|  |
| --- |
| **Enzalutamida en combinación con terapia de deprivación de andrógenos en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm)**  Informe para el grupo GENESIS elaborado según el método y procedimientos de evaluación compartida establecidos por este grupo de trabajo de la SEFH  Fecha redacción abril 2022  Fecha fin de alegaciones 29 de julio |

**ÍNDICE:**

**1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME** 3

**2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN** 3

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

3.1 Área descriptiva del medicamento 3

3.2 Área descriptiva del problema de salud 4

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud 4

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias 5

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares 5

**4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA**. 7

4.1 Mecanismo de acción. 7

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. 7

4.3 Posología, forma de preparación y administración. 7

4.4 Utilización en poblaciones especiales. 8

4.5 Farmacocinética. 8

**5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA**. 8

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada 8

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos 9

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos 10

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados 17

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas 26

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas 28

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII) 26

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas 26

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia 34

5.4 Evaluación de fuentes secundarias 41

5.4.1 Guías de Práctica clínica 41

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes 41

5.4.3 Opiniones de expertos 42

5.4.4 Otras fuentes. 42

**6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD**. 45

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica 45

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos 45

6.2 Ensayos Clínicos comparativos. 45

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad 48

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales 49

**7. AREA ECONÓMICA** 51

7.1 Costes. Coste incremental 52

7.2 Evaluaciones económicas publicadas 52

7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas 54

7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas 54

7.3 Evaluación económica de elaboración propia 55

7.3.2. Coste-efectividad. Estudios propios 55

7.3.3 Coste-utilidad. Estudios propios 56

7.4. Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud 56

7.4.1. Estimación de la población diana 56

7.4.2 Estimación del impacto presupuestario 53

7.5. Propuesta de posicionamiento 57

7.5.1 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presta un valor terapéutico añadido respecto a la terapia de referencia. 57

**8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA**. 58

8.1 Descripción de la conveniencia 58

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento 58

**9. AREA DE CONCLUSIONES**. 59

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas 59

9.2 Decisión 59

9.3 Condiciones de uso 60

9.4 Plan de seguimiento 60

**10. BIBLIOGRAFÍA** 60

**Glosario:**

AEMyPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

ATE: Alternativas terapéuticas equivalentes

CP: Cáncer de próstata

CPHSm: Cáncer de próstata hormonosensible metastásico

CPRC: Cáncer de próstata resistente a la castración

CPRC-NM: Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico

CV: Coeficiente de variación

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EMA: European Medicines Agency

EPAR: European Public Assessment Report

FDA: Food and Drugs Administration

GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina

LHRH: Hormona liberadora de hormona luteinizante

NA: No alcanzado

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NICE: The National Institute for Health and Care Excellence

NHS: National Health Service

NYHA: New York Heart Association

PSA: Antígeno prostático específico

PVL: Precio de venta de laboratorio

RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos)

RT: Radioterapia

TDA: Terapia de deprivación androgénica

**Nota:** para acceder a instrucciones e hipervínculos descargar versión completa.

**Citar este informe como:** Fénix-Caballero S, Ubago-Pérez R, Rodríguez-Delgado A. Enzalutamida en combinación con terapia de deprivación de andrógenos en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm). Informe compartido del Grupo GENESIS- SEFH (revisor). Madrid: SEFH (ed.), [2022]. ISBN Depósito legal. [Fecha de la consulta].

Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm>

También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

|  |
| --- |
| **1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME** |

**Fármaco**: Enzalutamida

**Indicación clínica solicitada:** Tratamiento del cáncer de próstata sensible a hormonas metastásico (mHSPC) en combinación con terapia de deprivación de andrógenos.

**Autores / Revisores:** Ubago-Pérez R\*, Fénix-Caballero S\*\*, Rodríguez-Delgado A\*\*\*

\*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

\*\*Fundación para la Gestión de la Investigación Biomédica de Cádiz, Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz.

\*\*\*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

***Revisión por el grupo Coordinador del grupo GENESIS de la SEFH.***

**Alegaciones:** un borrador de este informe fue presentado como borrador público en la Web del grupo GENESIS de la SEFH, con la posibilidad de presentar propuestas al mismo. Se recibieron alegaciones de:

* Astellas
* Asociación Española de Urología
* Grupo GEDEFO de la SEFH
* Janssen

**Tipo de informe:** Original

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe.

Para la elaboración del informe se ha utilizado el Programa MADRE versión 4.0[[1]](#footnote-1) y Guía EE e IP[[2]](#footnote-2)

|  |
| --- |
| **2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN** |

**Petición a título**: La realización de este informe técnico se realiza a demanda del grupo GENESIS, por tratarse de un fármaco novedoso, cuyo lugar en terapéutica precisa evaluación.

|  |
| --- |
| **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 Europe, B.V.

**Grupo terapéutico**. Denominación: Tratamiento endocrino, otros antagonistas de hormonas y sustancias relacionadas. Código ATC: L02BB04

**Vía de administración**: Vía oral

**Tipo de dispensación**: Hospitalaria

**Información de registro**: Opinión positiva de la EMA para su autorización en CPHSm.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Presentaciones y precio** | | | |
| Forma farmacéutica y dosis | Nº de unidades por envase | Código | Coste por unidad PVL + IVA |
| Comprimidos 40 mg | 112 | 113846002 | 28 € |

***3.2 Área descriptiva del problema de salud***

***3.2.a Descripción estructurada del problema de salud***

|  |  |
| --- | --- |
| **Descripción del problema de salud** | |
| Definición | El cáncer de próstata (CP) es el tumor maligno urogenital más frecuente en varones europeos. La mayor parte de los casos son diagnosticados en estadios tempranos en los cuales la posibilidad de instaurar un tratamiento radical curativo es elevada (1-3). |
| Principales manifestaciones clínicas | En los pacientes con CP diseminado, el lugar predominante de la enfermedad metastásica es el hueso. Las metástasis óseas son un evento frecuente (su frecuencia se estima entre el 65-85% en función de las series) y con repercusión clínica notable al generar síntomas como dolor, debilidad o deterioro funcional que impactan de manera notable en la calidad de vida (1-3). |
| Incidencia y prevalencia | En Europa el CP es la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres. En España, la estimación del número de nuevos casos de CP para el año 2020 es de 35.126 casos. En 2018, fallecieron 5.841 varones por CP, lo que supone una reducción del 1,6% respecto al año anterior (3). |
| Evolución / Pronóstico | La mediana de supervivencia para los pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) es variable y oscila entre 13 meses y 75 meses y depende de la presencia de características pronósticas de alto riesgo, como alto antígeno prostático especifico (PSA) en el momento del diagnóstico, alta puntuación de la escala de Gleason, aumento del volumen de enfermedad metastásica, presencia de síntomas óseos o presencia de metástasis viscerales (3). |
| Grados de gravedad / Estadiaje | Estadios I y II: tumor local. Estadio III: localmente avanzado. Estadio IV: metastásico. |
| Carga de la enfermedad | Los aspectos físicos, y las posibles secuelas, influyen en la calidad de vida y en la manera en la que la persona va a afrontar la enfermedad y la supervivencia. De hecho, existen numerosos estudios que muestran que el diagnóstico de cáncer de próstata produce importantes problemas psicosociales. Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes (1-4). |

***3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias***

El tratamiento establecido para el CP avanzado pivota en torno a la supresión del eje andrógeno-receptor (anulación de la producción de testosterona mediante la castración farmacológica o quirúrgica). La castración tiene una alta eficacia en el control de la enfermedad diseminada que se estima en un 80%; sin embargo, la duración del beneficio es limitada en el tiempo con una mediana de progresión de 18-24 meses. En esta fase, una pequeña proporción de pacientes pueden responder a una segunda línea de tratamiento hormonal.

La terapia de privación de andrógenos (TPA) se define como la castración quirúrgica por orquiectomía bilateral o castración médica con agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), su objetivo es reducir la concentración de testosterona, con lo que se obtiene una mediana de supervivencia global (SG) de 3-4 años.

Con respecto al tratamiento farmacológico, la terapia hormonal basada en la privación androgénica ha sido desde hace décadas la primera línea de tratamiento en el CP avanzado. Los fármacos más usados son los agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) (leuprorelina, goserelina y triptorelina) y los antiandrógenos de primera generación (bicalutamida, flutamida, acetato de ciproterona).

La fase hormonosensible se caracteriza porque hay respuesta tumoral a la privación androgénica (2). En esta situación el cáncer está siendo controlado al mantenerse los niveles de testosterona bajos. Por lo tanto, si los pacientes responden a la castración quirúrgica o médica, el tumor se denomina cáncer de próstata metastásico hormonosensible o sensible a la castración (CPHSm). Esta etapa de la enfermedad precede al desarrollo del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, que se caracteriza por un mal pronóstico y una alta letalidad. En este estadio el tumor continúa creciendo a pesar de los niveles bajos de testosterona.

En la actualidad las opciones de tratamiento del CPHSm van más allá de la TPA sola. Dos estudios, STAMPEDE (brazo C) (5) y CHAARTED (6), proporcionan evidencia de un aumento en supervivencia con la combinación de un ciclo corto de quimioterapia con docetaxel y TPA en pacientes con CPHSm en comparación con el tratamiento con TPA solo. Docetaxel ha sido aprobado recientemente en combinación con TPA, con o sin prednisona o prednisolona, para el tratamiento de pacientes con CPHSm. Además, los estudios STAMPEDE (brazo G) y LATITUDE (7) mostraron que la adición de acetato de abiraterona y prednisona a bajas dosis a la TPA fue efectiva para prolongar la supervivencia global frente a la monoterapia con TPA en pacientes con CPHSm de nuevo diagnóstico de alto riesgo. Y más recientemente apalutamida ha sido autorizada en Europa en combinación con TPA según los resultados del estudio TITAN (8).

En este contexto, en septiembre de 2021 se aprobó en España el uso de enzalutamida para el tratamiento de hombres adultos con CPHSm en combinación con terapia de deprivación de andrógenos.

***3.3 Características comparadas con otras alternativas similares***

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares** | | | | |
| **Nombre** | **ENZALUTAMIDA** | **APALUTAMIDA** | **ABIRATERONA** | **DOCETAXEL** |
| Presentación | Comprimidos 40 mg | Comprimidos 60 mg | Comprimidos 500 mg | Concentrado para solución para perfusión |
| Posología | 160 mg (cuatro comprimidos de 40mg) en una sola dosis diaria | 240 mg (cuatro comprimidos de 60 mg) en una sola dosis diaria | 1 g/24 h | |  | | --- | | 75 mg/m² cada 21 días | |
| Conveniencia | Vía oral. No requiere administración con corticoides, se pueden tomar con o sin alimentos | Vía oral. No requiere administración con corticoides, se pueden tomar con o sin alimentos | Vía oral. Requiere administración concomitante de corticoides (prednisona o prednisolona 5mg [CPHSm] o 10mg [CPRCm]), no debe administrarse con alimentos | Administración intravenosa en unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica |
| Indicación aprobada en FT | **1. Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con la terapia de deprivación de andrógenos.**  2. Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo..  3. Tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada..  4. Tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel. | 1. Tratamiento de hombres adultos para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-nm) con alto riesgo de desarrollar metástasis.  **2. Tratamiento de hombres adultos para el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con tratamiento de deprivación androgénica**. | **1.Tratamiento en hombres adultos del cáncer de próstata hormonosensible metastásico de nuevo diagnóstico de alto riesgo (CPHSm) en combinación con tratamiento de deprivación de andrógenos (TDA).**  2. Tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está́ aún clínicamente indicada.  3. Tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel. | 1.En combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas.  **2. En combinación con tratamiento de privación de andrógenos (TPA), con o sin prednisona o prednisolona, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico.** |
| Efectos adversos | Astenia, fatiga, sofocos, hipertensión, fracturas y caídas. Trastorno cognoscitivo  y neutropenia. | Astenia, dolores articulares, fracturas óseas, erupciones cutáneas, pérdida de peso, crisis epilépticas, hipotiroidismo, mareo y trastorno cognoscitivo. | |  | | --- | | Retención de líquidos con edemas, hipopotasemia, hipertensión arterial, diarrea, infección urinaria, insuficiencia cardíaca, elevación de transaminasas y triglicéridos, fracturas | | Infecciones, neutropenia, neuropatías, estomatitis, diarreas, náuseas y vómitos, astenia y anemia. |
| Utilización de recursos | - | - | - | Precisa de hospital de día |
| Conveniencia |  |  |  |  |
| Otras características diferenciales | Vía de administración: oral. | Vía de administración: oral. | Vía de administración: oral. | Vía de administración: intravenosa en hospital de día. |

|  |
| --- |
| **4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.** |

***4.1 Mecanismo de acción.***

Enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos en esta vía. Enzalutamida inhibe de manera competitiva la unión del andrógeno a sus receptores y, en consecuencia, 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 y de células de cáncer de próstata resistentes a los antiandrógenos. El tratamiento con enzalutamida disminuye el crecimiento de las células del cáncer de próstata y puede inducir la muerte de las células cancerosas y la regresión del tumor. En estudios preclínicos, enzalutamida carece de actividad agonista de los receptores androgénicos.

***4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.***

**AEMPS y EMA:**

- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel. Fecha aprobación: 21/06/2013.

- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada. Fecha aprobación: 28/11/2014.

- El tratamiento de hombres adultos con CPRC no metastásico de alto riesgo. Fecha aprobación: 20/09/2018.

- Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con la terapia de deprivación de andrógenos. 25/02/2021

**FDA:**

- El tratamiento de pacientes con CPRCnm. Fecha aprobación: 13/07/2018.

- El tratamiento de pacientes con CPRC metastásico tratados previamente con docetaxel. Fecha aprobación: 19/03/2013.

- El tratamiento de pacientes con CPRC metastásico. Fecha aprobación: 10/09/2014.

- El tratamiento de pacientes con CPHSm. Fecha aprobación: 16/12/2019

***4.3 Posología, forma de preparación y administración.***

La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro comprimidos de 40 mg) en una sola dosis diaria oral.

Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

***4.4 Utilización en poblaciones especiales.***

**Pediatría:** El uso de enzalutamida en la población pediátrica para la indicación de tratamiento de hombres adultos con CPRC y CPHSm no es apropiado.

**Mayores de 65 años:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

**Insuficiencia renal:** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada*.* Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal.

**Insuficiencia hepática:** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

***4.5 Farmacocinética.***

**Absorción:** La mediana del tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de enzalutamida (Cmáx) es de 2 horas (intervalo de 0,5 a 6 horas).

**Distribución:** El volumen de distribución (V/F) medio aparente de enzalutamida, en pacientes tras una dosis oral única es de 110 L (CV 29%). El volumen de distribución de enzalutamida es mayor que el volumen de agua corporal total, lo que indica una amplia distribución extravascular. Los estudios realizados en roedores indican que la enzalutamida y su metabolito activo pueden atravesar la barrera hematoencefálica.

Enzalutamida se une a las proteínas plasmáticas en un 97 a 98%, principalmente a la albúmina. El metabolito activo se une a las proteínas plasmáticas en un 95%. No hubo desplazamiento de la unión a proteínas entre enzalutamida y otros medicamentos de alta unión (warfarina, ibuprofeno y ácido salicílico) *in vitro*.

**Biotransformación:** Enzalutamida se metaboliza ampliamente. En el plasma humano hay dos metabolitos principales: N-desmetil enzalutamida (activo) y un derivado del ácido carboxílico (inactivo). Enzalutamida se metaboliza por el CYP2C8 y, en menor grado, por el CYP3A4/5, los cuales participan en la formación del metabolito activo.

**Eliminación:** El aclaramiento medio (CL/F) de enzalutamida en pacientes oscila entre 0,520 y 0,564 L/h.

Tras la administración oral de 14C-enzalutamida, el 84,6% de la radiactividad se recupera 77 días después de la administración: el 71,0% se recupera en la orina (principalmente en forma de metabolito inactivo, con cantidades mínimas de enzalutamida y del metabolito activo) y el 13,6% en las heces (0,39% de la dosis en forma de enzalutamida sin modificar).

|  |
| --- |
| **5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.** |

***5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada***

En fecha 15/06/2021, se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed con los siguientes descriptores: (“enzalutamide”) (“metastatic”) y (“Hormone sensitive”). Se obtuvo un ensayo clínico Fase III publicado: ARCHES (9) descrito en el informe EPAR (10). Además, se dispone de un estudio de soporte ENZAMET (11). Posteriormente se ha localizado la publicación correspondiente a la actualización del ensayo ARCHES (12)

ARCHES es un ensayo de fase III multinacional, doble ciego, donde 1.150 hombres con CPHSm fueron asignados aleatoriamente 1:1 para recibir tratamiento con enzalutamida más TDA o placebo más TDA (TDA, definida como uso de un análogo de la LHRH u orquiectomía bilateral previa). La variable principal fue la supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr).

ENZAMET es un estudio de soporte fase III, abierto, donde 1.125 hombres con CPHSm fueron aleatorizados a recibir enzalutamida o un antiandrógeno no esteroideo (AANS), todos ellos además con TPA. La variable principal fue la supervivencia global (SG).

***5.1.b Variables utilizadas en los ensayos***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Variables empleadas en el ensayo clínico ARCHES | | | |
| **EFICACIA** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable principal | Supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr) | SLPr: tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de la primera progresión tumoral documentada (por RECIST 1.1) o la muerte debido a cualquier causa.  Se considera progresión radiológica la aparición de cualquier lesión sugestiva de progresión en tejidos blandos y huesos, detectada mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). | Intermedia |
| Variables secundarias | Tiempo hasta progresión de PSA | Tiempo desde la aleatorización hasta aumento de PSA del 25% o superior y un aumento absoluto de 2 ng/ml sobre el basal. | Intermedia |
| Tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica | Tiempo desde la aleatorización hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica para cáncer de próstata. | Intermedia |
| Tasa de PSA indetectable | Porcentaje de pacientes con PSA detectable basal (≥0.2  ng /ml) que pasan a ser indetectables (<0.2 ng/ml) durante el tratamiento. | Intermedia |
| Tasa de respuesta objetiva | Porcentaje de pacientes con respuesta completa o parcial según la versión RECIST 1.1 | Intermedia |
| Tiempo hasta el deterioro de los síntomas urinarios | Cuestionario calidad de vida QLQ-PR25  Elevación en la puntuación de la subescala sintomatología urinaria del cuestionario QLQ-PR25 (3 items):  Q31 a Q33) mediante un aumento del 50% superior de la desviación estandar observada a nivel basal. | Intermedia |
| Supervivencia global | Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa o abandono del ensayo. | Final |
| **SEGURIDAD** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable secundaria | % de eventos adversos | Porcentaje de pacientes con eventos adversos | Final |
|  | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tabla 1. Variables empleadas en el ensayo clínico ENZAMET | | | |
| **EFICACIA** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable principal | Supervivencia global | Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa o abandono del ensayo. | Final |
| Variables secundarias | Tiempo hasta progresión de PSA | Tiempo desde la aleatorización hasta aumento de PSA del 25% o superior y un aumento absoluto de 2 ng/ml sobre el basal. | Intermedia |
| Supervivencia libre de progresión clínica | La progresión se definió como el primer signo de progresión radiográfica de acuerdo con los criterios del Grupo de Trabajo de Cáncer de Próstata 2 para lesiones óseas y los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos, versión 1.1,19 para lesiones de tejidos blandos; | Intermedia |
| **SEGURIDAD** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable secundaria | % de eventos adversos | Porcentaje de pacientes con eventos adversos | Final |

***5.2.a Resultados de los ensayos clínicos***

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 2.* ARCHES (9)(12)** | | | | | |
| -Nº de pacientes: 1.150  -Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado 1:1, doble ciego, controlado con placebo.  -Tratamiento grupo activo: Enzalutamida 160 mg/día vía oral (4 cápsulas de 40 mg una vez al día) + TDA.  -Tratamiento del grupo control: Placebo + TDA.  Los pacientes recibían el tratamiento asignado hasta toxicidad inaceptable, progresión radiográfica, inicio de un nuevo tratamiento para el cáncer de próstata o si cumplían otro criterio de discontinuación. Tras el análisis primario se eliminó el ciego y se permitió el cruce de pacientes del grupo control al tratamiento activo (fase de extensión).  -Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, sin diferenciación neuroendocrina. Enfermedad metastásica hormonosensible, ya sea de novo o después de terapia local previa. ECOG 0-1. Se permitió previamente TDA y hasta 6 ciclos de quimioterapia con docetaxel. La aleatorización se estratificó según volumen de enfermedad (bajo vs. alto) y tratamiento previo con docetaxel (ningún ciclo, de uno a cinco, o seis ciclos).  -Criterios de exclusión: Pacientes que progresaron antes de la aleatorización mientras recibían TDA y/o docetaxel. Pacientes con sospecha o confirmación de metástasis cerebrales o enfermedad leptomeníngea activa o con antecedentes de crisis epiléptica o de cualquier factor que pudiera predisponer a las crisis epilépticas. Las metástasis se documentaban mediante scan (metástasis óseas) o lesiones metastásicas con TC o RMI (para tejido blando). Sujetos con enfermedad diseminada a la región de nódulos pélvicos no eran elegibles.  -Pérdidas: 2 pérdidas en el grupo activo y 2 en el grupo control.  -Tipo de análisis: por intención de tratar.  - Cálculo de tamaño muestral: El estudio fue diseñado con una potencia estadística del 90% para, con 262 eventos de SLPr, detectar un HR=0,67 en SLPr (30 meses grupo enzalutamida vs 20 meses grupo placebo), y una significación  estadística de p=0,05. El tamaño de muestra estimado fue de 1.100 pacientes. Para SG, se requerían 342 muertes para detectar un HR de 0,73 (55 meses con enzalutamida vs. 40 meses con placebo), con una potencia estadística del 80% y una significación de p=0,04. | | | | | |
| **Resultados** | | | | | |
| **Variable evaluada en el estudio** | ***Enzalutamida + TDA***  ***N=574***  **(IC95%)** | ***Placebo + TDA***  ***N=576***  **(IC95%)** | ***Diferencia de medianas*** | ***HR (IC95%)*** | ***p*** |
| **Variable primaria**  Supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr) (mediana, meses)\*  Supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr) (mediana, meses)$ | NA  49,8 | 19,0  38,9 | - | 0,39 (0,30 a 0,50)  0,63 (0,52 a 0,76) | <0,001  <0,001 |
| **Variables secundarias y exploratorias**  Tiempo hasta progresión de PSA  Tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica (meses)  Tasa de PSA indetectable  Tasa de respuesta objetiva  Tiempo hasta deterioro de los síntomas urinarios  Supervivencia global\*  Supervivencia global$  Supervivencia global& | NA  30,2  348 (68,1)  147 (83,1)  NA  NA  NA  NA | NA  NA  89 (17,6)  116 (63,7)  16,8  NA  NA  47,7 | -  -  -  -  -  - | 0,19 (0,13 a 0,26)  0,28 (0,20 a 0,40)  -  -  0,88 (0,72 a 1,08)  0,81(0,53 a 1,25)  0,66 (0,53 a 0,81)  0,57 (0,45 a 0,70) | <0,001  <0,001  <0,001  <0,001  0,2162  0,3361  <0,001 |

\*Análisis intermedio

$Análisis final

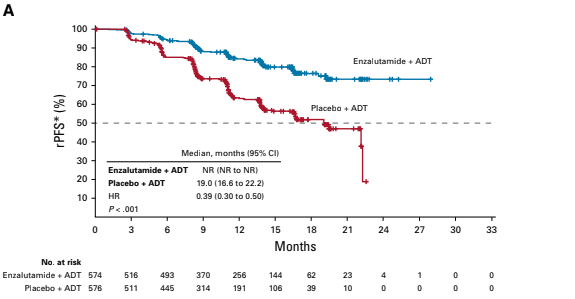
& Análisis final con análisis de sensibilidad preespecificado para ajustar el efecto del cruce de pacientes

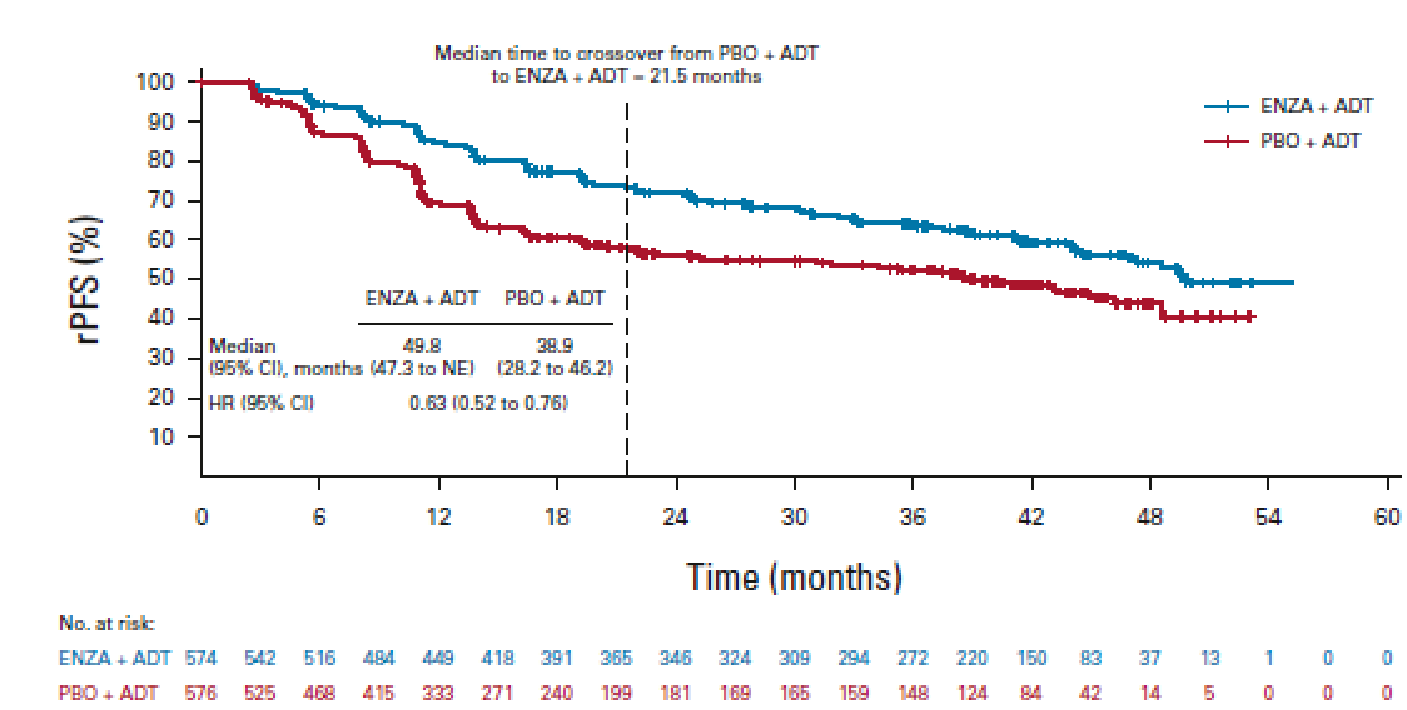
La variable principal fue la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr), de acuerdo con una revisión central independiente, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia objetiva de progresión radiológica o la muerte (por cualquier causa, desde el momento de la aleatorización hasta 24 semanas después de la interrupción del fármaco en estudio), lo que primero ocurriera.

En el análisis intermedio, con fecha 14 de octubre de 2018 (mediana de seguimiento de 14,4 meses), la mediana de SLPr no se alcanzó con enzalutamida + TDA, frente a 19 meses (IC 95%: 16,6 a 22,2 meses) con placebo más TDA. La enzalutamida se asoció con una mejora significativa en la SLPr en comparación con placebo (HR 0,39; 95% IC: 0,30 a 0,50; p ≤0,001) (9).

Tras eliminar el ciego, 184 pacientes (31,9%) que estaban asignados al brazo control y permanecían libres de progresión, cruzaron al tratamiento con enzalutamida, 180 de los cuales recibieron el tratatmiento (mediana del tiempo hasta el cruce de 21,5 meses). Tras un total de 356 muertes (enzalutamida n= 154 y placebo =202), el corte de datos para el análisis final de SG fue 28 de mayo del 2021 y la mediana de seguimiento fue de 44,6 meses (12).

