresión se añadirá un antiandrógeno. Si lo que pierde eficacia es el bloqueo androgénico completo, se retirará el antiandrógeno.

En pacientes con enfermedad avanzada, más del 80% responden a una maniobra de privación androgénica (DA). Este tratamiento es eficaz durante 6-36 meses, al cabo de los cuales la enfermedad progresa hacia una situación conocida como carcinoma de próstata resistente a castración (CPRC).

Hasta hace 10 años, el tratamiento de los pacientes con CPRC metastásicos era simplemente paliativo, pero desde la aparición del esquema docetaxel – prednisona, otros muchos tratamientos, algunos con indicación ya aprobada y otros pendientes de financiación, también han conseguido demostrar incremento en la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG).

En los pacientes refractarios a docetaxel y en aquellos en los que docetaxel ha tenido que retirarse por intolerancia existen nuevas opciones, a las que se añade enzalutamida:

Abiraterona:

- **De Bono JS et al(7)**. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2011; 364:1995-2005. Es el ensayo pivotal. Compara abiraterona-prednisona con placebo-prednisona. SG: 15,8m vs 11,2m HR: 0,74 (0,64-0,86).

Cabazitaxel:

- **De Bono JS et al(8)**. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Ensayo fase III, abierto, aleatorizado, multicéntrico, internacional realizado en 755 pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a la castración que han progresado a docetaxel. (Lancet 2010; 376: 1147–54). Compara cabazitaxel-prednisona con mitoxantrona-prednisona. SG: 15,1m vs 12,7m HR: 0,70 (0,59-0,83)

Radium 223:

- **Parker C., Nilsson S., Heinrich D., et al.** Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer N Engl J Med 2013;369:213-23. Ensayo fase III aleatorizado comparando radium 223 con placebo en pacientes metastásicos con metástasis óseas, no viscerales. SG: 14m vs 11,2m HR: 0,69 (0,55-0,87)

Actualmente se están desarrollando nuevos ensayos clínicos (9) con enzalutamida en diferentes líneas de tratamiento, ya sea previo a quimioterapia, o posterior a docetaxel, sola o en combinación con distintos fármacos actuales o en desarrollo.

Nuevas líneas de tratamiento se han abierto con la aprobación de la FDA de la primera vacuna autóloga contra el cáncer de próstata, que implica la recogida de la fracción de glóbulos blancos que contienen células presentadoras de antígeno de cada paciente, la exposición de las células a la ácido fosfatasa de macrófagos-granulocitos prostática, factor estimulante de colonias (PAP-GM-CSF, proteína de fusión recombinante), y posterior reinfusión de las células en el paciente:

- **Kantoff PW et al(10)**. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. Ensayo multicéntrico fase III, aleatorizado, doble ciego, placebo control realizado en 512 pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a castración. (N Engl J Med. 2010 Jul 29;363(5):411-22).

La finalidad del tratamiento es paliativa con el objetivo de incrementar la supervivencia con calidad de vida.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Actualmente, las alternativas de tratamiento tras progresión a docetaxel son abiraterona, cabazitaxel, mitoxantrona, enzalutamida, un segundo tratamiento antiandrogénico, reintentar tratamiento con docetaxel y participar en un ensayo clínico (NCCN, 2013).

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares					
Nombre	Enzalutamida	Abiraterona	Cabazitaxel	Docetaxel (retratamiento)	Mitoxantrona
Presentación	Xtandi capsulas blandas 40mg	Zytiga comprimidos 250 mg	Jevtana 60 mg/1.5ml	Viales 80 o 160mg	Mitoxantrona 20mg/10 ml
Posología	160 mg cada 24 horas oral	1000 mg cada 24 horas oral	25 mg/m ² cada 21 días iv	75 mg / m ² cada 21 días o 30mg/m2/semanal días 1,8 y 15 cada 21 días	12 mg/m2 cada 21 días iv
Indicación aprobada en FT	Pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a castración que ha progresado a docetaxel.	Paciente con cáncer de próstata metastático resistente a castración: 1-asintomático o levemente sintomático y en los que la quimioterapia no esta aún clínicamente indicada. 2-cuya enfermedad haya progresado tras un régimen basado en docetaxel.	Cabazitaxel en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastático refractario a hormonas previamente tratados con un régimen de docetaxel	En combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastático refractario a hormonas. El retratamiento no es indicación específica, aunque puede ser una opción en pacientes seleccionados.	Dolor relacionado con el cáncer de próstata avanzado, refractario hormonal en combinación con bajas dosis de corticoesteroides cuando el tratamiento analgésico establecido es insuficiente o inapropiado
Efectos adversos	Principal toxicidad: sofocos y dolor de cabeza	Principal toxicidad: edemas, hipopotasemia, toxicidad cardíaca e hipertensión.	Principal toxicidad: leucopenia, neutropenia y anemia.	Reacciones de hipersensibilidad, neutropenia, edema periférico	Principalmente: mielosupresión y toxicidad cardíaca.
Utilización de recursos	No requiere hospital de día	No requiere hospital de día	Administración en hospital de día	Administración en hospital de día	Administración en hospital de día
Conveniencia	Administración oral. No interacción con alimentos	Administración oral	Vía intravenosa	Vía intravenosa	Vía intravenosa
Otras características diferenciales	Buen perfil de toxicidad. Poca experiencia de uso.	Buen perfil de toxicidad. Poca experiencia de uso.	Poca experiencia de uso. Peor perfil de toxicidad que los anteriores.	Amplia experiencia de uso. Existen genéricos. Sólo en pacientes seleccionados.	Amplia experiencia de uso. Existen genéricos.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción.

La enzalutamida es un potente inhibidor de la señalización del receptor de andrógenos que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor de andrógenos sobreexpresado en el cáncer de próstata. Enzalutamida 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, incluso en situación de sobreexpresión del receptor androgénico y de células de cáncer de próstata resistentes a los antiandrógenos

El mecanismo de acción de los antiandrógenos puros (bicalutamida, flutamida y nilutamida) análogos a la enzalutamida es similar aunque actuando en menos niveles, estos bloquean la unión de la testosterona al receptor, no solamente en la próstata sino que también en el eje hipotálamo-hipofisario. Su uso suele ir asociado a los agonistas LHRH.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA [21/06/2013]: Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con docetaxel.

FDA [31/08/2012]: está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a la castración que previamente recibieron docetaxel.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis de enzalutamida es de 160 mg (4 cápsulas de 40 mg) administrado oralmente cada 24 horas. Puede ser tomado con o sin alimento y no se debe masticar, disolver o abrir la cápsula.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría: la seguridad y la eficacia no han sido establecidas para pacientes pediátricos.

Mayores de 65 años: no se observaron diferencias generales en seguridad y eficacia entre los diferentes subgrupos de edades.

Insuficiencia renal: no se ha realizado ningún estudio en pacientes con daño renal. En el análisis de datos de farmacocinética del estudio pivotal, no se observaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con daño renal leve-moderado pre-existente y el grupo de pacientes con función renal basal normal. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada. No se ha evaluado en insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: No es necesario el ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada.

4.5 Farmacocinética.

Absorción: Tras la administración oral de enzalutamida, la mediana del tiempo para alcanzar las concentraciones máximas en plasma (C_{max}) es de 1 hora (intervalo de 0,5 a 3 horas). En el estado estacionario, los valores medios en el plasma de C_{max} para enzalutamida y N-desmetil-enzalutamida son 16,6 mg/ml y 12,7 mg/ml, respectivamente. La comida rica en grasas no altera el AUC de enzalutamida o N-desmetil-enzalutamida.

Distribución: La unión de enzalutamida a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, es del 97% al 98%. N-desmetil-enzalutamida se une en un 95% a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo: Después de la administración oral de 14C-enzalutamida 160 mg, enzalutamida y sus metabolitos (N-desmetil-enzalutamida y un importante metabolito ácido carboxílico inactivo) representaron el 88% de la 14C-radiactividad en el plasma, con el 30%, 49% y 10%, respectivamente de la radiactividad total. El CYP2C8 y el CYP3A4 son responsables del metabolismo de enzalutamida, dando lugar a la formación del metabolito activo (N-desmetil-enzalutamida).

Eliminación: Enzalutamida se elimina principalmente por metabolismo hepático. La semivida media de enzalutamida después de una dosis oral única, es de 5,8 días (rango 2,8 a 10,2 días) y la de N-desmetil-enzalutamida es de aproximadamente 7,8 a 8,6 días. Tras la administración única oral de 14C-enzalutamida 160 mg, el 85% de la radiactividad se recupera en los 77 días posteriores. El 71% se recuperó en la orina (incluyendo sólo cantidades traza de enzalutamida y N-desmetil-enzalutamida), y 14% se recuperó en las heces (0,4% de la dosis como enzalutamida sin cambios y 1% como N-desmetil-enzalutamida).

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMA (julio 2013).

Se dispone del informe CDER de la FDA (agosto 2012) (11) (12).

En fecha 11/06/2013 se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed con filtros de *Clinical Queries (narrow)* para ensayos clínicos, utilizando como descriptor [enzalutamide and prostate cancer], obteniéndose 2 resultados en la categoría de estudios clínicos. Sólo una de las referencias correspondió a un ensayo clínico fase III (13), que coincide con el estudio pivotal del informe CDER de la FDA así como EPAR.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Variables empleadas en el ensayo clínico			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia global	Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.	Final
Variable secundaria a	Supervivencia libre de progresión radiográfica	Tiempo desde la aleatorización hasta las primeras evidencias de progresión radiográfica o muerte por cualquier causa	Intermedia
Variable secundaria b	Tiempo hasta primer evento óseo		Final
Variable secundaria c	Tiempo hasta la progresión de la PSA	Tiempo desde la aleatorización hasta progresión de la PSA según criterios de la PCWG 2	Intermedia
Variable secundaria a	Proporción de pacientes con respuesta de PSA	Disminución $\geq 50\%$ de los niveles de PSA con respecto al valor basal, confirmado a las 3 o más semanas después	Intermedia
Variable secundaria b	Tasa de respuesta en tejidos blandos		Intermedia
Variable secundaria c	Calidad de vida según cuestionario FACT-P		Final
SEGURIDAD	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable secundaria a	% pacientes con más de 1 evento adverso		Final
Variable secundaria b	Efectos adversos que provocaron la discontinuación del tratamiento		Final
Variable secundaria c	Efectos adversos que causaron la muerte		Final
Variable secundaria d	Frecuencia de efectos adversos más comunes		Final
Variable secundaria e	Efectos adversos clínicamente significativos		Final

PCWG2: ProstateCancer Working Group-2. FACT-P: Functional Assessment of cancer Therapy-Prostate.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Tabla 1. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy

Referencia: Scher HI et al., 2012 (13)

-Nº de pacientes: 1199 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.
 -Diseño: Fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.
 -Tratamiento grupo activo : enzalutamida 160 mg/24 (4 cápsulas de 40mg)
 -Tratamiento grupo control: placebo
 -Criterios de inclusión: adenocarcinoma de próstata histológica o citológicamente confirmado sin diferenciación neuroendocrina y las características células pequeñas; terapia de privación de andrógenos en curso con un análogo de GnRH u orquiectomía, para los pacientes que no tienen orquiectomía debe haber un plan para mantener la eficacia de la terapia de análogos de GnRH durante la duración del ensayo; nivel de testosterona en suero $< 1,7$ nmol/l (50 ng/dl) en la visita de selección; los pacientes que recibieron tratamiento con bifosfonato debían haber estado con dosis estables al menos durante 4 semanas; progresión de la enfermedad por PSA o imagen después de un régimen de quimioterapia basada en docetaxel .La progresión de la enfermedad para la entrada en el estudio se define por los siguientes 3 criterios: 1-la progresión de la PSA se define por un mínimo aumento de los niveles de PSA con un intervalo ≥ 1 semana entre cada determinación. El valor de PSA en la visita de selección debe ser ≥ 2 ng/ml. 2-progresión de la enfermedad de los tejidos blandos descrita por los criterios RECIST. 3-progresión de la enfermedad del hueso definida por dos o más nuevas lesiones en el hueso. Otros criterios: no más de dos regímenes de quimioterapia previos con al menos un régimen que contenga docetaxel; estado general ECOG 0-2; esperanza de vida estimada ≥ 6 meses; paciente capaz de tragar las cápsulas de enzalutamida y cumplir los requisitos del estudio.

