



Número que es necesario tratar (NNT) y costes incrementales asociados al tratamiento con enzalutamida en comparación con acetato de abiraterona más prednisona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración sin quimioterapia previa

PALOMA ANGUITA ALONSO¹, CRISTINA GONZÁLEZ JUNCO¹, MARÍA CAÑETE VINUESA¹, CARLOS RUBIO-TERRÉS², DARIÓ RUBIO-RODRÍGUEZ²

¹Astellas Pharma España, Madrid; ²Health Value, Madrid.

Resumen

Objetivos: Comparar indirectamente enzalutamida y acetato de abiraterona más prednisona en pacientes españoles con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm) no tratados previamente con quimioterapia, mediante el número de pacientes que sería necesario tratar (NNT) con enzalutamida para conseguir en el plazo de 1 año un paciente adicional libre de progresión radiográfica o muerte o con retraso de la quimioterapia y los costes incrementales asociados.

Métodos: Se analizaron los NNT y el coste incremental, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) de España, para un paciente medio con CPRCm tratado con enzalutamida o abiraterona, sin quimioterapia previa, durante un horizonte temporal de un año. Los datos de eficacia de enzalutamida y abiraterona se obtuvieron de los ensayos clínicos PREVAIL y COU-AA-302, respectivamente. Los costes analizados (medicamentos, seguimiento de la enfermedad, post-progresión, pacientes terminales, efectos adversos) y las pautas de tratamiento, se obtuvieron de fuentes españolas (literatura, precios públicos y bases de datos). Todos los costes se presentan en euros (€) de 2018.

Resultados: El coste total por paciente tratado con enzalutamida y con acetato de abiraterona más prednisona es de 34.728 € y 39.798 €, respectivamente, con un ahorro de 5.070 € con enzalutamida. El NNT para conseguir con enzalutamida un paciente adicional libre de progresión o muerte, un paciente adicional con retraso de la quimioterapia y un paciente adicional por muerte evitada, sería de 14, 26 y 91 pacientes, respectivamente.

Conclusiones: El presente estudio sugiere que enzalutamida es coste-efectiva frente a abiraterona en el tratamiento del CPRCm.

Palabras clave: Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, Análisis Coste Efectividad, evaluación económica.

Abstract

Objectives: To compare indirectly enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in Spanish patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) not previously treated with chemotherapy, by the number of patients that would need to be treated (NNT) with enzalutamide to achieve within 1 year an additional patient free of radiographic progression or death or with delay of chemotherapy and associated incremental costs.

Methods: The NNT and the incremental cost were analyzed, from the perspective of the Spanish National Health System (NHS), for an average patient with mCRPC treated with enzalutamide or abiraterone, without prior chemotherapy, for a one year period. The enzalutamide and abiraterone efficacy data were obtained from the PREVAIL and COU-AA-302 clinical trials, respectively. The costs analyzed (drugs, disease follow-up, post-progression, terminal patients, adverse effects) and the treatments schedule were obtained from Spanish sources (literature, public prices and databases). All costs are presented in euros (€) of 2018.

Results: The total cost per patient treated with enzalutamide and with abiraterone acetate plus prednisone is € 34,728 and € 39,798, respectively, with a saving of € 5,070 with enzalutamide. The NNT to obtain with enzalutamide an additional patient free of progression or death, an additional patient with delayed chemotherapy and an additional patient due to death prevented, would be 14, 26 and 91 patients, respectively.

Conclusions: The present study suggests that enzalutamide is cost-effective versus abiraterone in the mCRPC treatment.

Key words: Metastatic castration-resistant prostate cancer, cost-effectiveness Analysis, Economic Evaluation.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CP) representa, aproximadamente, el 12% de los casos de cáncer de nuevo diagnóstico en Europa¹, siendo uno de los tumores que causa mayor mortalidad en España, con 5.409 muertes en el año 2006². Según el Registro nacional de cáncer de próstata, realizado en 25 hospitales del Sistema Nacional de Salud (SNS) en el año 2010, cubriendo el 21,8% de la población masculina española, se diagnosticaron 4.087 nuevos casos de CP, estimándose una tasa de incidencia de CP de 70,7 casos por 100.000 varones (IC95% 68,7-73,1)³.