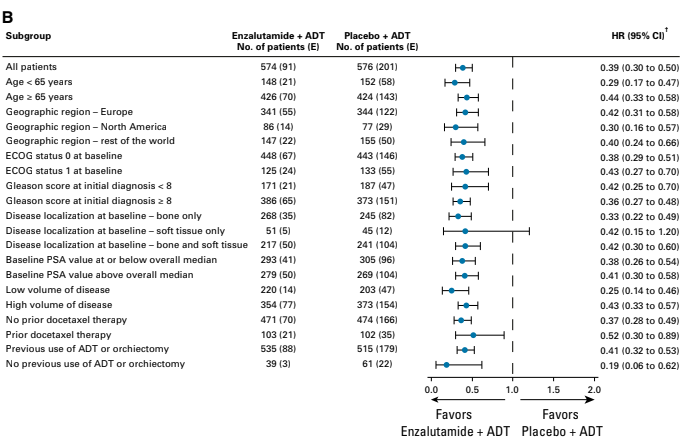
Las curvas de Kaplan-Meier para SLPr se presentan en la Figura 1. Estudio ARCHES (9) (12).





Para el análisis de subgrupos, se observaron resultados de SLPr consistentes en pacientes con alto o bajo volumen de enfermedad y en pacientes con y sin terapia previa con docetaxel.

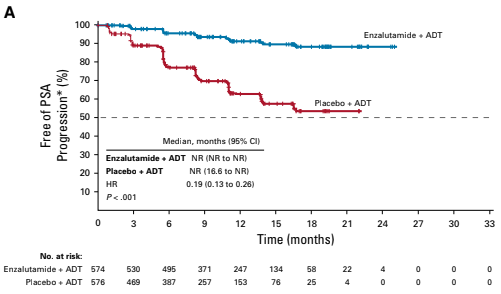
Figura 2. Estudio ARCHES (9).



Tiempo de progresión de PSA

En el grupo de enzalutamida, el 7,8% de los pacientes presentó progresión del PSA (N = 45) en comparación con el 32,8% de los pacientes del grupo placebo (N = 189). La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA no se alcanzó para ambos grupos de tratamiento. La enzalutamida se asoció con una mejora significativa en el tiempo hasta la progresión del PSA en comparación con placebo (HR 0,19; IC 95%: 0,13 a 0,26; p <0,001) .

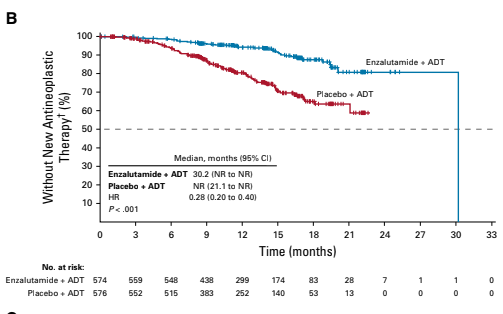
Las curvas de Kaplan-Meier se presentan en la Figura 3. Estudio ARCHES (9).



Tiempo hasta el inicio de nueva terapia antineoplásica:

El 8% de los pacientes del grupo de enzalutamida inició una nueva terapia antineoplásica (N = 46) en comparación con el 23,1% de los pacientes en el grupo placebo (N = 133). La enzalutamida se asoció con una mejora significativa en el tiempo hasta el inicio de nueva terapia antineoplásica en comparación con placebo (HR: 0,28, IC 95%: 0,20 a 0,40; p <0,0001).

Las curvas de Kaplan-Meier se presentan en la Figura 4. Estudio ARCHES (9).



Supervivencia global:

La SG fue una variable secundaria en el ensayo ARCHES. En el momento del corte de los datos, habían sucedido solo el 24,6% de los eventos requeridos para el análisis final. En el grupo de enzalutamida, el 6,8% de los pacientes murieron (N = 39) mientras que en el grupo placebo fue del 7,8% (N = 45). Por lo tanto, en el momento del primer análisis intermedio (con un seguimiento de 14,4 meses), los datos de supervivencia global no eran maduros y no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes tratados con enzalutamida y placebo [HR = 0,81 (IC del 95%: 0,53-1,25), p = 0,3361]. Por lo tanto, en el análisis final de SLP se realizó un análisis intermedio de SG. Habían sucedido 84 muertes de las 342 especificadas en el análisis estadístico planificado para el análisis final.

En el análisis final de la SG (28 mayo 2021), 397 (34,5%) pacientes continuaban en tratamiento, con una mediana de seguimiento de 44,6 meses. La duración mediana de tratamiento fue 40,2 meses para el grupo enzalutamida más TDA vs. 13,8 meses para grupo placebo más TDA y 23,9 meses para el grupo de pacientes que cruzó al brazo de enzalutamida. Se observó un HR 0,66; (95% IC 0,53 a 0,81; p<0,0001). La mediana del tiempo de supervivencia no se alcanzó en ninguno de los dos grupos de tratamiento.

Calidad de vida:

Se evaluó empleando las escalas BPI-SF, FACT-P, QLQ-PR25 y EuroQoL 5-Dimensiones, 5-niveles escala visual analógica. Se valoraron cambios longitudinales desde el basal hasta la semana 73 y se ajustaron para la puntuación basal, volumen de enfermedad y terapia previa de docetaxel.

El ítem 3 BPI-SF y la puntuación total FACT-P permanecieron estables en el tiempo. La puntuación media de gravedad de dolor permaneció estable durante el estudio. Los autores también indicaron que no hubo diferencias estadísticamente significativas para la puntuación BPI-SF, para ninguna de las subescalas FACT-P o para EQ-5D-5L VAS. Hubo diferencia significativa para escala de FACT-P bienestar personal, que favoreció placebo sobre enzalutamida, pero sin diferencia clínicamente relevante.

Los resultados relacionados con calidad de vida descritos en el ensayo son:

* Mediana del tiempo transcurrido hasta el deterioro de los síntomas urinarios (meses) 🡪 no significativo (p=0,2162)
* Mediana del tiempo transcurrido hasta el deterioro de la CdV (meses) 🡪 no significativo (p=0,6548)
* Mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión del dolor (meses) 🡪 no significativo (p=0,2715)

Se incluye también un análisis de sensibilidad preespecificado del tiempo transcurrido hasta la progresión del dolor:

* Mediana del tiempo transcurrido hasta el peor dolor (ítem 3) (meses) 🡪 14,1 vs. 11,1 [HR=0,82 (0,69 a 0,98)]; p=0,0322
* Mediana de tiempo hasta la intensidad del dolor (meses) 🡪 19,4 vs. 16,8 [HR=0,79 (0,65 a 0,97)]; p=0,0209

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Tabla 3. ENZAMET (11)*** | | | | | |
| -Nº de pacientes: 1.125  -Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado 1:1, abierto, controlado con un antiandrógeno no esteroideo convencional.  -Tratamiento grupo activo: Enzalutamida 160 mg/día vía oral (4 cápsulas de 40 mg una vez al día) + TDA.  - Tratamiento del grupo control: antiandrógenos no esteroideos (AANS) + TDA. El tipo de AANS se elegía a discreción del médico (bicalutamida, nilutamida o flutamida). Los pacientes recibieron el tratamiento asignado hasta toxicidad inaceptable o progresión clínica.  -Criterios de inclusión: Los pacientes elegibles tenían adenocarcinoma de próstata con metástasis en tomografía computarizada y/o, gammagrafía ósea con tecnecio-99. ECOG 0-1. Los pacientes eran elegibles si la TDA había empezado hasta 12 semanas antes de la aleatorización o si la terapia había sido hasta 24 meses antes y se había finalizado al menos 12 meses antes. Los pacientes que iniciaron docetaxel previo al estudio eran elegibles si toleraban dosis completas de docetaxel con TDA y no habían recibido más de dos ciclos previo a la aleatorización. La primera dosis de docetaxel debía administrarse al menos cuatro semanas tras iniciar enzalutamida y no más allá de seis semanas tras la aleatorización. La aleatorización se estratificó según volumen de la enfermedad (baja vs. alta), lugar de estudio, terapia antiresortiva (sí denosumab, zoledronico vs. no), comorbilidades según ACE-27 (0 a 1 vs. 2 a 3) y uso planificado temprano de docetaxel (si vs. no).  -Criterios de exclusión: Los pacientes que tenían una progresión previa de la enfermedad mientras recibían TDA y / o docetaxel fueron excluidos del ensayo.  -Pérdidas:  -Tipo de análisis: por intención de tratar.  - Cálculo de tamaño muestral: El estudio fue diseñado con una potencia estadística del 80% para detectar un HR=0,75 en SG asumiendo una tasa de supervivencia a 3 años del 65% en el grupo de antiandrogénicos no esteroideos, y una significación estadística de p=0,05 (se necesitaban 470 muertes). | | | | | |
| **Resultados** | | | | | |
| **Variable evaluada en el estudio** | ***Enzalutamida + TDA***  ***N=563***  **(IC95%)** | ***Antiandrógenos no esteroideos + TDA***  ***N=562***  **(IC95%)** | ***Diferencia de medianas*** | ***HR (IC95%)*** | ***p*** |
| **Variable primaria**  Supervivencia Global | NA | NA | - | 0,67 (0.52 a 0.86) | = 0,002 |
| **Variables secundarias y exploratorias**  Tiempo hasta progresión de PSA  Supervivencia libre de progresión clínica | NA  NA | NA  NA | -  - | 0,39 (0,33 a 0,47)  0,40 (0,33 a 0,49) | <0,001  <0,001 |

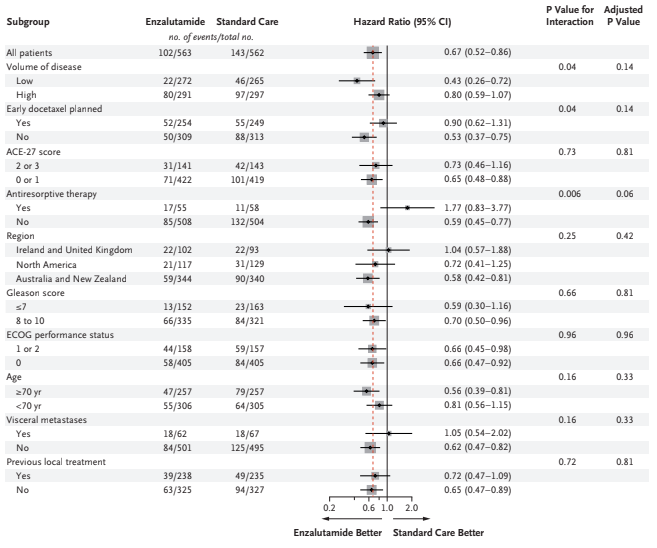
Se planificó análisis intermedio cuando se alcanzaran el 50, 67 y 80% de los eventos requeridos para SG. El análisis intermedio del 28 de febrero de 2019, el 18,1% de los pacientes fallecieron (N = 102) en el grupo de enzalutamida en comparación con el 25,4% de los pacientes del grupo placebo (N = 143). Por lo tanto, habían sucedido 245 muertes de las 470 especificadas para el análisis final. La mediana de seguimiento fue de 34 meses. No se alcanzó la mediana de SG para ninguno de los grupos de tratamiento.

El tratamiento con enzalutamida se asoció con una mejora significativa de la SG en comparación con el grupo AANS (HR: 0,67, IC del 95%: 0,52 a 0,86; valor de p = 0,002). La tasa de supervivencia a los tres años fue del 80% (N = 94) en el grupo de enzalutamida y del 72% (N = 130) en el grupo NSAA. Según el protocolo, pacientes que discontinuaban su grupo de tratamiento podían recibir terapia posterior a discreción del médico. Las principales terapias para los pacientes que progresaron: para el grupo enzalutamida fueron: docetaxel (33,0%), no tratamiento (31,8%) y abiraterona combinada con prednisona o prednisolona (30,7%). Los pacientes del grupo control emplearon: enzalutamida (45,2%), abiraterona con prednisona o prednisolona (35,7%), docetaxel (34,8%) y cabazitaxel (30,4%).

Para el análisis final de los datos pre especificado tras 476 muertes, se hizo un corte en enero 2022 con una mediana de seguimiento de 68 meses. Para SG se obtuvo un HR de 0,70 (IC 0,58 a 0,84) (13)

En relación al análisis de subgrupos para la variable principal, de forma global, los análisis fueron consistentes con los resultados ITT. Tras realizar el ajuste de test múltiple, no había diferencias significativas entre los subgrupos.

Figura 5. Estudio ENZAMET (11).



En relación a los subgrupos que presentaban asociación/interacción estadística: volumen de enfermedad, uso planificado temprano o no de docetaxel, empleo de terapia antirresortiva, Se proporciona en el análisis de estos, evaluando los siguientes parámetros:

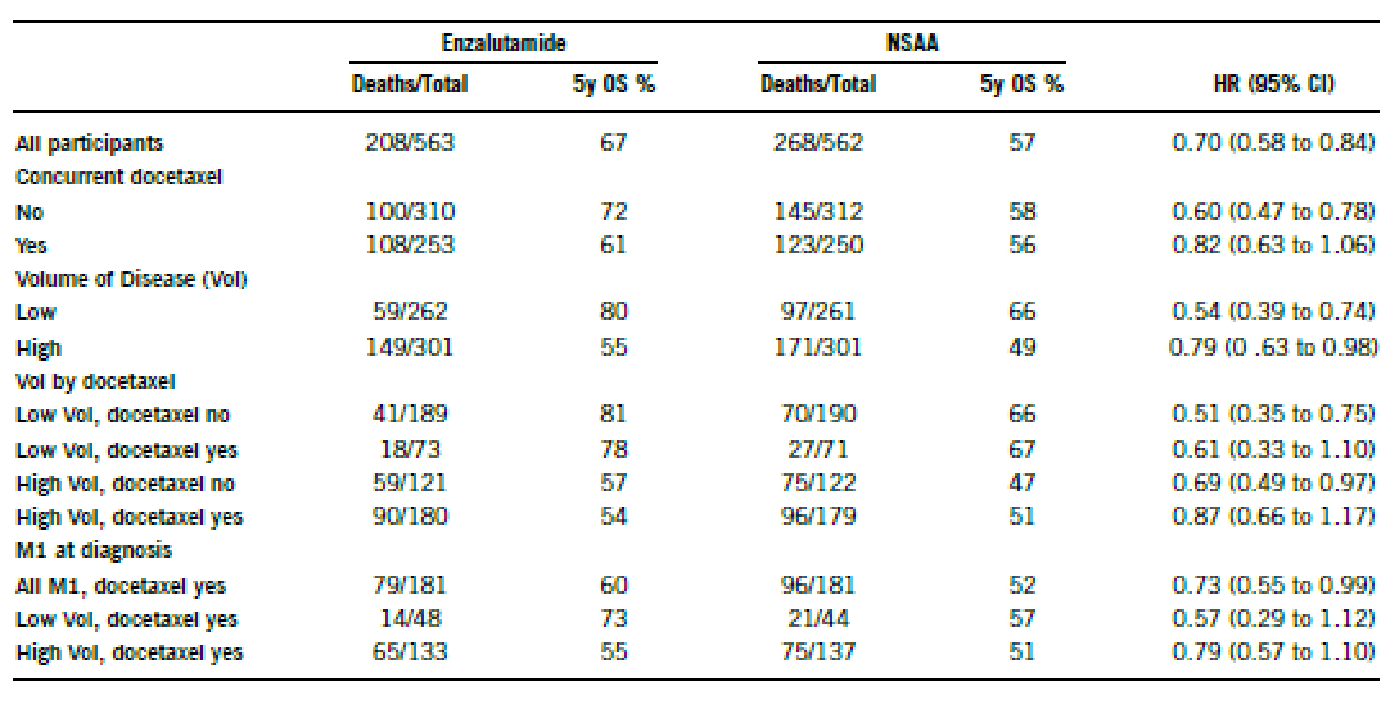
-Pre-especificación: La aleatorización se había estratificado en función del volumen de la enfermedad, tratamiento antirresortivo concomitante y uso concomitante de docetaxel.

-Plausibilidad biológica: No se ha encontrado bibliografía que avale este hecho.

-Consistencia/coherencia: Existe consistencia interna para los subgrupos de volumen de enfermedad y uso temprano de docetaxel ya que los resultados de SLP clínica son concordantes. Sin embargo, estos hallazgos no se repiten para SLPr en el estudio ARCHES. Tampoco sucede para los resultados de estos subgrupos para la SG en el ensayo pivotal de la apalutamida.

Por lo que, tras analizar la asociación estadística, la pre especificación, la plausibilidad biológica y la consistencia se obtuvo una aplicabilidad nula, es decir, el análisis de subgrupos no muestra diferencias que puedan ser consideradas en la práctica clínica de forma fiable.

Análisis de subgrupos actualizados en el abstract publicado posteriormente (13)



Se observa que hay beneficio tanto en pacientes con enfermedad de alto volumen como en pacientes de bajo volumen de enfermedad.

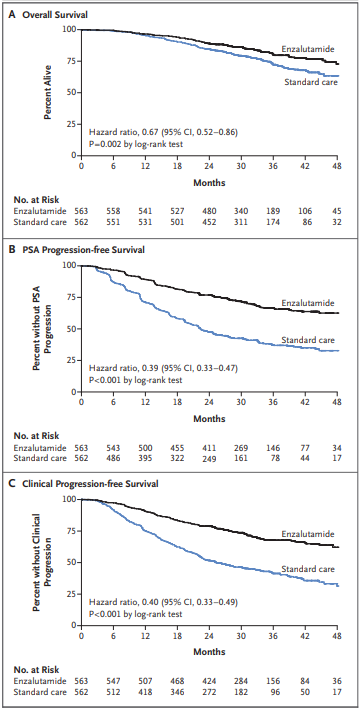
Supervivencia libre de progresión clínica:

En el punto de corte, el 29,1% de los pacientes progresaron o murieron (N = 167) en comparación con el 56,9% de los pacientes del grupo placebo (N = 320). La tasa a los tres años fue del 68% en el grupo de enzalutamida y del 41% en el grupo de NSAA. El tratamiento con enzalutamida se asoció con una SLP clínica significativamente mejor en comparación con el grupo de NSAA (HR: 0,40; IC del 95%: 0,33 a 0,49; valor de p <0,001).

Tiempo hasta progresión de PSA:

La tasa a los tres años fue del 67% en el grupo de enzalutamida y del 37% en el grupo de NSAA. El tratamiento con enzalutamida se asoció con una SLP de PSA más prolongada en comparación con el grupo de NSAA (HR: 0,39; IC del 95%: 0,33 a 0,47; valor p <0,001).

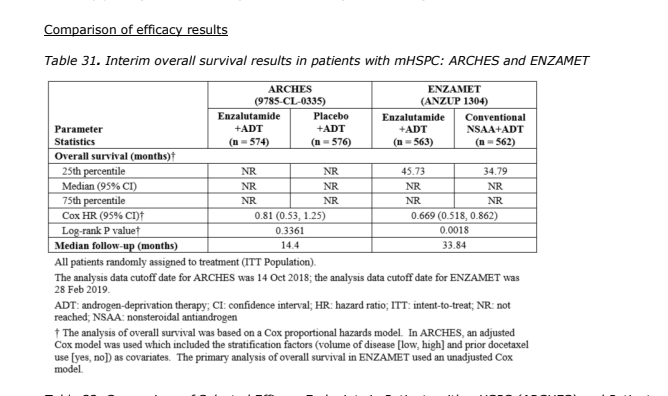
Figura 6. Estudio ENZAMET (11).



Calidad de vida:

Se evaluó empleando el cuestionario QLQ‐C30, el QLQ-PR25 y el instrumento EQ-5D-5L. No se observó diferencia significativa entre ambos grupos para QLQ‐C30 y no se alcanzó la diferencia mínima relevante.

Figura 7 del EPAR (10)



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

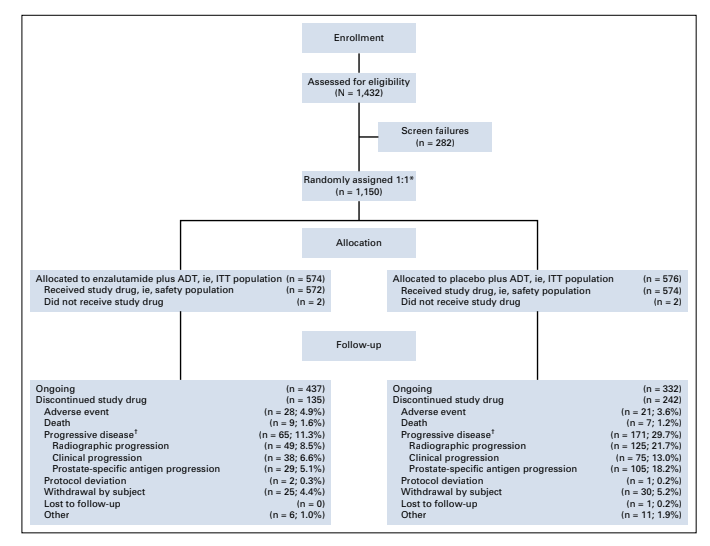
A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

**ARCHES**

El ensayo clínico ARCHES posee una validez interna adecuada: es doble ciego y aleatorizado en una proporción 1:1 de enzalutamida (160 mg/día) vs placebo.

Un total de 1.150 pacientes se aleatorizó para recibir enzalutamida o placebo. Dos pacientes en el grupo enzalutamida y dos en el grupo placebo no recibieron el tratamiento asignado. En octubre de 2018 el 76,1% de los pacientes del grupo enzalutamida y el 57,6% del grupo placebo continuaban recibiendo el tratamiento. En el grupo de enzalutamida discontinuó el 23,5% de los pacientes, y en el grupo placebo, el 42%. El motivo más frecuente fue progresión de la enfermedad, para el 11,3% y 39,7% de los pacientes de los grupos enzalutamida y placebo, respectivamente.

Figura 8. Estudio ARCHES (9).



El método de aleatorización y el tamaño de la muestra fueron adecuados, y se utilizó un procedimiento de *aleatorización estratificado basado en datos conocido*s. El estudio fue doble ciego para minimizar el sesgo en la evaluación de los resultados del estudio y el análisis de eficacia se realizó con la población ITT. Fue internacional, realizado en Norte y Latino América, Europa y Asia.

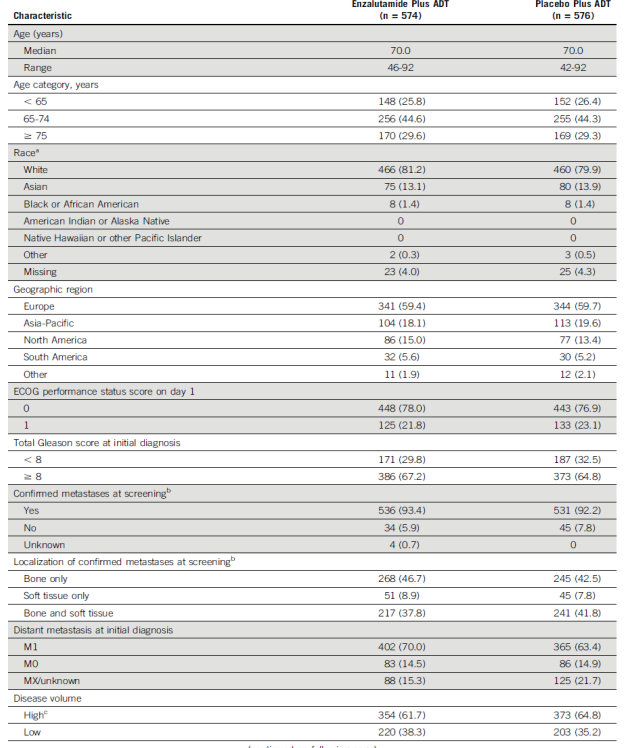
El protocolo del estudio fue aprobado por juntas de revisión institucionales o comités de ética independientes en cada centro de estudio y el ensayo se llevó a cabo de acuerdo con las *pautas de Buenas Prácticas Clínica*s.

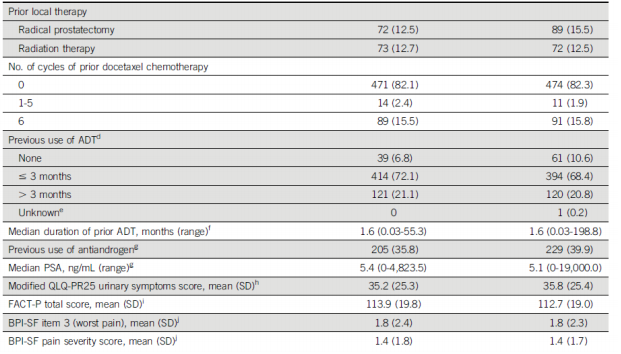
El estudio constó de cinco fases: aleatorización, tratamiento doble ciego, seguimiento de seguridad, seguimiento a largo plazo y fase de extensión abierta.

La adición de la fase de extensión abierta se añadió como una enmienda al protocolo. Se planeó que ocurriese cuando la fase de doble ciego se abriera el ciego y si enzalutamida mostraba diferencia estadísticamente significativa para la variable principal. Todos los pacientes elegibles para esta fase podrían recibir enzalutamida a discreción del paciente y del médico. Los resultados del informe son del corte octubre 2018 y la fase abierta está en desarrollo. Posteriormente se han publicado los resultados del corte de mayo 2021.

El número de pacientes fue adecuado y las poblaciones de ambos grupos estuvieron bien balanceadas según las características basales.

Figura 9. Estudio ARCHES (9).





Comparadores

No hubo tratamiento activo en el brazo de control, por lo que existe una falta de comparación directa con otros agentes, como docetaxel, acetato de abiraterona en combinación con prednisona o apalutamida (que presentan la misma indicación). Docetaxel ha demostrado un aumento en la supervivencia global en pacientes con enfermedad avanzada o metastásica hormono-sensible, según el estudio CHAARTED. En este caso, docetaxel podría haber sido un comparador adecuado, teniendo en cuenta que ya fue utilizado como comparador en la evaluación de la indicación de abiraterona en cáncer de próstata hormono-sensible.

Por otro lado, la aprobación de abiraterona para el tratamiento de pacientes con CPHSm de alto riesgo y de nuevo diagnóstico el pasado noviembre de 2018, hace plantear la necesidad de una comparación directa de enzalutamida frente a abiraterona en este contexto.

En el momento del primer análisis de datos, los datos de SG eran inmaduros (no se alcanzó la mediana de SG en ninguno de los grupos), por lo que se desconocía el grado de beneficio a largo plazo. El seguimiento para la supervivencia a largo plazo se planificó cuando se hubieran producido 342 eventos. Se han publicado posteriormente; no se ha alcanzado la mediana de tiempo de supervivencia en ninguno de los dos grupos de tratamiento y hay diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de tratamiento con enzalutamida (12).

Todos los análisis de subgrupos utilizaron un análisis univariable. Análisis de subgrupos de sujetos con bajo o alto volumen de enfermedad y la quimioterapia previa con docetaxel para el cáncer de próstata se realizó sin ajuste por la multiplicidad. Todos los análisis de subgrupos deben considerarse exploratorios o de generación de hipótesis debido a una muestra pequeña. No se observa interacción estadística en ningún subgrupo (están todos solapados) por lo que el resultado de cada subgrupo es consistente con el global del estudio.

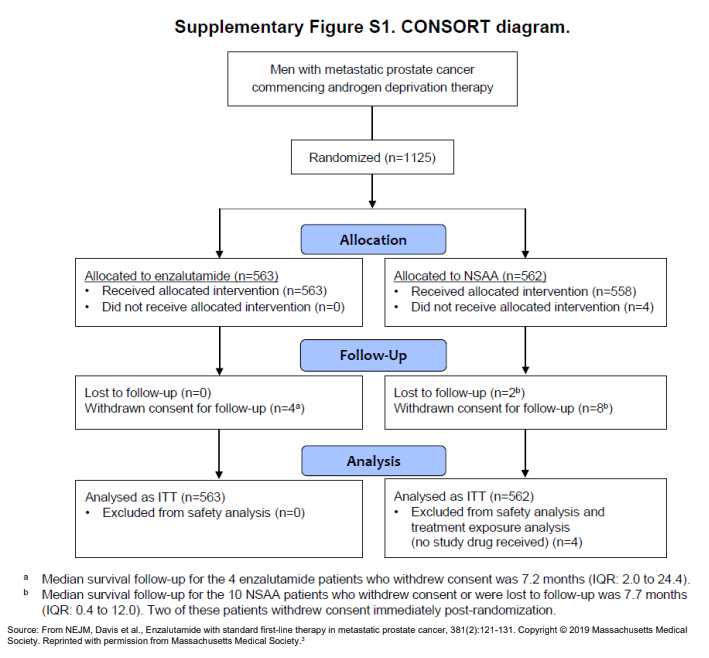
**ENZAMET**

El ensayo ENZAMET fue un ECA con un diseño adecuado. El método de aleatorización y el tamaño de la muestra fueron apropiados, y se utilizó un procedimiento de aleatorización estratificado basado en factores pronóstico conocidos para minimizar los desequilibrios potenciales entre los grupos de estudio que podrían conducir a resultados sesgados. El análisis de eficacia se realizó con la población ITT. El protocolo del estudio fue aprobado por juntas de revisión institucionales o comités de ética independientes en cada centro de estudio. Se llevó a cabo en Australia, Canadá, Irlanda, Nueva Zelanda, Reino Unido y los EEUU.