-Criterios de exclusión: historial de convulsiones, incluyendo cualquier convulsión febril, pérdida del conocimiento, o ataque de isquemia transitoria en los 12 meses previos a la inscripción (visita del día 1), o cualquier condición que pudiera predisponer a convulsiones (por ejemplo, accidente cerebrovascular previo, malformación arteriovenosa cerebral, trauma en la cabeza con pérdida de conciencia que requiera hospitalización); tratamiento con medicamentos que disminuyan el umbral convulsivo o prolongar el intervalo QT. Medicamentos especificados en el protocolo (como causa de exclusión): Aminofilina/teofilina; antipsicóticos atípicos (por ejemplo, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona), bupropion; antiarrítmicos de clase IA o III (por ejemplo, amiodarona, bretilio, disopiramida, ibutilida, procainamida, quinidina, sotalol); dolasetron; droperidol; gatafloxacino / moxifloxacino; insulina, litio, antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina), petidina, fenotiazina, antipsicóticos (por ejemplo, clorpromazina, mesoridazina, tioridazina); pimozida; antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos (por ejemplo, amitriptilina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, mirtazapina); venlafaxina ; o planes de iniciar el tratamiento con cualquiera de estos tratamientos durante el estudio; metástasis en el cerebro o enfermedad epidural activa ; bilirrubina total,alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST)> 2 veces el límite superior de la normalidad en la visita de cribado; uso de productos a base de hierbas que pueden disminuir los niveles de PSA (por ejemplo, la palma enana americana) o dosis de corticosteroides sistémicos mayores que el equivalente de 10 mg de prednisona / prednisolona por día en las 4 semanas previas; tratamiento con antagonistas de los receptores de andrógenos (bicalutamida, flutamida, nilutamida), 5 α -reductasa (finasteride, dutasteride), los estrógenos, o la quimioterapia en las 4 semanas de la inscripción (Día 1 visita) o planes para iniciar el tratamiento con cualquiera de estos tratamientos durante el estudio; historia de progresión del cáncer de próstata a ketoconazol, o planes para iniciar tratamiento con ketoconazol durante el estudio; enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, como el infarto de miocardio al menos en los 6 mese previos, angina no controlada en los últimos 3 meses, New York Heart (NYHA) clase 3 o 4; historia clínica de arritmias significativas, intervalo prolongado QT corregido por la fórmula de corrección Fridericia (QTcF) en el electrocardiograma de revisión (ECG)> 470 ms, hipotensión (presión arterial sistólica <86 milímetros de mercurio [mmHg] o bradicardia con una frecuencia cardíaca <50 latidos por minuto en las ECG tomada en la visita de cribado o el día 1 de estudio, o hipertensión no controlada mostrada como una presión arterial sistólica en reposo> 170 mmHg o presión diastólica> 105 mmHg en el día 1.

-Pérdidas: ninguna

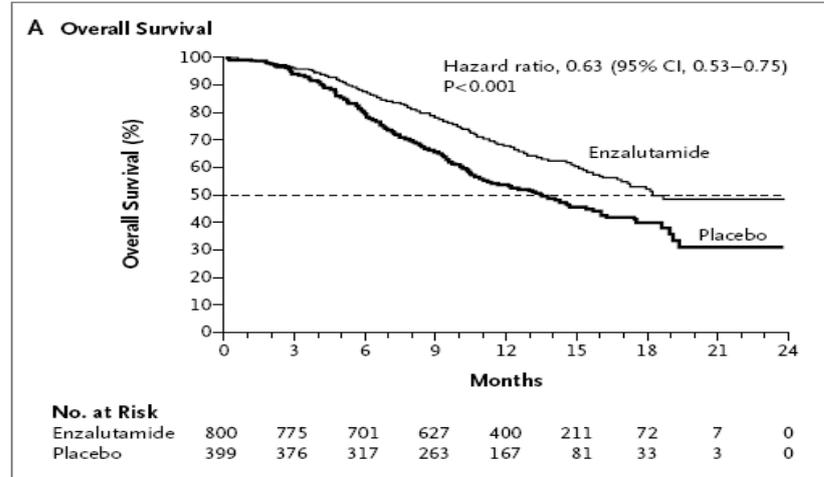
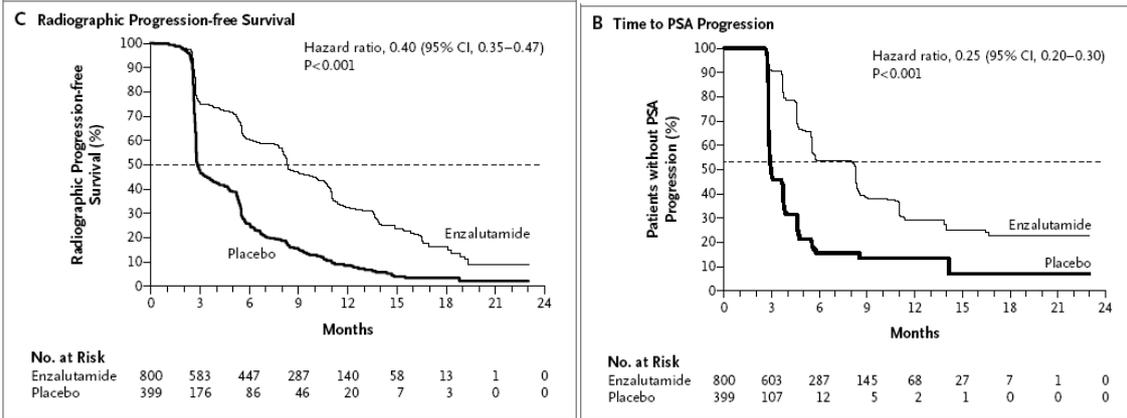
-Tipo de análisis: Intención de tratar

-Cálculo de tamaño muestral: el estudio fue diseñado con una potencia del 90% para detectar un HR=0,76 para muertes en el grupo de la enzalutamida. Se cálculo la necesidad de incluir aproximadamente a 1170 pacientes, asumiendo una mediana de supervivencia en el grupo de la enzalutamida de 15,7 meses y de 12 meses en el grupo placebo.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Enzalutamida N= 800 resultado (IC95%)	Placebo N= 399 resultado (IC95%)	Diferencia de medianas	HR (IC 95%)	P
<i>Resultado principal</i> - Supervivencia global (mediana)	18.4 meses (17.3-no alcanzado)	13.6 meses (11.3-15.8)	4.8 meses	0.63 (0.53-0.75)	<0.001
<i>Resultados secundarios de interés</i>					
- Supervivencia libre de progresión radiográfica	8.3 meses (8.2-9.4)	2.9 meses (2.8-3.4)	5.4	0.40 (0.35-0.47)	<0.001
-Tiempo hasta primer evento óseo*	16.7 meses (14.6-19.1)	13.3 meses (9.9-no alcanzada)	3.4	0.69 (0.57-0.84)	<0.001
- Tiempo hasta progresión del PSA	8.3 meses (7.4-8.3)	3.6 meses (2.9-3.7)	4.7	0.29 (0.24-0.36)	<0.001
-Proporción de pacientes con respuesta de PSA	54% (395/731)	2% (5/330)	52%		<0.001
-Tasa de respuesta en tejidos blandos	29% (129/446)	4% (8/208)	25%		<0.001
-Calidad de vida según cuestionario FACT-P	43% (281/651)	18% (47/257)	25%		<0.001

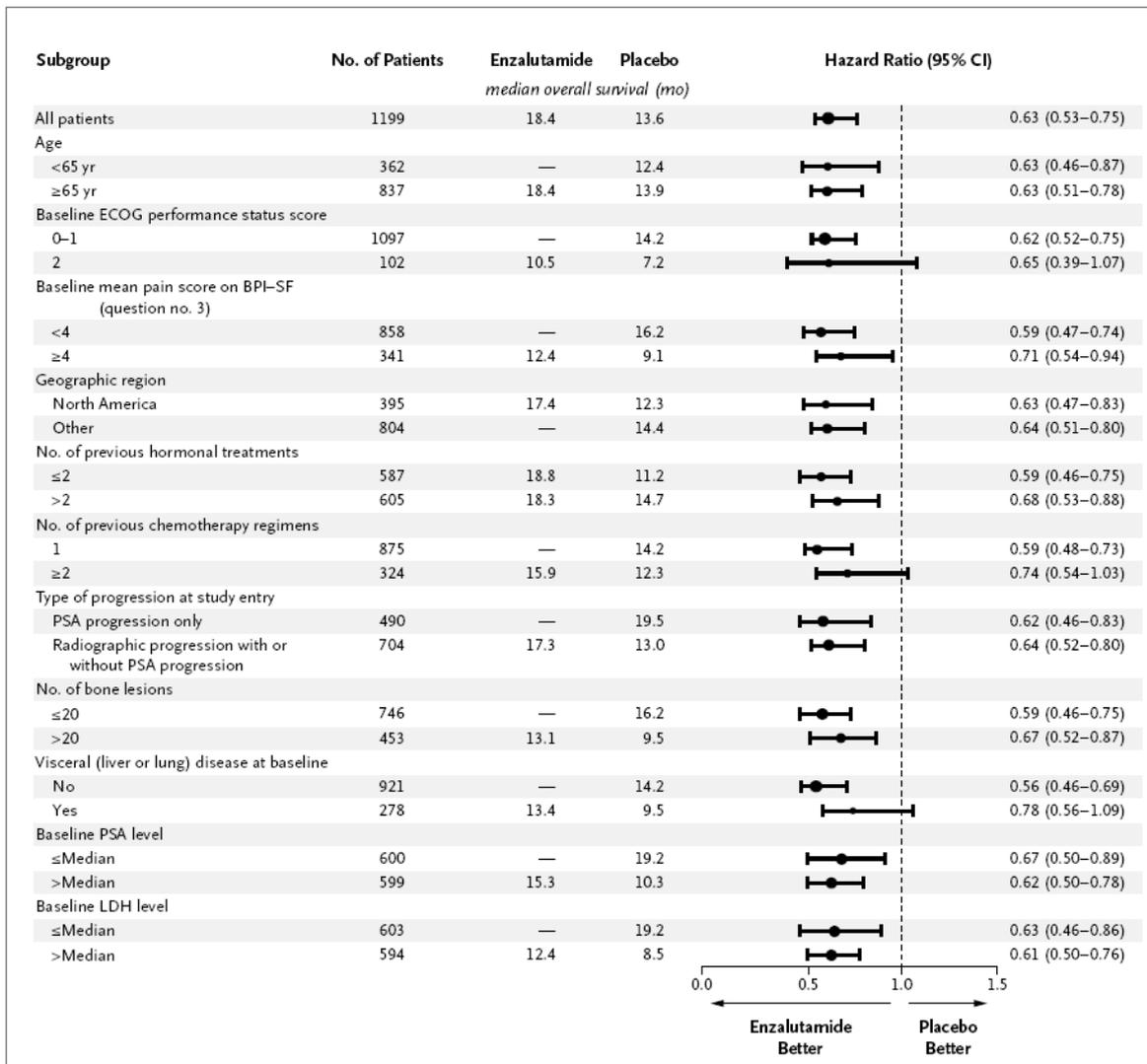
* Los datos tabulados corresponden al ensayo pivotal publicado en N Eng J Med, los cuales discrepan con los expuestos por la FDA en el medical review. Utilizamos estos datos porque muestran ser más coherentes con los resultados de las otras variables.



Estimaciones de Kaplan-Meier de las variables de supervivencia global, supervivencia libre de progresión radiográfica y de tiempo de progresión de PSA. Obtenidas de Scher HI et al (12)

NOTA: obsérvese que la medición de la diferencia de medianas coincide con una zona de amplia separación entre las curvas. Eso implica que el valor obtenido (4,8 meses) puede estar sobreestimando el beneficio medio del fármaco.

En el análisis por subgrupos encontramos lo siguiente(13):



5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

El estudio posee una validez interna adecuada: es doble ciego y aleatorizado en una proporción 2:1 para recibir enzalutamida (160 mg/24h) o placebo. El análisis de la variable de eficacia primaria fue realizado por intención de tratar (ITT) a diferencia del análisis de las variables de seguridad, que se realizó en aquellos pacientes que al menos recibieron una dosis.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

El ensayo de Enzalutamida, demostró de forma significativa un aumento en la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes. Este ensayo tomó como comparador el placebo. Aunque las diferentes GPC recomiendan varias líneas de tratamiento posible tras progresión a docetaxel (por ejemplo NCCN, 2011), se establece que ninguna de ellas ha demostrado eficacia, por lo que el uso de placebo en el ensayo estaría justificado. Sin embargo, desde un punto de vista clínico y para el posicionamiento actual, lo ideal en este momento sería disponer de ensayos clínicos frente

a abiraterona y cabazitaxel, que son las alternativas actuales del tratamiento. Lamentablemente en el momento de inicio del ensayo no eran la terapia habitual.