Las guías europeas recomiendan el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm) mediante la terapia hormonal^{4,5}. Abiraterona y enzalutamida son el tratamiento de elección del CPRCm⁶⁻⁸, por lo que se estima que con estos fármacos se trata actualmente a la mayoría de los pacientes con CPRCm en la fase previa a la quimioterapia.

Con respecto a abiraterona, en el ensayo clínico en fase III COU-AA-302, se comparó abiraterona más prednisona frente a prednisona en pacientes con CPRCm no tratado previamente. Se trata de un estudio a doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado en una proporción 1:1, para recibir abiraterona acetato oral (1.000 mg una vez al día) más prednisona oral (5 mg dos veces al día) (N=546) o placebo más prednisona (N=542). La mediana de supervivencia libre de progresión radiográfica (SLPr) fue mayor con el esquema de abiraterona que con el grupo con prednisona solamente (16,5 meses vs 8,3 meses; HR: 0,53, IC 95%, 0,45-0,62; p<0,001). La supervivencia global fue también

Autor para correspondencia

Darío Rubio Rodríguez
Health Value
C/ Virgen de Aránzazu, 21.
28034 – Madrid.



mejorada con el esquema que incluye abiraterona (mediana no alcanzada en una mediana de seguimiento de 22 meses vs. 27,2 meses para prednisona solamente; HR: 0,75; IC 95%, 0,61-0,93; $p=0,01$)⁹.

En el caso de enzalutamida, se realizó el estudio PREVAIL, un ensayo clínico de fase III, en pacientes con CPRcm no tratados previamente con quimioterapia, a doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado en una proporción 1:1, para recibir enzalutamida oral (160 mg/día) (N=872) o placebo (una vez al día) (N=845). La tasa de supervivencia libre de progresión radiográfica a los 12 meses fue del 65% con el esquema de enzalutamida frente al 14% en los pacientes que recibieron placebo (reducción del riesgo del 81%; HR: 0,19; IC 95%, 0,15-0,23; $P<0,001$). En la fecha de corte, habían sobrevivido el 72% de los pacientes tratados con Enzalutamida y el 63% de los que recibieron placebo (con una reducción del riesgo de muerte del 29%; HR: 0,71; IC 95%, 0,60-0,84; $P<0,001$)¹⁰.

Abiraterona y enzalutamida son fármacos indicados en el 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 está aún clínicamente indicada^{11,12}.

Con el fin de evaluar indirectamente el valor relativo de estos dos tratamientos desde la perspectiva del SNS se ha realizado el cálculo del número necesario para tratar (NNT) y su coste incremental. La metodología del NNT se introdujo en el año 1988 como una forma de cuantificar la utilidad clínica de diferentes tratamientos¹³. El NNT representa la cantidad de pacientes que requieren ser tratados para prevenir o conseguir un caso adicional en comparación con el tratamiento con una terapia alternativa. El presente estudio comparó enzalutamida con acetato de abiraterona más prednisona, con el objetivo de calcular:

- (1) el NNT para lograr un paciente adicional libre de progresión o muerte;
- (2) el NNT para lograr un paciente adicional en el que se ha retrasado la quimioterapia;
- (3) el NNT para lograr evitar la muerte de un paciente adicional. En los tres casos el horizonte temporal fue de un año. También fue

un objetivo del estudio obtener los correspondientes valores incrementales de coste-efectividad (es decir, los costes incrementales por resultado adicional) desde la perspectiva del SNS.

MÉTODOS

El presente modelo económico está basado en un modelo original de los Estados Unidos de Norteamérica, previamente publicado¹⁴.

Dado que no se dispone de ensayos clínicos que comparen directamente enzalutamida y abiraterona más prednisona, la efectividad de ambos tratamientos se ha comparado indirectamente mediante el análisis del NNT¹⁴ y el coste incremental por paciente. Los resultados del estudio representan los de un paciente medio con CPRcm tratado con enzalutamida o abiraterona más prednisona, sin quimioterapia previa, durante un horizonte temporal de un año.