El estudio tenía cuatro fases: aleatorización, fase abierta, seguimiento de seguridad y seguimiento a largo plazo.

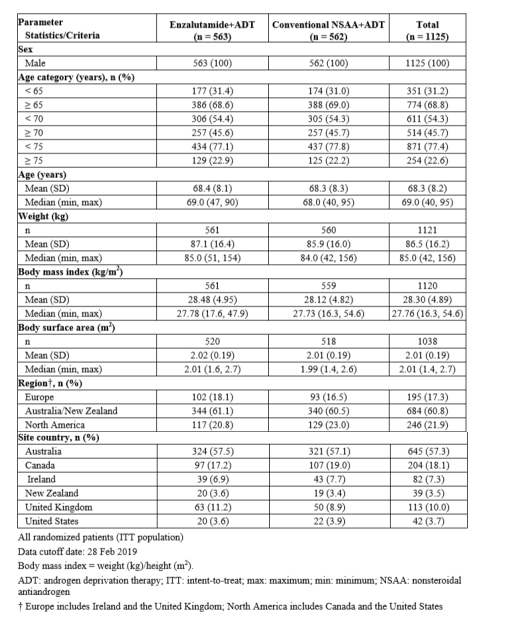
Un total de 1125 pacientes fueron aleatorizados para recibir enzalutamida (N = 563) o terapia convencional AANS (N = 562), por lo que presenta un comparador activo, a diferencia de otros fármacos en esta indicación. Cuatro pacientes en el grupo control no recibieron el tratamiento asignado. En el momento de corte de los datos, el 64,3% de los pacientes estaba aún recibiendo enzalutamida y el 35,9% de los pacientes del grupo control. El 35,7% de los pacientes del grupo enzalutamida discontinuó el tratamiento y el 63,3% del grupo control. El principal motivo fue progresión de la enfermedad evaluada mediante imagen radiográfica.

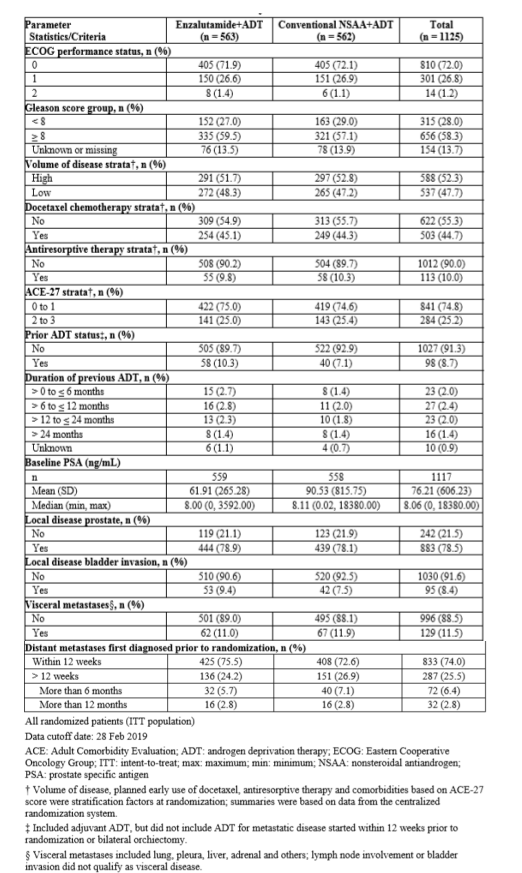
Figura 10. Estudio ENZAMET (11).



Las características basales estuvieron balanceadas en los dos grupos de tratamiento.

Figura 11. Estudio ENZAMET (11).





Sin embargo, existen algunas limitaciones que se comentan a continuación:

* El ensayo ENZAMET fue un ensayo abierto. Este diseño de estudio tiene el potencial de sesgar los resultados. Este hecho no se considera relevante ya que la variable principal es la SG la cual no puede ser influenciada por la apreciación subjetiva del observador.
* El primer corte, con fecha 28 de febrero de 2019 representa un análisis intermedio. Aunque el efecto de la enzalutamida parece aumentar la SG en comparación con el AANS, se hace necesario conocer los resultados de supervivencia a largo plazo. En el congreso de ASCO celebrado en 2022 (13) se muestran los resultados correspondientes al análisis final tras alcanzarse 476 eventos (el análisis final estaba previsto realizarse tras 470 muertes) y una mediana de seguimiento de 68 meses (fecha de corte 19/01/2022). En este momento, la mediana de SG aún no se había alcanzado, siendo el resultado de HR de 0,70 (IC95% 0,58 a 0,84).
* El análisis de subgrupos según carga de enfermedad y uso previo de docetaxel se realizó debido al interés clínico. Dado que el estudio no estaba diseñado para ese fin ni tenía la potencia estadística para garantizar la fiabilidad de los resultados, éstos han de ser interpretados con precaución. Al someter esta interacción al test de aplicabilidad para subgrupos , se analizó la asociación estadística, la plausibilidad biológica y la consistencia y se obtuvo una aplicabilidad nula, es decir, el análisis de subgrupos no muestra diferencias que puedan ser consideradas en la práctica clínica de forma fiable.

La combinación puede ser más efectiva que la terapia de privación sola aunque se aumentan los eventos adversos (NICE) (14).

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

**ARCHES**

La pauta de enzalutamida del ensayo fue 160 mg/día, esta misma pauta es la aprobada para esta indicación.

La mediana de la edad en el momento de la aleatorización era de 70 años en ambos grupos de tratamiento. Una gran proporción de los pacientes tenían puntuación de Gleason ≥8 (enzalutamida: 67,2% vs placebo: 64,8%). La mayoría de los pacientes de la población total eran de raza caucásica (80,5%), el 13,5% eran de raza asiática y el 1,4% eran de raza negra. Al inicio del estudio, el 78% de los pacientes tenía una puntuación del estado funcional ECOG de 0 y el 22% de los pacientes, de 1. Se estratificó a los pacientes según el volumen de enfermedad bajo o alto y el uso de terapia previa con docetaxel para cáncer de próstata. El 37% de los pacientes presentaba bajo volumen de enfermedad y el 63% de los pacientes presentaba alto volumen de enfermedad (enzalutamida: 61,7% vs placebo: 64,8%). El 82% de los pacientes no había recibido terapia previa con docetaxel, (enzalutamida: 82,1% vs placebo: 82,3%) y el 2% recibió entre 1-5 ciclos y el 16% recibió 6 ciclos previos. El tratamiento simultáneo con docetaxel no estaba permitido. Más de la mitad habían recibido TDA durante ≤ 3 meses (enzalutamida: 72,1% vs placebo: 68,4%). La mayoría de los pacientes tenían únicamente metástasis óseas (44,6%) o lesiones óseas y en tejido blando (39,8%).

**ENZAMET**

La mediana de la edad en el momento de la aleatorización era de 69 años en ambos grupos de tratamiento. Una gran proporción de pacientes tenían puntuación Gleason de 8 a 10 (60 % grupo enzalutamida vs. 57% grupo AANS). El 11% de los pacientes en el grupo enzalutamida y el 12% en el grupo AANS tenía metástasis viscerales. Al inicio del estudio, el 72,1% de los pacientes tenía un ECOG de cero y en torno al 26% tenían ECOG 1. Más de la mitad de los pacientes tenían alto volumen de enfermedad (52% y 53% para enzalutamida y AANS, respectivamente). La mayoría de los pacientes tuvieron terapia previa LhRHA (enzalutamida: 73% vs AANS: 74%) y terapia antiandrogénica (enzalutamida: 51% vs AANS: 56%).La mayoría de los pacientes tenían ≥1 lesiones óseas (enzalutamida: 79,8% vs AANS: 81,7%) y aproximadamente un tercio tenía estadio N1 (enzalutamida: 36,4% vs AANS: 34,5%).

La población incluida en el estudio ENZAMET no es completamente comparable a la población de ARCHES. Los pacientes del estudio ENZAMET pudieron recibir uso de docetaxel concomitante planificado de manera temprana (es decir, un total de 6 ciclos de docetaxel, de los cuales se permitieron 0-2 ciclos antes de la aleatorización) mientras que en el estudio ARCHES se permitía hasta 6 ciclos de docetaxel finalizados y sin evidencia de progresión durante o tras finalizar la terapia con docetaxel. Según los datos proporcionados por el MAH, el 45,1% de los pacientes del grupo de enzalutamida del estudio ENZAMET habían utilizado docetaxel de forma temprana, de los cuales aproximadamente el 43% recibió al menos 1 dosis de docetaxel concomitante temprano. Además, el 15,8% de los pacientes recibieron docetaxel por enfermedad metastásica antes de la aleatorización.

Se ha de indicar que la administración concomitante de docetaxel no se contempla en la indicación actual de enzalutamida en este contexto metastásico hormonosensible.

Estos dos estudios también difieren en la proporción de pacientes con alto volumen de enfermedad (superior para ARCHES), la definición de supervivencia libre de progresión y grupo comparador empleado.

En ENZAMET se evalúa la SLP definida en la progresión clínica mediante imagen radiográfica, sintomatología o por el inicio de otro tratamiento para el cáncer de próstata. Esta definición es más extensa que la empleada en ARCHES, que se basa en la progresión radiográfica evaluada por un comité central independiente ciego.

En global, la evidencia para enzalutamida se basa en una población relativamente “fit”. Ya que excluye a pacientes con ECOG de dos o superior, patología relevante cardiovascular o renal. Por lo que puede no ser representativa de algunos pacientes no candidatos a docetaxel.

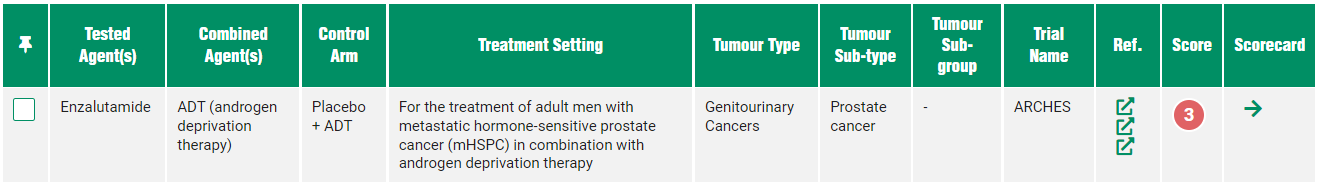
C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

**ARCHES**

Teniendo en cuenta que el cáncer de próstata actualmente presenta una expectativa de vida y supervivencia prolongada, una mejora en la SLPr podría significar una ganancia en beneficio clínico.

Se ha publicado el análisis final de la SG observándose diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de tratamiento con enzalutamida. Según los resultados de ensayos ARCHES, la valoración por parte de la escala ESMO es una puntuación de tres puntos, en un contexto no curativo, beneficio de magnitud moderada. Hay mejora de la SLPr y no se observa beneficio en la calidad de vida.



**ENZAMET**

En el ensayo ENZAMET, a diferencia del ensayo ARCHES, la variable principal de eficacia fue la SG y el 45% de los pacientes incluidos recibieron docetaxel previo. Tras una mediana de seguimiento de 33 meses, los pacientes tratados con enzalutamida más TPA mostraron una mayor SG en comparación con los tratados con antiandrógeno no esteroideo convencional más TPA (HR: 0,66; IC 95%: 0,51-0,86; p= 0,0016), si bien estos resultados eran inmaduros. A los 3 años, el 79% y el 72% seguían vivos en los brazos experimental y control, respectivamente. El volumen de la enfermedad fue un factor de estratificación en el estudio ENZAMET. Los análisis de subgrupos preespecificados sugirieron que el beneficio de enzalutamida fue menos claro en pacientes con enfermedad de alto volumen (HR 0,74; IC 95%: 0,55-1,01) y en aquellos que recibieron previamente docetaxel (HR 0,91; IC 95%: 0,62-1,35) aunque el análisis de subgrupos no muestra diferencias que puedan ser consideradas en la práctica clínica de forma fiable.

La valoración por parte de la escala ESMO es de cuatro puntos, magnitud sustancial, ya que se observa beneficio en SG en un análisis intermedio.

Los datos finales ya maduros de ENZAMET recientemente presentados en ASCO 2022 confieren un beneficio en SG a enzalutamida tanto en pacientes con enfermedad de alto volumen (HR 0,79: IC 95%: 0.63-0.98) como en paciente con baja carga metastásica (HR 0.54; IC 95%: 0.39-0.74).

C2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Se comenta en el apartado de comparaciones indirectas propias.

***5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas***

***5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones***

***5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas***

Se incluye en el apartado de comparaciones indirectas publicadas.

***5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)***

***5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas***

En octubre de 2021 se realizó búsqueda bibliográfica en Pubmed. Se localizan las siguientes revisiones sistemáticas con metaanálisis en red publicadas en 2020 y 2021 que incluyen diferentes estudios (15-17), en los que está presente enzalutamida y que incluyan el estudio ARCHES para la evaluación de alguna variable de eficacia:

**Marchioni M, Di Nicola M, Primiceri G, Novara G, Castellan P, Paul AK, Veccia A, Autorino R, Cindolo L, Schips L. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. J Urol. 2020 Apr;203(4):751-759. doi: 10.1097/JU.0000000000000636. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31689158 (15).**

Objetivo:

Metaanálisis en red que compara los tratamiento en primera línea para CPMHs,, específicamente terapias dirigidas contra el receptor androgénico (apalutamida, docetaxel, docetaxel con bifosfonatos, abiraterona, enzalutamida, bifosfonatos, celecoxib y celecoxib con bifosfonatos).

Metodología:

Revisión sistemática de ensayos clínicos, y metaanálisis en red.

Resultados:

Se incluyeron 13 estudios en los metaanálisis en red. Los 13 estudios se incluyeron para el análisis de SG, 7 estudios se incluyeron en el análisis de SLP y 10 estudios se incluyeron en el análisis de eventos adversos.

Los estudios que se excluyeron del análisis de SLP fue debido a “definición de progresión incluyó fallo a PSA” (ZAPCA, CALGB, STAMPEDE brazo D versus F), “definición de progresión incluía solo progresión de metástasis óseas sintomáticas y no se realizaba scan en los pacientes con metástasis óseas asintomáticas” (MRC-PRO) y “no estratificación M0 vs. M1” (STAMPEDE brazo G, STAMPEDE brazo B versus C versus E).

El motivo de exclusión de los estudios para eventos adversos era “datos no recogidos claramente y/o estratificados” (CHAARTED, GETUG AFU 15, MRC-PROS).

De los 13 estudios incluidos, cinco eran doble ciego y ocho estudios eran abiertos. La variable principal fue SG para ocho estudios (STAMPEDE brazo G, STAMPEDE brazo B versus C versus E, CHAARTED, GETUG AFU 15, LATITUDE, ENZAMET, STAMPEDE brazo D versus F, STAMPEDE brazo C versus G), SLPr para dos estudios (ARCHES, TITAN) y un estudio para SLP ósea (MRC-PRO5), otro SL de eventos óseos (CALGB) y otro, supervivencia libre de fracaso (ZAPCA).

El análisis incluyó 10.800 pacientes de los cuales el 43,1% se trataron con TDA en monoterapia o en combinación con AANS, el 9,9% se trataban con docetaxel, 12,3% con abiraterona, 10,5% con enzalutamida y 4,9% con apalutamida. La mediana de seguimiento se encontraba entre 14,4 y 83,2 meses. Un estudio (ENZAMET) incluyó la combinación de TDA con AANS como brazo control. Otro (STAMPEDE) incluía comparación entre distintos tratamientos activos. El autor indicaba que había alguna variabilidad y diferencias en la población que eran evidentes entre los estudios. La mediana de edad se encontraba entre 63 y 72 años, y la mediana de PSA se situaba entre 6,9 y 70 ng/mL. Los autores indicaban que la calidad global de los estudios incluidos era alta con bajo riesgo de sesgo de selección para las variables principales. Pero había alto riesgo de sesgo de detección. Para la variable eventos adversos, se observó que el riesgo de sesgo de pérdidas era alto debido a la información incompleta sobre la variable y no se realizaban análisis según estadio metastásico. El riesgo de sesgo de publicación es bajo para todas las variables.

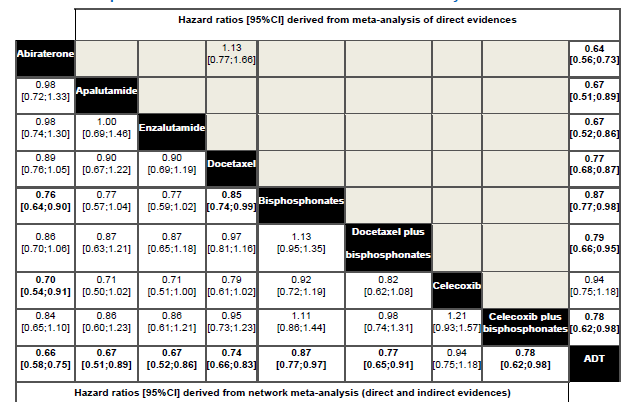
Resultados de SG:

De forma global sucedieron 4.006 muertes. Los resultados de efectos agregados sugieren diferencias estadísticamente significativas para el riesgo de muerte global a favor de los tratamientos combinados vs. TDA excepto para celecoxib.

**Enzalutamida no mostró diferencias estadísticamente significativas para SG comparando con ninguno de las combinaciones de tratamientos (docetaxel, docetaxel con bifosfonatos, abiraterona, enzalutamida, bifosfonatos, celecoxib y celecoxib con bifosfonatos)**.

Se indica que el modelo no pudo mostrar heterogeneidad estadística en su diseño (I2=0%, tau2= 0, p=0,664) e inconsistencia en el diseño (p=0,380). Los autores gradaron la calidad con metodología GRADE para las comparaciones directas como alta. La evidencia del metaanálisis en red se valoró como calidad intermedia y baja en la mayoría de los casos.

Figura 12. Comparación de cada tratamiento (asociado a TDA) para mortalidad global.



Resultados para SLP

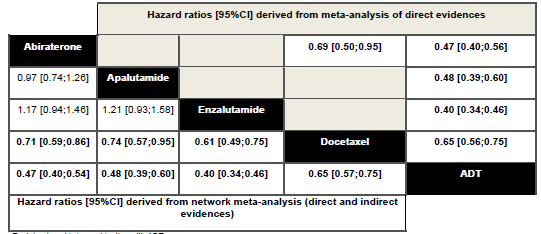
En total hubo 1.265 eventos de progresión. Los resultados agregados indicaban que cada tratamiento en combinación mostró diferencia estadísticamente significativa en la progresión de la enfermedad a favor de la combinación vs. TDA sola.

Enzalutamida tuvo el mayor efecto sobre SLP comparado con TDA (HR=0,40; 95%CI: 0,34-0,46).

**Enzalutamida mostró diferencia estadísticamente significativa comparada con docetaxel (HR=0,61; 95% CI: 0,49-0,75). Abiraterona mostró diferencia estadísticamente significativa comparada con docetaxel (HR=0,71; 95% CI: 0,59-0,86). Y también lo hizo apalutamida comparada con docetaxel (HR=0,74; 95% CI: 0,57-0,95). No se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon abiraterona, apalutamida y enzalutamida entre sí.**

Se indica que el modelo no pudo mostrar heterogeneidad estadística en su diseño (I2=0%, tau2= 0, p=0,774) e inconsistencia en el diseño (p=0,804). Los autores graduaron la calidad con metodología GRADE para las comparaciones directas como alta. La evidencia del metaanálisis en red se valoró como calidad intermedia y baja en la mayoría de los casos.

Figura 13. HR para riesgo de progresión de enfermedad



Resultado para eventos adversos:

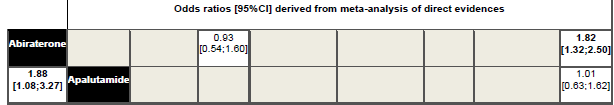
Los resultados agregados mostraron diferencias estadísticamente significativas con mayor riesgo para abiraterona (OR= 1,90; 95%CI: 1,42-2,54), docetaxel (OR= 2,30; 95%CI: 1,61-3,28) y docetaxel asociado a bifosfonatos (OR= 2,38; 95%CI: 1.57-3.63) comparados con TDA sola.

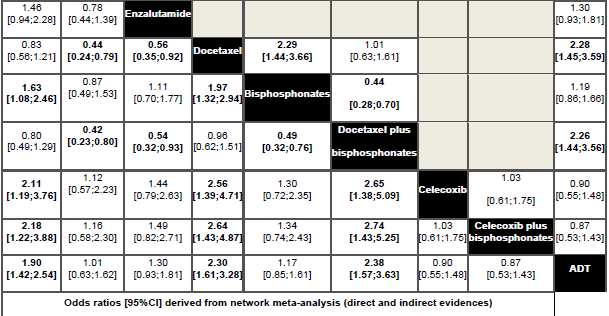
Las otras combinaciones de tratamiento no mostraron mayor riesgo de eventos adversos en comparación con TDA. **Enzalutamida mostró menos riesgo de eventos adversos vs. docetaxel** (OR= 0,56; 95%CI: 0,35-0,92) y docetaxel con bifosfonatos (OR= 0,54; 95%CI: 0,32-0,93).

El modelo mostró elevada heterogeneidad estadística en relación al diseño (I2=66.9%, tau2= 0.042, p=0,009) y bajo riesgo de inconsistencia entre diseños (p=0,161). La calidad GRADE de las comparaciones directas era intermedia y la de los metaanálisis en red era baja en la mayoría de los casos.

Se realizó un análisis de sensibilidad que excluyó el estudio STAMPEDE debido a la información limitada de eventos adversos solo para pacientes con metástasis. Los resultados de los análisis de sensibilidad no mostraban diferencias estadísticamente significativas para mayor riesgo de abiraterona, apalutamida, enzalutamida o bifosfonatos comparados con TDA.

Figura 14. HR para riesgo de eventos adversos de alto grado.





Resumen:

Se han de considerar ciertas limitaciones en este estudio. Los autores del metanálisis no describen explícitamente la metodología para obtener los resultados.

Hay falta de transparencia en los criterios de exclusión. No se proporciona lista de estudios excluidos. La pregunta PICO no se explicitó claramente (por ejemplo, se usa la terminología “tratamientos nuevos” y no se proporcionan más detalles).

En relación al metaanálisis en red no queda claro cómo los autores seleccionaron los estudios que incluían población con y sin enfermedad metastásica y alguna terminología en la publicación no se clarificó (por ejemplo “estratificación”). Tampoco queda explicitado si inicialmente los autores revisaron los subgrupos de los estudios que incluían pacientes con y sin CPMHS y únicamente incluyeron los subgrupos con la patología a estudio.

En relación al riesgo de sesgo de los estudios incluidos, los autores indicaban que la calidad global de los estudios individuales incluidos eran alta con bajo riesgo de selección y de reporte para las principales variables. El riesgo de detección se clasificó como alto.

Se realizó un análisis de sensibilidad que excluía los pacientes sin metástasis (STAMPEDE) y los resultados no fueron consistentes con aquellos del análisis global. Los autores no discutieron las inconsistencias del resultado global y el análisis de sensibilidad. No se realizaron más análisis de sensibilidad.

Se han de citar varias fuentes de heterogeneidad clínica. Los estudios y la población de los mismos variaba y no se hizo una valoración formal de la heterogeneidad clínica.

Algunos de los estudios no mostraban datos basales de algunos parámetros lo que dificultaba discernir si las poblaciones eran similares.

Las diferencias eran aparentes en factores como el número previo de terapias y tratamientos permitidos para la inclusión en los estudios, ECOG y estadio de enfermedad. Los grupos de tratamiento con TDA también eran variados en los distintos estudios (por ejemplo; castración médica vs. química) y algunos de los protocolos no estaban claramente definidos. También había inconsistencias entre los estudios incluidos en relación a la definición de las variables. Este hecho es aparente en la selección de algunos estudios basados en la definición de SLP. También variaba el rango en los tiempos de seguimiento entre estudios (14,4 a 83,2 meses) y no quedaba claro si para el metaanálisis se usaban los mismos tiempos de seguimiento para reducir la heterogeneidad. Adicionalmente había heterogeneidad en el diseño del metaanálisis ya que se incluyeron una mezcla de estudios abiertos y doble ciego. No se incluyeron variables relacionadas con la calidad de vida relacionada con la salud.

|  |
| --- |
| **INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN INDIRECTA**  **Se interpretan correctamente SI NO Dudoso** |
| Cómo se interpretaron:  Se discutió la heterogeneidad **SI NO Dudoso**  Se realizó análisis de sensibilidad (reanálisis cambiando datos de partida de la comparación) **SI NO** |
| Otros comentarios: (ver resumen) |
| Está justificada la comparación indirecta: **SI NO Dudoso** |
| Realizada por: Laboratorio fabricante Patrocinada por laboratorio Organismo independiente  Nombre: |

**Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, et al. Indirect comparisons of efficacy between combination approaches in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. Eur Urol. 2020;77(3):365-372. (16)**

A continuación, se muestra el diseño y resultados de este metanálisis. Señalar que presenta una limitación importante, ya que el ensayo ENZAMET, incluido en este estudio, utilizaba un comparador diferente (TPA + antiandógeno no esteroideo). Además, para el metanálisis se excluyeron los pacientes de ENZAMET que habían recibido docetaxel de manera concomitante, pero no se hizo lo mismo con los pacientes tratados previamente con docetaxel, del estudio TITAN (≈10% de los pacientes). Estas limitaciones podrían afectar a las conclusiones del metanálisis.

Objetivos:

Realizar metaanálisis en red para valorar los tratamientos para CPHS metastásico en primera línea, combinaciones de TDA y quimioterapia basada en taxanos y terapias dirigidas al receptor de andrógenos. Se incluye un análisis de subgrupos de pacientes con alta y baja carga de enfermedad.

Metodología:

Revisión sistemática y metaanálisis en red. La variable principal fue SG y se realizaron análisis de subgrupos según el volumen de enfermedad. También se metaanalizó SLP.

Se realizaron comparaciones indirectas con una aproximación bayesiana según la red NICE. Se emplearon modelos de efectos fijos y se realizaron análisis de sensibilidad con modelos de efectos aleatorios. Se evaluó la heterogeneidad con el parámetro I2. Se evaluó el riesgo de sesgo con la metodología Cochrane.

Resultados

Metaanálisis

Siete estudios cumplían los criterios de selección. El estudio ARCHES se excluyó ya que los resultados de supervivencia se consideraban inmaduros. Además, solo los subgrupos de pacientes que no reciben docetaxel temprano (uso de docetaxel concomitante planificado de manera temprana) se incluyeron en el análisis. Cinco estudios proporcionaban datos sobre el volumen de la enfermedad y se incluyeron en el análisis de subgrupos de volumen de enfermedad para SG (GETUG-AFU15, CHAARTED, LATITUDE, ENZAMET, and TITAN). Cinco estudios se incluyeron en el análisis de SLP para el global de la población (GETUG-AFU15, CHAARTED, STAMPEDE, ENZAMET, and TITAN). No se proporcionaron detalles sobre si las definiciones de volumen de enfermedad para el análisis de subgrupos se aplicaron de forma retrospectiva o como un análisis preespecificado.

De los cinco estudios incluidos, tres emplearon docetaxel más TDA ( (CHAARTED, STAMPEDE, GETUG-AFU 15), dos emplearon abiraterona más prednisona más TDA ((STAMPEDE, LATITUDE), uno usó enzalutamida más TDA (ENZAMET) y uno usó apalutamida más TDA (TITAN).