En cuanto al análisis por subgrupos, se puede observar que la eficacia se confirma en todos los subgrupos especificados, con excepción de los pacientes con PS 2 o mayor, pacientes que previamente hayan recibido más de dos regímenes quimioterápicos y pacientes con enfermedad metastásica visceral (hígado, pulmón) basal. En estos subgrupos, sin embargo, los intervalos de confianza no muestran un resultado diferente al de los otros pacientes. Consideramos que la no consecución de diferencias significativas se relaciona básicamente con la disminución del tamaño de muestra y no supone una evidencia estadística de diferencia.

CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	Se compara el fármaco frente a placebo por lo que no se usa como comparador activo la mejor estrategia terapéutica existente, como es la abiraterona o el cabazitaxel.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	SI	La mediana de supervivencia global es de 18.4 meses con HR= 0.63 (IC 95%, 0.53-0.75) p<0.001.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La supervivencia global es una variable final relevante, ya que en esta patología el tratamiento es de carácter paliativo.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	SI/NO	Son excluidos los pacientes tratados previamente con ketoconazol, por lo que sería interesante saber la eficacia de enzalutamida tras el tratamiento con ketoconazol.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	NO	En la actualidad, habría que comprobar la eficacia y la eficiencia de otras estrategias terapéuticas, como es el uso de abiraterona o cabazitaxel.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

C. Relevancia clínica de los resultados

El ensayo clínico demostró un incremento de la mediana de la supervivencia global en el grupo de la enzalutamida de 4,8 meses, aunque como se ha comentado anteriormente, esta diferencia puede estar sobreestimada por las curvas.

Los datos de las variables secundarias también mostraron diferencias estadísticas significativas, en consonancia con la variable principal.

En el apartado correspondiente se comentan las comparaciones indirectas con abiraterona y cabazitaxel.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

No disponibles.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Ante la falta de comparaciones directas vamos a recurrir a comparaciones indirectas realizadas frente a las mejores alternativas en la misma indicación. Como alternativas terapéuticas tenemos abiraterona y cabazitaxel. Para comprobar si la posible diferencia de enzalutamida con sus

alternativas es clínicamente relevante, podemos establecer un valor delta (máxima diferencia entre los tratamientos que vamos a considerar clínicamente irrelevante). Consideramos, de forma general, que un HR de 0.85 y su inverso (1.17) pueden constituir un margen adecuado, ya que por encima de 0.85 la separación de las curvas de supervivencia es prácticamente inapreciable. Como la variable observada es tiempo de supervivencia, consideramos que un resultado potencialmente peor de uno de los fármacos tendría evidentemente consecuencias graves e irreversibles, y no sería aceptable.

Enzalutamida vs. Abiraterona

Al realizar la comparación indirecta tenemos que tener en cuenta que en el estudio pivotal de la enzalutamida el grupo comparador es placebo, lo que difiere del estudio pivotal de la abiraterona, cuyo grupo control es placebo+prednisona. El efecto de la prednisona en la evolución de la patología no supone un aumento de la supervivencia global, y en la rama de abiraterona también se da prednisona, por lo que consideramos esta limitación aceptable.

Para realizar la comparación indirecta nos hemos basado en los ensayos pivotaes:

-**Scher HI et al.** Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. N Engl J Med 2012; 367: 1187-97.

-**De Bono JS et al.** Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2011; 364:1995-2005.

Tabla 5.3.b.2.1 Comparación indirecta (Características de los estudios seleccionados)						
	Diseño del estudio	Medidas de eficacia	Duración	Tipo Pacientes	Resultados grupo control	Dosis
Ref 1 Enzalutamida vs placebo	Fase III, doble ciego, controlado frente placebo, aleatorizado	Supervivencia global, tiempo de progresión de PSA y supervivencia libre de progresión radiográfica	14.4 meses	Pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a castración, tratado previamente con docetaxel	Mediana de supervivencia global 13.6 meses (IC95%, 11.3 a 15.8)	160 mg enzalutamida/día
Ref 2 Abiraterona vs placebo+prednisona	Fase III, multinacional, controlado frente placebo, aleatorizado, doble ciego	Supervivencia global, tasa de respuesta de PSA y supervivencia libre de progresión radiográfica	12.8 meses	Pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a castración, tratado previamente con docetaxel	Mediana supervivencia global 10.9 meses (IC95%,	1000 mg abiraterona/día

Tabla COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)				
	Eventos tto (muerte) / N° de pacientes (n1/N)	Eventos control (muerte) / N° de pacientes (n2/N)	RR/OR/HR/DM/DR (IC 95%)	p
REFERENCIA 1. Supervivencia global Enzalutamida vs placebo	308/800	212/399	0,63 (IC95%: 0,53 a 0,75)	p<0.001
REFERENCIA 2. Supervivencia global Abiraterona vs placebo+prednisona	333/797	219/318	0,65 (IC95% 0,54 a 0,77;)	p<0,001
Comparación indirecta ajustada				
	RR/OR/DM/DR/HR (IC 95%)			p
Variable estudiada Enzalutamida vs Abiraterona	HR=0.96 (IC95% 0.75-1.24)			
-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.				

En la comparación indirecta ajustada por el método de Bucher con la calculadora de Wells, obtenemos en SG un HR no significativo para enzalutamida vs. abiraterona. Por tanto, no tenemos evidencia objetiva de que enzalutamida sea más eficaz que abiraterona (ni al revés). El HR obtenido es muy próximo a 1, y el IC95% excede el margen de equivalencia establecido, pero lo hace por ambos lados. En consecuencia, consideramos que ambos tratamientos podrían ser considerados alternativas terapéuticas equivalentes en lo que se refiere a eficacia.

En la Guía de Alternativas Terapéuticas del GHEMA, se considera una situación particular y se describe:

“Puede darse otra situación que influiría en el posicionamiento como ATE en este caso: que ambos brazos del IC95% rebasen el margen de equivalencia, cada uno por un lado. Este caso indica una insuficiente precisión del resultado. Si es imposible precisar más la comparación, podrían considerarse ATE si las probabilidades de que cada uno de los fármacos presente un beneficio relevante sobre el otro están equilibradas, o si la variable estudiada no condiciona un perjuicio grave/irreversible para el paciente”

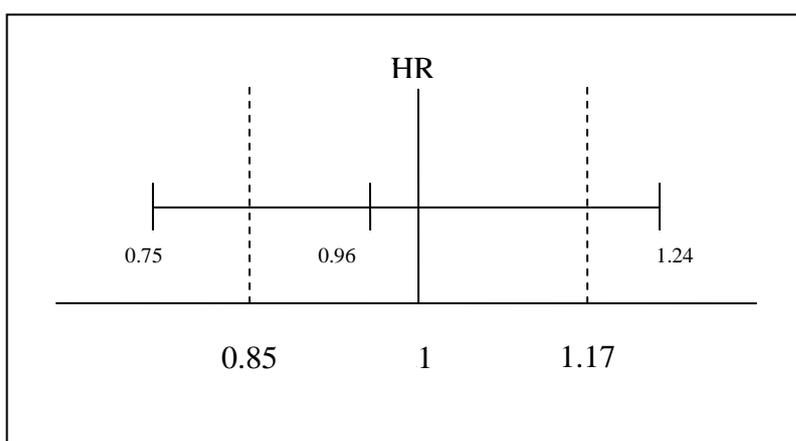


Figura 1: Comparación indirecta enzalutamida vs. abiraterona con referencia al margen de equivalencia clínica.

Enzalutamida vs. Cabazitaxel

Para esta comparación nos basamos en los estudios pivotaes de ambos. El grupo comparador es diferente en ambos estudios, ya que enzalutamida se compara frente a placebo y cabazitaxel frente a mitoxantrona. Por tanto, esta limitación no parece que sea suficiente para descartar la posibilidad de realizar una comparación indirecta, pero no se puede negar un pequeño sesgo en los resultados a favor de enzalutamida.

Tabla 5.3.b.2.2 Comparación indirecta (Características de los estudios seleccionados)						
	Diseño del estudio	Medidas de eficacia	Duración	Tipo Pacientes	Resultados grupo control	Dosis
Ref 1 Enzalutamida vs placebo	Fase III, doble ciego, controlado frente placebo, aleatorizado	Supervivencia global, tiempo de progresión de PSA y supervivencia libre de progresión radiográfica	14.4 meses	Pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a castración, tratado previamente con docetaxel	Mediana de supervivencia global 13.6 meses (IC95%, 11.3 a 15.8)	160 mg enzalutamida/día
Ref 2 Cabazitaxel vs. mitoxantrona	Fase III, multinacional, controlado frente mitoxantrona aleatorizado, no ciego.	Supervivencia global, tasa de respuesta de PSA y supervivencia libre de progresión, progresión PSA	12.8 meses	Pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a castración, tratado previamente con docetaxel	Mediana supervivencia global 12.7 meses (IC95%, 11.6 a 13.7)	1000 mg abiraterona/día

Tabla COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)				
	Eventos tto (muerte) / Nº de pacientes (n1/N)	Eventos control (muerte) / Nº de pacientes (n2/N)	RR/OR/HR/DM/DR (IC 95%)	p
REFERENCIA 1. Supervivencia global Enzalutamida vs placebo	308/800	212/399	0,63 (IC95%; 0,53 a 0,75)	p<0.001
REFERENCIA 2. Supervivencia global Cabazitaxel+prednisona vs mitoxantrona+prednisona	234/378	279/377	0,70 (IC95% 0,59 a 0,83)	p<0,001
Comparación indirecta ajustada				
	RR/OR/DM/DR/HR (IC 95%)			p
Variable estudiada Enzalutamida vs Cabazitaxel	HR=0.9 (IC95% 0.706-1.14)			
-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.				

Al igual que en la anterior comparación por el método de Bucher, obtenemos un HR de la supervivencia global no significativo. Sin embargo, existe probabilidad de que exista una diferencia clínicamente relevante a favor de enzalutamida, ya que el límite inferior del IC95% para el HR (0.706), excede el margen de no inferioridad (0.85). Eso podría ser explicado por el sesgo que supone la comparación con mitoxantrona en el estudio de cabazitaxel. Teniendo en cuenta, además, que la seguridad es marcadamente distinta, consideramos que ambos fármacos no cumplen las premisas para ser posicionados como alternativas terapéuticas equivalentes.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

Existen varias GPC que recogen las actuales opciones de tratamiento en CPRC metastásico tras fallo a quimioterapia con docetaxel:

- NCCN v4.2013: Sitúa a enzalutamida, abiraterona y cabazitaxel con categoría 1, mientras que opciones como mitoxantrona o retratamiento con docetaxel tienen nivel de evidencia 2A.
- ESMO 2013: Sitúa cabazitaxel con evidencia 1B y abiraterona y enzalutamida evidencia 2A
- EAU 2013: Sitúa a enzalutamida, abiraterona y cabazitaxel con nivel de evidencia 1b

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

Actualmente se está elaborando el informe NICE de enzalutamida en cáncer de próstata metastásico resistente a castración tratado previamente con un régimen que contenga docetaxel.

5.4.3 Opiniones de expertos

No consultadas.

5.4.4 Otras fuentes.

No disponibles.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1.a Descripción de los efectos adversos más significativos

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes en el grupo de la enzalutamida vs placebo son fatiga (34% vs. 29%), diarrea (21% vs. 18%), sofocos (20% vs.10%), dolor musculo-esquelético (14%) y dolor de cabeza (12% vs. 6%). La mayoría fueron de grado 1 y 2. Los efectos graves más graves son alteraciones cardiacas (6%) y convulsiones (1%).

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco enzalutamida en 800 pacientes para la indicación cáncer de próstata metastásico resistente a castración en progresión a quimioterapia basada en docetaxel al menos expuestos durante 12 meses en estudios controlados.

Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy					
Referencia: Scher HI et al., 2012 (13)					
<i>Fase III, doble ciego, controlado por placebo y aleatorizado</i>					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat estudiado N=800	Trat control N=399	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
-Fatiga	34%(269)	29%(116)	-	>0.05	-
-Diarrea	21%(171)	18%(70)	-	>0.05	-
-Sofocos	20%(162)	10%(41)	10% (5.96% a 14.04%)	<0.05	10 (7 a 17)
-Dolor musculo-esquelético	14%(109)	10%(40)	4% (0.20% a 7.80%)	<0.05	25 (12 a 502)
-Dolor de cabeza	12%(93)	6%(22)	6% (10.82% a 36.24%)	<0.05	17 (11 a 36)
- Convulsiones	0,9%(7)	0% (0)	0,9% (0,23-1,52)	<0,05	114 (66 a 435)

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

Según el informe CEDER(14) de la FDA la muerte debida a reacciones adversas 3.3% con enzalutamida vs. 3.8% con placebo. Las muertes por reacciones adversas cardiacas fueron 0.4% en el grupo de la enzalutamida vs. 0.5% con placebo.