Eficacia

Los datos de la eficacia clínica de enzalutamida y abiraterona, se obtuvieron de los ensayos clínicos PREVAIL¹⁰ y COU-AA-302⁹, respectivamente (Tabla 1). Ambos ensayos incluyeron pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos con CPRcm que no recibieron quimioterapia previa¹⁴. La edad del paciente, la escala de Gleason, el nivel de dolor y los parámetros de laboratorio fueron similares en ambos ensayos. En el estudio PREVAIL, el 11,2% de los pacientes tuvieron una enfermedad visceral, mientras que en el ensayo clínico COU-AA-302 este tipo de pacientes con enfermedad visceral fueron excluidos¹⁴. Debido a que todas las demás características de los pacientes de ambos ensayos fueron comparables, se consideró adecuado realizar la comparación indirecta de los tratamientos. No obstante, debe tenerse en cuenta que las diferencias en los datos de enfermedad visceral podrían llevar a una estimación de mayor eficacia para enzalutamida en este estudio¹⁴. Se analizaron tres resultados de eficacia considerados clínicamente relevantes (SLPr, tiempo hasta el inicio de la quimioterapia y supervivencia global)

TABLA 1

VARIABLES CONSIDERADAS EN EL MODELO

Dato	Enzalutamida	Acetato de abiraterona	Referencias
Coste y pauta de los medicamentos		Abi	Pred
Dosis diaria, mg	160	1.000	100
Precio, €/mg	0,68	0,11	0,01
Pacientes con uso concomitante de prednisona, %	27%	100%	
Coste mensual del medicamento, €	3.379,82	3.379,83	
Tasa de cumplimiento, %	92%	91%	
Duración media del tratamiento en un año, meses	9,6	9,0	
Costes de seguimiento, consultas y pruebas			
Consulta médica, €	90,34	90,34	
Pruebas panel metabólico, €	43,16	43,16	
Prueba de la función hepática, €	128,74	128,74	
Nº mensual de consultas y pruebas			
Consulta médica	1	1	
Pruebas panel metabólico	0	1	
Prueba de la función hepática	0	1	
SLPr			
Tasa anual de SLPr	65%	58%	
Duración media anual de SLPr, meses	10,2	9,6	
Retraso de la quimioterapia			
Tasa anual sin quimioterapia	83,4%	79,6%	
Duración media de supervivencia global sin quimioterapia en 1 año, meses	11,3	11,1	
Supervivencia global			
Tasa de supervivencia global en un año	91,8%	90,7%	
Duración media de supervivencia global en 1 año, meses	11,7	11,6	
Costes post-progresión			
Sipuleucel-T, %	2,2%	7,4%	
Docetaxel, %	53,3%	50,8%	
Enzalutamida, %	0%	25,5%	
Acetato de abiraterona, %	35%	0%	
Cabazitaxel, %	9,5%	16,3%	
Coste tratamientos recibidos en post-progresión			
Sipuleucel-T, tratamiento completo, €	121.479	121.479	
Docetaxel, coste mensual (ciclo de 21 días), €	296,80	296,80	
Enzalutamida, coste mensual, €	3.379,82	3.379,82	
Acetato de abiraterona, coste mensual, €	3.379,83	3.379,83	
Cabazitaxel, coste mensual, €	4.366,79	4.366,79	
Hospitalización por progresión, coste único, €	468,84	468,84	
Costes terminales			
Hospitalización paciente terminal, coste único, €	2.334,22	2.334,22	
Pacientes que reciben tratamientos terminales, %	50%	53%	
Estancia media de terminales, días	25,5	47	
Coste por día estancia terminales, €	618,55	618,55	

Abi: abiraterona; PPCCAA: promedio de los precios públicos de las comunidades autónomas; Pred: prednisona; SLPr: supervivencia libre de progresión radiográfica.

Fuente: Elaboración propia



obtenidos de ambos ensayos clínicos (PREVAIL y COU-AA-302)^{9,10}. Las tasas de SLPr durante un año, el tiempo transcurrido hasta el inicio de quimioterapia y la supervivencia global se obtuvieron mediante las correspondientes curvas de Kaplan-Meier.