La SG era la variable principal de cuatro estudios (GETUG-AFU15, CHAARTED, STAMPEDE y ENZAMET). Para los estudios LATITUDE y TITAN había dos variables primarias: SG Y SLP radiográfica. La mediana de seguimiento se encontraba entre 22,7 y 82,9 meses. Dos estudios permitían tratamiento previo con docetaxel (ENZAMET: 15% grupo control ,17% grupo experimental; TITAN: 10% grupo control y 11% grupo experimental).

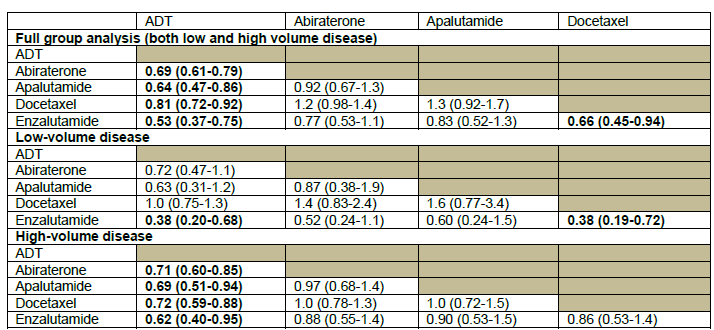
En los estudios que proporcionaban las características basales, los grupos Gleason 4 y 5 se encontraban entre el 57 y 97% en el grupo control y 55 a 98% para el grupo de tratamiento. Las medianas de edad se encontraban entre 63 y 69 años en el grupo control y entre 63 y 69,2 en el grupo tratamiento. Los niveles de PSA (mediana) oscilaban entre 25,8 ng/nL a 56 ng/nL en el grupo control y entre 26,7 ng/nL a 52,1 ng/nL en el grupo de tratamiento activo.

Hubo variación entre las características de los pacientes como el ECOG (por ejemplo,inclusión de pacientes con ECOG ≤ 1, ECOG ≤ 2, WHO ≤ 2, o Karnofsky ≥ 70), y estadio de la enfermedad (por ejemplo, variación en los criterios de inclusión en cuanto a enfermedad metastásica). Las definiciones de volumen de enfermedad, o no se incluían o variaban entre los estudios y se permitieron distintos tratamientos previos en los distintos ensayos incluidos. El grupo control también variaba entre los estudios (castración médica o quirúrgica, o castración quirúrgica ±AANS o TDA sin más detalle. También varió el régimen de tratamiento para el análisis de docetaxel (docetaxel hasta 6 ciclos sin prednisona, docetaxel hasta 6 ciclos con prednisona y ácido zoledrónico). El riesgo de sesgo de cada estudio individual se evaluó y se proporcionó en el material suplementario. Se indicó que los estudios eran, globalmente, de calidad moderada en relación al riesgo de sesgos. Se valoraron los estudios individuales como de bajo riesgo de sesgo en la generación de la secuencia, asignación del tratamiento, sesgo de detección para SG, atrición y otros sesgos. Sesgos de otro tipo (de realización, de detección para SLP) tenían valoración diversa y se rebajó el nivel de calidad principalmente debido a la falta de cegado de algunos estudios.

Resultados para SG:

Los resultados globales sugieren que cada combinación de tratamiento era superior a TDA. **Enzalutamida era superior a docetaxel (HR=0,66; 95% CrI: 0,45-0,94) y TDA (HR=0,53; 95% CrI: 0,37-0,75) y no hubo diferencias con los demás tratamientos (apalutamida y abiraterona). No hubo heterogeneidad estadística** (I2=0%). Los resultados de análisis de subgrupos para pacientes con **baja carga de enfermedad** indican que solo enzalutamida es superior a TDA para SG (HR=0,38; 95% CrI: 0,20-0,68),y también superior a docetaxel (HR=0,38; 95%CrI: 0,19-0,72) y no hubo diferencias con los demás tratamientos (apalutamida y abiraterona). No hubo heterogeneidad estadística (I2=8%). Los resultados de subgrupos de pacientes con **alto volumen de enfermedad** sugieren que cada combinación de tratamiento es superior a TDA en monoterapia. Enzalutamida era superior a TDA (HR=0,62; 95%CrI: 0,40-0,95). No hubo diferencias entre enzalutamida y los otros grupos de tratamiento (abiraterona, apalutamida y docetaxel). No hubo heterogeneidad estadística (I2=1%).

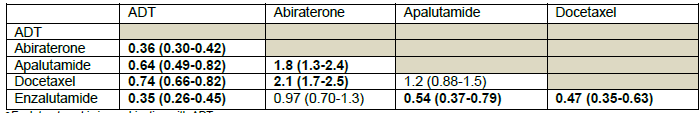
Tabla 4. comparación SG



Resultados de SLP:

Los resultados de los metanálisis para el análisis global sugieren que cada una de las combinaciones eran superiores a TDA para SLP. **Enzalutamida era superior a apalutamida (HR=0,54; 95% CrI: 0,37-0,79) y docetaxel (HR=0,47; 95% CrI: 0,35-0,63), pero no sobre abiraterona.** La publicación indicaba que no había heterogeneidad estadística (I2=4%).

Tabla 5. Comparación SLP.



Resumen:

Varias limitaciones han de ser consideradas. Los autores no describen claramente la metodología para la revisión sistemática y el metaanálisis en red. Solo se proporciona una descripción de los criterios de inclusión. No se describió ninguno de los comparadores específicos. También hubo déficit en la claridad de los criterios de exclusión y no se proporcionó lista de estudios excluidos. Aparentemente un estudio originalmente incluido (ARCHES) se excluyó más tarde por no tener datos maduros de supervivencia. No queda claro por qué este estudio se excluyó en una fase posterior.

No quedó claro si la SLP de los estudios individuales se basó en valoración por el investigador o valoración central ni si la valoración era consistente entre los estudios.

No se proporcionó la red del análisis de SG según carga de enfermedad ni para SLP por lo que no fue posible valorar la conectividad de las redes.

Como fuentes de heterogeneidad clínica se ha de indicar que los estudios y las poblaciones variaron y no se hizo valoración formal de la heterogeneidad clínica. Se observaron diferencias aparentes en factores como terapias y tratamientos permitidos en los distintos estudios (variaciones en los tratamientos previos al estudio, ECOG, GRADO GLEASON, PSA, edad y estadio de enfermedad). No se proporciona discusión sobre las inconsistencias entre definiciones de las variables en los estudios originales. La definición de volumen de enfermedad fue inconsistente entre estudios. Mientras que en el metaanálisis se indica que se definía según criterio CHAARTED. No quedaba claro si los metaanálisis se basaban en cortes similares de las variables.

No quedó claro si los autores revisaron inicialmente los subgrupos de los estudios que incluían pacientes con enfermedad hormonosensible metastásica y no metastásica y posteriormente sólo incluyeron el primer grupo (por ejemplo, para docetaxel, en el estudio STAMPEDE, varias características de pacientes se indicaban como no reportadas para el subgrupo metastásico).

No se evaluaron variables como eventos adversos y calidad de vida. No se indicaban las dosis de los distintos tratamientos evaluados. El grupo comparador del estudio ENZAMET no es el mismo que el de los otros estudios

|  |
| --- |
| **INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN INDIRECTA**  **Se interpretan correctamente SI NO Dudoso** |
| Cómo se interpretaron:  Se discutió la heterogeneidad **SI NO Dudoso**  Se realizó análisis de sensibilidad (reanálisis cambiando datos de partida de la comparación) **SI NO** |
| Otros comentarios: (ver resumen) |
| Está justificada la comparación indirecta: **SI NO Dudoso** |
| Realizada por: Laboratorio fabricante Patrocinada por laboratorio Organismo independiente  Nombre: |

**Comparative Efficacy of Combined Radiotherapy, Systemic Therapy, and Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. Front. Oncol. 10:567616.doi: 10.3389/fonc.2020.567616 (17)**

Objetivos

Realizar revisión sistemática y metaanálisis para comparar las distintas alternativas terapéuticas y realizar análisis de subgrupos según volumen de enfermedad y puntuación Gleason.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de ensayos fase 3 aleatorizados que incluyeran las intervenciones: TDA mas APA, TDA más abiraterona, TDA mas docetaxel, TDA más enzalutamida y TDA más radioterapia. Se recogieron las variables de SG, SLP específica antígeno prostático, y otras variables secundarias. Se empleó la metodología de la colaboración Cochrane para valorar la calidad de cada estudio. Las comparaciones indirectas se realizaron con metodología bayesiana. Se emplearon modelos de efectos fijos y aleatorios.

Resultados

Dado que no había un bucle cerrado en el metaanálisis no pudo aplicarse la valoración de la inconsistencia. El análisis de heterogeneidad para el metaanálisis completo proporcionó una I2 de 35,54% indicando que no había heterogeneidad significativa.

Se incluyeron 10 ensayos clínicos y un total de 11.194 pacientes. En relación a terapia sistémica se incluyeron los estudios TITAN, STAMPEDE brazo G, LATITUDE, GETUG-AFU-15, CHAARTED, STAMPEDE brazo C, ENZAMET y ARCHES. Siete de los diez estudios eran abiertos.

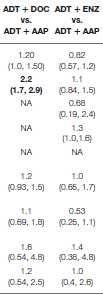
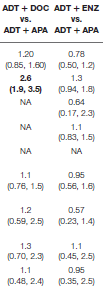


Figura 15. SG para las distintas comparaciones del metaanálisis

Para los valores de **SG**, abiraterona, docetaxel, apalutamida y enzalutamida (todos ellos combinados con TDA) eran superiores al tratamiento con TDA. **No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los cuatro fármacos activos entre sí.**

No se resumen los resultados de las comparaciones de SLP ya que se han realizado únicamente para la variable SLP de antígeno prostático específico.

Según el volumen de enfermedad, en relación a la SG, para el **subgrupo de alto volumen** no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones entre sí de las terapias sistémicas combinadas.

Para el subgrupo de **bajo volumen de enfermedad, para SG**, a excepción de la superioridad de enzalutamida más TDA vs. docetaxel más TDA, ninguna de las otras comparaciones entre terapias combinadas mostró diferencias estadísticamente significativas.

En estos análisis se incluyeron 8 de los 10 estudios. El estudio ARCHES y el STAMPEDE brazo ABI se excluyeron debido a que no se proporcionaron estos datos.

Según la **puntuación Gleason, en relación a la SG, para el subgrupo de pacientes con puntuación menor de 8**, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones entre sí de las distintas terapias combinadas.

**En pacientes con puntuación mayor o igual a 8 no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones entre sí de las distintas terapias combinadas.**

|  |
| --- |
| **INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN INDIRECTA**  **Se interpretan correctamente SI NO Dudoso** |
| Cómo se interpretaron:  Se discutió la heterogeneidad **SI NO Dudoso**  Se realizó análisis de sensibilidad (reanálisis cambiando datos de partida de la comparación) **SI NO** |
| Otros comentarios: |
| Está justificada la comparación indirecta: **SI NO Dudoso** |
| Realizada por: Laboratorio fabricante Patrocinada por laboratorio Organismo independiente  Nombre: |

De una forma cualitativa y sintética, se observa que, para SLPr, en el primero se observa que enzalutamida, apalutamida y abiraterona son superiores a docetaxel y no existe diferencia estadísticamente significativa en las distintas comparaciones entre los tres fármacos orales. En el segundo metaanálisis, se observa que enzalutamida es superior a apalutamida y docetaxel pero no a abiraterona. Estos resultados deben interpretarse con precaución ya que no están exentos de incertidumbre y se ha de valorar los sesgos en los ensayos incluidos en el metaanálisis.

***5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia***

Los metaanálisis antes mencionados realizan comparaciones indirectas con la variable establecida en los estudios pivotales SLPr (aunque la definición no fue exactamente la misma en los estudios con los diversos fármacos), por lo que no se van a realizar CI propias para esta variable.

Respecto a la variable de SG, en los metaanálisis previamente recogidos, se ha incluido el estudio ENZAMET (el cual tiene un grupo comparador distinto al de los demás fármacos), y, en los que también se ha incluido el estudio ARCHES, los resultados pertenecían a un corte intermedio de los mismos con resultados inmaduros. En dos de los tres metaanálisis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre distintos fármacos asociados a TDA comparados entre sí. Igualmente estos resultados han de interpretarse con precaución.

Por otra parte, al haberse publicado los datos actualizados de SG para el estudio ARCHES (12), se realiza una comparación indirecta propia con estos datos finales y no se tiene en cuenta los resultados del estudio ENZAMET.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 6. Comparación indirecta (características de los estudios seleccionados)** | | | | | |
|  | **Diseño del estudio** | **Medidas de eficacia** | **Resultados de eficacia** | **Tipo pacientes** | **Subgrupos** |
| **Enzalutamida**  **(estudio ARCHES) (12)** | Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico.  Enzalutamida+TDA (574 pacientes)  vs Placebo +TDA (576 pacientes) | **Variable primaria:**  -SLPr  **Variable secundaria:**  -SG seguimiento de 44,6 meses con cruce de pacientes (31,3%) | HR 0,39 (IC95% 0,30 a 0,50)  mediana (meses) na vs 19.4  HR 0,66 (IC 95% 0,53-0,81) p<0.001  medianas (meses) n.a. en ningún grupo | -Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, sin diferenciación neuroendocrina. Enfermedad metastásico hormonosensible, ya sea de novo o después de terapia local previa. ECOG 0-1. Se permitió previamente TDA y hasta 6 ciclos de quimioterapia con docetaxel.  -Criterios de exclusión: Pacientes que progresaron antes de la aleatorización mientras recibían TDA y/o docetaxel. Pacientes con sospecha o confirmación de metástasis cerebrales o enfermedad leptomeníngea activa o con antecedentes de crisis epiléptica o de cualquier factor que pudiera predisponer a las crisis epilépticas | Estratificados según:  -Volumen de la enfermedad (bajo vs. alto) y  - tratamiento previo con docetaxel (ningún ciclo, de uno a cinco, o seis ciclos). |
| **Apalutamida (estudio TITAN)**  **DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6\_suppl.11 Journal of Clinical Oncology 39, no. 6\_suppl (February 20, 2021) 11-11. (18)** | Fase III, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico  Apalutamida + TDA (522 pacientes)  vs Placebo + TDA(527 pacientes) | **Variable primaria:**  -SLPr  **Variable primaria**  -SG  44 meses mediana de seguimiento, con cruce de pacientes (39,5%) | HR 0,48 (IC95% 0,39 a 0,60)  mediana (meses) na vs 22.08  HR 0.65 (IC95% 0,53 a 0.79) *P*< .0001  mediana (meses)  na vs. 52,2 | -Criterios de inclusión:Ca próstata metastásico con una o más lesiones óseas. cualquier grado Gleason. ECOG 0-2  -Criterios de exclusión:Metástasis visceral como único sitio de metástasis o más de 4 lesiones óseas. Enfermedad cardiaca en los últimos 6 meses o HTA no controlada | La aleatorización se estratificó por  -la puntuación de Gleason en el momento del diagnóstico (≤7 vs.> 7),  -uso previo de docetaxel (sí vs. no) y por  -región del mundo (Norteamérica y la Unión Europea vs. otros países). |
| **Abiraterona (estudio LATITUDE)**  **(Lancet Oncol 2019**  **Published Online**  **April 12, 2019**  **http://dx.doi.org/10.1016/**  **S1470-2045(19)30082-8 (19)** | Fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.  Abiraterona + TPA (597 pacientes) vs. Placebo + TPA (602 pacientes) | **Variable primaria**  **SG**  **mediana de seguimiento51,8 meses con cruce de pacientes (12%)** | HR 0,66 IC95% 0,56 a 0,78) p<0·0001  mediana (meses)  53,3 (95% CI 48·2–na)  vs. 36,5 (33·5–40·0) | -Criterios de inclusión: ECOG 0-2. Al menos dos de los siguientes factores de riesgo: Gleason mayor o igual a 8, 3 o más lesiones óseas, metástasis visceral.  -Criterios de exclusión: Metástasis cerebral, enfermedad cardiaca en los últimos 6 meses o HTA no controlada. | -presencia o ausencia de enfermedad visceral medible y -estado funcional ECOG (0 o 1 vs. 2). |
| **Docetaxel (estudio CHAARTED)**  **Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2018, 36, 1080–1087. (6)** | Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico  TPA + 6 ciclos Docetaxel (397 pacientes) vsTPA (393 pacientes) | **Variable primaria:**  -SG  mediana de seguimiento de 54 meses | HR 0.72 (IC95% 0,59 a 0,89)  mediana de SG (57,6 vs. 47,2 meses) | -Criterios de inclusión: ECOG 0-2, CPM con aumento de PSA, más de 4 lesiones óseas o metástasis visceral. Cualquier Gleason.  - Criterios de exclusión: Enfermedad cardíaca activa en los últimos 6 meses. | estratificados en función al volumen de la enfermedad (alto volumen vs. bajo volumen). |

**Comparación enzalutamida vs. apalutamida**

En relación a las características basales del estudio TITAN: la mediana de edad de 68 años (rango, 43-94), el 23% de los pacientes eran ≥ 75 años, distribución racial (68% de raza caucásica, 22% asiática y 2% de raza negra), el 62,7% de los pacientes presentaba enfermedad de alto volumen y el 37,3%, enfermedad de bajo volumen, la mayoría de los pacientes tenían una puntuación de Gleason ≥ 7 (92,3%) y el 68% de los pacientes recibió tratamiento previo con un antiandrógeno de primera generación. Un 10,7% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con docetaxel.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7. COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)** | | | | | |
| **Ensayo clínico** | **Mediana SG grupo activo** | **Mediana SG grupo control** | **Diferencia de medianas** | **HR (IC 95%)** | **p** |
| **Estudio ARCHES**  **Enzalutamida TDA vs Placebo TDA**  **Variable secundaria: SG** | **NA** | **NA** | **--** | **0,66 (0,53-0,81)** | **p<0.0001** |
| **Estudio TITAN**  **Apalutamida vs Placebo**  **Variable primaria: SG** | **NA** | **52,2** | **--** | **0,65**  **(0,53-0,79)** | **p<0.0001** |
| **Comparación indirecta ajustada** | | | | | |
|  | **HR (IC 95%)** | | | | **p** |
| **enzalutamida vs. apalutamida**  **SG** | **1,015 (0,759 a 1,359)** | | | | **NS** |

Por lo que no se puede afirmar que exista una diferencia en cuanto a SG entre enzalutamida y apalutamida, ya que no se alcanza la significación estadística.

**Comparación enzalutamida vs. abiraterona**

En relación a las características basales del estudio LATITUDE La mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 67 años, el 69,4% fueron caucásicos y 20,5% asiáticos. El estado funcional ECOG era de 0 ó 1 en el 96,5% de los pacientes, la puntuación Gleason ≥ 8 en el 97,6% y un 97,4% de los pacientes presentaban metástasis óseas. La mediana de nivel de PSA fue de 23,85 ng/mL.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 8. COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)** | | | | | |
| **Ensayo clínico** | **Mediana SG grupo activo** | **Mediana SG grupo control** | **Diferencia de medianas** | **HR (IC 95%)** | **p** |
| Estudio ARCHES  Enzalutamida TDA vs Placebo TDA  **Variable secundaria: SG** | NA | NA | -- | 0,66 (0,53-0,81) | p<0.0001 |
| Estudio LATITUDE  Abiraterona TDA vs Placebo TDA  **Variable primaria: SG** | 53,3 | 36,5 | -- | 0,66  (0,56-0,78) | p<0.0001 |
| **Comparación indirecta ajustada** | | | | | |
|  | **HR (IC 95%)** | | | | p |
| enzalutamida vs. abiraterona  **SG** | 1 (0,764 a 1,309) | | | | NS |

Por lo que no se puede afirmar que exista una diferencia en cuanto a SG entre enzalutamida y abiraterona, ya que no se alcanza la significación estadística.

Una limitación de esta comparación es que en el estudio LATITUDE el 100% de los pacientes eran de nuevo diagnóstico y alto riesgo (indicación de abiraterona), mientras que en el estudio ARCHES sólo un 70% eran de nuevo diagnóstico y un 62% eran de alto volumen. Esta limitación habría que tenerla en cuenta a la hora de interpretar los resultados.

**Comparación enzalutamida vs. docetaxel**

En relación a las características basales del estudio CHARTED la media de edad de los pacientes fue de 63 años y la mayoría (99%) tenían un ECOG 0-1. Más de dos terceras partes de los pacientes tenían tumores con un Gleason 8-10 y el 65% presentaban enfermedad con alta carga tumoral, pacientes con enfermedad visceral y/o más de cuatro lesiones óseas, una como mínimo fuera de esqueleto axial.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 9. COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)** | | | | | |
| **Ensayo clínico** | **Mediana SG grupo activo** | **Mediana SG grupo control** | **Diferencia de medianas** | **HR (IC 95%)** | **p** |
| Estudio ARCHES  Enzalutamida TDA vs Placebo TDA  **Variable secundaria: SG** | NA | NA | -- | 0,66 (0,53-0,81) | p<0.0001 |
| Estudio CHAARTED  Docetaxel TDA vs TDA  **Variable primaria: SG** | 57,6 | 47,2 | -- | 0.72  (0,59 a 0,89) | p<0.0001 |
| **Comparación indirecta ajustada** | | | | | |
|  | **HR (IC 95%)** | | | | p |
| enzalutamida vs. docetaxel  **SG** | 0,917 (0,682 a 1,232) | | | | NS |

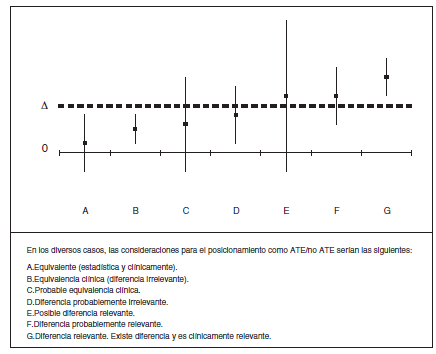
Por lo que no se puede afirmar que exista una diferencia en cuanto a SG entre enzalutamida y docetaxel, ya que no se alcanza la significación estadística.

Los resultados son congruentes con las comparaciones indirectas para SG realizadas en informe GHEMA de apalutamida en esta misma indicación (20) aunque se corresponden con valores de SG con cortes intermedios y sin cruce pacientes al grupo de tratamiento activo.

Por lo tanto, con las distintas comparaciones indirectas realizadas y metaanálisis en red localizados que incluyen los estudios de fase III, no se pueden sacar conclusiones robustas acerca de la eficacia comparada entre enzalutamida, apalutamida, abiraterona y docetaxel añadidos a la TPA, debido al diferente diseño de los estudios, diferente definición de las variables y las características de los pacientes. Con los datos disponibles hasta la fecha no se pueden establecer diferencias relevantes en términos de eficacia (SG ni SLP) entre las diferentes opciones terapéuticas.

**Alternativas Terapéuticas Equivalentes (ATEs)**

Se ha analizado la posibilidad de considerar enzalutamida, apalutamida y docetaxel como alternativas terapéuticas equivalentes, aplicando el algoritmo recogido en la Guía ATE (21). Tomamos como valor delta (Δ), la máxima diferencia considerada clínicamente irrelevante en los ensayos pivotales, HR=0,81. Con este valor, se comparó enzalutamida frente apalutamida, abiraterona y docetaxel en SG y se analizaron los resultados gráficamente, observando si los intervalos de confianza (IC95%) se encontraban dentro del intervalo de equivalencia ±Δ: 0,81 – 1,23 (valor que se obtiene al dividir 1/0,81).



**Figura 16. Valores que puede presentar la diferencia y su IC95% respecto al margen de equivalencia y categorías de equivalencia terapéutica definidas en la Guía ATE.**

Se observa que los dos brazos, en las comparaciones indirectas, rebasan el margen de equivalencia. Por lo tanto, para el margen delta establecido (0,81 a 1,23), en las comparaciones de enzalutamida vs. apalutamida, enzalutamida vs. abiraterona y enzalutamida vs. docetaxel, hay probabilidad de que haya diferencias clínicamente relevantes. Existe demasiada incertidumbre por lo que no se puede concluir que los fármacos sean ATE para la SG.

***5.4 Evaluación de fuentes secundarias***

***5.4.1 Guías de Práctica clínica***

Actualmente, la mayoría de las guías de práctica clínica como las de la Asociación Europea de Urología (EAU) (22), el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (23), la European Society for Medical Oncology (ESMO) (24) y National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (14) recomiendan como tratamiento estándar la TPA en combinación con docetaxel para hombres con CPHSm que son candidatos para la quimioterapia, particularmente aquellos con una carga metastásica alta. La EAU, NCCN y ESMO también proponen el tratamiento TPA combinado con acetato de abiraterona más prednisona o apalutamida o enzalutamida.

***5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes***

A nivel nacional: Informe de posicionamiento terapéutico de enzalutamida en combinación con la terapia de privación androgénica en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico. Fecha de publicación: 24 de febrero de 2022 (25)

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS: La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de XTANDI® (enzalutamida), en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con tratamiento de deprivación androgénica (TPA), en hombres adultos que no toleren o no sean susceptibles de recibir quimioterapia con docetaxel.

La elección entre XTANDI® y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

**NICE**, Technology appraisal guidance [TA712] (26) recomienda enzalutamida asociada a TDA como una opción de tratamiento siempre y cuando la compañía proporcione enzalutamida según el acuerdo comercial acordado. Especialmente para pacientes que no pueden recibir docetaxel.

En relación a los comparadores empleados, TDA y asociada a docetaxel se consideran comparadores relevantes.

En relación a la sucesión de tratamientos en los distintos escenarios de cáncer de próstata, se indica que la elección del tratamiento en cáncer hormonosensible afecta a posteriores tratamientos tras la recaída. Así pues, si se recibe enzalutamida en el contexto metastásico hormonosensible, no se podrá recibir enzalutamida o abiraterona posteriormente. Si se recibe docetaxel en el escenario hormonosensible el paciente tendrá más opciones de tratamiento posteriormente (enzalutamida, abiraterona y volver a repetir docetaxel).

En relación a la evidencia clínica: se considera que los ensayos ARCHES y ENZAMET son ensayos relevantes para valorar la eficacia del tratamiento.

La compañía proporcionó un metaanálisis en red que incluía ARCHES, ENZAMET y tres estudios de docetaxel asociado a TDA vs. TDA (STAMPEDE1, CHAARTED y GETUC, y seis ensayos de antiandrógeno convencional asociado a TDA vs. TDA (DAPROC, EORT 30853, INTERGROUP STUDY 0036, SWOG-8894, Janknegt 1993 y Zalcberg 1996). Los resultados sugieren valores superiores para SLP para enzalutamida más TDA comparado con docetaxel más TDA. Para SG, el valor estimado sugiere beneficio para enzalutamida más TDA pero incluye la posibilidad de que no exista diferencia. Ninguno de los resultados se incluyen en este informe ya que la compañía los considera confidenciales. Por lo que el comité concluyó que enzalutamida más TDA aumenta SLP comparado con docetaxel más TDA pero la evidencia sobre SG contempla la incertidumbre.

Conclusión

Se recomienda enzalutamida con TDA para el cáncer de próstata hormonosensible metastásico.

Los resultados tempranos de los estudios sugieren que enzalutamida asociado a TDA aumenta SLP y SG comparado con TDA.

También, los resultados de una comparación indirecta sugieren que, comparado con docetaxel asociado a TDA, enzalutamida con TDA aumenta SLP. Pero la comparación para SG no queda clara. La estimación de coste efectividad se sitúa por debajo de los umbrales del NICE. Por lo tanto, se recomienda.

No se han considerado como comparadores abiraterona ni apalutamida, asociados a TDA ya que actualmente no están indicados en este escenario.

En octubre de 2021 se evalúa Abiraterona en este mismo escenario y no se recomienda por no ser coste efectiva (27). Y Apalutamida también se evalúa y se recomienda en el escenario de no poder administrar docetaxel (28).

**pCODR** EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) FINAL RECOMMENDATION. Drug: Enzalutamide (XTANDI). Submitted Reimbursement Request: In combination with androgen deprivation therapy, for the treatment of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. Septiembre 2020. Recomendaciones finales del comité de expertos del grupo revisor de fármacos de oncología de la CADTH (29).