Las reacciones adversas grado 3-4 fueron 47% con enzalutamida vs. 53% con placebo, siendo las siguientes las más frecuentes: compresión de la médula espinal y síndrome de la cola de caballo, dolor de espalda, artralgia, hipertensión e infecciones del tracto respiratorio inferior.

En el grupo de enzalutamida el 0.9% (7/800 pacientes) experimentó alguna convulsión, no observándose ninguna en el grupo de pacientes tratados con placebo. Según hemos calculado, la diferencia es estadísticamente significativa, y se produce a pesar de que en el estudio estaban excluidos los pacientes con historial de convulsiones.

En el estudio pivotal de abiraterona las reacciones adversas más frecuentes observadas fueron principalmente de carácter mineralocorticoidea: edema periférico (31%), hipopotasemia (17%), hipertensión (10%) e infección urinaria (12%). Las reacciones a los mineralocorticoides generalmente se controlaron bien con tratamiento médico. El uso simultáneo de un corticosteroide reduce la incidencia y la intensidad de estas reacciones adversas.

En cambio en el estudio pivotal de cabazitaxel las reacciones adversas principales fueron fundamentalmente hematológicas: anemia (97,8%), leucopenia (96,2%) neutropenia (94,0%), trombocitopenia (47,7%). Otras reacciones adversas fueron diarrea (46,6%), fatiga (36,7%), náuseas (34,2%), vómitos (22,4%), astenia (20,5%), estreñimiento (20,5%), dolor abdominal (17,3%), hematuria (16,7%), dolor de espalda (16,2%) y anorexia (15,9%).

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Sin datos adicionales.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No disponibles.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones en pediatría, embarazo, ancianos, insuficiencia renal, etc.

Insuficiencia renal: según los datos de farmacocinética del estudio, se ha visto que no es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. En Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml / min) y enfermedad renal en etapa terminal no se han evaluado.

Insuficiencia hepática: inicialmente no es necesario ajustar la dosis en aquellos pacientes con insuficiencia hepática basal de leve a moderada. No ha sido evaluada en pacientes con insuficiencia hepática basal grave (Child-Pugh Clase C).

Retirada de corticosteroides: no hay evidencia de síndrome de abstinencia o fenómeno rebote asociados con la interrupción de enzalutamida en el ensayo CRPC2.

Embarazo: en los estudios de toxicología generales los hallazgos más importantes en ratas y perros incluyen la atrofia de la próstata y epidídimo y una disminución del peso de los órganos reproductores. Estos hallazgos son consistentes con el mecanismo anti-androgénico de acción para enzalutamida. Aunque es poco probable que se use en las mujeres (fuera del contexto de ensayos clínicos), enzalutamida está contraindicado en el embarazo.

Convulsiones: debido al riesgo de convulsiones asociadas con el uso enzalutamida, los pacientes deben ser advertidos del riesgo de que involucrarse en cualquier actividad con pérdida súbita de la conciencia podría causar un grave daño a sí mismos o a otros.

Ancianos: en el estudio no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en seguridad y eficacia entre los grupos de mayores de 65 y 75 años.

Lactancia: no es conocido si enzalutamida se excreta en la leche humana.

Interacciones: enzalutamida es metabolizado por CYP2C8 y CYP3A4. Se recomienda precaución con la coadministración de fármacos fuertes inhibidores (gemfibrozilo) e inductores (ej: rifampicina) del citocromo CYP2C8 ya que pueden alterar los niveles de enzalutamida en el plasma. Igualmente el uso concomitante de fuertes inhibidores (itraconazol), fuertes inductores (p.ej: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina) e inductores moderados (p.ej: bosentan, efavirenz, etravirina) del citocromo CYP3A4 podrían alterar los niveles plasmáticos de enzalutamida.

Enzalutamida es a su vez un fuerte inductor del citocromo CYP3A4 y moderado inductor de CYP2C9 y CYP2C19, por lo que los niveles plasmáticos de omeprazol, warfarina y midazolam podrían estar disminuidos. El uso concomitante de enzalutamida con aquellos fármacos de estrecho rango terapéutico metabolizados por estos citocromos podrían verse disminuidos:

-CYP3A4: ciclosporina, fentanilo, ergotamina, quinidina, sirolimus, tacrolimus.

-CYP2C9: fenitoina, warfarina.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Enzalutamida en España aún no tiene autorizada su comercialización y no disponemos del precio del envase. En España el precio de enzalutamida no debería ser mayor al establecido anteriormente para abiraterona en su indicación post-quimioterapia, pero actualmente el precio que aparece en el Ministerio de Sanidad es superior. Los cálculos siguientes se han realizado teniendo en cuenta el precio más bajo autorizado de momento en Europa, el de Reino Unido.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento		
	Enzalutamida 40 mg/comprimido	Abiraterona 250 mg/comprimido	Cabazitaxel Vial 60mg
Precio unitario (PVL+IVA) *	27,46 €	27,26 €	3.792,5 €
Posología*	160 mg/día	1000 mg/día	25 mg/m ² cada 3 semanas
Coste día	109,84 €	109,03 €	180,60 €
Costes tratamiento/mes	3295,2 €	3270,9 €	5418 €
Duración del tratamiento	8,3 meses	8,0 meses	4,2 meses
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	27.350,2 €	26.167,2 €	22.755,6 €
Costes directos asociados			Administración en hospital de día
Coste global o coste global tratamiento/año			

*Coste calculado para un individuo con superficie corporal de 1,7m² y 70 kg.

La mediana de mantenimiento de tratamiento con cabazitaxel es menor a la de enzalutamida y abiraterona, por lo que sería interesante tener en cuenta el cálculo de coste/unidad de tiempo, ya que los pacientes tratados con cabazitaxel una vez retirado éste, van a continuar en tratamiento con abiraterona o enzalutamida, con el consiguiente incremento del coste del tratamiento.

Puesto que los tratamientos se han usado de forma distinta en sus estudios pivotaes, con distintos criterios de retirada, y con pacientes que pueden presentar características distintas, resulta difícil elaborar una comparación de costes. Para el cálculo de coste de tratamiento completo vamos a considerar que las poblaciones fuesen similares en los 3 estudios, por lo que vamos a usar los tiempos de tratamiento completo aquellos obtenidos en los estudios pivotaes de cada uno de ellos.

Que las poblaciones pueden ser similares en cuanto a pronóstico, puede apoyarse en la similar mediana de supervivencia de los grupos control (12,7 meses con mitoxantrona en el estudio de cabazitaxel, 10,9 meses con placebo en el grupo de abiraterona y 13,6 meses con placebo en el grupo de la enzalutamida). En tal caso, el mayor coste por unidad de tiempo de cabazitaxel (180,60€/día vs. 109€/día (enzalutamida y abiraterona); un 68% más), se compensaría con una duración de tratamiento mucho menor (6 ciclos de cabazitaxel, que suponen 4,2 meses vs. 8,0 meses de mediana de tratamiento con abiraterona, o vs. 8,3 meses de mediana de tratamiento con enzalutamida). Eso sin considerar que hablamos de medianas, no medias de duración de tratamiento.

La mediana de tratamiento en el ensayo pivotal de cabazitaxel es sensiblemente inferior en comparación con el de abiraterona y enzalutamida, lo que se podría achacar a una peor tolerancia

al cabazitaxel (tratamiento previo con docetaxel), a estar limitado en el estudio a un máximo de 10 ciclos, y a unos criterios de retirada más conservadores que los de abiraterona.

Objeciones al cálculo anterior:

Otra posibilidad, más desfavorable a cabazitaxel, sería considerar que las poblaciones de los estudios no fueron similares. Esto podría argumentarse teniendo en cuenta los datos de tiempo hasta la progresión de PSA en el grupo control (6,6 abiraterona, 3,1 cabazitaxel, 3,0 enzalutamida). En tal caso, sería posible que los tiempos de tratamiento más cortos de cabazitaxel se debieran también a una población con peor pronóstico que la del ensayo con abiraterona, y los tiempos reales de tratamiento tenderían a aproximarse.

Aunque los criterios de retirada en los 3 estudios pivotaes difieren, es posible que en la práctica clínica dichos criterios tiendan a aproximarse. A priori, los criterios de retirada de abiraterona parecen ser los menos conservadores, es decir, permitirían una mayor duración del tratamiento (ver tabla). Sin embargo, esta consideración que supone un tratamiento más prolongado con abiraterona, no se confirma plenamente en su ensayo clínico, ya que la mediana de mantenimiento del tratamiento (8 meses) es inferior al tiempo hasta progresión de PSA (10,2 meses). Eso ocurre también, y en similar medida, con cabazitaxel (4,2 vs. 6,4 meses), pero no con enzalutamida, en cuyo ensayo la duración del tratamiento coincide con la mediana hasta progresión de PSA (8,3 meses).

CRITERIOS RETIRADA		
Enzalutamida	Abiraterona	Cabazitaxel
Progresión radiográfica o evento relacionado con el esqueleto o progresión clínica	Progresión de PSA de acuerdo con criterios PSAWG, progresión radiográfica en el tejido blando o hueso con o sin la progresión de PSA y progresión clínica	Progresión del dolor debido al cáncer, progresión radiográfica y/o progresión clínica

Por estas objeciones, y aunque es muy difícil realizar realmente una comparación cuantitativa sin un estudio comparativo, todo parece indicar que el coste de cabazitaxel puede ser superior en la práctica clínica al que aparece en los cálculos.

7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

El CEI de enzalutamida, abiraterona o cabazitaxel no se puede calcular, ya que según nuestras comparaciones indirectas no han demostrado diferencias estadísticamente significativas en eficacia. Nos limitamos en este apartado a calcular el CEI de enzalutamida frente a ausencia de tratamiento.

Coste Eficacia Incremental (CEI)							
Variables continuas							
		VARIABLE evaluada	Eficacia de A	Eficacia de B	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
Enzalutamida Estudio AFFIRM	Principal	Supervivencia global (meses)	18,4 meses	13,6 meses	4,8 meses (0.4 años)	27.350,2 €* 62.159,4 €/AVAC	68.375,4 €/año *
		AVAC (aplicando FACT-P)	0,66	0,20	0,44 AVAC		62.159,4 €/AVAC
* Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y los de coste incremental o diferencial del apartado 7.1. En el cálculo de costes para esta tabla se ha usado la duración de tratamiento que se recoge en el estudio pivotal.							

*Cálculos realizados con la diferencia de medianas de mantenimiento de tratamiento, que tal como podemos observar en la curva de supervivencia global, puede estar sobrestimando la diferencia de media, por lo que el CEI sería mayor al calculado.

Según datos del cuestionario FACT-P, enzalutamida aporta una mejora de calidad de vida del 25% en el momento en que ésta se mide (43% vs. 18%). Si asumiéramos que esta calidad de vida se mantiene durante todo el tiempo de supervivencia (asunción favorable al fármaco), obtendríamos el coste utilidad reflejado en la tabla.

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

En un hospital de 400 camas que atiende una población de 300.000 habitantes, 16 pacientes en dos años recibieron tratamiento con docetaxel, siendo 8 pacientes candidatos a recibir tratamiento en segunda línea, una vez restados los que fallecen o pasan a cuidados paliativos. Esto supondría 4 pacientes/año (IC95%; 2,26-5,76).

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
4	27.350€/año	4,8 meses	109.400 €/año	149,2

Se estima que durante un año serán tratados un total de 4 pacientes con el nuevo fármaco, siendo el **coste anual** adicional para el **hospital de 109.400 euros**.

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria

No aplicable.

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Según el Instituto Nacional de Estadística, a 1 de enero del 2013 Andalucía cuenta con 8.421.274 de habitantes con respecto a los datos del padrón continuo a principios de 2012.

Para un hospital que atiende a una población de 300.000 habitantes, 4 pacientes anuales serían candidatos a enzalutamida. Si extrapolamos estos datos a nivel andaluz, 116 (IC95%; 65-167) pacientes anuales serían candidatos a recibir una segunda línea de tratamiento. **El coste anual en Andalucía sería de 3.172.600 € (IC95%: 1.777.750-4.567.450€).**

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA

8.1 Descripción de la conveniencia

Enzalutamida es un tratamiento oral al igual que abiraterona. Sin embargo no presenta interacción con alimentos, lo que puede favorecer la adherencia al tratamiento con respecto a ésta. Sí se diferencia de cabazitaxel, ya que éste requiere administración intravenosa en hospital de día.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

No estimamos que influya de forma apreciable. Para evitar desventajas, es preciso insistir en la adherencia y evitar cualquier polimedicación innecesaria, así como hacer un importante seguimiento de las posibles interacciones del fármaco con la medicación domiciliar del paciente.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

En el momento de la aprobación de enzalutamida, las opciones disponibles son:

- reintroducir docetaxel si no se observó progresión durante el tratamiento
- cabazitaxel
- abiraterona

A continuación resumimos la información más útil para el posicionamiento de enzalutamida en este entorno terapéutico.