Costes

El coste medio total por paciente incluyó los costes pre-progresión, post-progresión y terminales. Los costes previos a la progresión comprendieron el coste de los medicamentos, el del seguimiento de la enfermedad y el coste asociado al manejo de los efectos adversos. Los costes del paciente después de la progresión incluyeron el coste de los tratamientos y el coste de la hospitalización. Finalmente, el coste del paciente terminal fue el derivado de la hospitalización¹⁴. Solo se tuvieron en cuenta los costes ocurridos en el año posterior al inicio del tratamiento con enzalutamida o con acetato de abiraterona. Todos los costes se actualizaron al año 2018.

Coste de los medicamentos y pautas de tratamiento

La dosis diaria de los medicamentos, la tasa de pacientes con uso concomitante de prednisona y la duración media (en meses) de los tratamientos en el periodo de un año se obtuvieron a partir de las fichas técnicas de enzalutamida y abiraterona^{11,12}. El precio unitario en mg y el precio mensual de enzalutamida y de abiraterona más prednisona se obtuvieron a partir de la base de datos BotPlus¹⁵, considerando las deducciones oficiales del precio de los medicamentos (Tabla 1).

La duración media del tratamiento durante el primer año (9,6 meses para enzalutamida y 9 meses para acetato de abiraterona) se estimó mediante el método del área bajo la curva, a partir de las medianas de ambos tratamientos y asumiendo un *hazard* ratio constante de abandono del tratamiento¹⁴. Se utilizaron las tasas de adherencia al tratamiento con enzalutamida y abiraterona más prednisona y el ratio de posesión del medicamento aplicados en el modelo publicado por Massoudi y cols.¹⁴.

Coste del seguimiento de la enfermedad, consultas y pruebas

Los costes unitarios del seguimiento de la enfermedad, de las consultas médicas y de la realización de pruebas fueron obtenidos de los precios públicos promedio de las comunidades autónomas o bien de comunidades concretas¹⁶ (Tabla 1). El consumo de recursos (consultas médicas y pruebas) se estimó a partir de las recomendaciones de seguimiento de las fichas técnicas de los medicamentos^{11,12}.

Coste de la post-progresión y de los tratamientos terminales

Los medicamentos utilizados después de la progresión de la enfermedad (sipuleucel-T, docetaxel, enzalutamida, acetato de abiraterona o cabazitaxel) y sus tasas de uso se obtuvieron a partir de los estudios PREVAIL¹⁰ y COU-AA-302¹⁷. Los datos necesarios para calcular el coste de los tratamientos terminales y el coste de la hospitalización debido a la progresión de la enfermedad se tomaron de la literatura¹⁸⁻²¹. El coste de los medicamentos utilizados en post-progresión se obtuvo de la base de datos BOTPlus¹⁵ (Tabla 1).

Coste de los efectos adversos

El coste unitario de los efectos adversos de grados 3-4 se estimó a partir de los costes de los grupos relacionados por el diagnóstico²², el promedio se calculó a partir de los precios públicos autonómicos y de dos estudios españoles previamente publicados^{20,23} (Tabla 2). La tasa de ocurrencia de los efectos adversos de grados 3/4 durante el primer año de tratamiento se obtuvieron de los ensayos clínicos PREVAIL10 y COU-AA-3029 (Tabla 2).

Cálculo del NNT

El NNT se calculó como el valor inverso de la reducción del riesgo absoluto (RRA) de padecer el evento indeseable. Por ejemplo, la tasa de SLPr con enzalutamida y abiraterona observada en los ensayos clínicos PREVAIL¹⁰ y COU-AA-302⁹ fue del 65,0% y 58,0%, respectivamente. La RRA sería $0,65-0,58=0,07$. Es decir, la reducción absoluta del riesgo de progresión radiológica con enzalutamida sería del 7% en comparación con abiraterona.