El grupo recomienda, condicionalmente, el reembolso de enzalutamida en combinación con TDA para el tratamiento de pacientes con CPMHS si se cumple la siguiente condición: que se mejore el coste eficacia hasta un nivel aceptable.

Los pacientes han de ser: sensibles a la castración (no TDA previa) en contexto metastásico o en los seis meses de haber empezado la terapia) con buen ECOG y sin factores de riesgo para sufrir convulsiones. El tratamiento se continuará hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

El grupo realizó esta recomendación ya que se observó que enzalutamida en combinación con TDA conseguía un beneficio clínico neto comparado con TDA o con TDA asociado a un antiandrógeno no esteroideo, basado en la diferencia estadísticamente significativa y mejora con relevancia clínica en supervivencia libre de progresión radiográfica, supervivencia global, perfil de toxicidad manejable y no empeoramiento en la calidad de vida.

El grupo también concluyó que enzalutamida en combinación con TDA se alinea con los valores de los pacientes: no empeoramiento de calidad de vida, retraso en la progresión de la enfermedad, en el inicio de los síntomas, en la necesidad de quimioterapia, eventos adversos manejables.

Se concluyó que la terapia no era costeefectiva al precio proporcionado, en relación a los comparadores actuales relevantes y que se requería una reducción de precio para llegar a obtener un coste efectividad aceptable.

También se indicó que resultados más maduros de la eficacia clínica del ARCHES y ENZAMET ayudarían a reducir la incertidumbre asociada a las extrapolaciones de SLEr y SG.

Se hace una propuesta de procesos a realizar:

* Acuerdos de precio para mejorar el coste efectividad y reducir el impacto presupuestario
* Dilucidar el tratamiento de elección entre fármacos antiadrógenos. Actualmente no hay suficiente evidencia para tomar decisiones sobre el uso de enzalutamida comparada con apalutamida o abiraterona.
* Secuenciación de tratamientos tras enzalutamida para CPMHS.No hay evidencia de un nivel adecuado para indicar la secuenciación de fármacos antiandrógenos.
* Docetaxel secuencial o concomitante. A pesar de que el ARCHES permitía docetaxel secuencial y enzalutamida, y el ENZAMET permitía docetaxel concurrente con enzalutamida, no hay suficiente evidencia para apoyar estos tratamientos en el ámbito canadiense.

***5.4.3 Opiniones de expertos***

***5.4.4 Otras fuentes.***

|  |
| --- |
| **6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.** |

***6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica***

La evaluación de la seguridad se basa tanto en los datos del ensayo pivotal ARCHES (9) así como en el ensayo ENZAMET (11), además, datos que se incluyen en el informe EPAR de la EMA (10) y en la ficha técnica del medicamento (30).

***6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos***

Según la ficha técnica del medicamento, los efectos adversos más frecuentes de enzalutamida son astenia/fatiga, sofocos, fracturas e hipertensión. Otros efectos adversos importantes incluyen caídas, trastorno cognoscitivo y neutropenia. Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida.

***6.2 Ensayos Clínicos comparativos.***

**ARCHES**

En el estudio ARCHES, el análisis intermedio, con fecha 14 de octubre de 2018, la duración media del tratamiento fue de 12,8 meses (rango 0,2 a 26,6 meses) en el grupo de enzalutamida más TDA y de 11,6 meses (rango 0,2 a 24,6 meses) en el grupo de placebo más TDA. Se notificaron EA de grado 3 o superiores, EA graves y EA que llevaron a la interrupción del tratamiento en proporciones similares en ambos grupos de tratamiento. No hubo EA inesperados.

Los EA notificados con mayor frecuencia en ≥5% de los pacientes fueron sofocos (enzalutamida: 27,1% vs. placebo: 22,3%), fatiga (19,6% frente a 15,3%), artralgia (12,2% frente a 10,6%) y dolor de espalda (7,5% frente a 10,8%).

Se notificaron eventos adversos de grado 3 o superior en el 24,3% de los pacientes en el grupo de enzalutamida y el 25,6% en el grupo placebo. Los de grado ≥3 notificados con mayor frecuencia fueron hipertensión (3,3% de enzalutamida vs. 1,7% placebo), astenia (1% frente a 0,5%), progresión de neoplasias malignas (1% frente a 0,5%) y síncope (1% frente al 0,2%).

De los 14 EA (2,4%) que provocaron la muerte en el grupo de enzalutamida más TDA y 10 (1,7%) en el grupo de placebo más TDA, el investigador evaluó que ninguno estaba relacionado con el tratamiento en el grupo de enzalutamida más TDA, mientras que uno (deterioro general de la salud física) se evaluó que el evento estaba relacionado en el grupo de placebo más TDA.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre grupos en relación al riesgo de deterioro por síntomas urinarios o calidad de vida, sugiriendo que no hay impacto negativo en las variables reportadas por el paciente al adicionar enzalutamida al tratamiento.

El 7,2% de los pacientes del grupo enzalutamida discontinuó en tratamiento en comparación con el 5,2% del grupo placebo debido a eventos adversos. El 4,4% de los pacientes del grupo enzalutamida tuvo algún evento adverso que conllevó la reducción de dosis en relación al 1,9% de los pacientes del grupo placebo.

Los eventos adversos de especial interés más frecuentes fueron: eventos musculoesqueléticos (26,4% vs. 27,7%) y fatiga ( 24,1% vs. 19,5%). Las fracturas de cualquier grado ocurrieron en el 6,5 y 4,2 % de los pacientes para enzalutamida y placebo, respectivamente. Las crisis convulsivas ocurrieron en el 0,3% de pacientes de ambos grupos.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Referencia: ARCHES (9)*** | | | | | |
| *Ensayo Fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo.* | | | | | |
| **Resultados de seguridad** | | | | | |
| ***Variable de seguridad evaluada en el estudio*** | ***Enzalutamida + TDA***  ***N (572)*** | ***Placebo + TDA***  ***N (574)*** | ***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto ***\**** | ***P*** | ***NNH o NND (IC 95%)*** |
| *-EA*  *-EA grado ≥3*  *-EA serios*  *- EA que llevan a muerte*  *EA que ocurrieron en* ≥ 5% de pacientes   * Sofocos * Fatiga * Artralgia * Dolor de espalda * Aumento de peso * Hipertensión * Diarrea * Edema * Náuseas * Astenia * Estreñimiento * Dolor musculoesquelético * Mareo   *EA que ocurrieron en* ≥ 5% de pacientes *grado ≥3*   * Sofocos * Fatiga * Artralgia * Dolor de espalda * Aumento de peso * Hipertensión * Diarrea * Edema * Náuseas * Astenia * Estreñimiento * Dolor musculoesquelético * Mareo | *85,1%*  *24,3%*  *18,2%*  *2.4 %*  *27,1 %*  *19,6 %*  *12,2 %*  *7,5 %*  *6,1 %*  *8,0 %*  *5,9 %*  *5,1 %*  *6,5 %*  *5,4 %*  *4,9 %*  *6,3 %*  *5,1 %*  *0,3 %*  *0,9 %*  *0,3 %*  *0,9 %*  *0,3 %*  *3,3 %*  *0 %*  *0,2 %*  *0,2 %*  *1,0 %*  *0 %*  *0,2 %*  *0 %* | *85,9%*  *25,6%*  *19.5%*  *1,7 %*  *22,3%*  *15,3 %*  *10,6 %*  *10,8 %ç*  *0,3%*  *3,3 %*  *5,7 %*  *6,6 %*  *5,1 %*  *4,9 %*  *5,4 %*  *4,0 %*  *3,5 %*  *0 %*  *1,0 %*  *0,7 %*  *0,5 %*  *0,2 %*  *1,7 %*  *0,2 %*  *0,2 %*  *0 %*  *0,5 %*  *0 %*  *0,2 %*  *0 %* | *-*  *-*  *-*  *-*    *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-* |  |  |
| (\*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05 | | | | | |
|  | | | | | |

**ENZAMET**

El estudio ENZAMET, en el análisis intermedio, con fecha 28 de febrero de 2019, la mediana de la duración del tratamiento fue de 29,5 meses (rango: 0,1 a 58,4) en el grupo de enzalutamida y 22,1 meses (rango: 0,0 a 58,6) en el grupo AANS.

Más pacientes del grupo de enzalutamida interrumpieron el tratamiento del estudio debido a un evento adverso que el grupo de AANS (N = 33 vs. N = 14).

Más pacientes en el grupo de enzalutamida tenían un grado ≥ 3 EA que el Grupo AANS (57,0% vs 43,0%). El número de pacientes con eventos de neutropenia febril, notificados en, al menos el 2% de pacientes, fue similar entre los grupos de tratamiento (N enzalutamida: 37 y AANS: 32) y todos menos 2 de estos eventos ocurrieron durante el tratamiento concomitante temprano con docetaxel (67 de 69).

Para los eventos adversos que ocurrieron durante los primeros 6 meses, se informó que los pacientes tratados con enzalutamida y docetaxel temprano tenían más probabilidades de tener neuropatía sensorial periférica de grado 2 (9%) en comparación con el grupo AANS (3%).

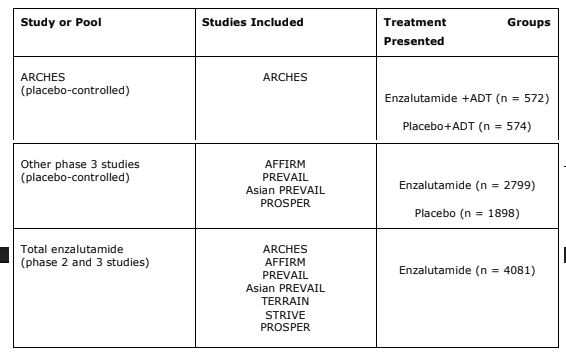
Se notificaron 385 eventos adversos graves en 235 pacientes del grupo enzalutamida y 297 eventos en 189 pacientes en el grupo control.

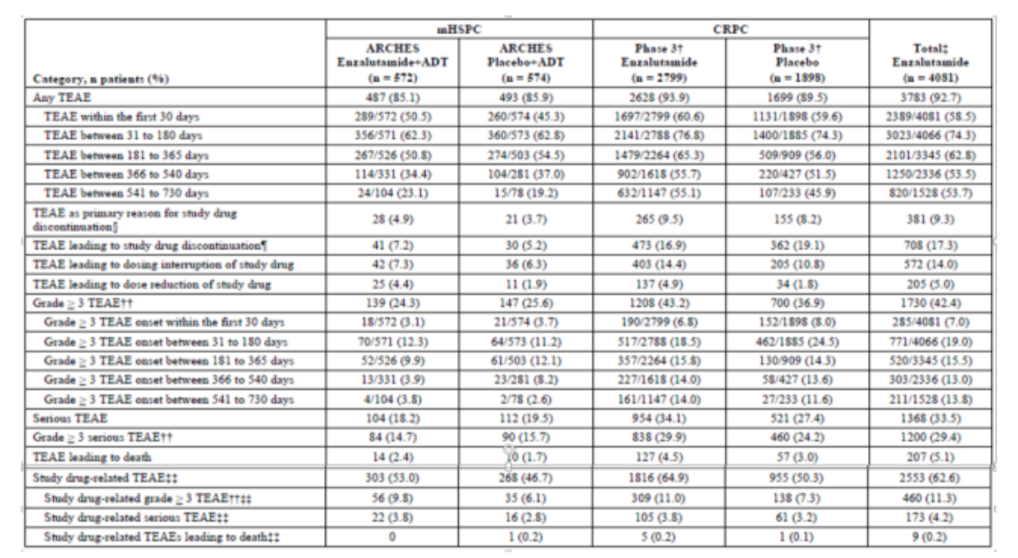
Seis eventos adversos de grado 5 ocurrieron en el grupo de enzalutamida. En el grupo de AANS, ocurrieron siete EA de grado 5.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Referencia: ENZAMET (11)*** | | | | | |
| *Ensayo Fase III, abierto, aleatorizado, controlado con placebo.* | | | | | |
| **Resultados de seguridad** | | | | | |
| ***Variable de seguridad evaluada en el estudio*** | ***Enzalutamida + TDA***  ***N (572)*** | ***NSAA + TDA***  ***N (574)*** | ***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto ***\**** | ***P*** | ***NNH o NND (IC 95%)*** |
| *EA que ocurrieron en* pacientes *grado ≥3*   * Neutropenia Febril * Hipertensión * Disminución recuento neutrófilos * Fatiga * Síncope * Procedimiento médico/quirúrgico * Anemia * Caídas * Eventos tromboembólicos * Síndrome coronario agudo * Infarto miocardio * Dolor de pecho de causa cardiaca * Ictus * Crisis convulsiva * Delirio | *7 %*  *8 %*  *6 %*  *6 %*  *4 %*  *2 %*  *1 %*  *1 %*  *1 %*  *1 %*  *1 %*  *1 %*  *< 1 %*  *< 1 %*  *0* | *6 %*  *4 %*  *3 %*  *1 %*  *1 %*  *2 %*  *1 %*  *> 1 %*  *1 %*  *1 %*  *> 1 %*  *> 1 %*  *> 1 %*  *0*  *> 1 %* | *-*  -3,16 % (-5,96 % a -0,2 9%)  *-2,64 % (-5% a -0,18%)*  *- 4,79 % (-6,74% a -2,24 %)*  *- 2,48 % (-4,24% a 0,52 %)*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-*  *-* | 0,027  0,028  0,000  0,006 | -32 (-351 a -17)  -38 -(560 a -20)  -21 (-39 a -15)  - 40 (-193 a |
| (\*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05 | | | | | |
|  | | | | | |

***6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad***

En el EPAR (10) se proporcionan datos de seguridad adicionales de enzalutamida:



Todos estos estudios de enzalutamida, agrupados, incluyeron 4.081 pacientes tratados con 160 mg/día de enzalutamida, que componen la población de seguridad integrada y 2.474 pacientes tratados con placebo más tratamiento estándar.

En el apartado anterior de comparaciones indirectas y metanálisis en red se muestran los resultados de seguridad de la comparación entre las distintas alternativas de tratamiento de los eventos adversos de alto grado.

***6.4 Precauciones de empleo en casos especiales***

**Anticoncepción en hombres y mujeres**

Se desconoce si la enzalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo y otro método anticonceptivo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

**Fertilidad**

Los estudios realizados en animales mostraron que la enzalutamida afectaba al sistema reproductor de ratas y perros machos.

**Insuficiencia renal**

Se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal grave ya que no se ha estudiado en esta población de pacientes.

**Insuficiencia hepática grave**

Se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé una prolongación del tiempo para alcanzar las concentraciones en estado estacionario, y se puede aumentar el tiempo para el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo de inicio y la disminución de la inducción enzimática.

**Edad avanzada**

No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad o eficacia entre estos pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes.

**Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas.

**Interacciones**

- Efecto de otros medicamentos sobre enzalutamida

*Inhibidores del CYP2C8*

El CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Se recomienda evitar o usar con precaución los inhibidores potentes del CYP2C8 (p. ej. gemfibrozilo) durante el tratamiento con enzalutamida. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día.

*Inhibidores del CYP3A4*

El CYP3A4 desempeña un papel secundario en el metabolismo de enzalutamida. No es necesario ajustar la dosis al administrar simultáneamente con inhibidores del CYP3A4.

*Inductores del CYP2C8 y CYP3A4*

No es necesario ajustar la dosis al administrar simultáneamente con inductores del CYP2C8 o CYP3A4.

- Efecto de enzalutamida sobre otros medicamentos

*Inducción enzimática*

Enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchos enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera que haya interacción con muchos medicamentos comunes que sean sustratos de enzimas o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial, y puede dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay un riesgo de que la formación de metabolitos activos aumente. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen el CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGTs - enzimas de conjugación glucurónica). La proteína transportadora gp-P también puede ser inducida, y probablemente otros transportadores también, como por ejemplo la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

Los estudios *in vivo* han mostrado que enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y CYP2C19.

Se esperan interacciones con determinados medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o del transporte activo. Se recomienda evitar o usar con precaución estos medicamentos, si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

**Monitorización de efectos adversos**

-Riesgo de crisis epilépticas. El uso de enzalutamida se ha asociado con crisis epilépticas. La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen crisis epilépticas se debe considerar caso por caso.

-Síndrome de encefalopatía posterior reversible. Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que estaban recibiendo enzalutamida. SEPR es un trastorno neurológico, raro, reversible, que se puede presentar con síntomas que evolucionan rápidamente, incluyendo crisis epiléptica, cefalea, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética. Se recomienda interrumpir el tratamiento en los pacientes que desarrollen SEPR.

-Enfermedad cardiovascular reciente. En los ensayos de fase 3 se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la New York Heart Association (NYHA) excepto si la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) ≥ 45%, bradicardia o hipertensión incontrolada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe.

- El tratamiento de deprivación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT. En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, y en pacientes tratados con medicación concomitante que pueda producir una prolongación del intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación beneficio riesgo, incluyendo el riesgo potencial de Torsade de pointes, antes de iniciar el tratamiento.

|  |
| --- |
| **7. AREA ECONÓMICA** |

***7.1 Costes. Coste incremental***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 10 Costes de la terapia con el medicamento y con las distintas alternativas** | | | |  |
|  | **ENZALUTAMIDA**  comprimidos 40 mg | **APALUTAMIDA**  comprimidos 60 mg | **ABIRATERONA (¶)**  comprimidos 500 mg | **DOCETAXEL (vial 80 mg)** |
| **Precio unitario (PVL+IVA) \*** | 28 € | 28 € | 21,83€ | 180 € |
| **Posología** | 160 mg/ 24h | 240 mg/ 24h | 1000 mg/ 24h | 75 mg/m2 cada 21  días, máximo 6 ciclos |
| **Coste día o por ciclo** | 111,90 € | 111,90 € | 43,66 € | 280,15 € |
| **Coste tratamiento completo**  o tratamiento/año | 41.253,29 € /año+ coste TDA | 41.253,29 € /año+ coste TDA | 15.778,12 € /año+ coste TDA | 1.680.89 €+ coste TDA |
| **Costes directos asociados** | No procede | No procede | No procede | 1.002€ (6 ciclos) |
| coste global tratamiento/año | 41.253,29 € /año | 41.253,29 € /año | 15.778,12 € /año | 2.682.89 € (6 ciclos) |
| **Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia\*\*\*** | 41.253,29 € | 41.253,29 € | 15.778,12 € | 2.682.89 € |
| **Coste incremental (diferencial) \*\*\*\* respecto al medicamento evaluado** | Referencia | 0 € | -25.475,17 € /año | -38.570,4 € |

(¶) En pacientes de nuevo diagnóstico y alto riesgo

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 11 Análisis de sensibilidad sobre coste del tratamiento con enzalutamida suponiendo un descuento sobre el precio notificado.** | | |
|  | **% DESCUENTO SOBRE PVL NOTIFICADO DE ENZALUTAMIDA** | |
| **25% descuento** | **45% descuento** |
| **Precio unitario\***  **precio envase (112 udes)** | 21,25€  2.380€ | 15,58€  1.744€ |
| **Posología** | 160 mg/24h | |
| **Coste día o por ciclo** | 85 €/día +  coste TDA | 62,32 €/día +  coste TDA |
| **Coste tratamiento completo** | 31.021 € (año) + coste TDA | 22.746 € (año) + coste TDA |
| **Costes directos**  **asociados** | No procede | |
| **Coste global** | 31.021 € (año) + coste TDA | 22.746 € (año) + coste TDA |

**\***En el coste unitario no se incluyeron otros costes directos, ni el coste de la unidad de TDA, únicamente el coste (PVL + 4% IVA) por comprimido de 40 mg de enzalutamida, suponiendo un descuento del 25% y 45%, respectivamente.

***7.2 Evaluaciones económicas publicadas***

**7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas**

Se realizó una búsqueda en Pubmed y Cochrane Library en julio 2021. También se realizó una búsqueda en las páginas webs de las principales agencias de evaluación internacionales.

**CADTH DRUG REIMBURSEMENT REVIEW**

**Pharmacoeconomic Report for ENZALUTAMIDE (XTANDI).(Astellas Pharma Canada, Inc.)**

**Indication: In combination with androgen-deprivation therapy for the treatment of patients with metastatic castration sensitive prostate cancer (31).**

Se realiza un análisis coste utilidad, empleando un modelo de Markov.

La población diana son pacientes hombres con cáncer de próstata metástasico sensible a castración. El tratamiento evaluado es enzalutamida en combinación con terapia de deprivación de andrógenos. Los comparadores son: terapia de deprivación de andrógenos, docetaxel en combinación con terapia de deprivación de andrógenos, apalutamida en combinación con TDA, abiraterona más prednisona en combinación con TPA. Las variables evaluadas son AVAC y AVG.

El horizonte temporal son 15 años. Las fuentes de datos empleados: ensayos ARCHES, ENZAMET y un metanálisis en red de la compañía con resultados de supervivencia global y supervivencia libre de progresión radiográfica. Resultados del caso base: RCEI de enzalutamida más TDA vs. docetaxel más TDA:132.000$ (95.040€) /AVAC (178.694$ incremental (128.659 €) y 1,35 AVAC incremental).

Limitaciones del estudio: hay bastante incertidumbre en relación a la duración del efecto del tratamiento y de la extrapolación a largo plazo de la supervivencia global para enzalutamida ( se disponía de los datos inmaduros de supervivencia global). Se consideró que las extrapolaciones de SLP radiográfica seleccionadas por la compañía no eran clínicamente factibles ya que en algunas medidas específicas los valores de SLP radiográfica eran superiores a los de SG. La compañía empleó resultados directos del ensayo más que resultados del metanálisis en red para valorar la eficacia de enzalutamida asociada a TDA. Lo que sesgó los resultados de coste efectividad a favor del grupo enzalutamida. Se excluyó del análisis la evidencia obtenida del metanálisis en red. La compañía empleó un horizonte temporal de 15 años y se consideraba que hubiese sido más adecuado emplear un horizonte de 20 años. Se consideró intensidad de dosis similar para todos los tratamientos. Esta asunción se consideró muy optimista para docetaxel con TDA debido a que es más tóxico y de menor cumplimiento que los tratamientos orales. La mortalidad no debida al cáncer no se incluyó y la compañía asumió que la mortalidad general de la población es representativa de los pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible. Aunque los pacientes con la patología tienen elevado riesgo de mortalidad debido a comorbilidades en relación a la población general.

La CADTH hizo un reanálisis que incluyó: intensidad de dosis revisada para docetaxel, extensión del horizonte temporal, empleo de los resultados del metanálisis en red de enzalutamida, inclusión de la mortalidad no debida al cáncer, modificaciones en las extrapolaciones de SLP radiográfica. RCEI de enzalutamida más TDA vs. docetaxel más TDA:294.805 $/AVAC (72.381$ incremental y 0,24 AVAC incremental). La probabilidad de que enzalutamida sea coste efectiva para un límite de disponibilidad a pagar de 50.000 $/AVAC es del 0%. Se requeriría una reducción del 75% del precio de enzalutamida.

Conclusiones:

Los resultados de la CADTH se mantenían alineados con los resultados de la compañía. Concluían que la combinación de apalutamida más TDA continuaba siendo dominada, y la combinación de abiraterona con TDA extensamente dominada. Las estimaciones de SG y SLP radiográfica para enzalutamida más TDA no mostraban diferencias estadísticamente significativas comparadas con apalutamida. Y el metanálisis proporcionado por el laboratorio se asoció a múltiples limitaciones. Por lo que no puede concluirse que existan diferencias sustancialmente significativas en relación a la eficacia al comparar enzalutamida vs. apalutamida. Según el reanálisis del caso base realizado por la CADTH, el tratamiento con enzalutamida no es coste efectivo para un límite de la disponibilidad a pagar de 100.000$ (72.000€) y 50.000$ (36.000€) con un RCEI de 294,805 $ (212.259€) /AVAC. Para esos umbrales, los precios tendrían que reducirse al menos un 60% y 75%, respectivamente.

No existe evidencia suficiente que muestre diferencias en eficacia entre los fármacos. La CADTH considera que la decisión entre ellos debe incluir otros criterios, como son las comorbilidades y preferencias de los pacientes, toxicidad y costes.

**Enzalutamide for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer. Technology appraisal guidance Published: 7 July 2021** [**www.nice.org.uk/guidance/ta712**](http://www.nice.org.uk/guidance/ta712) **(26)**

La compañía proporcionó un modelo de supervivencia que incluía tres estados: enfermedad hormonosensible, enfermedad en recaída y muerte. El comité consideró razonable emplear los resultados del estudio ARCHES para modelar SLP.

En relación a la extrapolación de los resultados durante el horizonte temporal definido en el modelo, el comité consideró que la mediana del seguimiento de ARCHES era solo 14,4 meses y que el cáncer no había progresado en la mayoría de los pacientes al final del análisis de SLP. Por lo que aumenta la incertidumbre en la estimación de SLP del modelo. En relación al modelo de distribución elegido por la compañía, el comité concluyó que para TDA se prefería una distribución exponencial para extrapolar los resultados de ARCHES. Para enzalutamida más TDA se consideró que emplear los HR del metanálisis en red conducía a estimaciones más plausibles.

Sobre la SG, el comité concluyó que era preferible emplear los HR del metanálisis en red a la propuesta de la compañía. Ya que se incluían los comparadores de ARCHES y ENZAMET de un modo más apropiado que en la aproximación de la compañía.

Sobre los tratamientos tras recaída, se indicó a la compañía que habría sido preferible ajustar según los costes y los efectos de los tratamientos para el cáncer en recaída para ajustarse a la práctica clínica.

El modelo de la compañía predecía que el beneficio de enzalutamida más TDA vs. TDA o docetaxel más TDA para SG permanecía durante el horizonte de 30 años.

Dado que los descuentos de los tratamientos empleados durante esta etapa de la enfermedad eran confidenciales, el ratio de coste-eficacia incremental no puede ser presentado en el informe. Considerando los posibles escenarios de extrapolación de los datos de SLP y SG, consideran que el ratio coste eficacia incremental para enzalutamida+TDA comparado con TDA se encuentra dentro del rango considerado coste-efectivo para el sistema nacional de salud (20.000 a 30.000 libras/AVAC) (23.600€ a 35.400€/AVAC).

**Coste de los efectos adversos asociados a enzalutamida o apalutamida en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico en España (32)**

Este estudio estimó el coste de los efectos adversos (EA) asociados a enzalutamida o apalutamida en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en España, a partir de los EA observados en los ensayos ARCHES y TITAN, mediante un análisis probabilístico de simulaciones de Monte Carlo. Según esto, en un paciente tratado con enzalutamida se produciría un ahorro de 922,65 € (IC95% 263,57-1641,78). Los autores concluyen que el mejor perfil de seguridad del tratamiento con enzalutamida tendría un impacto económico favorable para el Sistema Nacional de Salud, con un ahorro medio por paciente en torno a los mil euros.