A) Aspectos clínico-terapéuticos

-Eficacia: Enzalutamida ha demostrado su superioridad frente a placebo aumentando la supervivencia global de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y que han progresado a docetaxel (HR 0,63; 18,4 vs. 13,6 meses; 4,8 meses de diferencia entre medianas). Esto también ha sido demostrado en los ensayos pivotaes de cabazitaxel frente a mitoxantrona (la cual carece de ensayos clínicos sobre supervivencia) y de abiraterona vs. placebo. Una comparación indirecta ajustada de enzalutamida vs. abiraterona muestra un HR de 0,96 (IC95% 0,75-1,24). El intervalo de confianza excede el límite que hemos considerado de equivalencia (0,85-1,17) por ambos lados, por lo que ambos podrían ser considerados alternativas terapéuticas equivalentes en cuanto a eficacia. La comparación indirecta de enzalutamida frente a cabazitaxel presenta la importante limitación de su distinto comparador (placebo y mitoxantrona, respectivamente). Teniendo además en cuenta que la seguridad y manejo son marcadamente distintos, consideramos que no cumplen los requisitos para ser considerados como alternativas terapéuticas equivalentes.

-Seguridad: Las reacciones adversas más frecuentemente asociadas a enzalutamida fueron sofocos (diferencia de riesgo 10%), dolor músculo-esquelético (4%) y cefalea (6%). No hubo aumento de reacciones adversas graves en general (grado 3-4) en el grupo de enzalutamida. Sí aparecieron convulsiones en 1 de cada 114 pacientes ($p < 0,05$), pese a que se habían excluido los que tenían historial de convulsiones. Por tanto, parece preferible usar otras opciones y evitar enzalutamida en estos pacientes.

En el estudio pivotal de abiraterona, las reacciones adversas más frecuentes observadas fueron principalmente de carácter mineralocorticoidea: edema periférico (31%), hipopotasemia (17%), hipertensión (10%) e infección urinaria (12%). Se controlaron bien con tratamiento médico. El uso simultáneo de un corticosteroide reduce su incidencia e intensidad.

En cambio, en el estudio pivotal de cabazitaxel las reacciones adversas principales fueron fundamentalmente hematológicas (en más del 95%). Otras reacciones muy frecuentes fueron: diarrea (46,6%), fatiga (36,7%), náuseas (34,2%), vómitos (22,4%), astenia (20,5%), estreñimiento (20,5%), dolor abdominal (17,3%), hematuria (16,7%), dolor de espalda (16,2%) y anorexia (15,9%).

No cabe duda de que la seguridad de cabazitaxel es claramente peor que sus alternativas.

- **Comodidad:** Cabazitaxel debe ser administrado por vía intravenosa en hospital de día, c/21 días, a diferencia de abiraterona y enzalutamida, que son tratamientos orales diarios.

- **Eficiencia:** Cabazitaxel y abiraterona presentan un precio muy elevado, mostrando un coste/utilidad ineficiente. Aún no disponemos de precio aprobado para enzalutamida. Con el precio que aparece actualmente en el sistema de Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales del Ministerio, sería claramente ineficiente.

Debido al uso de los tratamientos en diferentes condiciones en los ensayos pivotales, resulta difícil hacer una comparación de costes, sobre todo entre cabazitaxel y los otros dos fármacos:

-Si consideramos que las poblaciones son similares en base a la mediana de supervivencia del grupo control, el coste por unidad de tiempo de cabazitaxel sería un 68% mayor al de enzalutamida y abiraterona, pero esto se ve compensado por una menor duración del tratamiento.

-Si tenemos en cuenta la mediana de tiempo hasta progresión de PSA, el menor tiempo de tratamiento con cabazitaxel podría ser debido a una población con peor pronóstico, por lo que los tiempos reales de tratamiento, si se aplican a pacientes con el mismo pronóstico, podrían asemejarse más a los de abiraterona y enzalutamida. En ese caso, cabazitaxel resultaría considerablemente más caro.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

En este momento no se dispone de un PVL para el envase de enzalutamida. Las estimaciones del coste se han hecho asumiendo el precio de enzalutamida en Reino Unido: 3.176,58 €/112 comp.

Extrapolando datos locales a nivel andaluz, el número de pacientes candidatos a tratamiento en un año con enzalutamida serían aproximadamente 116 pacientes. El impacto presupuestario ascendería a 3,17 millones de euros (IC95%: 1,78 millones-4,57 millones).

Balance beneficio/riesgo y beneficio/coste: El balance beneficio/riesgo de abiraterona y enzalutamida resulta similar. Cabazitaxel parece presentar un balance beneficio/riesgo peor, por un beneficio similar y una seguridad claramente inferior. El balance beneficio/coste podría ser igual o peor para cabazitaxel en comparación con abiraterona.

9.2 Decisión

Se considera que **enzalutamida y abiraterona** pueden ser clasificados en la **categoría C2**:

Enzalutamida y abiraterona son de una eficacia y seguridad comparables en la indicación propuesta. Por tanto se incluye en la Guía como **Alternativa Terapéutica Equivalente** a las opciones existentes, por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

Se considera **ATE**, en la mayoría de los pacientes que presentan una condición clínica determinada, a aquellos fármacos para los que la evidencia científica disponible no muestra un beneficio clínicamente relevante por la utilización de uno en lugar del otro. Por tanto, se podrían seleccionar indistintamente en dichos pacientes, sin menoscabo de que puedan existir excepciones justificadas en pacientes o grupos de pacientes concretos.

9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

Se recomienda su uso en la indicación estudiada en pacientes que no sean candidatos a retratamiento con docetaxel, considerando éstos como pacientes con respuesta bioquímica y radiológica a docetaxel, y tiempo de progresión superior a 3 meses.

No se recomienda el uso de enzalutamida en:

- 1-Pacientes en los que esté contraindicado.
- 2-Pacientes con historial previo de convulsiones, en los que se recomienda el uso de abiraterona.

9.4 Plan de seguimiento

10. BIBLIOGRAFÍA

1. EMA/CHMP/231975/2013 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA. Xtandi (enzalutamide) [Internet]. 2013 [cited 2013 Jun 6]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002639/WC500142493.pdf
2. Juan José Ramos Báez, Emilio Alegre Del Rey. ABIRATERONA en cáncer de próstata metastásico. 2013.
3. Arranz Arijá JÁ, Cassinello Espinosa J, Climent Durán MÁ, Rivero Herrero F, SEOM (Spanish Society of Clinical Oncology). SEOM clinical guidelines for treatment of prostate cancer. Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex. 2012 Jul;14(7):520–7.
4. Emilio Jesús Alegre del Rey, José Francisco López Vallejo. Abiraterona en cáncer de próstata metastásico (Comisión de Farmacia del H.U. Puerto Real). 2012.
5. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, Ryan CJ, Denmeade SR, Smith MR, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010 Mar 20;28(9):1496–501.
6. Reid AHM, Attard G, Danila DC, Oommen NB, Olmos D, Fong PC, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010 Mar 20;28(9):1489–95.
7. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011 May 26;364(21):1995–2005.
8. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010 Oct 2;376(9747):1147–54.
9. National Cancer Institute at the National Institutes of Health [Internet]. Natl. Cancer Inst. Natl. Institutes Heal. [cited 2013 Mar 7]. Available from: <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/results?protocolsearchid=6645739>
10. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2010 Jul 29;363(5):411–22.
11. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Xtandi, application number 203415Orig1s000 [Internet]. [cited 2013 Nov 6]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203415Orig1s000MedR.pdf
12. Ficha Técnica Xtandi®. Food and Drug Administration (FDA) [Internet]. [cited 2013 Nov 6]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203415lbl.pdf
13. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Sep 27;367(13):1187–97.
14. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Non-Inferiority Clinical Trials [Internet]. [cited 2013 Jun 20]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM202140.pdf>
15. NHS [Internet]. [cited 2013 Apr 7]. Available from: http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=4863
16. Goldberg T, Berrios-Colon E. Abiraterone (Zytiga), a Novel Agent for the Management of Castration-Resistant Prostate Cancer. Pharm Ther. 2013 Jan;38(1):23–6.

EVALUACIÓN:**Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía**

Fecha de evaluación por el Comité: 04/11/2013

Decisión adoptada por el Comité: Categoría C-2:

Enzalutamida y abiraterona son de una eficacia y seguridad comparables en la indicación propuesta. Por tanto se incluye en la Guía como **Alternativa Terapéutica Equivalente (ATE)** a las opciones existentes, por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

Se considera ATE, en la mayoría de los pacientes que presentan una condición clínica determinada, a aquellos fármacos para los que la evidencia científica disponible no muestra un beneficio clínicamente relevante por la utilización de uno en lugar del otro. Por tanto, se podrían seleccionar indistintamente en dichos pacientes, sin menoscabo de que puedan existir excepciones justificadas en pacientes o grupos de pacientes concretos.

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

Se recomienda su uso en la indicación estudiada en pacientes que no sean candidatos a retratamiento con docetaxel, considerando éstos como pacientes con respuesta bioquímica y radiológica a docetaxel y tiempo de progresión superior a 3 meses.

No se recomienda el uso de enzalutamida en:

1-Pacientes en los que esté contraindicado.

2-Pacientes con historial previo de convulsiones, en los que se recomienda el uso de abiraterona.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/tutores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

Miguel Ángel Blanco Castaño, Nuria Muñoz Muñoz, Emilio Alegre del Rey.

Agosto de 2013

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

* Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
<p>DR. DANIEL CASTELLANO</p> <p>FEA ONCOLOGIA MEDICA</p> <p>HOSPITAL UNVERSITARIO 12 DE OCTUBRE</p> <p>PRESIDENTE GRUPO ESPAÑOL DE TUMORES GENITO-URINARIOS</p>	<p>Comentario 1:</p> <p><u>3.1 ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Como bien se especifica en el informe, Enzalutamida en España aún no tiene autorizada su comercialización, y se ha tomado el precio de facturación al que se puede adquirir actualmente a través de la página de la AEMPS. (precio estimado internacional) Por este motivo, nos parece que cualquier análisis comparativo de coste / efectividad con otros fármacos en España, debería hacerse con el precio que finalmente se fije para el producto, no con el que se ha utilizado en este estudio. <p><u>3.2.a Descripción estructurada del problema de salud</u></p> <ul style="list-style-type: none"> En la Tabla de descripción del problema de salud <ul style="list-style-type: none"> La mortalidad para el cáncer de próstata en España puede que este subestimada ya que no existe un registro nacional de tumores. Aunque existen registros regionales o por comunidades no se pueden extrapolar al territorio nacional. La supervivencia global para el subgrupo de pacientes con enfermedad metastásica avanzada en situación de resistencia a castración es de 24-28 meses. Los datos que figuran en este informe engloban la situación de cáncer de próstata resistente a castración (CPRC) en la enferm. no metastásica (M0) y metastásica (M1). <p><u>3.2.b Tratamiento de la enfermedad: evidencias</u></p> <p>En pacientes con enfermedad avanzada, más del 80% responden a una maniobra de privación androgénica (DA). Este tratamiento es eficaz durante 6-36 meses, al cabo de los cuales la enfermedad progresa hacia una situación conocida como carcinoma de próstata resistente a castración (CPRC). El concepto de andrógeno-independencia se atribuye hoy día a aquellos pacientes no sensibles a una maniobra hormonal de castración inicial o al grupo de pacientes que no expresan el antígeno prostático específico (PSA) lo cual explicaría que la proliferación tumoral no depende del eje del receptor androgénico (RA) Hasta hace 10 años, el tratamiento de los pacientes con CPRC metastásicos era simplemente paliativo, pero desde la aparición del esquema docetaxel – prednisona, otros muchos tratamientos, algunos con indicación ya aprobada y otros pendientes de financiación, también han conseguido demostrar incremento en la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia global (SG). Los estudios que han llevado a la aprobación de dichos fármacos se han realizado en 2 situaciones diferentes, por lo que las indicaciones actuales aprobadas se refieren a estas dos situaciones:</p> <p>.- Pacientes con diagnóstico de CPRC no metastásico (M0) asintomático o mínimamente sintomático.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sipuleucel ↑SG (Aprobado FDA) Kantoff PW et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer, N Engl J Med 2010; 363:411-22. - Radium 223 ↑SG (Aprobado FDA, EMA) Parker C., Nilsson S., Heinrich D., et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer N Engl J Med 2013;369:213-23. - Abiraterona ↑SLP (Aprobado FDA, EMEA). No produce ↑SG. Ryan CJ, et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. N Engl J Med. 2013; 7;368:584. <p>.- Pacientes con diagnóstico de CPRC metastásico (M1) sintomático.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Docetaxel – Prednisona ↑SG (Aprobado FDA, EMEA) Tannock IF, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004;351:1502-12 - Mitoxantrona-Prednisona. No ↑SG (Aprobado FDA, EMEA) Solo aprobado como tratamiento paliativo sintomático. Tannock IF, et al. 	<p>3.1 En el momento de la evaluación, ese es el precio de enzalutamida si tuviera que utilizarse el fármaco. De todas formas, se modifica al precio más bajo actual autorizado en Europa, tal como solicita en una alegación similar el laboratorio fabricante.</p> <p>3.2a La cifra de mortalidad es estimada y es la que aparece en diferentes publicaciones. Se añade que es estimada. Se añade que incluye esas dos situaciones.</p> <p>3.2b Se modifica la redacción, incorporando sus apreciaciones. En la parte de evaluación de fuentes secundarias se incluirá referencia a las GPC que se mencionan. La referencia a los ensayos clínicos en marcha era a modo de ejemplo, se retiran los ejemplos.</p>