TABLA 2

COSTE DE LOS EFECTOS ADVERSOS

Dato	Coste Unitario (€)	Tasa de efectos adversos de grados 3-4 en el primer año, %		Referencias
		Enz	Abi	
Fallo renal agudo	4.424	1	0	22
Insuficiencia adrenocortical	2.800	0	0,4	22
Astenia/Fatiga	2	2,3	1,9	20
Fibrilación auricular	2.660	0,2	1,6	22
Dolor de espalda	3.716	1,7	0	22
Acontecimientos cardiacos	3.856	1,7	6,6	22
Disnea	4.330	0,4	2,1	22
Edema	1.329	0,1	0,3	PP CCAA, 2018
Caída	1.454	1,1	0	23
Hematuria	2.911	0,9	1,1	22
Hipertensión	2.955	5	3,4	22
Inflamación articular	2.954	1,1	1,8	22
Infección de las vías respiratorias bajas	4.211	1	0	22
Fractura no patológica	4.009	1,4	0	22
Síndrome de encefalopatía posterior reversible	3.627	0,1	0	22
Convulsión	2.964	0,1	0	22
Aumento de alanino aminotransferasa (ALT)	5.546	0,2	5,3	22
Aumento de aspartato aminotransferasa (AST)	5.546	0	2,7	22
Hiperglucemia	3.243	0	5,6	22
Hipopotasemia	2.740	0	2,4	PP CCAA, 2018
Linfopenia	3.395	0	7,5	22
Coste total		531 €	1.537 €	

Abi: acetato de abiraterona; Enz: enzalutamida. PP CCAA: promedio de los precios públicos de las comunidades autónomas.

Fuente: Elaboración propia

El NNT para este parámetro de eficacia se calculó mediante la fórmula $NNT=1/RRA=1/0,07=14$. Por tanto, sería necesario tratar a 14 pacientes con enzalutamida para conseguir un paciente adicional con SLPr, en comparación con abiraterona.

Cálculo del coste incremental por paciente adicional beneficiado

Para calcular el coste incremental, en el ejemplo anterior, por cada uno de los 14 pacientes que se necesitaría tratar para conseguir una SLPr adicional, se multiplicó dicho NNT por la diferencia de costes por paciente tratado con

enzalutamida o abiraterona. Cuando la diferencia de costes fue negativa y el NNT fue positivo, se consideró que el tratamiento más efectivo (enzalutamida) sería el tratamiento "dominante" (más efectivo, con menos costes).

Análisis de sensibilidad

Al igual que en el estudio previamente publicado por Massoudi y cols.¹⁴, se realizaron análisis de sensibilidad univariantes para determinar el efecto de la modificación de las variables sobre los resultados del caso base. En concreto, se realizaron los siguientes análisis:



- (i) se varió el porcentaje de pacientes hospitalizados en caso de progresión de la enfermedad desde el 100% en el caso base hasta el 50% y el 0%;
- (ii) se cambió la distribución de los tratamientos (en caso de haber progresión de la enfermedad) observada en los ensayos clínicos a una distribución idéntica para ambos tratamientos;
- (iii) se modificaron las tasas de efectos adversos un \pm 25% de los valores del caso base en ambos grupos de tratamiento;
- (iv) se modificaron un \pm 25% los costes de los efectos adversos;
- (v) se modificaron un \pm 25% los costes de monitorización;
- (vi) se añadieron las pruebas de función metabólica y hepática para enzalutamida;
- (vii) se modificaron un \pm 25% los costes del paciente terminal.

RESULTADOS

Coste de tratar a un paciente durante un año

En el caso base del análisis, el coste total anual por paciente tratado con enzalutamida y acetato de abiraterona fue 34.728 € y 39.798 €, respectivamente, con un ahorro de 5.070 € por paciente para enzalutamida (Tabla 3). Hubo un coste adicional de 1.900 € en el grupo de enzalutamida en la adquisición de los medicamentos. Este coste adicional fue debido a la mayor duración del tratamiento con enzalutamida (9,6 meses con enzalutamida; 9 meses con abiraterona) y no al precio de adquisición de los medicamentos, dado que en España es el mismo con ambos tratamientos por el incremento del coste asociado al uso de prednisona con abiraterona. Por otra parte, se produjeron ahorros con enzalutamida en el seguimiento (1.501 €), en los efectos adversos (1.006 €), los costes post-progresión (3.652 €) y los costes terminales (812 €) (Tabla 3).

raterona) y no al precio de adquisición de los medicamentos, dado que en España es el mismo con ambos tratamientos por el incremento del coste asociado al uso de prednisona con abiraterona. Por otra parte, se produjeron ahorros con enzalutamida en el seguimiento (1.501 €), en los efectos adversos (1.006 €), los costes post-progresión (3.652 €) y los costes terminales (812 €) (Tabla 3).