**7.2.b Extracción de datos de las evaluaciones económicas publicadas**

Adding enzalutamide to first line treatment for metastatic hormone sensitive prostate cancer: a cost effectiveness analysis. Front. Public Health 2021 (33)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.2.b.1. Adding enzalutamide to first line treatment for metastatic hormone sensitive prostate cancer: a cost effectiveness analysis (33)** | | | |
| **Referencia:** | | | |
| **- Tipo de estudio: Coste utilidad**  **- Fuente de datos: ensayo clínico.**  **- Modelización: modelo de Markov que incluyó tres estados de salud (SLP, progresión de la enfermedad y muerte).**  **- Perspectiva: pagador China y pagador EEUU.**  **- Población del escenario base: se modelizó la población del estudio ENZAMET.**  **- Variables principales de resultado: RCEI de eficacia.**  **- Horizonte temporal: 20 años.**  **- Costes incluidos en el estudio: costes de los fármacos, de la mejor terapia de soportes, del seguimiento, test y tratamientos relacionados con los eventos adversos.**  **- Fuente de costes unitarios: En China se obtuvieron de los precios nacionales de fármacos del Hospital de China occidental de la Universidad de Sichuan. Para la perspectiva del pagador de EEUU se obtuvieron de RED BOOK para los fármacos y para el resto de costes de datos publicados de la literatura.**  **- Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud: costes descontados con una tasa anual del 3% para China y del 3,5% para EEUU**  **- Valores de utilidad considerados: valores para el estado de SLP y para progresión de la enfermedad**  **- Análisis de sensibilidad: sobre parámetros como duración de la SLP, de la SG, coste de enzalutamida.** | | | |
| **COSTES (1)** | **Fármaco enzalutamida** | **terapia estándar** | **Incrementos (2)** |
| Coste del tratamiento con el fármaco EEUU | 1.257.144 €  1.396.827$ | 434.922 €  483.247$ | Coste incremental del fármaco:822.221 €  913.579$ |
| Coste del tratamiento con el fármaco CHINA | 464.859 €  516.510$ | 75.290 €  83.656$ | Coste incremental del fármaco 389.569 €  432.853$ |
| **EFECTOS (1)** | **Fármaco A** | **Fármaco B** | **Incrementos (2)** |
| AVAC EEUU | 6,21 AVAC | 4,09 AVAC | 2,12 AVAC |
| AVAC CHINA | 5,7 AVAC | 3,78 AVAC | 1,92 AVAC |
| Utilidad calculada EEUU SLP |  |  | 0,76 |
| Utilidad calculada CHINA SLP |  |  | 0,83 |
| **RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL (1)** | | | **RCEI** |
| Caso base EEUU | | | 430.933$- 387.839€ / AVAC ganado |
| Caso base CHINA | | | 225.444$- 202.899 €/ AVAC ganado |
|  | | | |

Se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar el impacto de las variables clave sobre la robustez de los resultados. La utilidad de SLP y el coste de enzalutamida fueron los factores más influyentes sobre ambos casos base (pagador EEUU y pagador CHINA). También se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico para valorar la incertidumbre de los resultados de RCEI basados en las simulaciones de Monte Carlo con 1000 iteraciones. Las probabilidades de añadir enzalutamida a la primera línea de tratamiento o terapia estandar como la opción efectiva eran del 0% para la perspectiva del pagador chino y de EEUU con la disponibilidad a pagar establecida en el modelo (28.988$ (26.089 €)/AVAC en China y 100.000$ (90.000 €)/AVAC en EEUU).

**Revisión crítica y aplicabilidad de los estudios farmacoeconómicos publicados**

El grado de aplicabilidad a nuestro contexto es limitado, ya que los costes de los tratamientos difieren mucho de los de nuestro país. Únicamente se han empleado los resultados del ensayo ENZAMET (el cual emplea como comparador antiandrógenos no esteroideos de primera generación) y basado en un seguimiento de tres años, y no se ha empleado el ensayo ARCHES.

No se han comparado otros tratamientos que son las alternativas orales disponibles como abiraterona y apalutamida, alegando que no hay ensayos clínicos comparativos.

No se han incluido los costes del tratamiento de los eventos adversos de grado uno y dos.

Los datos de utilidad y costes se obtuvieron de otros estudios publicados.

***7.3 Evaluación económica de elaboración propia***

**7.3.2. Coste-efectividad. Estudios propios**

***7.3.3 Coste-utilidad. Estudios propios***

Se emplean los AVAC procedentes de estudios publicados de calidad (CADTH) ( 29). El primero de ellos proporciona AVAC para la comparación indirecta enzalutamida+TDA vs. docetaxel+TDA.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.3.3.1. Análisis de coste-utilidad** | | | | | |
|  | **Diferencia de AVAC** | **Coste por paciente con enzalutamida 40,2 meses\*** | **Coste por paciente docetaxel (6 ciclos)** | **Coste incremental** | **Razón Coste-eficacia incremental (RCEI)** |
| CADTH | 0,24 | 137.510 (€) | 2.682(€) | 134.828 (€) | 561.783 |

\*En los datos publicados de SG finales se indica que la duración mediana de tratamiento fue 40,2 meses para el grupo enzalutamida más TDA.

Según los datos del informe de la CADTH sobre los AVAC obtenidos con los tratamientos enzalutamida + TDA y docetaxel+TDA y la diferencia de costes entre ellos, si se trata a los pacientes con enzalutamida en lugar de con docetaxel cada AVAC adicional que ganan los pacientes costará 561.783 €.

La publicación de datos más maduros de supervivencia de los estudios ARCHES y ENZAMET podrían reducir la incertidumbre del análisis coste-efectividad del CADTH. En el análisis final de ARCHES el beneficio en SG, ya más maduro, alcanza la significación estadística, hecho que podría modificar la asunción del modelo inicial.

**7.4. Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud**

**7.4.1. Estimación de la población diana**

Para la estimación se tuvo en cuenta que la incidencia de cáncer de próstata anual es de 96,8 casos/100.000 habitantes en España (34), de los cuales aproximadamente un 5% debutan con un diagnóstico de cáncer de próstata metastásico (35). Se consideraron población diana y por tanto susceptible de tratamiento todos los pacientes con alto y bajo volumen, siguiendo los criterios de inclusión del ensayo clínico.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tabla 7.4.a.1 Estimación de la población diana.** | |
| **Ámbito** | **España** |
| **Población de referencia** | 47.329.981 |
| **Población diana (pacientes diagnosticados de cáncer de próstata metastásico/año)** | 2.290 |

**7.4.2 Estimación del impacto presupuestario**

El número de candidatos al año para iniciar tratamiento con enzalutamida + TDA en España es de 2.290 personas.

Se pueden asumir distintos escenarios de tratamiento. En cada escenario, se divide la población diana en los fármacos disponibles, asumiendo una distribución similar:

• CPHSm de novo (sincrónico) y alto volumen: docetaxel, abiraterona, apalutamida y enzalutamida.

• CPHSm de novo (sincrónico) y bajo volumen: docetaxel, apalutamida y enzalutamida.

Si bien no hay evidencia de falta de eficacia de docetaxel en bajo volumen tumoral, en la práctica cada vez se usa menos.

• CPHSm metacrónico y alto volumen: apalutamida y enzalutamida.

• CPHSm metacrónico y bajo volumen: apalutamida y enzalutamida.

El porcentaje de pacientes de bajo volumen incluidos en el ensayo ENZAMET fue del 48% vs. un 52% de alto volumen. El 60% de los pacientes eran de nuevo diagnóstico, y un 40% eran metastásicos metacrónicos.

Por lo que, extrapolando estas asunciones a la población española, de los 2290 pacientes diagnosticados de CPHSm al año, el 48% (1100 pacientes) serían pacientes de bajo volumen candidatos a recibir apalutamida o enzalutamida. Los 1190 pacientes restantes (alto volumen tumoral) serían candidatos a recibir cualquiera de los tres fármacos (docetaxel, abiraterona, apalutamida o enzalutamida).

Se puede asumir que el 50% de los pacientes con bajo volumen tumoral serán candidatos a recibir apalutamida, y el otro 50%, enzalutamida. Por lo tanto, la estimación de la población diana para enzalutamida sería aproximadamente de 550 pacientes al año.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.4.d.1 Estimación del impacto presupuestario a nivel estatal.** | | | |
| **Ámbito** | **Población diana (número de pacientes)** | **Coste tratamiento anual** | **Impacto económico** |
| España | 550 | 41.253,29 € | 22.689.150€ |

**7.5. Propuesta de posicionamiento**

La falta de estudios comparativos entre las diferentes alternativas terapéuticas para el paciente con CPHSm, no permite posicionar a ninguno de ellos como preferente, desde el punto de vista clínico.

Existe controversia sobre el uso de docetaxel o nuevos agentes hormonales en pacientes con bajo volumen, por el momento, la inconsistencia de los análisis por subgrupos disponibles y la baja fiabilidad, no permite su aplicabilidad en el posicionamiento de estos fármacos. La elección terapéutica deberá considerar las características propias de cada paciente, el perfil de seguridad y tolerabilidad de cada alternativa, así como las diferencias en regímenes posológicos, interacciones farmacológicas y posibles dificultades de adherencia y la estrategia global de tratamiento, incluyendo las opciones terapéuticas para la situación de CPRC.

Se sugiere su empleo en hombres adultos que no toleren o no sean susceptibles de recibir quimioterapia con Docetaxel.

**7.5.1 Criterios de precio y financiación: Medicamento que presta un valor terapéutico añadido respecto a la terapia de referencia.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.5.1.2. Estimación del coste de adquisición máximo de medicamentos para no superar el umbral de coste-efectividad. Enzalutamida en CPHSm** | | | | |
| Caso base | Coste de adquisición de una unidad empleado en los cálculos (1) | Coste total del tratamiento empleado en los cálculos\* (2) | Coste máximo del tratamiento según umbral de referencia en nuestro ámbito  (21.000 €/AVAC(4) | Coste máximo de una unidad (5) |
| Enzalutamida comprimidos 40 mg (dosis diaria 160 mg) | 3.173 € envase (112 comprimidos) | 137.510 € | CAmax = (21.000 x (1.13\*\*)) + 0=23.730 (3) | Xmax = (X x CAmax) / CA  3173\*23.730/137.510=547€ envase |
| (1) X: Coste de adquisición del apartado 7.1, empleado como referencia para la estimación del CEI basal del apartado 7.3.  (2) CA: Coste total del tratamiento global con el fármaco del apartado 7.1, empleado como referencia para la estimación del CEI basal del apartado 7.3. En este caso, CA y el coste del tratamiento comparador no incluirá los costes diferentes a los fármacos, ya que estarán recogidos en D.  (3) D: coste incremental por conceptos diferentes a los fármacos por paciente. Este coste se mantendrá constante independientemente de un cambio en el coste de adquisición del medicamento evaluado.  (4) CAmax: Coste de adquisición máximo del tratamiento global para que no supere el umbral de referencia en nuestro ámbito.  (5) Xmax:Precio máximo estimado a pagar por una unidad según umbral en España (21.000 €/AVAC de aplicación general propuesto en esta Guía). Al cociente entre CA y CAmax (o lo que es lo mismo entre X y Xmax), al que se le puede llamar **peso relativo**, indica el nº de veces que el coste actual excede del coste máximo para ser coste-efectivos según los umbrales de referencia. | | | | |

\*En los datos publicados de SG finales (12) se indica que la duración mediana de tratamiento fue 40,2 meses para el grupo enzalutamida más TDA

\*\*no se han alcanzado las medianas de SG en ninguno de los análisis, ni en el ensayo pivotal de apalutamida (TITAN) ni en el de abiraterona (LATITUDE). Por lo que otro posible comparador es docetaxel. Si se asume que el beneficio en cuanto a supervivencia es similar al de enzalutamida, podemos tomar como referencia la diferencia de medianas de SG del ensayo CHAARTED (13,6 meses: 1,13 años) y se asume que la ganancia en supervivencia mantiene una calidad de vida del 100%.

**Análisis de sensibilidad para el umbral de referencia (21.000 €/AVAC) y otra duración de tratamiento con enzalutamida**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.5.1.2. Estimación del coste de adquisición máximo de medicamentos para no superar el umbral de coste-efectividadMedicamento e indicación:** | | | | |
| Caso base | Coste de adquisición de una unidad empleado en los cálculos (1) | Coste total del tratamiento empleado en los cálculos\* (2) | Coste máximo del tratamiento según umbral de referencia en nuestro ámbito  (21.000 €/AVAC(4) | Coste máximo de una unidad (5) |
| Enzalutamida comprimidos 40 mg (dosis diaria 160 mg) | 3.173 € envase (112 comprimidos) | 74.451 € | CAmax = (21.000 x (1.13\*\*)) + 0=23.730 (3) | Xmax = (X x CAmax) / CA  3173\*23.730/74.451=1.011€ envase |
| (1) X: Coste de adquisición del apartado 7.1, empleado como referencia para la estimación del CEI basal del apartado 7.3.  (2) CA: Coste total del tratamiento global con el fármaco del apartado 7.1, empleado como referencia para la estimación del CEI basal del apartado 7.3. En este caso, CA y el coste del tratamiento comparador no incluirá los costes diferentes a los fármacos, ya que estarán recogidos en D.  (3) D: coste incremental por conceptos diferentes a los fármacos por paciente. Este coste se mantendrá constante independientemente de un cambio en el coste de adquisición del medicamento evaluado.  (4) CAmax: Coste de adquisición máximo del tratamiento global para que no supere el umbral de referencia en nuestro ámbito.  (5) Xmax:Precio máximo estimado a pagar por una unidad según umbral en España (21.000 €/AVAC de aplicación general propuesto en esta Guía). Al cociente entre CA y CAmax (o lo que es lo mismo entre X y Xmax), al que se le puede llamar **peso relativo**, indica el nº de veces que el coste actual excede del coste máximo para ser coste-efectivos según los umbrales de referencia. | | | | |

\*tomado del informe GENESIS de apalutamida en esta misma indicación, se estima una duración media de 22 meses de tratamiento con el fármaco activo.

El precio de adquisición del medicamento enzalutamida debería ser menor de 1011 € por envase de 112 comprimidos para que pueda considerarse coste efectivo.

**Posicionamiento:**

En hombres adultos que no toleren o no sean candidatos a docetaxel, enzalutamida puede ser una alternativa.

|  |
| --- |
| **8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.** |

***8.1 Descripción de la conveniencia***

Enzalutamida es un fármaco que se administra vía oral, 160 mg/día, presentándose en comprimidos de 40 mg, lo que supone la ingesta de 4 comprimidos al día. Puede administrarse con o sin alimentos y no precisa la administración concomitante de corticoides.

Precisa un seguimiento de la adherencia, más todavía teniendo en cuenta la cantidad de comprimidos al día.

***8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento***

Presenta administración oral, al igual que varias de las alternativas en este mismo escenario.

|  |
| --- |
| **9. AREA DE CONCLUSIONES.** |

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

A) Aspectos clínico-terapéuticos

* La eficacia de enzalutamida en CPHSm ha sido evaluada en dos ensayos fase III. ARCHES es un ensayo de fase III multinacional, doble ciego, para recibir enzalutamida más TDA o placebo más TDA y la variable principal es SLPr para la que se obtiene HR de 0,39 (IC95% 0,30 a 0,50), diferencias estadísticamente significativas y con mediana no alcanzada para el grupo activo y 19 meses para el grupo control. En el análisis final de la SG con una mediana de seguimiento de 44,6 meses se observó un HR de 0,66 (IC95% 0,53 a 0,81) y un cruce de pacientes del 31,3% al brazo de enzalutamida. No se alcanzó la mediana en ninguno de los dos grupos de tratamiento. En el análisis de subgrupos para la variable principal se observaron resultados consistentes en pacientes con alto o bajo volumen de enfermedad y en pacientes con y sin terapia previa con docetaxel.
* ENZAMET es un estudio de soporte fase III, abierto, aleatorizado para recibir enzalutamida o un antiandrógeno no esteroideo, todos ellos con TDA. La variable principal es SG.

Para el análisis final de los datos pre especificado tras 476 muertes, se hizo un corte en enero 2022 con una mediana de seguimiento de 68 meses. Para SG se obtuvo un HR de 0,70 (IC 0,58 a 0,84). Los subgrupos según volumen de enfermedad, uso concomitante temprano o no de docetaxel, empleo de terapia antirresortiva, no mostraban diferencias que pudieran ser consideradas en la práctica clínica de forma fiable.

En relación a los comparadores docetaxel, apalutamida y abiraterona, para SLPr, mediante metanálisis en red, se observan resultados no del todo homogéneos; en el primero se observa que enzalutamida, apalutamida y abiraterona son superiores a docetaxel y no existe diferencia estadísticamente significativa en las distintas comparaciones entre los tres fármacos orales. En el segundo metaanálisis, se observa que enzalutamida es superior a apalutamida y docetaxel pero no a abiraterona. Estos resultados deben interpretarse con precaución ya que no están exentos de incertidumbre y se ha de valorar los sesgos en los ensayos incluidos en el metaanálisis.

Se han realizado comparaciones indirectas para evaluar la SG con datos finales de los distintos ensayos pivotales de los fármacos activos en las que no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ellos aunque hay incertidumbre y hay que considerar la posibilidad de diferencias entre los fármacos en relación a la relevancia clínica.

En el ensayo ARCHES en el análisis intermedio, los eventos adversos notificados con más frecuencia en el grupo enzalutamida fueron sofocos, fatiga y artralgia. Los de grado 3 o superior notificados con mayor frecuencia en el grupo enzalutamida fueron hipertensión, astenia, progresión de neoplasias malignas y síncope.

En el ensayo ENZAMET en el análisis intermedio los eventos adversos de grado 3 a cinco notificados con más frecuencia en el grupo enzalutamida fueron hipertensión, neutropenia febril, neutropenia, fatiga y síncope.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

El coste del tratamiento de un año es de 41.253 euros, siendo similar al de apalutamida. El coste incremental respecto a la abiraterona es de 25.475 euros/año. Y con respecto a docetaxel es de 38.570 euros /año.

En el estudio propio de coste utilidad se ha considerado la diferencia en AVAC para enzalutamida +TDA vs. docetaxel+TDA proporcionada en el estudio de la CADTH. Si se considera la duración mediana de tratamiento de 40,2 meses proporcionada en el análisis final de SG del ensayo ARCHES, si se trata a los pacientes con enzalutamida en lugar de con docetaxel cada AVAC adicional que ganan los pacientes costará 561.783 €.

***9.2 Decisión***

D2. Se propone la inclusión con recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación.

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

En hombres adultos que no toleren o no sean candidatos a docetaxel, enzalutamida puede ser una alternativa. La valoración de la susceptibilidad o no para recibir docetaxel exige una evaluación clínica del paciente que debe ser realizada por el oncólogo médico, o contar con su participación en un entorno multidisciplinar.

***9.4 Plan de seguimiento***

Identificar sistemas de definición del uso restringido a través de sistemas de prescripción, validación y dispensación.

**10. BIBLIOGRAFíA**

1.Libro Blanco de la Carga Socioeconómica del Cáncer de Próstata en España. Disponible en:https://weber.org.es/publicacion/libro-blanco-de-la-carga-socioeconomica-del-cancer-de-prostata-en-espana/

2. White paper on prostate cancer. Recommendations for the EU Cancer Plan to tackle Prostate Cancer. Disponible en:https://sbu.be/media/pages/documents/eau-white-paper-prostate-cancer/f7c96990d9-1607584796/eau\_pca-whitepaper-final-version\_may2020.pdf

3. Informe de Posicionamiento Terapéutico de apalutamida (Erleada®) en combinación con tratamiento de privación de andrógenos en cáncer de próstata hormonosensible metastásico. AEMPS. [Consulta 12/06/2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_4-2021-Erleada.pdf?x69995>

4. Scher HI, Halabi S, Tannock I et al. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol. 2008 Mar 1;26(7):1148-59. doi: 10.1200/JCO.2007.12.4487. PMID: 18309951; PMCID: PMC4010133.

5. Parker CC, James ND, Brawley CD et al. Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2018 Dec 1;392(10162):2353-2366. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3. Epub 2018 Oct 21. PMID: 30355464; PMCID: PMC6269599.

6. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. J Clin Oncol. 2018 Apr 10;36(11):1080-1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29384722; PMCID: PMC5891129.

7. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 May;20(5):686-700. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8.

8. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. J Clin Oncol. 2021 Jul 10;39(20):2294-2303. doi: 10.1200/JCO.20.03488.

9. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2019 Nov 10;37(32):2974-2986. doi: 10.1200/JCO.19.00799. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31329516; PMCID: PMC6839905.

10. European Public Assessment Report (EPAR) de Xtandi® (enzalutamida). EMEA/H/C/002639/II/0047/G. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-> h-c-2639-ii-0047-g-epar-assessment-report-variation\_en.pdf

11. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Jul 11;381(2):121-131. doi: 10.1056/NEJMoa1903835.

12. A.J. Armstrong, T.I., A.A. Azad, et al. LBA25 - Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). Annals of Oncology (2021) 32 (suppl\_5): S1283-S1346., 2021

13.Davis ID, et al. Updated overall survival outcomes in ENZAMET (ANZUP 1304), an international, cooperative group trial of enzalutamide in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). Journal of Clinical Oncology 40, no. 17\_suppl (June 10, 2022) LBA5004-LBA5004.

14. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate cáncer:diagnosis and management. NICE guideline (NG 131). Mayo 2019. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/chapter/Recommendations#metastatic-prostate-cancer.

15. Marchioni M, Di Nicola M, Primiceri G, Novara G, Castellan P, Paul AK, Veccia A, Autorino R, Cindolo L, Schips L. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. J Urol. 2020 Apr;203(4):751-759. doi: 10.1097/JU.0000000000000636.

16. Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol. 2020 Mar;77(3):365-372. doi: 10.1016/j.eururo.2019.09.004.

17. Wang Y, Gui H, Wang J, Tian J, Wang H, Liang C, Hao Z, Rodriguez R, Wang Z. Comparative Efficacy of Combined Radiotherapy, Systemic Therapy, and Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. Front Oncol. 2020 Oct 20;10:567616. doi: 10.3389/fonc.2020.567616.

18. N Chi Kim, Chowdhry S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santa Gomes AJ, Given R et al. Final analysis results from TITAN: A phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) receiving androgen deprivation therapy (ADT). DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6\_suppl.11 Journal of Clinical Oncology 39, no. 6\_suppl (February 20, 2021) 11-11. (14)

19. Fizazi K, Tran NP, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high risk metastatic castratio sensitive prostate cancer (latitude): final overall survival analysis of a randomised, double blind, phase 3 trial.Published Online April 12, 2019 <http://dx.doi.org/10.1016/> S1470-2045(19)30082-8

20. Rendón de Lope L., Hevia Álvarez E., Fénix Caballero S. Apalutamida en combinación con terapia de deprivación androgénica en Cáncer de Próstata Metastásico hormono sensible. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Septiembre 2020.

21. Alegre Del Rey EJ, Fénix Caballero S, Castaño Lara R, Sierra García F. Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes [Assessment and positioning of drugs as equivalent therapeutic alternatives]. Med Clin (Barc). 2014 Jul 22;143(2):85-90. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2013.11.033.

22. European Association of Urology. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3. Disponible en: <http://uroweb.org/guideline/prostatecancer>., el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) National Compehensive Cancer Network (NCCN).

23. NCCN Guideline for Prostate Cancer. Version 4.2019. Disponible en: <https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf>

24. ESMO Guidelines Committee. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/prostate-

cancer/eupdate-cancer-of-the-prostate-treatment-recommendations.

25. Informe de Posicionamiento Terapéutico de enzalutamida (Xtandi®) en combinación con la terapia de privación androgénica (TPA) en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT\_19-2022-Xtandi.pdf?x10638

26. Enzalutamide for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer, Technology appraisal guidance [TA712]Published: 07 July 2021.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta712>

27. Abiraterone for treating newly diagnosed high-risk hormone-sensitive metastatic prostate cancer.<https://www.nice.org.uk/guidance/ta721/resources/abiraterone-for-treating-newly-diagnosed-highrisk-hormonesensitive-metastatic-prostate-cancer-pdf-82611189000133>

28. Apalutamide with androgen deprivation therapy for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer <https://www.nice.org.uk/guidance/ta741/resources/apalutamide-with-androgen-deprivation-therapy-for-treating-hormonesensitive-metastatic-prostate-cancer-pdf-82611309932485>

29. pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) FINAL RECOMMENDATION. Drug: Enzalutamide (XTANDI). Submitted Reimbursement Request: In combination with androgen deprivation therapy, for the treatment of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10209EnzalutamidemCSPC\_fnRec\_EarlyConv\_REDACT\_ApprovedbyChair\_Post23Sep2020\_final.pdfSeptiembre 2020.

30. Ficha técnica Xtandi® (enzalutamida). Disponible en:<https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_es.pdf>

31. CADTH DRUG REIMBURSEMENT REVIEW Pharmacoeconomic Report for Enzalutamide (XtandI). Disponible en: <https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10209EnzalutamidemCSPC_inEGR_REDACT-ABBREV_Post03Sep2020_final.pdf>

32. Zhang PF, Xie D, Li Q. Adding Enzalutamide to First-Line Treatment for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis. Front Public Health. 2021 Feb 9;9:608375. doi: 10.3389/fpubh.2021.608375. PMID: 33634066; PMCID: PMC7902073.

33. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013 Apr;49(6):1374-403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.

34. Flores Martín JF, Puche Sanz I, Vázquez Alonso F, Barrabino Martin R, La Iglesia Lozano B, Almonte Fernández H. et al. ¿Cuántos pacientes cumplen criterios chaarted al diagnóstico en la práctica urológica habitual En: Libro de resúmenes: LXXX Congreso Nacional de Urología. Salamanca 2015. P-62.

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

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).

**– Nombre y apellidos:** Ruth Ubago Pérez

**– Institución en la que trabaja:** Servicio de Farmacia. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

**– Institución que le vincula al informe.** Grupo GENESIS de la SEFH

Participación en el informe de evaluación como:

**⌧ 1-Autor/a**

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI ⌧NO**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  |
|  | | | |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI ⌧NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA 22/12/2022 FIRMA**

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

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).

**– Nombre y apellidos:** Silvia Fénix Caballero

**– Institución en la que trabaja:** Fundación para la Gestión de la Investigación Biomédica de Cádiz, Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz.