	<p>- Fármacos en estudio, pendientes de resultados. Incluye un estudio randomizado Fase III Internacional (estudio PREVAIL) con Enzalutamida frente a Prednisona/placebo pendiente de resultados.</p> <p>- Pacientes con diagnóstico de CPRC metastásico (M1) sintomático tras fallo a tratamiento con Docetaxel.</p> <p>- Cabazitaxel ↑SG (Aprobado FDA, EMA) De Bono JS et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010; 376: 1147-54.</p> <p>- Abiraterona ↑SG (Aprobado FDA, EMA) De Bono JS et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2011; 364:1995-2005.</p> <p>- Enzalutamida ↑SG (Aprobado FDA, EMA) Scher HI, Fizazzi K, Saad F, et al (AFFIRM investigators). Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. N Engl J Med. 2012; 367:1187-1197.</p> <p>- Radium 223 ↑SG (Aprobado FDA, EMA) Parker C., Nilsson S., Heinrich D., et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer N Engl J Med 2013;369:213-23.</p> <p>- Fármacos en estudio o pendientes de resultados. (estudio fase III randomizado Internacional de evaluación de eficacia del Cabozantinib vs placebo/prednisona tras fallo previo a Docetaxel y abiraterona o enzalutamida) Es importante tener en cuenta dos aspectos respecto a los fármacos aprobados en la situación postdocetaxel:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. El mecanismo de acción de los fármacos aprobados en la actualidad en la situación postquimioterapia es muy diferente entre sí, 2. No existe información de estudios fase III sobre secuenciación o combinación de estos tratamientos. <ul style="list-style-type: none"> • Se debe dejar claro que el tratamiento de primera línea hormonal (castración +/- antiandrogénico) es previo a la situación de CPRC. Se debería hacer un resumen más completo de las diferentes opciones terapéuticas que existen para pacientes que progresan a castración, y que ya han demostrado su eficacia en ensayos clínicos) <p>Además, en las Guías de Cáncer de Próstata de la Asociación Europea de Urología (EAU) del 2013, aparece la siguiente figura con relación a las opciones terapéuticas potenciales tras progresión de PSA después de tratamiento hormonal inicial.</p> <p>- A fecha de 6 de septiembre de 2013, se están realizando 28 estudios al menos registrados, la gran mayoría de ellos en cáncer de próstata (clinicaltrials.gov)</p>	
<p>DR. DANIEL CASTELLANO</p> <p>FEA ONCOLOGIA MEDICA</p> <p>HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE</p> <p>PRESIDENTE GRUPO ESPAÑOL DE TUMORES GENITO-</p>	<p>Comentario 2:</p> <p><u>3.3 CARACTERÍSTICAS COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • En el primer párrafo, el término "antiadrenérgico" debe ser sustituido por "antiandrogénico". En cualquier caso, en este mismo párrafo debe hacerse notar que aunque aparezcan en las guías NCCN 2013, no todas las alternativas mencionadas tienen el mismo nivel de evidencia. Así por ejemplo la alternativa de mitoxantrona es subóptima respecto a docetaxel - prednisona, y el retratamiento con docetaxel no está refrendado por ensayos fase III como lo están cabazitaxel, abiraterona o la propia enzalutamida. Esto mismo ocurre en el apartado 9.1 de conclusiones donde se registran distintas alternativas terapéuticas con distintos niveles de evidencia según aparecen en las guías anteriormente indicadas <p>En las guías NCCN 2013, abiraterona, enzalutamida y cabazitaxel tienen un nivel de evidencia 1A, en el tratamiento tras fallo a docetaxel. Mitoxantrona, otras terapias secundarias hormonales y rechallenge con docetaxel tienen un nivel de evidencia 2A. En las guías EAU 2013, los tratamientos alternativos en CPRC tras fracaso a docetaxel son: Cabazitaxel, enzalutamida y abiraterona con un nivel de evidencia 1A. Retratamiento con docetaxel tiene un nivel de evidencia 2B. En estas guías no aparece ni mitoxantrona, ni otras terapias hormonales (bicalutamida) como alternativas terapéuticas, dado que no han demostrado una mejoría en la supervivencia global. En las guías ESMO 2013, los tratamientos alternativos tras fracaso a docetaxel son abiraterona y enzalutamida con un nivel de evidencia 2A y cabazitaxel con un nivel de evidencia 1B. Del mismo modo que en las guías EAU 2013, en las guías ESMO 2013, no aparecen ni mitoxantrona, ni rechallenge con docetaxel, ni otras terapias hormonales (bicalutamida) como alternativas terapéuticas. La Tabla que explica las "Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares" incluye un análisis del retratamiento</p>	<p>3.3</p> <p>- Error de redacción, se modifica el término.</p> <p>- La referencia a las guías de tratamiento se comentará en el apartado de evaluación de fuentes secundarias, así como los distintos niveles de evidencia que se dan a las alternativas de tratamiento según la guía de que se trate.</p> <p>- Se modifica la tabla haciendo comentarios también de enzalutamida.</p>

<p>URINARIOS</p>	<p>con Docetaxel y especifica que esto figura en ficha técnica (FT) comentario que resulta erróneo. Respecto al último punto aclarar que Enzalutamida tiene un excelente perfil de toxicidad (no figura en tabla), que abiraterona tiene mejor perfil de toxicidad respecto a que? Y Cabazitaxel tiene un peor perfil de toxicidad (no figura en tabla)</p> <p>Se debería aclarar también que un subanálisis posterior del estudio AFFIRM confirma que Enzalutamida se puede administrar sin Prednisona forma eficaz. Esto permite mejorar el perfil de toxicidad y la calidad de vida de los pacientes. También remarcar que no interfiere la absorción respecto a la ingesta de alimentos. (estos 2 puntos lo diferencian positivamente de la abiraterona)</p> <p>4.1 MECANISMO DE ACCION</p> <ul style="list-style-type: none"> En el primer párrafo, el mecanismo de acción de enzalutamida podría entenderse mejor diciendo lo siguiente: "En la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata resistente a castración permanece funcionalmente activo el mecanismo del receptor androgénico, que puede estar sobreexpresado, o mutado (y susceptible de ser activado por esteroide distintos a los andrógenos), o ser estimulado por andrógenos sintetizados en las suprarrenales o en el propio tumor, o incluso por vías ajenas a los propios andrógenos. Enzalutamida posee un triple efecto que permite neutralizar la mayoría de estos mecanismos presentes en la resistencia a castración: inhibe la unión de los andrógenos al receptor, inhibe la translocación del receptor al núcleo, y dentro del núcleo inhibe la unión del receptor de andrógenos al DNA, impidiendo así la síntesis de factores de crecimiento, etc. Por este motivo, enzalutamida es considerado como un antiandrogénico de segunda generación, muy diferente a los antiandrogénicos clásicos que no poseen los efectos inhibidores sobre la translocación al núcleo e inhibición de la unión al DNA." No se puede comparar al mecanismo de acción de otros antiandrogénicos (bicalutamida, flutamida y nilutamida) y por tanto determinar que son equivalentes o similares - Son antiandrogénicos no esteroideos que se unen a los receptores androgénicos sin activar la expresión genética y, por consiguiente, inhiben el estímulo androgénico, causando la regresión del tumor. De esta manera, actúan en 1 paso de la vía de señalización del receptor androgénico en lugar de 3 pasos en los que actúa enzalutamida, como se ha explicado anteriormente; inhibe la unión al receptor, inhibe la translocación al núcleo e impide la asociación del receptor activado al ADN y por consiguiente la síntesis de proteínas. Además, en estudios preclínicos se ha demostrado que la afinidad de enzalutamida por el receptor androgénico es de 5 a 8 veces mayor que la de bicalutamida¹. La vía de actuación, al ser antiandrogénicos es sobre el receptor, estos medicamentos no se administran en monoterapia por no haber alcanzado una mejoría en la supervivencia global, según se indica en las guías EAU 2013, NCCN 2013, ESMO 2013 se administran en combinación con análogos de la LHRH que se encargan de controlar el eje hipotálamo-hipófisis y por lo tanto reducen los niveles de testosterona en un 90-95% de los casos (Ryan CJ, Tindall DJ. J Clin Oncol 2011;29:3651-8. Heinlein CA, Chang C. Endocr Rev 2004;25:276-308). La adición de estos antiandrogénicos, como la bicalutamida, se administran como se ha explicado anteriormente para evitar el fenómeno de "flare up" asociado al inicio del tratamiento con el agonista LHRH. Por lo tanto no se produce un bloqueo en la retroalimentación negativa de la testosterona conllevando un incremento en la producción de la LHRH, ya que está vía ya está bloqueada con el uso de los análogos de la LHRH. Además existen datos que muestran que en el CPRC estos antiandrogénicos clásicos pueden actuar como agonistas parciales y, por lo tanto, al unirse al receptor androgénico activan la vía de señalización en lugar de inhibirla, lo que provoca un aumento en el crecimiento del tumor. <p>5.2a RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLINICOS.</p> <p>En la Tabla de resultados clínicos comunicados se hace el siguiente comentario a pie de tabla: "Los datos tabulados corresponden al ensayo pivotal publicado en N Eng J Med, los cuales discrepan con los expuestos por la FDA en el medical review. Utilizamos estos datos porque muestran ser más coherentes con los resultados de las otras variables. Sin embargo no vemos discrepancias entre el informe final de FDA y los datos publicados. (se debería especificar)"</p> 	<p>4.1 - Se modifica la redacción. En cuanto a los antiandrogénicos, se dice que es similar el mecanismo de acción, no que sean equivalentes. De todas formas se especifica algo más.</p> <p>5.2a - Hay discrepancias en algunas variables secundarias, como el tiempo a la aparición de eventos óseos, porque se toman distintos pacientes, de ahí el comentario y la elección de datos a reflejar en tabla.</p>
<p>DR. DANIEL CASTELLANO</p>	<p>Comentario 3:</p> <p>5.2b EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ Y DE LA UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS.</p> <ul style="list-style-type: none"> AFFIRM, utiliza como comparador placebo, dado que a la hora del diseño del estudio no había tratamiento estándar aprobado con el que realizar la comparación, el estudio se diseñó en Mayo de 2009 y abiraterona se aprobó en abril 2011 por la FDA y cabazitaxel 	<p>5.2b Ya se comenta en el texto que el</p>