Resultados clínicos y costes incrementales

En el caso base, el NNT para conseguir con enzalutamida un paciente adicional libre de progresión o muerte, un paciente adicional con retraso de la quimioterapia y por muerte evitada, sería de 14, 26 y 91 pacientes, respectivamente (Figura 1). En todos los análisis enzalutamida fue el tratamiento dominante, más eficaz y con menores costes, en comparación con abiraterona (Tabla 4).

Análisis de sensibilidad

En todos los análisis univariantes se produjeron ahorros para el paciente tratado con enzalutamida frente a abiraterona, oscilando entre un mínimo de 2.519 € y un máximo de 5.445 € por paciente (Tabla 5).

TABLA 3

COSTE TOTAL DE TRATAR A UN PACIENTE DURANTE UN AÑO

Coste	Enzalutamida	Abiraterona	Diferencia
Coste de los medicamentos	28.747 €	26.847 €	1.900 €
Coste del seguimiento	863 €	2.364 €	-1.501 €
Coste de los efectos adversos	531 €	1.537 €	-1.006 €
Costes post-progresión	3.748 €	7.400 €	-3.652 €
Costes terminales	838 €	1.650 €	-812 €
Coste total por paciente tratado	34.728 €	39.798 €	-5.070 €

Fuente: Elaboración propia

FIGURA 1

NÚMERO DE PACIENTES QUE ES NECESARIO TRATAR (NNT) CON ENZALUTAMIDA EN LUGAR DE ABIRATERONA PARA CONSEGUIR UN PACIENTE ADICIONAL CON BENEFICIO CLÍNICO EN EL HORIZONTE TEMPORAL DE 1 AÑO

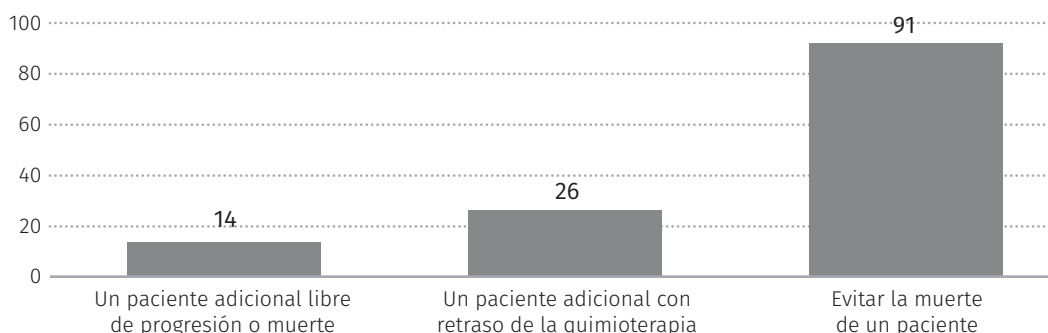


TABLA 4

RESULTADOS CLÍNICOS (NNT) Y COSTES INCREMENTALES ASOCIADOS AL TRATAMIENTO CON ENZALUTAMIDA Y ABIRATERONA

Resultados clínicos	NNT	Coste incremental por paciente adicional
Libre de progresión o muerte*	14	Enzalutamida es dominante**
Retraso de la quimioterapia*	26	Enzalutamida es dominante**
Muerte evitada*	91	Enzalutamida es dominante**

*Basado en la SLPr. **Enzalutamida es el tratamiento dominante, más eficaz y con menores costes en comparación con abiraterona. **NNT**: número de pacientes que es necesario tratar con enzalutamida en lugar de abiraterona para conseguir 1 paciente adicional beneficiado: 14 pacientes para conseguir 1 paciente más libre de progresión o muerte; 26 pacientes para conseguir 1 paciente adicional con retraso de la quimioterapia; 91 pacientes para conseguir evitar 1 muerte. **SLPr**: supervivencia libre de progresión radiográfica.