**– Institución que le vincula al informe.** Grupo GENESIS de la SEFH

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

**⌧2-Tutor/a**

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI ⌧NO**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  |
|  | | | |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): 🞐SI ⌧NO**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA 22/12/2022 FIRMA**

**ANEXO 2**. **HOJA DE INSTRUCCIONES PARA ALEGACIONES/PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO \_ PATOLOGÍA.**

Nombre persona que hace la alegación propuesta: Dr. Miguel Rodrigo Aliaga

Cargo que ocupa: Urólogo. Coordinador del Grupo Uro-Oncológico (GUO) de la Asociación Española de Urología (AEU)

Centro, sociedad o empresa:

Teléfono de contacto: 607227020

FÁRMACO: ENZALUTAMIDA

INDICACIÓN/ES: CPHSm

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) | | |
| Dr. Miguel Rodrigo Aliaga. Urólogo. Coordinador del Grupo Uro-Oncológico (GUO) de la Asociación Española de Urología (AEU). | **5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados**  **A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios (pag.24)**   * En el congreso de ASCO 2022 (1) se presentan los resultados correspondientes al análisis final de ENZAMET tras 470 eventos y un seguimiento de 68 meses. Aún no se ha alcanzado la mediana de SG en el brazo activo pero la reducción del riesgo de muerte es del 30% a favor de enzalutamida (HR 0.70; 95% CI 0.58-0.84). * El ensayo sí fue diseñado para poder obtener resultados con consistencia estadística en este aspecto dado que la variable “volumen de enfermedad” (alta y baja carga metastásica) se utilizó como criterio de estratificación. | Respuesta Tutor  -Se acepta y se incluyen los resultados del congreso ASCO en el informe. Si bien se trata de un abstract publicado tras la finalización del informe.  -De acuerdo con la alegación. Así se indica en el texto. |
| Dr. Miguel Rodrigo Aliaga. Urólogo. Coordinador del Grupo Uro-Oncológico (GUO) de la Asociación Española de Urología (AEU). | **5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados**  **C1. Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica. (pag.25)**  **ARCHES**  En el análisis final de ARCHES (2) se sigue demostrando el beneficio en SLPr visto en el análisis intermedio, de indudable relevancia clínica en una enfermedad de supervivencia prolongada donde los eventos relacionados con el esqueleto derivados de la progresión ósea son la principal causa de deterioro de la calidad de vida y de ingresos hospitalarios.  Con respecto a la calidad de vida durante el tratamiento, tal y como se publicó en JCO en 2019 (3), enzalutamida mantiene la calidad de vida de los pacientes CPHSm cuando se compara con el brazo control.  **ENZAMET**  Los datos finales ya maduros de ENZAMET recientemente presentados en ASCO 2022 (1) confieren un beneficio en SG a enzalutamida tanto en pacientes con enfermedad de alto volumen (HR 0,79: IC 95%: 0.63-0.98) como en paciente con baja carga metastásica (HR 0.54; IC 95%: 0.39-0.74). | No se acepta. En este apartado se ha aplicado el formulario de valoración de beneficio clínico de la ESMO (URL <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>). En la valoración preliminar, se alcanza una puntuación de 3, pero en el siguiente apartado (donde se valora seguridad y calidad de vida) no se observa mejoría estadísticamente significativa, por lo que la puntuación no se modifica. Esta misma puntuación es la que dan los propios evaluadores de la ESMO, ya que desde hace un tiempo publican las scorecards con sus valoraciones (URL <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards>)    Se acepta y se incluye esta valoración en el informe. |
| Dr. Miguel Rodrigo Aliaga. Urólogo. Coordinador del Grupo Uro-Oncológico (GUO) de la Asociación Española de Urología (AEU). | **5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas (pag. 35)**  Los principales sesgos potencialmente presentes en los metaanálisis, como son la calidad de los estudios seleccionados (en este caso megaensayos clínicos de alta calidad), el sesgo de heterogeneidad (no existe heterogeneidad demostrada entre los EECC seleccionados) y el sesgo de publicación (se han seleccionado todos los EECC existentes sin obviar ninguno con resultados negativos o diferente) no están presentes en ninguno de los tres metaanálisis. La mayoría de los considerados potenciales “sesgos” no deben de ser considerados para restar credibilidad a los resultados de 3 metaanálisis con una rigurosa metodología y con el mayor nivel de evidencia científica posible.  A modo de síntesis valorando eficacia podemos extraer las conclusiones globales de los 3 metaanálisis:   1. **Para dar respuesta al beneficio en SLP**, las conclusiones de los metaanálisis son las siguientes: En el primer metaanálisis, las 3 moléculas orales (apalutamida, abiraterona y enzalutamida) demuestran una superioridad frente a docetaxel, siendo la enzalutamida el fármaco con una mayor reducción del riesgo de progresión. En el segundo de los metaanálisis se observa también una superioridad de enzalutamida frente a apalutamida y docetaxel, pero no frente a abiraterona. 2. **Para dar respuesta al beneficio en SG**, las conclusiones de los metaanálisis son las siguientes: En el primer metaanálisis la enzalutamida no logró demostrar superioridad cuando se comparó con el resto de combinaciones. Tanto en el segundo como el tercer metaanálisis, enzalutamida demuestra un mayor beneficio en SG que docetaxel sin haber podido demostrar diferencias con abiraterona y apalutamida. Cuando se analiza de nuevo el beneficio en SG en función del volumen de enfermedad, enzalutamida se muestra superior a docetaxel, sin encontrar diferencias con el resto de moléculas orales. | La conclusión es correcta, pues no se mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las tres moléculas. No se toma en consideración si numéricamente es mayor o no, pues, si no hay significación estadística, cualquier diferencia podría ser debido al azar. |
| Dr. Miguel Rodrigo Aliaga. Urólogo. Coordinador del Grupo Uro-Oncológico (GUO) de la Asociación Española de Urología (AEU). | **5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia (pag. 40)**  Hay 3 ensayos que estratificaron a los pacientes en función del “volumen de enfermedad” dotándolos de solidez estadística suficiente como para obtener conclusiones de relevante evidencia científica. Estos 3 ensayos son CHAARTED, ENZAMET y ARCHES.  El análisis final del ensayo CHAARTED publicado en JCO en abril 2018 (4) con más de 53 meses de seguimiento demuestra que los pacientes con CPHSm de bajo volumen no se benefician de docetaxel (HR 1.04; IC 95%: 0.70-1.55), mientras que sí que lo hacen aquellos con alta carga metastásica (HR 51.2; IC 95%: 0.50-0.79). Reforzando esta conclusión, recientemente se han presentado en ASCO 2022 los datos de seguimiento a 8 años del ensayo CHAARTED (5) donde se sigue demostrando la ausencia de beneficio en supervivencia de los pacientes con CPHSm de bajo volumen tratados con docetaxel, ni en los sincrónicos (HR 0.77; IC 95% 0.51-1.18, p = 0.23) ni en los metacrónicos (HR 1.65; IC 95%: 0.95-2.87, p = 0.54). Tan sólo el grupo de pacientes de novo y alto volumen se benefician de docetaxel reforzando los datos previamente publicados.  En segundo lugar, los datos finales ya maduros de ENZAMET recientemente presentados en ASCO 2022 (1) confieren un beneficio en SG a enzalutamida tanto en pacientes con enfermedad de alto volumen (HR 0,79: IC 95%: 0.63-0.98) como en pacientes con baja carga metastásica (HR 0.54; IC 95%: 0.39-0.74).  Y por último, los datos finales de ARCHES presentados en ESMO 2021 (2) tras un seguimiento de 44.6 meses vienen a refrendar los resultados de ENZAMET. ARCHES demuestra un beneficio en SG a favor de enzalutamida tanto en pacientes con alto volumen (HR 0.66; IC 95%: 0.52-0.83) como en bajo volumen metastásico (HR 0.66; IC 95%: 0.43-1.03) a pesar de datos aún inmaduros pues tan sólo se han producido 81 muertes (sobre un total de 423 pacientes de bajo volumen en el ensayo).  **Analizados los 3 ensayos anteriores, no parece ético seguir recomendando el tratamiento con docetaxel a los pacientes con CPHS con baja carga metastásica,**  Por otro lado, los metaanálisis en red analizados sí que arrojan conclusiones bastante consistentes. Conclusiones procedentes de análisis estadísticos con megaensayos clínicos de alta calidad (principal factor de relevancia para valorar la calidad de un metaanálisis) y con un riesgo de sesgo de heterogeneidad y de detección muy bajo, según se ha expuesto anteriormente.  1. La primera de las conclusiones es que enzalutamida es con alta probabilidad el fármaco con una mayor reducción del riesgo de progresión (radiológica y/o clínica). Hecho muy a tener en cuenta en una enfermedad de largo recorrido como el cáncer de próstata.  2. La siguiente de las conclusiones es que no parece probable o no es posible demostrar que exista una superioridad en eficacia de ninguna de las combinaciones frente al resto en pacientes con CPHSm sincrónico y de alto volumen.  3. La tercera conclusión es que, con alta probabilidad, en los pacientes con CPHSm de bajo volumen, enzalutamida ofrece una mayor reducción del riesgo de muerte que docetaxel. No es probable que podamos demostrar esta diferencia cuando se compara con apalutamida y abiraterona.  4. Por último, la calidad de vida frente a placebo no se deteriora durante el tratamiento con enzalutamida, abiraterona y apalutamida. La calidad de vida con docetaxel se deteriora frente a placebo en todos los ensayos en los que la combinación TPA + docetaxel se compara con TPA + placebo. | En el ensayo CHAARTED (TDA vs. TDA+docetaxel), los resultados de los brazos de alta y baja carga tumoral son:  Alta carga (HR **0,63**; IC95% 0,50-0,79)  Baja carga (HR 1,04, IC95% 0,70-1,55)  P de interacción entre subgrupos de 0,0322.  En el ensayo ENZAMET (enzalutamida vs. tratamiento estándar):  En el global de pacientes:  Baja carga: HR 0,54 (IC95% 0,39-0,74)  Alta carga: HR 0,79 (IC95% 0,63-0,98)  P de interacción: 0,0553  En la comparación entre alto y bajo volumen en pacientes con docetaxel:  Baja carga: HR 0,61 (IC95% 0,33-1,10)  Alta carga: HR 0,87 (IC95% 0,66-1,17)  P de interacción: 0,2965  Ensayo ARCHES (TDA vs. TDA+enzalutamida):  Baja carga: HR 0,25 (IC95% 0,14-0,46)  Alta carga: HR 0,43 (IC95% 0,33-0,57)  P de interacción: 0,1044  En la comparación entre alta y baja carga con enzalutamida, si bien no hay interacción en todos, van en el mismo sentido. Y podría decirse que funciona mejor en pacientes con baja carga tumoral.  En el caso de docetaxel, no queda tan claro, al menos con los datos disponibles y aquí comentados:  En el CHAARTED se observa interacción, pero el resultado (mejor resultado en alta carga) no es consistente con el mostrado en el ensayo ENZAMET (aparentemente mejor en baja carga).  Además, en el ensayo ENZAMET, no existe interacción estadística entre los subgrupos. Por tanto, existe incertidumbre sobre la falta de eficacia de docetaxel en pacientes con baja carga tumoral, y no pueden extraerse conclusiones.  El resultado de los metanálisis ya se ha comentado previamente. |
| Dr. Miguel Rodrigo Aliaga. Urólogo. Coordinador del Grupo Uro-Oncológico (GUO) de la Asociación Española de Urología (AEU). | **7.4. Estimación del impacto presupuestario y de los beneficios esperados en salud (pag. 53)**  Diversas consideraciones han de tenerse en cuenta antes de poder estimar la población diana subsidiaria de recibir enzalutamida en CPHSm.  1. **En primer lugar debemos considerar el perfil de paciente que se beneficiaría de enzalutamida.** Según los ensayos ENZAMET y ARCHES la población diana serían todos los pacientes incluidos en ambos ensayos pues todos ellos muestran beneficio en los objetivos del ensayo. A saber, pacientes con CPHSm tanto con baja y alta carga metastásica, como sincrónicos y metacrónicos.  2. **¿qué fármacos tienen indicación actualmente en nuestro pais en estos escenarios?**  ABIRATERONA: indicada en “pacientes con CPHSm de nuevo diagnóstico (sincrónico) y de alto riesgo cuando el paciente no tolere o no sea susceptible de recibir docetaxel” (alto riesgo presenta una concordancia del 85% con el concepto de alto volumen de CHAARTED).  DOCETAXEL: indicado en “pacientes con CPHSm”. Se ha documentado fehacientemente con anterioridad la ausencia de beneficio de docetaxel en pacientes con bajo volumen, por lo que la indicación de docetaxel debería quedar restringida a los pacientes con alta carga metastásica que son los únicos que se benefician de dicho tratamiento.  APALUTAMIDA: indicada en “CPHSm cuando el paciente no tolere o no sea susceptible de recibir docetaxel”. Según la evidencia de los ensayos, en este caso el TITAN, apalutamida demostró superioridad en su objetivo primario (SG), en todos los pacientes incluidos en su estudio (CPHSm tanto con baja y alta carga metastásica, como sincrónicos y metacrónicos), la misma población donde lo ha hecho enzalutamida.  La evidencia científica nos hace considerar más de un escenario clínico del paciente con CPHSm dado que no todos los fármacos han demostrado eficacia en todos los grupos de pacientes:  • CPHSm de novo (sincrónico) y alto volumen: docetaxel, abiraterona, apalutamida y enzalutamida  • CPHSm de novo (sincrónico) y bajo volumen: apalutamida y enzalutamida  • CPHSm metacrónico y alto volumen: apalutamida y enzalutamida  • CPHSm metacrónico y bajo volumen: apalutamida y enzalutamida  3. **Consideraciones especiales:**  • Abiraterona será un fármaco genérico en nuestro país a partir de septiembre 2022 con indicación clara en pacientes con CPHSm de nuevo diagnóstico y alto riesgo.  • Apalutamida fue aprobada por la AEMPs en febrero 2021 compartiendo población diana con enzalutamida  • Docetaxel no presenta beneficio en la población diana de enzalutamida y apalutamida de bajo volumen aunque sí lo hace en alto volumen.  4. **Estimación de la población diana en nuestro país.**  Dado que no se han encontrado datos publicados sobre la representatividad de cada una de las subpoblaciones del CPHSm, una estimación aproximada se obtendría tras analizar las poblaciones de los ensayos de ENZAMET y ARCHES que potencialmente reclutaban a cualquier paciente con CPHSm con independencia del volumen y del momento de aparición de las metástasis.  La población incluida en ENZAMET pertenece a países del primer mundo (Australia, New Zealand, Canada, USA, Ireland, United Kingdom) que sería más representativa de la situación sanitaria de nuestro país que la población de ARCHES. Teniendo en cuenta esto, el porcentaje de pacientes de bajo volumen incluidos en el ensayo fue del 48% mientras que un 52% fueron pacientes de alto volumen; mientras que un 60% de los pacientes eran de nuevo diagnóstico, y un 40% eran metastásicos metacrónicos.  Extrapolando estos datos a la población española, de los 2.290 pacientes diagnosticados de CPHSm/año, un 48% de ellos (1100 pacientes) serían pacientes de bajo volumen candidatos a recibir bien apalutamida, bien enzalutamida. El resto (1190 pacientes) serían pacientes de alto volumen candidatos a recibir cualquiera de las 4 moléculas (docetaxel, abiraterona, apalutamida o enzalutamida).  Resulta obvio que hay un grupo de pacientes que comparten nicho terapéutico con apalutamida y enzalutamida, y que van a ser subsidiarios de recibir tratamiento con un fármaco u otro, pero no con los dos simultáneamente. Teniendo en cuenta las propiedades y características de ambas moléculas, podría estimarse que el 50% de los pacientes con bajo volumen serían candidatos a recibir apalutamida y el otro 50% enzalutamida. Por tanto, la estimación de la población diana para enzalutamida sería alrededor 550 pacientes/año.  Los esfuerzos de la administración para fomentar la sostenibilidad del sistema sanitario a partir de septiembre 2022 deberían de ir dirigidos a facilitar el uso de abiraterona en los pacientes con indicación (CPHSm de novo y alto riesgo/volumen) sobre las recientemente incorporadas moléculas (apalutamida y enzalutamida). Apalutamida y enzalutamida siguen siendo las únicas moléculas que han demostrado beneficio en CPHSm de bajo volumen. | Se incluye en el informe valoración del impacto presupuestario según la información planteada de los distintos escenarios. |
| Dr. Miguel Rodrigo Aliaga. Urólogo. Coordinador del Grupo Uro-Oncológico (GUO) de la Asociación Española de Urología (AEU). | **9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)**  Las condiciones de uso de enzalutamida deberían ser inequivocamente para los hombres adultos con CPHSm de bajo volumen. En alto volumen se debería recomendar igualmente en aquellos pacientes que no fueran candidatos a docetaxel o abiraterona. | Se ha comentado anteriormente la incertidumbre que sigue habiendo en torno al uso de docetaxel en alto y bajo volumen. Si bien es cierto que cada vez se usa más en pacientes con alto volumen, aún no queda claro que no deba emplearse en pacientes con baja carga tumoral. |

(1) Davis ID, et al. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.17\_suppl.LBA5004 Journal of Clinical Oncology 40, no. 17\_suppl (June 10, 2022) LBA5004-LBA5004.

(2) Armstrong AJ, et al. Annals of Oncology (2021) 32 (suppl\_5): S1283-S1346. 10.1016/annonc/annonc741

(3) Armstrong AJ, et al. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00799>

(4) Kyriakopoulos CE, et al. J Clin Oncol 36:1080-1087. 2018.

DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.3657>

(5) Tripathi A, et al. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.5081 Journal of Clinical Oncology 40, no. 16\_suppl (June 01, 2022) 5081-5081.

**ANEXO 2**. **HOJA DE INSTRUCCIONES PARA ALEGACIONES/PROPUESTAS AL BORRADOR DE INFORME DE EVALUACIÓN DE FÁRMACO \_ PATOLOGÍA.**

Nombre persona que hace la alegación propuesta: Belen Corbacho Martín

Cargo que ocupa: HEOR Associate Director

Centro, sociedad o empresa: Astellas Pharma

Teléfono de contacto: 650341646

FÁRMACO: ENZALUTAMIDA

INDICACIÓN/ES: CPHSm

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) | | |
| Belén Corbacho  HEOR Astellas Ph | **Apartado 3.1. Área descriptiva del medicamento.**  **Tabla de “Presentaciones y precio”.**  El Coste por unidad PVL + IVA correcto para enzalutamida es 29,47 € | Respuesta Tutor  Actualmente, el PVL notificado del envase de 112 comprimidos (tras aplicar RDL 8/2010 e IVA) es de 3.052,74€. El PVL unitario queda en 27,26 €.  No consideramos necesario rehacer todos los cálculos ya que parte de un precio unitario de 28€. |
| Marta Mateo  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 3.3. Características comparadas con otras alternativas similares. Conveniencia.**  **Comentario:** Las diferencias en la posología y la forma de administración de los cuatro tratamientos comparados podrían tener un impacto en la conveniencia del tratamiento para el paciente.  **Sugerencia:** Solicitamos incluir esta consideración indicando las diferencias recogidas en las correspondientes fichas técnicas, tal como se refleja en la tabla propuesta en relación al tamaño del comprimido.   |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | **Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares** | | | | | | **Nombre** | **ENZALUTAMIDA** | **APALUTAMIDA** | **ABIRATERONA** | **DOCETAXEL** | | Presentación | Comprimidos 40 mg | Comprimidos 60 mg | Comprimidos 500 mg | Concentrado para solución para perfusión | | Conveniencia | No requiere administración con corticoides, se pueden tomar con o sin alimentos. Tamaño comprimido:  10,1mm x 10,19mm x 4,7mm **(Ref.42)** | No requiere administración con corticoides, se pueden tomar con o sin alimentos. Tamaño comprimido:  16,7mm de largo por 8,7mm de ancho **(Ref. 43)** | Requiere administración concomitante de corticoides, no debe administrarse con alimentos.  Tamaño comprimido:  15,9mm de longitud x 9,5mm de ancho  **(Ref. 44)** | El uso de docetaxel debe estar restringido a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica y sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico especializado en quimioterapia anticancerosa **(Ref. 45)** | | Se incluye información sobre conveniencia en la tabla indicada. |
| Marta Mateo  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias**  **Comentario:** En este apartado debería incluirse enzalutamida puesto que es una opción aprobada actualmente**.**  **Sugerencia:** Añadir **“**En septiembre de 2021 enzalutamida se aprobó en España para el tratamiento de los pacientes con CPHSm según los resultados favorables de los estudios ARCHES y ENZAMET”. **Ref. 16 actualizada y Ref. 35** | Se incluye comentario. |
| Marta Mateo  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares**  **Comentario/sugerencia:**   * Abiraterona se debe administrar con Prednisona o prednisolona siempre y solo lo indica en CPHSm con 5 mg. **Sugerimos** añadir en las dos indicaciones de CPRCm para abiraterona “Se ha de administrar con 10 mg de prednisona o prednisolona al día” **Ref. 43** * Los eventos adversos frecuentes y muy frecuentes de abiraterona y apalutamida están incompletos. **Sugerimos** añadir los siguientes eventos adversos para abiraterona: “insuficiencia cardíaca, elevación de las transaminasas, fracturas e hipertrigliceridemia”, puesto que se mencionan en advertencias y añadir a apalutamida: “hipotiroidismo, mareo y trastorno cognoscitivo” **Ref 43 y 44** | Se incluyen estas consideraciones |
| Marta Mateo  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartados 3.3, 4.3, 5.2,**  **Comentario:** En España no se comercializan las cápsulas blandas, se comercializan comprimidos recubiertos con película.  **Sugerencia:** sustituir en todo el documento para enzalutamida, cápsulas por comprimidos recubiertos | Se acepta. |
| Marta Mateo  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos. Tabla 2 ARCHES**  **Comentario: Párrafo 2 antes de la figura 1.** Puesto que el análisis final del estudio ARCHES ya se encuentra publicado, sugerimos incluir estos resultados finales.  **Sugerencia:** “El análisis final de ARCHES demostró que enzalutamida+TDA redujo el riesgo de muerte un 34% (HR: 0,66; IC95%: 0,53-0,81; p=0,0001) versus placebo+TDA. No se alcanzó la mediana del tiempo de supervivencia en ninguno de los grupos”. **Ref.16 actualizada** | Se acepta y se incluyen resultados actualizados. |
| Marta Mateo  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos - Supervivencia global:**  **Comentario/Sugerencia**: Se comentan los resultados finales de SG en este apartado, sugerimos, poder añadir la gráfica de las curvas de Kaplan-Meier que representan estos resultados. Adjunta en documento anexo. **Ref. 16 actualizada** | No se dispone de la curva de Kaplan Meier del artículo original del ensayo ARCHES. No obstante, se incluye la curva de los datos actualizados comentados en la alegación anterior. |
| Marta Mateo  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos. Tabla 3. ENZAMET. Variable primaria**  **Comentarios:** En la tabla 3 **l**a SGrefleja el resultado del análisis intermedio para el cual el seguimiento todavía era insuficiente, teniendo en cuenta que ya se ha publicado el resultado final de la SG, sugerimos actualizar estos datos.  **Sugerencia**: Añadir en la tabla los datos SG en el análisis final (HR 0,70; IC 95%, 0.58 - 0.84; p<0.0001), (incluyendo en esta variable la referencia adicional del análisis final de SG del estudio ENZAMET). **Ref. 35** | Se acepta y se incluyen resultados actualizados. |
| Marta Mateo Rodenas.  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 5.2.a. Resultados de los ensayos clínicos. Párrafo tras tabla de resultados ENZAMET**  **Comentario:** Al establecerse que no se ha localizado publicación posterior, consideramos desactualizada dicha afirmación  **Sugerencia:** Eliminar la frase “Sin embargo, no se ha localizado publicación posterior” y actualizar esta información añadiendo: “El tratamiento con enzalutamida se asoció con una mejora significativa de la SG en comparación con el grupo AANS (HR: 0,70, IC del 95%: 0,58 a 0,84; valor de p<0,001). La tasa de supervivencia a los cinco años fue del 67% en el grupo de enzalutamida y del 57% en el grupo NSAA.  Según el protocolo, pacientes que discontinuaban su grupo de tratamiento podían recibir terapia posterior a discreción del médico. Las principales terapias para los pacientes que progresaron: para el grupo enzalutamida fueron: docetaxel (25,7%), no tratamiento (38,8%) y abiraterona combinada con prednisona o prednisolona (26,1%). Los pacientes del grupo control emplearon: enzalutamida (49,6%), abiraterona con prednisona o prednisolona (35,8%), docetaxel (25,4%) y cabazitaxel (25,2%)”. **Ref. 35** | Se incluyen resultados actualizados, tal y como se menciona en la alegación anterior. |
| Marta Mateo  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos. Figura 5. Estudio ENZAMET**  **Comentario/Sugerencia:** Respecto al *forest plot* del análisis de Supervivencia Global por subgrupos preespecificados, sugerimos actualizar estos datos: con la figura del *forest plot* de la referencia adicional del análisis final de SG del estudio ENZAMET. Adjunta en documento anexo. **Ref. 35** | Se incluyen los resultados mencionados. |
| Marta Mateo Rodenas.  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 5.2.a y b Estudio ENZAMET. Apartado 9, conclusiones ENZAMET**  **Comentario:** en varios puntos del apartado se hace referencia al uso temprano de docetaxel, cuando en realidad debería poner **“uso de docetaxel concomitante planificado de manera temprana”** para no confundir con el uso previo de docetaxel antes de iniciar el ensayo.  **Sugerencia** cambiar en todo el documento donde se indica el uso temprano de docetaxel por “uso de docetaxel concomitante planificado de manera temprana” | Se acepta y se modifica donde puede inducir a error |
| Marta Mateo  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos. Figura 6. Estudio ENZAMET**  **Comentario:** Respecto a la *Kapplan Meier* del análisis de Supervivencia Global, sugerimos actualizarla con la figura correspondiente a la del análisis final de SG del estudio ENZAMET**.** Adjunta en documento anexo. **Ref. 35** | No se dispone de la curva actualizada. |
| Marta Mateo Rodenas.  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados. A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios: ARCHES. Comparadores.**  **Comentario:** Según el texto **“**docetaxel podría haber sido el comparador más adecuado en el momento de estudio, teniendo en cuenta que ya fue utilizado como comparador en la evaluación de la indicación de abiraterona en cáncer de próstata hormono-sensible”, consideramos tener cuenta que los estudios ARCHES y ENZAMET se diseñaron cuando todavía docetaxel no había demostrado beneficio en SG. Por otro lado, abiraterona se comparó con docetaxel en el estudio STAMPEDE, pero este estudio no se tuvo en cuenta para la aprobación de la indicación al no ser un estudio de registro. **Sugerencia:** Quitar la frase “En este caso, docetaxel podría haber sido el comparador más adecuado en el momento de estudio, teniendo en cuenta que ya fue utilizado como comparador en la evaluación de la indicación de abiraterona en cáncer de próstata hormono-sensible” **Ref. 36** | No se acepta. Actualmente, se considera que docetaxel habría sido un buen comprador en este escenario, aunque en el momento del ensayo no hubiera datos concluyentes. Sin embargo, ahora es cuando queremos evaluar el fármaco y debemos valorar la evidencia disponible, por lo que consideramos que enzalutamida podría haberse comparado con docetaxel. |
| Marta Mateo  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados. A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios: ENZAMET. 3er párrafo**  **Sugerencia:** Sugerimos valorar incluir que ENZAMET es el único estudio fase III en CPHSm que utiliza un comparador activo, NSAA+TDA | Se incluye comentario al respecto. |
| Marta Mateo Rodenas.  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 5.2.b. Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios. ENZAMET.**  **Comentario:** Al mencionarse que el seguimiento para la supervivencia a largo plazo está en curso y se planifica cuando se hayan producido 470 eventos. “No se ha localizado este resultado”, consideramos desactualizada dicha afirmación. **Sugerencia:** Actualizar esta afirmación transmitiendo que: “El tratamiento con enzalutamida se asoció con una mejora significativa de la SG en comparación con el grupo AANS (HR: 0,70, IC del 95%: 0,58 a 0,84; valor de p<0,001). La tasa de supervivencia a los cinco años fue del 67% en el grupo de enzalutamida y del 57% en el grupo NSAA”. **Ref. 35** | Se han incluido datos actualizados. |
| Marta Mateo Rodenas.  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 5.2.b. Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios. ENZAMET. Párrafo final.**  **Comentario: “**En relación al grupo comparador, se emplea un grupo control no usado actualmente”. En este momento varias publicaciones de datos de vida real ponen en alerta el elevado % de pacientes que reciben ADT en monoterapia o asociada a NSAA en CPHSm incluyendo pacientes con metástasis viscerales y a pesar de no estar recomendado por las guías EAU en manejo de CaP,  **Sugerimos:** quitar la frase “En relación al grupo comparador, se emplea un grupo control no usado actualmente”. **Ref. 37**. | Se acepta |
| Marta Mateo Rodenas.  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados. B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital. ENZAMET. 3er Párrafo**  **Comentario:** Consideramos que se deberían incluir los resultados del subgrupo que no recibió docetaxel concomitante puesto que las combinaciones y tripletes no están aprobadas actualmente y no forman parte de la práctica clínica habitual.  **Sugerencia:** Incluir la siguiente frase “El beneficio fue más favorable para el subgrupo preespecificado de pacientes que no recibió docetaxel planificado de manera temprana (HR: 0,60; IC del 95% 0,47 a 0,78)” **Ref. 35** | Se ha incluido valoración del análisis de subgrupos en su apartado correspondiente. |
| Marta Mateo Rodenas.  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados. C. Relevancia clínica de los resultados. C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica. ARCHES**  **Comentario/Sugerencia:** Respecto a los resultados de Calidad de Vida del estudio ARCHES, proponemos incluir la siguiente información: “Enzalutamida+TDA retrasó el tiempo hasta la primera aparición del peor dolor 14,09 vs. 11,10 meses (HR 0,82; IC 95% 0,69–0,98; p=0,0322) y la intensidad del dolor 19,38 vs. 16,76 meses (HR 0,79; IC 95% 0,65–0,97; p=0,021) vs. placebo+TDA. Enzalutamida+TDA retrasó el tiempo hasta el deterioro clínico de manera significativa en términos de movilidad, autocuidado, actividades cotidianas, dolor y ansiedad o depresión en comparación con placebo+TDA. Enzalutamida+TDA vs. placebo+TDA mejoró todos los subdominios de la escala FACT–P. La mejora en el bienestar funcional, social y en la funcionalidad total fue estadísticamente significativa.  Los síntomas urinarios específicos de cáncer de próstata, así como el dolor se mantuvieron sin cambios en ambos brazos independientemente del volumen durante todo el periodo”. **Ref. 34** | En el diseño del ensayo se incluye el tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida (CdV) y tiempo hasta la progresión del dolor como algunas de las variables secundarias a medir. Los resultados relacionados con calidad de vida descritos en el ensayo son:   * Mediana del tiempo transcurrido hasta el deterioro de los síntomas urinarios (meses) 🡪 no significativo (p=0,2162) * Mediana del tiempo transcurrido hasta el deterioro de la CdV (meses) 🡪 no significativo (p=0,6548) * Mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión del dolor (meses) 🡪 no significativo (p=0,2715)   Se incluye también un análisis de sensibilidad preespecificado del tiempo transcurrido hasta la progresión del dolor:   * Mediana del tiempo transcurrido hasta el peor dolor (ítem 3) (meses) 🡪14,1 vs. 11,1 [HR=0,82 (0,69 a 0,98)]; p=0,0322 * Mediana de tiempo hasta la intensidad del dolor (meses) 🡪 19,4 vs. 16,8 [HR=0,79 (0,65 a 0,97)]; p=0,0209     Esto último es lo único que sale significativo. Se incluye toda esta información en el informe. |
| Belén Corbacho  HEOR Astellas Ph | **Apartado 7.1 Costes. Coste incremental. Tabla 10**  Los “Precio unitario (PVL+IVA)” correctos son los precios notificados + IVA incluidos en la tabla de abajo. El resto de las filas están corregidas respectivamente.   |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | **Tabla 10 Costes de la terapia con el medicamento y con las distintas alternativas** | | | | | |  | **ENZALUTAMIDA** | **APALUTAMIDA** | **ABIRATERONA** | **DOCETAXEL (vial 80 mg)** | | 112 comprimidos 40 mg | 112 comprimidos 60 mg | 60 comprimidos 500 mg | | **Precio unitario (PVL+IVA)\*** | 29,47€ | 29,47 € | 58,93 € | 182,91 € | | **Posología** | 160 mg/ 24h | 240 mg/ 24h | 1000 mg/ 24h | 75 mg/m2 cada 21 | | días, máximo 6 ciclos | | **Coste día o por ciclo** | 117,88 €/dia | 117,88 €/dia | 117,88 €/dia | 291,51 €/ciclo | | **Coste tratamiento completo**\*\* o tratamiento/año | 43 026,2 € /año+ coste TDA | 43026,2 € /año+ coste TDA | 43 026,2 € /año+ coste TDA | 1749,06 € + coste TDA | |  | | **Costes directos asociados\*\*\*** | No procede | No procede | No procede |  | | **Coste global**\*\*\*\* o coste global tratamiento/año | 43 026,2 € /año | 43 026,2 € /año | 43 026,2 € /año |  | |  |  | | Actualmente, los precios son los siguientes (consultando Nomenclátor a fecha 07/12/2022):  ENZALUTAMIDA  PVL notificado del envase de 112 comprimidos (tras aplicar RDL 8/2010 e IVA) es de 3.052,74€. El PVL unitario queda en 27,26 €.  APALUTAMIDA  PVL notificado del envase de 112 comprimidos (tras aplicar RDL 8/2010 e IVA) es de 3.052,74€. El PVL unitario queda en 27,26 €.  ABIRATERONA (genérico)  PVL notificado del envase de 60 comprimidos es de 1.309,72€. El PVL unitario queda en 21,83 €.  DOCETAXEL  El precio del vial (tras aplicar IVA) es de 182,92€.  No consideramos necesario rehacer todos los cálculos, pues la diferencia con el dato incluido en la tabla 10 es mínima, a excepción de abaratarona, que ya dispone de genérico. Se modifica la tabla con esta consideración. |
| Belén Corbacho  HEOR Astellas Ph | **Apartado 7.1 Costes. Coste incremental**  **Tabla 11, Tabla 7.4.d.1, Tabla 7.5.1.2 , Apartado 9.1.B Área de conclusiones**  **Sugerencia**: revisar las tablas anteriores y el área de conclusiones en base a los precios corregidos en la tabla 10 | Ver respuesta a la alegación anterior. |
| Belén Corbacho  HEOR Astellas Ph | **7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas**  **Comentario**: en relación a la CADTH DRUG REIMBURSEMENT REVIEW, en las conclusiones se dice que “la combinación de apalutamida más TDA continuaba siendo dominada. Y también la combinación de abiraterona con TDA”. Esto último no sería del todo correcto. La CADTH considera que la combinación abiraterona más TDA es extensamente dominada (extendly dominated).  **Sugerimos** corregir el texto para reflejar este principio de dominancia extendida, ya que tiene un significado diferente a la dominancia, y, por tanto, puede llevar a conclusiones erróneas en la toma de decisiones. El texto sugerido desde Astellas sería: “la combinación de apalutamida más TDA continuaba siendo dominada. Y la combinación de abiraterona más TDA extensamente dominada.”  **Comentario**: el estudio canadiense también destaca en su decisión que “no existe evidencia robusta para verificar qué fármacos (enzalutamida, otros TDAs o decetaxel) tienen una eficacia superior. Por tanto, concluyeron guiar la sección del tratamiento en base a los siguientes criterios adicionales: preferencias y valores de los pacientes, comorbilidades, perfiles de toxicidad y criterios de reembolso regionales. Es decir, la CADTH reconoce otros elementos de relevancia para facilitar la toma de decisiones. Así mismo, los resultados preliminares del estudio DECIDER *(Discrete choice experiment in prostate cancer*) publicados en ASCO 2022 (Abstract Number: 366890) apuntan en la misma línea, destacando que la eficacia junto con la conveniencia y la tolerabilidad son los aspectos más apreciados por estos pacientes a la hora de decidir su tratamiento; priorizando la eficacia a pesar de los efectos adversos asociados.  **Sugerencia:** este aspecto debería mencionarse en el informe Génesis, ya que se trata de una conclusión relevante. **Ref.** **46**  **Comentario:** En cuento a los costes de tratamiento, el hecho de que enzalutamida sea la terapia más costosa en el modelo canadiense se debe en parte al mayor tiempo libre de progresión que proporciona enzalutamida, lo que conlleva una mayor duración del tratamiento en el estado de salud mCSPC, y a su vez más años de vida ganados. Algo que es favorable para el paciente.  **Sugerencia:** añadir el texto “el hecho de que enzalutamida sea la terapia más costosa en el modelo canadiense, se debe en parte al mayor tiempo libre de progresión que proporciona enzalutamida, lo que conlleva una mayor duración del tratamiento en el estado de salud mCSPC, y a su vez, más años de vida ganados. Algo que juega en favor del paciente más allá de los costes” | Se añade esta consideración.  Se añade comentario  Según los resultados de la CADTH “Por lo que no puede concluirse que existan diferencias sustancialmente significativas en relación a la eficacia al comparar enzalutamida vs. apalutamida”. |
| Marta Mateo Rodenas.  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **7.2 Evaluaciones económicas publicadas. 7.2.a Búsqueda de evaluaciones económicas publicadas**  **Comentario:** Recientemente se ha publicado en la revista Española de Economía de la Saludel artículo **Coste de los efectos adversos asociados a enzalutamida o apalutamida en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico en España**, a partir de los EA observados en los ensayos clínicos ARCHES y TITAN.  El artículo concluye que el mejor perfil de seguridad del tratamiento con enzalutamida en comparación con apalutamida, tendría un impacto económico favorable sobre el presupuesto que el Sistema Nacional de Salud dedica al tratamiento de los pacientes con CPHSm, con un ahorro medio por paciente por encima de los mil euros.  **Sugerimos incluirlo en este apartado. Ref. 38** | Se añade este estudio en el apartado de Evaluaciones económicas publicadas a pesar de haberse publicado tras finalizar el informe. |
| Belén Corbacho  HEOR Astellas Ph | **7.3.2 Coste-efectividad. Estudios propios**  **Comentario**: El informe menciona que “Ni en el estudio ARCHES ni ENZAMET se alcanzaron las medianas de SG ni SLP”. **Sin embargo, la publicación de datos más maduros de los estudios ARCHES y ENZAMET contribuyen a reducir la incertidumbre del análisis coste-efectividad del CADTH**. Por ejemplo, una de las razones claves por las que los AVAC disminuían en el modelo, era por la diminución en el efecto de tratamiento al asumir que tras el periodo de seguimiento se reduciría este efecto. El análisis final de ARCHES demuestra que la SG pasa de ser no estadísticamente significativa a ser estadísticamente significativa, lo cual, a su vez, modificaría la asunción del modelo inicial. Consideramos que esto es un aspecto relevante a tener en cuenta, ya que el modelo coste-efectividad de elaboración propia toma los AVACs del modelo canadiense. Por tanto, sugerimos mencionarlo explícitamente en el texto.  **Sugerencia:** incluir la frase **“la publicación de datos más maduros de los estudios ARCHES y ENZAMET contribuirían a reducir la incertidumbre del análisis coste-efectividad del CADTH**. Una de las razones claves por las que los AVAC disminuían en el modelo, era por la diminución en el efecto de tratamiento al asumir que tras el periodo de seguimiento se reduciría este efecto. El análisis final de ARCHES demuestra que la SG pasa de ser no estadísticamente significativa a ser estadísticamente significativa, lo cual, a su vez, modificaría la asunción del modelo inicial”.  **Comentario:** se menciona que “no se dispone de los AVAC para la comparación con abiraterona ni apalutamida”. Pensamos que esto es una errata, ya que el modelo canadiense proporciona estos datos.  **Sugerencia: eliminar la frase.** | Se acepta.  No se ha localizado la información de los AVAC de enzalutamida en relación a abiraterona y enzalutamida en relación a apalutamida. |
| Marta Mateo Rodenas.  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **8.1 Descripción de la conveniencia y 8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.**  **Comentario/sugerencia**: No se han completado estos apartados y proponemos el siguiente texto basado en **Ref. 39, 40, 41**  **8.1 Descripción de la conveniencia.**  Como ventaja, enzalutamida puede administrarse con o sin alimentos, y a diferencia de abiraterona, no requiere la administración concomitante de corticoides, lo que reduce los posibles efectos adversos asociados.  **8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.**  El menor tamaño de los comprimidos de enzalutamida podría facilitar la administración del fármaco, sobre todo en pacientes con dificultades de deglución. Esta diferencia podría tener un impacto en la adherencia y el cumplimiento del tratamiento. | Se incluyen comentarios en las secciones mencionadas. |
| Marta Mateo Rodenas.  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 9. AREA DE CONCLUSIONES. 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas. A) Aspectos clínico-terapéuticos**  **Comentario:** En el 2º párrafo ENZAMET, se mencionan los resultados del primer análisis y sugerimos actualizar los datos de la SG del análisis final que se presentaron durante el congreso de ASCO 2022.  **Sugerimos** actualizar la conclusión con los datos finales: “**Con una mediana de seguimiento de 68 meses se observó un beneficio estadísticamente significativo en favor de enzalutamida con un HR de 0.70 (IC95% 0,58 a 0,84)**” **Ref. 35** | Se incluyen datos actualizados. |
| Marta Mateo  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 4.3 Posología, forma de preparación y administración.**  **Cometario:** la frase “Las cápsulas blandas no se deben masticar, disolver ni abrir, se deben tragar enteras con agua y se pueden tomar con o sin alimentos”. Solo aplica a capsulas blandas, no a comprimidos.  **Sugerimos** eliminar el comentario ya que las capsulas blandas ya no se comercializan. | Se acepta |
| Marta Mateo  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 4.5 Farmacocinética.**  **Comentario:** La concentración plasmática para comprimidos no es la misma que para la de cápsulas. La frase “La concentración plasmática máxima (Cmáx) de enzalutamida en los pacientes se observa entre 1 y 2 horas después de la administración.” viene de la FT de Xtandi cápsulas.  **Sugerencia:** Sustituir por “La mediana del tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de enzalutamida es de 2 horas (intervalo de 0,5 a 6 horas)” de la FT de comprimidos. **Ref.42** | Se acepta |
| Marta Mateo  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.**  **Comentario:** La FDA aprobó enzalutamida para el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico y el primer bullet entendemos que corresponde a CPRCnm  **Sugerencia en el apartado de la FDA:** **Modificar**: El tratamiento de pacientes con CPRCnm. Fecha aprobación: 13/07/2018. **Añadir:** El tratamiento de pacientes con CPHSm. Fecha aprobación: 16/12/2019 | Se acepta |
| Marta Mateo Rodenas.  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos. Figura 7 del EPAR. Estudio ENZAMET**  **Comentario:** La tabla 31 a pesar de estar extraída del EPAR de enzalutamida, no incluye los datos finales de los estudios ARCHES y ENZAMET.  **Sugerimos** actualizar el link al EPAR con la última versión donde se incluyen los resultados del análisis final SG de ARCHES aunque se mantenga la tabla en el documento con los análisis interinos. **Ref.10 actualizada** | Se incluyen datos actualizados de los ensayos. |
| Marta Mateo Rodenas.  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados.** **C. Relevancia clínica de los resultados. C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica. ARCHES**  **Comentario:** Se menciona que “Según los resultados del ensayo ARCHES, la valoración por parte de la escala ESMO es una puntuación de tres puntos“ y nos gustaría matizar que ese resultado se debió a que la escala ESMO no utilizó los datos finales de ARCHES para la SG ya publicados.  **Sugerimos**: mencionarlo “la evaluación de enzalutamida en la escala ESMO se realizó cuando aún no se conocían los resultados finales del estudio ARCHES” | No se acepta. La valoración de la ESMO se hace con el resultado en SG de HR 0.66 (0.53-0.81), correspondientes al análisis final publicado (ver URL <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-269-1>) |
| Marta Mateo Rodenas.  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia. Alternativas Terapéuticas Equivalentes (ATEs)**  **Comentario:** Se comenta que se ha analizado la posibilidad de considerar enzalutamida, apalutamida y darolutamida como alternativas terapéuticas equivalentes, pero debe ser una errata para este documento ya que darolutamida no está aprobado en este escenario por la EMA.  **Sugerimos** quitar darolutamida. | Se modifica en el texto darolutamida por docetaxel, se trata de un error. |
| Marta Mateo  Oncology Lead.  Astellas Ph. | **Apartado 6.2. Ensayos clínicos comparativos. Referencia: ENZAMET (11).**  **Comentario:** En el estudio ENZAMET enzalutamida se compara con NSAA.  **Sugerencia:** Actualizar en el título de la tabla y en la 3ª columna, placebo por NSAA. “Ensayo Fase III, abierto, aleatorizado, controlado con NSAA”. | Se acepta. |