<p>FEA ONCOLOGIA MEDICA</p> <p>HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE</p> <p>PRESIDENTE GRUPO ESPAÑOL DE TUMORES GENITO- URINARIOS</p>	<p>obtuvo su aprobación por parte de la FDA en junio de 2010, por lo tanto queda justificada la razón por la cual no se utilizó ninguno de estos dos fármacos en el estudio fase III con enzalutamida</p> <p>Por lo que no estamos de acuerdo con que no se considere adecuado el comparador (tabla 3), pues sí lo era cuando se diseñó el estudio, al igual que ocurrió con los ensayos pivotaes de abiraterona, cabazitaxel y radium 223.</p> <ul style="list-style-type: none"> Tampoco estamos de acuerdo con que no se considere que los resultados no son aplicables directamente a la práctica clínica. Desde nuestro punto de vista son tan aplicables como los de cabazitaxel, abiraterona o Radium 223. Se trata de un cuarto fármaco que aparece en la misma indicación, y con un mecanismo de acción diferente al de los otros tres. La indicación terapéutica de uno u otro tratamiento dependerá del Oncólogo Médico basado en las diferentes circunstancias que presente el paciente para tolerar mejor uno u otro, y de la disposición de ellos en la farmacia hospitalaria. <p><u>5.3b COMPARACIONES INDIRECTAS.</u> Dada la ausencia de comparaciones directas, se opta por utilizar comparaciones indirectas. El objetivo principal de los dos estudios era el mismo, sin embargo los objetivos secundarios no eran los mismos. En el caso del estudio AFFIRM (Scher HI, et al. N Eng J Med 2012;367:1187-97): Las variables secundarias se dividieron en Indicadores de respuesta: <ul style="list-style-type: none"> Tasa de respuesta del PSA Tasa de respuesta de tejidos blandos Tasa de respuesta de CVRS Respuesta al dolor Indicadores de progresión: <ul style="list-style-type: none"> Tiempo hasta la progresión del PSA SLP radiográfica Tiempo hasta el primer evento óseo (SRE) Tiempo hasta la progresión del dolor </p> <p>Cuyos resultados se muestran en la siguiente tabla 2 de la publicación correspondiente en NEJM.</p> <p>En el caso del COU-AA-301(De Bono JS et al. N Engl J Med 2011;364:1995-2005): Indicadores de respuesta: <ul style="list-style-type: none"> Tasa de respuesta del PSA Indicadores de progresión: <ul style="list-style-type: none"> Tiempo hasta la progresión del PSA SLP radiográfica </p> <p>Cuyos resultados se muestran en la siguiente tabla 3 de la correspondiente publicación en NEJM.</p> <p>Por lo tanto no se pueden hacer comparaciones indirectas de ambos estudios dado que los objetivos secundarios no eran los mismos.</p> <p>Incluso en el caso de una misma variable secundaria como es el caso de la supervivencia sin progresión radiológica evaluada por el investigador mediante los criterios RECIST v1.1 para tejidos blandos y la aparición de 2 o más lesiones óseas en una gammagrafía ósea, fue de 8,3 meses en los pacientes tratados con enzalutamida y de 2,9 meses en los que recibieron placebo (HR = 0,404; IC del 95%: [0,350, 0,466]); p < 0,0001).</p> <p>Sin embargo la mediana de la supervivencia libre de progresión radiológica fue de 5,6 meses en los pacientes tratados con abiraterona y de 3,6 meses en los pacientes que recibieron placebo (HR= 0,673; IC del 95 %: (0,585;0,776), p < 0,0001).</p>	<p>uso de placebo está justificado en el ensayo por el momento en que se hizo. Sin embargo, lo ideal en el momento actual sería disponer de ensayos que lo enfrentaran a los fármacos actualmente disponibles, por eso se considera que la validez externa, hoy día, no es la deseable, como tampoco lo es en los ensayos pivotaes de los otros fármacos disponibles. A lo mismo se refiere la aplicabilidad. En el contexto actual, lo ideal sería tener comparativas con otras opciones.</p> <p>5.3b Los estudios comparativos directos entre dos opciones terapéuticas, son las evidencias más sólidas para determinar si ambas son o no equivalentes, pero en este caso sólo contamos con ensayos clínicos de cada uno de los fármacos por separado frente a un tercer comparador, y solo es posible realizar una comparación indirecta, con las limitaciones que ello tiene.</p>
--	---	---

	<p>La disminución confirmada del PSA del 50% o 90% fue del 54,0% y 24,8%, respectivamente, en los pacientes tratados con enzalutamida y del 1,5% y 0,9%, respectivamente, en los que recibieron placebo ($p < 0,0001$). La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 8,3 meses en los pacientes tratados con enzalutamida y de 3,0 meses en los que recibieron placebo (HR= 0,248; IC del 95%: [0,204, 0,303]; $p < 0,0001$).</p> <p>Los pacientes tratados con abiraterona obtuvieron una tasa de respuesta del PSA total significativamente mayor (definida como una reducción ≥ 50 % con respecto al valor basal), en comparación con los que recibieron placebo, 38 % frente al 10 %, $p < 0,0001$.</p> <p>La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 10,2 meses en los pacientes tratados con abiraterona y de 6,6 meses en los pacientes tratados con placebo (HR = 0,580; IC del 95 %: (0,462; 0,728), $p < 0,0001$).</p> <p>Por lo tanto el resultado de estas variables secundarias que son las que aparecen en ambos estudios, salen a favor de enzalutamida vs abiraterona, principalmente en la supervivencia libre de progresión radiológica, siendo muy importante dado que es un parámetro de progresión de la enfermedad y existe una diferencia de aproximadamente 3 meses entre ambos tratamientos.</p>	
<p>DR. DANIEL CASTELLANO</p> <p>FEA ONCOLOGIA MEDICA</p> <p>HOSPITAL UNVERSITARIO 12 DE OCTUBRE</p> <p>PRESIDENTE GRUPO ESPAÑOL DE TUMORES GENITO-URINARIOS</p>	<p>Comentario 4:</p> <p>Como se cita en el artículo para que se establezca la equivalencia terapéutica todos los valores que engloba el IC del 95% de la diferencia deben estar dentro de los límites de delta, si alguno de los extremos del IC supera los valores de delta, no podrá establecerse la equivalencia entre los tratamientos y los ensayos serán no concluyentes. De esta manera:</p> <p>Enzalutamida vs Abiraterona: No estamos de acuerdo con la conclusión de la comparación indirecta ajustada por el método de Bucher. Desde el punto de vista de la eficacia, el hecho de que la estimación del HR de supervivencia sobrepase el margen de equivalencia por ambos lados no indica equivalencia sino NO CONCLUYENTE. Enzalutamida vs Cabazitaxel: El resultado también es NO CONCLUYENTE, aunque con tendencia a una cierta ventaja de enzalutamida vs cabazitaxel.</p> <p>En conclusión podemos decir que estos tratamientos son 4 opciones terapéuticas diferentes para una misma indicación y grupo de pacientes (CPRC tras fallo a docetaxel) y que solo el Oncólogo Médico podrá decidir cual de ellos se adecua mejor para cada tipo de paciente teniendo en cuenta su estado general y comorbilidades.</p> <p><u>5.4 EVALUACION DE FUENTES SECUNDARIAS.</u></p> <p>5.4.1 se detallan las guías actualizadas (2013) donde aparece enzalutamida con nivel de evidencia y grado de recomendación:</p> <p>NCCN (Abril 2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primera línea pre-Quimioterapia en paciente asintomático o levemente sintomático, nivel de evidencia 2^a - Segunda línea tras fallo a docetaxel: nivel de evidencia 1A <p>EAU (Marzo 2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Segunda línea tras fallo a docetaxel: nivel de evidencia 1A <p>ESMO (Junio 2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Segunda línea tras fallo a docetaxel: nivel de evidencia 2A 	<p>Se especifica más en el texto, para aclarar por qué consideramos que pueden ser ATE.</p> <p>Se incluyen las GPC mencionadas.</p>
<p>Dña. ANA PEIRO POZO</p> <p>GERENTE DEPARTAMENTO MEDICO ONCOLOGIA</p> <p>ASTELLAS PHARMA</p>	<p>Comentario 5</p> <p>Apartado 3.2.b.</p> <p>Sugerimos modificar este apartado, ya contiene algunos errores que deberían ser corregidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se debe aclarar que la progresión a la primera línea hormonal no implica "andrógeno independencia" como se dice en el texto, sino sólo progresión a la maniobra de castración (Cáncer de próstata resistente a la castración: CPRC). De hecho, muchos pacientes responderán a maniobras hormonales tras la progresión a castración. - Se debe incluir Enzalutamida como una de las opciones indicadas en pacientes que han progresado a tratamiento con docetaxel en primera línea o tras retratamiento, al igual que se hace con abiraterona y cabazitaxel, e incluir el estudio pivotal fase III, que ha llevado a su aprobación en esta indicación¹ - Existe un error en el número de ensayos clínicos en marcha con enzalutamida. En el texto figuran 4 estudios, y según clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.com), a fecha 16 de septiembre de 2013, se están realizando 28 estudios, la gran mayoría en cáncer de próstata 	<p>3.2b</p> <p>Se ha modificado la redacción de este apartado. Leer respuesta a Comentario 1 con alegaciones similares.</p>

	<p>Apartado 3.3:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se debe modificar el término "antiadrenérgico" por "antiandrogénico" - Se referencian las guías NCCN, 2013, para mencionar las alternativas de tratamiento tras progresión a docetaxel. Las opciones de tratamiento mencionadas tienen asignado diferentes niveles de evidencia y por lo tanto no se pueden comparar entre ellas. En las guías NCCN 2013, abiraterona, enzalutamida y cabazitaxel tienen un nivel de evidencia 1A, en el tratamiento tras fallo a docetaxel. Mitoxantrona, otras terapias secundarias hormonales y rechallenge con docetaxel tienen un nivel de evidencia 2A. - Se deberían incluir recomendaciones de otras guías clínicas europeas actualizadas, como EAU 2013, en donde se refleja que los tratamientos alternativos en CPRC tras fracaso a docetaxel son: Cabazitaxel, enzalutamida y abiraterona con un nivel de evidencia 1ª, retratamiento con docetaxel tiene un nivel de evidencia 2B. En estas guías no aparece ni mitoxantrona, ni otras terapias hormonales (bicalutamida) como alternativas terapéuticas, dado que no han demostrado una mejoría en la supervivencia global. - Dado que las diferentes opciones de tratamiento no tienen igual nivel de evidencia, solo deberían considerarse alternativas de tratamiento tras progresión a docetaxel: enzalutamida, abiraterona y cabazitaxel. - En la tabla de "Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares", el apartado de "otras características diferenciales" de enzalutamida está sin completar. Como principales características diferenciales se deberían incluir: Perfil de toxicidad muy favorable, conveniencia de uso (no requiere medicación concomitante, se puede administrar con alimentos), tal y como consta en la ficha técnica del producto. <p>Apartado 4.1 (párrafo 2): solicitamos retirar ese párrafo por los motivos expuestos a continuación:</p> <p>El mecanismo de acción de enzalutamida no se puede comparar al mecanismo de acción de otros antiandrógenos puros (bicalutamida, flutamida y nilutamida) y por tanto determinar que son análogos. Los antiandrógenos se unen a los receptores androgénicos, exclusivamente, compitiendo con los andrógenos endógenos. De esta manera, actúan en 1 paso de la vía de señalización del receptor androgénico en lugar de 3 pasos en los que actúa enzalutamida. Además, en estudios preclínicos se ha demostrado que la afinidad de enzalutamida por el receptor androgénico es de 5 a 8 veces mayor que la de bicalutamida².</p> <p>Los antiandrógenos no se administran en monoterapia por no haber alcanzado una mejoría en la supervivencia global, según se indica en las guías EAU 2013, NCCN 2013, ESMO 2013 se administran en combinación con análogos de la LHRH. Además existen datos que muestran que en el CPRC estos antiandrógenos clásicos pueden actuar como agonistas parciales y, por lo tanto, al unirse al receptor androgénico activan la vía de señalización en lugar de inhibirla, lo que provoca un aumento en el crecimiento del tumor. Enzalutamida por el contrario es un antagonista puro y siempre actúa inhibiendo los 3 pasos fundamentales en la vía de señalización del receptor androgénico impidiendo el crecimiento tumoral³⁻⁴</p> <p>En las fichas técnicas de bicalutamida, flutamida y nicalutamida, la indicación terapéutica es en combinación con análogos de la LHRH e impedir el fenómeno de "flare up" que producen los análogos al comienzo de su tratamiento, además de aparecer en las guías (NCCN, ESMO, EAU, SEOM y SOGUG) en este punto de actuación, también se utilizan como segunda maniobra hormonal cuando el PSA comienza a aumentar, y el paciente progresa. A partir de este momento se define como CPRC en donde entran otros tratamientos como alternativas terapéuticas, entre las que se encuentra enzalutamida.</p> <p>Citas bibliográficas más relevantes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Scher HI, Fizazzi K, Saad F, et al (AFFIRM investigators). Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. N Engl J Med. 2012; 367:1187-1197 3. Tran C, et al. Science 2009;324:787-90. 3. Chen Y, et al. Lancet Oncol 2009;10:981-91. 4. Scher et al. Lancet. 2010 April 24; 375(9724): 1437-1446 	<p>3.3</p> <ul style="list-style-type: none"> - Error de redacción, se modifica el término. - Leer respuesta a Comentario 2, con alegaciones similares. <p>4.1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leer respuesta a Comentario 2, con alegaciones similares.
<p>Dña. ANA PEIRO POZO</p> <p>GERENTE DEPARTAMENTO MEDICO</p>	<p>Comentario 6:</p> <p>Apartado 5.2.b, apartado B, 5.2.b.2. Tabla 3</p> <p>El estudio fase III AFFIRM, utiliza como comparador placebo, dado que a la hora del diseño del estudio no había tratamiento estándar aprobado con el que realizar la comparación: el estudio se diseñó en Mayo de 2009 y abiraterona se aprobó en abril 2011 por la FDA y cabazitaxel obtuvo su aprobación por parte de la FDA en junio de 2010.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Por lo que no consideramos conveniente que no se considere adecuado el comparador (1º pregunta), pues sí lo era cuando se diseñó el estudio, al igual que ocurrió con los ensayos pivotaes de abiraterona, cabazitaxel. 	<p>5.2b</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leer respuesta a Comentario 3, con alegaciones iguales.