TABLA 5

RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD UNIVARIANTE. DIFERENCIA DE COSTES POR PACIENTE EN 1 AÑO TRATADO CON ENZALUTAMIDA O ABIRATERONA (CASO BASE: -5.070 €)

Variable (valor en el caso base)	Variación	Diferencia de costes
Porcentaje hospitalización en progresión (100%)	50%	-5.054 €
	0%	-5.037 €
Distribución de tratamientos post-progresión (E. clínicos de enzalutamida y abiraterona)	Igual para ambos fármacos (PREVAIL)	-2.519 €
Tasas de efectos adversos (E. clínicos)	-25%	-4.817 €
	+25%	-5.324 €
Costes de los efectos adversos (medios)	-25%	-4.819 €
	+25%	-5.322 €
Costes de monitorización (medios)	-25%	-4.695 €
	+25%	-5.445 €
Enzalutamida: sin pruebas función metabólica y hepática	Con pruebas	-3.428 €
Costes del paciente terminal (medios)	-25%	-4.867 €
	+25%	-5.273 €

Fuente: Elaboración propia



DISCUSIÓN

Según el presente estudio, enzalutamida sería un tratamiento coste-efectivo (dominante) frente a abiraterona en el tratamiento del paciente con CPRCm sin quimioterapia previa. En comparación con abiraterona, enzalutamida podría potencialmente prolongar la supervivencia, reducir el riesgo de progresión radiográfica y retrasar la quimioterapia. Estos beneficios sanitarios vendrían acompañados de posibles ahorros para el SNS, debido al menor coste total por paciente con enzalutamida en comparación con abiraterona, en el horizonte temporal de 1 año.

En la valoración de estos resultados debemos considerar las debilidades y fortalezas del estudio. Respecto a las primeras, debe recordarse en primer lugar que se trata de un modelo teórico que es, por definición, una simulación simplificada de la realidad. En ausencia de estudios que hayan comparado directamente ambos fármacos, los datos de seguridad y eficacia de enzalutamida y acetato de abiraterona han sido obtenidos de dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III^{9,10}, pudiendo no ser estos datos representativos de la efectividad en la población general de pacientes. En consecuencia, se necesitaría realizar futuros estudios sobre las diferencias en la práctica clínica respecto a los beneficios, riesgos y costes asociados de las dos opciones.

En el modelo económico se asumió que, en el caso de producirse la progresión de la enfermedad, los pacientes recibirían uno de los siguientes tratamientos de segunda línea: sipuleucel-T, docetaxel, enzalutamida, abiraterona o cabazitaxel, con una distribución igual a la observada en los ensayos clínicos respectivos (PREVAIL y COU-AA-302)^{9,10}. Sin embargo, en la práctica clínica los pacientes con CPRCm pueden recibir otros tratamientos no considerados en este estudio (por ejemplo, radio-223), ser utilizados en una proporción diferente a la estimada o incluso recibir múltiples tratamientos secuenciales después de la progresión¹⁴. También es posible que algunos de los pacientes con CPRCm no sean

hospitalizados en caso de progresión de la enfermedad. Para evaluar el impacto de las estimaciones basales del modelo, se realizaron varios análisis de sensibilidad univariantes que confirmaron la consistencia de los resultados. Sería de interés, no obstante, realizar futuros estudios que analicen los costes incurridos por estos pacientes más allá del horizonte temporal de un año.

Utilizando el mismo modelo del presente estudio, se han publicado resultados para los Estados Unidos¹⁴ y el Reino Unido²⁴. Las conclusiones de ambos fueron muy similares a las del presente estudio. Para un horizonte temporal de 1 año, el coste por paciente tratado con enzalutamida sería 2.666 US\$ menor que con abiraterona en los Estados Unidos¹⁴ y 137 libras esterlinas menos en el Reino Unido²⁴. Tanto en los Estados Unidos como en España el tratamiento con enzalutamida fue dominante, más eficaz y con menores costes asociados que con abiraterona.

A la hora de evaluar diferentes opciones de tratamiento de los pacientes con CPRCm, es importante considerar aquellos aspectos que van más allá del simple coste de adquisición de los medicamentos para, de ese modo, con un conocimiento pleno de todos los costes y beneficios de los tratamientos, tomar una decisión terapéutica debidamente informada²⁴.

Financiación:

Estudio realizado con una ayuda a la investigación, sin restricciones, de Astellas Pharma Spain.