**BIBLIOGRAFÍA:**

**Actualizar Ref. 16** Armstrong, A.J., et al.; Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol 2022 May 20;40(15): 1616-1622. doi: 10.1200/JCO.22.00193. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35420921; PMCID: PMC9113211

**Actualizar Ref.10**. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/xtandi-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf>

34. Stenzl, A. et al.; Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: An Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study. Eur Urol 2020 Oct;78(4):603-614.

35. Abstract #5006 Presented by Ian Davis during the 2022 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, Chicago, IL, Fri, June 3 – Mon, June 7, 2022.

36. Sydes, M.R. et al.; Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. Ann Oncol 2018 May 1;29(5):1235-1248

37. U. Swami et al. ASCO GU Feb 22, Abstract 183. Underutilization of standard of care treatment intensification in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer by speciality,

38. <https://economiadelasalud.com/wp-content/uploads/2022/07/RevEspEconSalud.V17N3.47-56_Coste-EA-Enza-y-Apa-en-mHSPC.pdf>

39. Fields J, Go JT, Schulze KS. Pill Properties that Cause Dysphagia and Treatment Failure. Curr Ther Res Clin Exp. 2015 Aug 20;77:79-82.

40. Schiele JT, Quinzler R, Klimm HD, Pruszydlo MG, Haefeli WE. Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population: prevalence, causes, and relationship to dosage forms. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Apr;69(4):937-48.

41. Kawahara T, Ninomiya S, Miyoshi Y, Yao M, Uemura H. Changing the enzalutamide form from a capsule to a tablet improves the adherence of medicine intake: A case of a significant decrease in the prostate-specific antigen level and improvement in radiographic findings. IJU Case Rep. 2019 Mar 18;2(3):143-145.

42. Ficha técnica de enzalutamida: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=113846002>

<https://cima.aemps.es/cima/fotos/full/formafarmac/113846002/113846002_formafarmac.jpg>

43. Ficha técnica de apalutamida: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181342001/FT_1181342001.html#6-datos-farmac-uticos>

44. Ficha técnica de abiraterona:

<https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/111714003/FT_111714003.pdf>

45. Ficha técnica de docetaxel: <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71799/FT_71799.html>

46. George, D. J., Ganguli, A., Morgans, A. K., Tombal, B. F., Hotte, S. J., Suzuki, H., ... & Gonzalez, J. M. (ASCO 2022. Abstract Number: 366890). Patient preferences for treatment and outcomes in hormone-sensitive prostate cancer (HSPC).

Nombre persona que hace la alegación propuesta: JUAN FRANCISCO MARIN POZO

Cargo que ocupa: GEDEFO

Centro, sociedad o empresa:

Teléfono de contacto:

FÁRMACO: ENZALUTAMIDA

INDICACIÓN/ES: En combinación con terapia de deprivación de andrógenos en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) | | |
| Juan Fco Marín Pozo. GEDEFO. | Texto de la alegación  Tabla: 10. **Costes de la terapia con el medicamento y con las distintas alternativas**  **Hay un error en la expresión del coste diferencial de Abiraterona:**  **Sería un valor negativo el coste del tratamiento con Abiraterona es interior al de Enzalutamida: (-7.673€) si el precio de referencia es el de Enzalutamida**  **Si el fármaco objeto de estudio es Enzalutamida, serie usar como referencia los fármacos con los ques e compara como referencia y expresar el dato como coste adicional del tratamiento con Enzalutamida, es decir 7.673€ para Abiraterona y 38.570,4€ para Docetaxel.** | Se modifica el signo y se revisan precios incluidos en la tabla. |

Nombre persona que hace la alegación propuesta: Marta Egea García

Cargo que ocupa: GEDEFO: Market Access Manager

Centro, sociedad o empresa: Janssen

Teléfono de contacto: 649520920

FÁRMACO: ENZALUTAMIDA

INDICACIÓN/ES: En combinación con terapia de deprivación de andrógenos en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alegaciones al borrador público (MAXIMO 3 IMPRESOS) | | |
| Marta Egea,  Market Access Manager,  Janssen. | **Metaanálisis de *Sathianathen et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta- analysis* (14).**  El motivo de la alegación en la Sección 5.3.b.1, págs. 30-32, son las limitaciones que presenta el metaanálisis de *Sathianathen et al.* (14), empleado en este documento para la comparación de enzalutamida con apalutamida, abiraterona y docetaxel, por las que las conclusiones de los resultados no deberían ser tenidos en cuenta.  **Se sugiere que no se tenga en cuenta el metaanálisis en este documento de evaluación y, por tanto, se elimine, o al menos se eliminen aquellas conclusiones de los resultados que hacen referencia a las comparaciones con enzalutamida en base al estudio ENZAMET.**   * El uso del estudio ENZAMET para el análisis de eficacia de enzalutamida en pacientes CPHSm, cuyo brazo control es TPA + antiandrógeno no esteroideo (bicalutamida, flutamida o nilutamida) representa un sesgo importante en el análisis.   Con respecto al brazo control, en los otros ensayos clínicos empleados en este metaanálisis, LATITUDE, STAMPEDE y TITAN, éste fue TPA en monoterapia y, por tanto, diferente al de ENZAMET cuyo brazo control fue TPA+ antiandrógeno no esteroideo. En este sentido, el estudio ENZAMET, al no tener el mismo control que el resto de los ensayos clínicos comparados y, por tanto, no presentar un comparador común, no debería ser empleado para comparar la eficacia de enzalutamida.  Con respecto a las características de los pacientes, en el caso del estudio ENZAMET, para realizar el metaanálisis se excluyeron los pacientes que habían recibido docetaxel de manera concomitante, lo cual supone aproximadamente ≈50% de la población total del ensayo. Sin embargo, no se hizo lo mismo con los pacientes tratados previamente con docetaxel, incluidos en el estudio TITAN (≈10% de los pacientes).  Por todo esto, consideramos que no se deben tener en cuenta los resultados del metaanálisis, o que al menos se eliminen las conclusiones que hacen referencia al estudio ENZAMET, tal y como se puso de manifiesto en la GFT de Hospitales de Andalucía de apalutamida:  *“Debido a las diferencias y sesgos que presenta el ensayo ENZAMET con respecto al resto de estudios (diferente comparador, diferente variable de SLP, etc), se considera que dicho estudio no debió incluirse en el metaanálisis y por tanto no será tenido en cuenta a la hora de analizar los resultados.”*  Referencia:  http://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/321/html/APALUTAMIDA\_CPHSm\_GHEMA.pdf | Respuesta Tutor  Se incluye comentario en el informe. |
| Marta Egea,  Market Access Manager,  Janssen | **Uso de abiraterona como comparador.**  El motivo de la alegación se refiere a la necesidad de especificar la población en la que está indicada abiraterona, cuando se utiliza como comparador del resto de alternativas a lo largo del documento, dado que abiraterona sólo tiene indicación para un subgrupo de pacientes CPHSm: CPHSm de nuevo diagnóstico y alto riesgo, como refleja su ficha técnica:  *“el tratamiento en hombres adultos del cáncer de próstata hormonosensible metastásico de nuevo diagnóstico de alto riesgo (CPHSm) en combinación con tratamiento de deprivación de andrógenos (TDA) (ver sección 5.1)”*  **Se sugiere modificación en los siguientes apartados del documento:**   * **En la Sección 5.2.b,** Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados, Comparadores (pág.20) se menciona: *“En este caso, docetaxel podría haber sido el comparador más adecuado en el momento de estudio, teniendo en cuenta que ya fue utilizado como comparador en la evaluación de la indicación de abiraterona en cáncer de próstata hormono-sensible.* *Por otro lado, la aprobación de esta indicación para abiraterona el pasado noviembre de 2018, hace plantear la necesidad de una comparación directa de enzalutamida frente a abiraterona*”.   **Se sugiere** aclarar que la indicación aprobada por la Comisión Europea para abiraterona en 2018, no es en pacientes con CPHSm, sino en pacientes con CPHSm de alto riesgo y de nuevo diagnóstico (ver Ficha técnica de abiraterona). Por tanto, en el caso de una comparación tanto entre enzalutamida como docetaxel y abiraterona, ésta debería realizarse en pacientes con CPHSm de alto riesgo y nuevo diagnóstico, donde los tres fármacos tienen indicación aprobada por la EMA.  Por lo expuesto se sugiere aclarar y modificar el texto (texto propuesto):  *“En este caso, docetaxel podría haber sido el comparador más adecuado en el momento del estudio, teniendo en cuenta que ya fue utilizado como comparador en la evaluación de la indicación de abiraterona en cáncer de próstata hormono-sensible de alto riesgo y nuevo diagnóstico.* *Por otro lado, la aprobación de esta indicación para abiraterona el pasado noviembre de 2018, hace plantear la necesidad de una comparación directa de enzalutamida frente a abiraterona en pacientes con CPHSm de nuevo diagnóstico y alto riesgo*”.   * **En la Sección 5.3.b.2**, comparaciones indirectas de elaboración propia (pág.34-36), en la que se incluye el estudio LATITUDE.   **Se sugiere**, o bien realizar un ajuste de las poblaciones de cada estudio, dado que en el estudio LATITUDE el 100% de los pacientes eran de nuevo diagnóstico y alto riesgo, mientras que en el estudio ARCHES sólo un 70% eran de nuevo diagnóstico y un 62% eran de alto volumen; o bien puntualizar que hay que analizar con cautela los resultados obtenidos debido a las limitaciones que presenta la comparación por la diferencia en las características de los pacientes.   * **En la Sección 7**. Área económica (pág. 48), se incluye abiraterona como “alternativa”, tanto en el punto 7.1, Tabla 10, como en el 7.4.2, para la estimación del impacto presupuestario. Sin embargo, en el punto 7.3.3, Coste-utilidad, estudios propios, se emplea docetaxel+TPA como comparador.   **Se sugiere** eliminar abiraterona como comparador en la estimación del impacto presupuestario para los pacientes con CPHSm y aclarar las diferencias de indicación de cada uno de los fármacos.   * **En la Sección 9.1** a) Aspectos clínico-terapéuticos (pág. 55) se hace referencia a abiraterona como comparador. *“En relación a los comparadores docetaxel, apalutamida y abiraterona, para SLPr, mediante metanálisis en red, se observan resultados no del todo homogéneos”*   **Se sugiere** aclarar que abiraterona sólo está indicado en una parte de la población con CPHSm: CPHSm de alto riesgo y de nuevo diagnóstico.  **Se sugiere especificar en todos aquellos apartados en los que se cita abiraterona como comparador, que este fármaco es comparador sólo en los pacientes donde tiene indicación aprobada por la Comisión Europea: pacientes con CPHSm de alto riesgo y nuevo diagnóstico, lo que supone un subgrupo del total de pacientes CPHSm; lo contrario supondría utilizar como comparador un fármaco no aprobado por parte de la CE**.  Referencia:<https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_es.pdf> | Se añade comentario.  Se incluye comentario  Se incluye comentario en relación a la indicación de abiraterona. |
| Marta Egea,  Market Access Manager,  Janssen. | **PUNTUALIZACIONES**   * **En la Sección 5.4.1 Guías de Práctica clínica (pág. 40)** se menciona que: *“recomiendan como tratamiento estándar la TPA en combinación con docetaxel para hombres con CPHSm que son candidatos para la quimioterapia, particularmente aquellos con una carga metastásica alta”.*   Sin embargo, la guía NCCN, aunque recomienda el uso de docetaxel en pacientes con CPHSm con categoría 1, especifica que el beneficio de docetaxel no está asegurado en pacientes de bajo volumen y no debe ofrecerse a este perfil de paciente:  *“Patients with low-volumen disease have less certain benefit from early treatment with docetaxel combined with ADT”* (Pág. 27). *“Docetaxel should not be offered to patients with low-volume metastatic prostate cancer, since this subgroup was not shown to have improved survival in either the ECOG study or a similar European (GETUG-AFU 15) trial”* (Pág. 59)  Referencia: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf>  **Se sugiere** clarificar que las guías de práctica clínica consideran que el beneficio de docetaxel en pacientes de bajo volumen no está asegurado y no se debe ofrecer a estos pacientes.  En esta misma línea, **se sugiere** añadir las recomendaciones de las guías ASCO (*Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update*) en la que se menciona que no se debe ofrecer docetaxel a pacientes con CPHSm de bajo volumen, aunque sean candidatos a tratamiento con quimioterapia.  *“Recommendation 1.2. For patients with low-volume metastatic disease (LVD) as defined per CHAARTED7 who are candidates for chemotherapy, docetaxel plus ADT should not be offered (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong for patients with LVD)”. (Pág. 2)*  *“Men with metastatic disease who do not fit into these categories should not be offered docetaxel. The strength of the evidence to support an overall survival (OS) benefit is not compelling for men who do not have de novo metastatic disease and/or who do not meet the HVD criteria.” (Pág. 2)*  Referencia: Virgo KS *et al*. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021 Apr 10;39(11):1274-1305. | Respuesta Tutor  Se ha dado respuesta a una alegación similar más arriba. Con los datos disponibles, no se puede concluir que docetaxel no sea eficaz en pacientes con bajo volumen. |
| Marta Egea,  Market Access Manager,  Janssen | **FE DE ERRATAS**   * **Sección 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.** Resultados del estudio ENZAMET (pág. 14).   **Se sugiere** la modificación de la mediana de seguimiento de 37 a 34 meses.  Texto original: *“La mediana de seguimiento fue de 37 meses.”*  Sugerencia: *“La mediana de seguimiento fue de 34 meses”.*  Referencia: Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Jul 11;381(2):121-131. doi: 10.1056/NEJMoa1903835.   * **Sección 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.** Resultados del estudio ENZAMET (pág. 15)   En relación con el análisis de subgrupos, cuando se analiza la consistencia/coherencia, se menciona *“Existe consistencia interna para los subgrupos de volumen de enfermedad y uso temprano de docetaxel ya que los resultados de SLPr son concordantes”.*  En el estudio ENZAMET no se incluyó la Supervivencia Libre de Progresión Radiográfica como variable, sino que se midió la supervivencia libre de progresión clínica, por lo que **se sugiere** sustituir SLPr por SLPc.  Referencia: Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Jul 11;381(2):121-131. doi: 10.1056/NEJMoa1903835   * **Sección 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.** Tabla 6. Comparación indirecta (características de los estudios seleccionados). Enzalutamida, estudio ARCHES (pág. 35) **Se sugiere** modificar en la columna de resultados de eficacia, el *p valor* de la variable supervivencia global HR 0,66 (IC 95% 0,53-0,81) *p<0.0001*, por *p<0.001*, tal y como aparece en la referencia correspondiente al estudio de registro.   Referencia: Armstrong AJ et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2022 May 20;40(15):1616-1622. | Se acepta  Se acepta  Se acepta |

1. ***Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos B.*** Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS)  de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html> [↑](#footnote-ref-1)
2. ***Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH***). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. Guía práctica asociada al programa MADRE v4.0. Madrid: SEFH (e.), 2016 ISBN: 978-84-617-6757-1. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis [↑](#footnote-ref-2)