<p>ONCOLOGIA</p> <p>ASTELLAS PHARMA</p>	<ul style="list-style-type: none"> Tampoco estamos de acuerdo con que no se considere que los resultados son aplicables directamente a la práctica clínica (5ª pregunta). Desde nuestro punto de vista, los resultados obtenidos en el ensayo Affirm con enzalutamida, son tan aplicables como los de cabazitaxel, abiraterona. Se trata de un nuevo fármaco que aparece en la misma indicación, que ha demostrado su eficacia y con un mecanismo de acción diferente al de los otros fármacos mencionados¹. Solicitamos que se modifique la respuesta a ambas preguntas por: SI <p>Apartado 5.4.1. Solicitamos actualización de este apartado ya que, existen varias guías clínicas publicadas este año (2013) que incluyen y recomiendan el uso de enzalutamida en la indicación aprobada. A continuación se detallan las guías actualizadas en 2013 donde aparece enzalutamida con su nivel de evidencia y grado de recomendación: NCCN (Abril 2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> Primera línea pre-Quimioterapia en paciente asintomático o levemente sintomático, nivel de evidencia 2ª Segunda línea tras fallo a docetaxel: nivel de evidencia 1A <p>EAU (Marzo 2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> Segunda línea tras fallo a docetaxel: nivel de evidencia 1A <p>ESMO (Junio 2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> Segunda línea tras fallo a docetaxel: nivel de evidencia 2A <p>Apartado 9.1, a: Aspectos clínico-terapéuticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Eficacia: el texto concluye que abiraterona y enzalutamida "podrían ser considerados alternativas terapéuticas equivalentes en cuanto a eficacia". La Agencia Europea del Medicamento (EMA) define dos medicamentos como equivalentes terapéuticos aquellos cuyos perfiles de eficacia y seguridad son lo suficientemente comparables como para no esperar diferencias clínicamente relevantes entre ellos. Es necesario demostrar una eficacia y seguridad equivalentes. En caso de no existir ensayos clínicos comparativos, podría intentarse establecer una equivalencia basada en la comparación indirecta de ensayos clínicos o de otro tipo de estudios, aunque con un nivel de evidencia menor. El estudio Affirm (enzalutamida) y el COU-AA-301 (abiraterona), tenían el mismo objetivo 1º (supervivencia global), pero diferentes objetivos 2º de eficacia, coincidiendo ambos en algunos de ellos. La mayoría de las variables secundarias que aparecen en ambos estudios, salen a favor de enzalutamida vs abiraterona, principalmente en la supervivencia libre de progresión radiológica, siendo muy importante dado que es un parámetro de progresión de la enfermedad y existe una diferencia de aproximadamente 3 meses entre ambos tratamientos¹⁻². Por lo tanto no se pueden hacer comparaciones indirectas de eficacia entre ambos estudios dado que los objetivos secundarios no eran los mismos. Esto conlleva que, desde el punto de vista de la eficacia, no se puede afirmar que son equivalentes. Por otro lado estos 2 fármacos no pueden ser considerados como ATE (alternativas terapéuticas equivalentes), ya que no se puede demostrar su eficacia equivalente, y, además, difieren en su estructura química, en su mecanismo de acción a nivel bioquímico, su perfil de seguridad y en su efecto farmacológico. Solicitamos que se elimine la consideración de "alternativas terapéuticas equivalentes" del informe. -Eficiencia: hay un error en la primera línea: "Cabazitaxel y enzalutamida presentan un precio muy elevado...". Debería poner: "Cabazitaxel y abiraterona...". Rogamos se modifique. <p>Citas bibliográficas más relevantes:</p> <ol style="list-style-type: none"> Scher HI, Fizazzi K, Saad F, et al (AFFIRM investigators). Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. N Engl J Med. 2012; 367:1187-1197 De Bono JS et al . Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2011; 364:1995-2005. 	<p>5.4.1 Se incluye la referencia a las guías clínicas en el apartado de evaluación de fuentes secundarias (5.4.1)</p> <p>9.1a Eficacia: Los consideramos Alternativas Terapéuticas Equivalentes, se define en el texto para aclarar el término.</p> <p>Eficiencia: Se modifica.</p>
<p>Dña. ANA PEIRO POZO</p> <p>GERENTE</p>	<p>Comentario 7: Apartado 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia (pag.12): Se indica que la HR obtenida para la Supervivencia Global (SG) con enzalutamida vs abiraterona (0,96) presenta un IC 95% (0,75; 1,17) que excede del margen de equivalencia establecido (0,85; 1,24), al igual que ocurre con enzalutamida vs cabazitaxel (HR: 0,90; IC 95%: 0,706; 1,14). En ambos casos se da la probabilidad de que exista una diferencia clínicamente relevante a favor de enzalutamida, ya que los límites inferiores de los IC 95% exceden el</p>	<p>5.3.b2 Leer respuesta a Comentario 4, con similar alegación.</p>

DEPARTAMENTO
MEDICO
ONCOLOGIA

ASTELLAS
PHARMA

margen de no inferioridad (0,85), por tanto, no puede concluirse si son o no equivalentes (EMEA. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. CPMP/EWP/482/99. London, 27 July 2000). Una consecuencia de ello es que, con los datos obtenidos, enzalutamida no cumple las premisas para ser posicionado como alternativa terapéutica equivalente a abiraterona ni a cabazitaxel.

Apartado 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental (pag.16): En el momento actual, enzalutamida está en proceso de negociación de precio y financiación en España, por tanto no puede hacerse una evaluación económica si aún no se dispone del precio real del medicamento. Según la política de fijación de precios en España, el menor precio europeo marca el máximo al cual se fija el precio de un medicamento¹, de hecho en el documento PEF que se entrega al Ministerio de Sanidad para solicitar precio y financiación de un fármaco, se ha de indicar cuál es el precio del mismo en Europa. Por ello, y a modo de estimación, se podría tomar como referencia el menor precio de Xtandi® en Europa² (Reino Unido, PVL: 3176,58€), ya que en ningún caso el precio en España será superior a éste. Teniendo en cuenta además que enzalutamida es la única opción terapéutica de las comparadas que no tiene costes directos asociados (enzalutamida es un fármaco de administración oral, que a diferencia de abiraterona y cabazitaxel no requiere monitorización ni tratamiento asociado con corticoides), solicitamos se corrija el precio y se recalculen los costes. Se propone nueva tabla con los datos corregidos:

	ENZALUTAMIDA	ABIRATERONA	CABAZITAXEL
Precio unitario (PVL – descuento + IVA)	27,46	27,26	3.944,20
Posología	160 mg/día	1.000 mg/día	25 mg/m ² c/3 sem
Coste día	109,83	109,03	187,82
Coste tratamiento/mes (PVL – descuento + IVA)	3.294,76	3.270,80	5.634,57
Duración del tratamiento	8,3 meses	8,0 meses	4,2 meses
Coste tto. completo o tto./año	27.346,51	26,166,40	23.665,20
Costes directos asociados		Corticoides/Monitorización	Admon. en Hosp. Día/Monitorización
Coste global o coste global tto./año			

Apartado 7.2.b Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios (pag.17): El CI y CEI se han calculado frente a ausencia de tratamiento. Si este cálculo se hubiera hecho teniendo en cuenta las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad, el CI sería mínimo o incluso negativo, considerando que el precio en España todavía no está establecido. En cualquier caso, si se siguiera la argumentación del informe, el CI y el CEI deberían estimarse conforme al menor precio europeo, por lo que se propone nueva tabla con los datos corregidos:

		VARIABLE evaluada	Eficacia de A	Eficacia de B	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI
Enzalutamida, estudio AFFIRM	Principal	Supervivencia global (meses)	18,4 meses	13,6 meses	4,8 meses (0,4 años)	27.347€	68.366 €/AVG
		AVAC (aplicando FACT-P)	0,66	0,20	0,44 AVAC		59.449 €/AVAC

En este caso, el valor del CEI frente a ausencia de tratamiento ofrece 68.366 €/AVG, que es inferior a los estimados para abiraterona (77.415 €/AVG) y cabazitaxel (111.530 €/AVG) en un informe GENESIS reciente (*Informe Técnico de Evaluación: Abiraterona/Cabazitaxel para la Comisión de Farmacia y terapéutica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. 07/03/2012*).

Apartado 7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital (pag.18): El impacto económico anual se ha calculado frente a ausencia de tratamiento. Si este cálculo se hubiera hecho teniendo en cuenta las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad, el impacto económico en el hospital sería mínimo o incluso negativo. En cualquier caso, si se sigue la argumentación del informe, existe un error en el dato del coste incremental por paciente que aparece en la tabla del informe (en su lugar han puesto el valor correspondiente al CEI tal como está calculado en el informe de evaluación). Conforme a los datos propuestos en los

7.1 Se modifican los datos

7.2 Se modifican los datos

7.3. Se modifican los datos

apartados anteriores, se solicita se corrija en la tabla y en el texto el valor del impacto económico anual para el hospital. Se propone nueva tabla con los datos corregidos:

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre los medicamentos	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
4	27.347€	18,4-13,6: 4,8 meses	109.386€	19,2

Apartado 7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico (pag.18): En el cálculo del impacto económico a nivel autonómico se ha supuesto, como en los apartados anteriores, que no existe ningún paciente tratado con las opciones terapéuticas actuales. Si se hubieran tenido en cuenta estas opciones, el CI sería mínimo o incluso negativo, y por lo tanto el impacto económico global sería también mínimo o incluso negativo. En cualquier caso, si se sigue la argumentación del informe, solicitamos que se modifique el valor del impacto económico global a nivel autonómico conforme a los datos corregidos anteriormente. Se calcula que, a partir de la proporción estimada en el hospital (0,0003767; IC95%: 0,0003072-0,0004461: 4 pac. en 300.000 hab.), el número de potenciales candidatos a tratamiento con enzalutamida para Andalucía (8.421.274 hab.) sería de 113 (IC 95%: 93-134), por lo que el coste anual estimado sería de 3.090.156 € (IC 95%: 2.543.226-3.664.433).

Apartado 8.1 y 8.2 Descripción de la conveniencia. Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento (pag.19): Enzalutamida es un tratamiento oral que sí presenta claras diferencias en comodidad con abiraterona: no precisa medicación concomitante (abiraterona requiere ser administrada junto a corticoides para reducir sus efectos secundarios) y se puede administrar con alimentos (abiraterona se debe tomar con el estómago vacío, una hora antes o dos horas después de las comidas, ya que los alimentos aumentan la concentración sérica del fármaco). Esto supone una importante ventaja de enzalutamida frente a abiraterona, que impactaría favorablemente en la adherencia al tratamiento y evita polimedicación innecesaria, lo que influye de manera apreciable en la efectividad del tratamiento.

Apartado 9.1.A) Aspectos clínico-terapéuticos-Eficiencia (pag.20). Enzalutamida presenta un precio similar a abiraterona, mostrando un mejor ratio coste/utilidad.

Apartado 9.1.B) Coste. Coste eficacia incremental e impacto presupuestario (pag.20): En el cálculo del CEI y del impacto presupuestario se ha supuesto, como en los apartados anteriores, que no existe ningún paciente tratado con las opciones terapéuticas actuales. Si se hubieran tenido en cuenta estas opciones, el CI sería mínimo o incluso negativo, y por lo tanto el impacto económico incremental global sería también mínimo o incluso negativo. En cualquier caso, si se sigue la argumentación del informe y conforme a los datos anteriormente propuestos, el impacto presupuestario estimado de enzalutamida para Andalucía ascendería a 3,09 millones de euros (IC 95%: 2,54 millones-3,66 millones).

Citas bibliográficas más relevantes:

1. Iñesta García A. Sobre medicamentos y Farmacoeconomía. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad-Instituto de Salud Carlos III, Octubre 2011" Página 24: "España, comparación de precios existentes en la Unión Europea, en la práctica se toma el menor valor".
2. Carta precio Xtandi® Departamento de Salud Reino Unido . 24 junio 2013.

7.5 Se modifican los datos

8.1 y 8.2 Se comenta en el aspecto de conveniencia

9.1 Se modifican los datos de coste