Conflictos de Interés:

Carlos Rubio-Terrés y Darío Rubio-Rodríguez percibieron honorarios de Astellas Pharma Spain, en relación con el presente manuscrito.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46:765-81.
2. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009. Disponible en URL: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/epicancerjunio2009-revisado2.pdf> (consulta: 21 de octubre de 2018).
3. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapedra A, et al. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. *Actas Urol Esp*. 2013; 37: 12-9.
4. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2012. Disponible en URL: www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer_LRLV2.pdf (consulta: 21 de octubre de 2018).
5. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al.: EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2011; 59: 572-83.
6. Merseburger AS, Bellmunt J, Jenkins C, Parker C, Fitzpatrick JM; European Treatment Practices Group. Perspectives on treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncologist*. 2013; 18: 558-67.
7. Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K, Heidenreich A, Sternberg CN, Tombal B, et al. Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer: highlights from a European Expert Consensus Panel. *Eur J Cancer*. 2014; 50: 1617-27.
8. Zhou ZR, Liu SX, Zhang TS, Xia J, Li B. Abiraterone for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15: 1313-20.
9. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol*. 2014; 66: 815-25.
10. Beer TM, Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1755-6.
11. Zytiga. Zytiga 250 mg comprimidos. Ficha técnica o resumen de características del producto. Abiraterona. Disponible en URL: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/11714001/FT_11714001.pdf (consulta: 21 de octubre de 2018).
12. Xtandi. Xtandi 40 mg cápsulas blandas. Ficha técnica o resumen de características del producto. Enzalutamida. Disponible en URL: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/113846001/FT_113846001.pdf (consulta: 25 de febrero de 2018).
13. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med*. 1988; 318: 1728-33.
14. Massoudi M, Balk M, Yang H, Bui CN, Pandya BJ, Guo J, et al. Number needed to treat and associated incremental costs of treatment with enzalutamide versus abiraterone acetate plus prednisone in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Med Econ*. 2017; 20: 121-8.
15. BotPlus 2.0. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: <http://www.portalfarma.com/home.nsf> (consulta: 1 de julio de 2018).
16. Resolución del Director General del Servei de Salut de modificació del anexo I de la Orden de la Conselleria de Salut i Consum de 22 de diciembre de 2006. BOIB Nº 89, 1 de julio de 2014.
17. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16: 152-60.
18. Bergman J, Saigal CS, Lorenz KA, et al. Hospice use and high-intensity care in men dying of prostate cancer. *Arch Intern Med*. 2011;171: 204-10.
19. Gómez-Batiste X, Tuca A, Corrales E, Porta-Sales J, Amor M, Espinosa J, Borràs JM, de la Mata I, Castellsagué X; Grupo de Evaluación-SECPAL. Resource consumption and costs of palliative care services in Spain: a multicenter prospective study. *J Pain Symptom Manage*. 2006; 31: 522-32.
20. Isla D, González-Rojas N, Nieves D, Brosa M, Finnern HW. Treatment patterns, use of resources, and costs of advanced non-small-cell lung cancer patients in Spain: results from a Delphi panel. *Clin Transl Oncol*. 2011; 13: 460-71.
21. Comité Asesor del Gobierno de las Islas Baleares. Informe de la situación actual en cuidados paliativos. Junio 2014. Disponible en URL: <http://cuidadospaliativos.caib.es/sacmicrofront/archivo-pub.do?ctrl=MCRST3145Z178957&id=178957>. (consulta: 10/07/2018).
22. Pesos y costes GRD en los hospitales del SNS. 2014. Disponible en URL: http://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/Pesos_costos_hosp_SNS_GRD_APR_2014.xlsx (consulta: 21/10/2018).
23. Estudio de evaluación económica de la accidentabilidad de las personas mayores. Instituto de prevención, salud y medio ambiente. Fundación MAPFRE, 2012. Disponible en URL: <http://www.isfie.org/documentos/aepm.pdf> (consulta: 21/10/2018).
24. Duran A, Watt M, Flanders S, Schultz NM. Number needed to treat and associated incremental costs of treatment with enzalutamide versus abiraterone acetate plus prednisone in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in Spain and the United Kingdom. Poster PCN113. ISPOR 22nd Annual International Meeting, May 20-24, 2017, Boston, Massachusetts, USA.