

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE COSTO-EFECTIVIDAD

Guía de Práctica Clínica de Epilepsia en personas de 15 años y más

EN MUJERES CON EPILEPSIA EN EDAD FÉRTIL ¿SE DEBE “USAR ÁCIDO VALPROICO” EN COMPARACIÓN A “USAR OTRO FAE”?

Uno de los factores a considerar para formular una recomendación en Guías de Práctica Clínica con la metodología “*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*” es la relación entre la efectividad y los costos de las intervenciones a evaluar.

BÚSQUEDA DE EVALUACIONES ECONÓMICAS

La búsqueda consideró estudios de costo-efectividad y revisiones sistemáticas de evaluaciones de costo-efectividad de si se debe “usar ácido valproico” versus “usar otro FAE”, en mujeres con epilepsia en edad fértil. Se identificaron términos MESH, términos Emtree y términos de texto libre asociados a la población, a la intervención y a los resultados (*outcomes* de costo-efectividad). La búsqueda consideró estudios publicados en inglés y español, en las siguientes bases de datos: MEDLINE, EMBASE, COCHRANE, GOOGLE Scholar, BRISA y en el National Institute for health and Care Excellence (NICE).

Todas las estrategias de búsqueda fueron realizadas durante el año 2019.

Ver detalle en Anexo 1 “*Términos de Búsqueda y Resultados de la búsqueda*”.

SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Una vez ejecutada la búsqueda, se evaluaron los títulos y resúmenes de los estudios encontrados y se seleccionaron las evaluaciones económicas que respondieran la pregunta clínica y utilizaran como método la costo-utilidad o costo-efectividad. Luego, se realizó la extracción de datos de los estudios y se evalúa la calidad mediante la herramienta CHEERS (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards).

RESUMEN DE LA EVIDENCIA SELECCIONADA

La búsqueda entregó como resultado 7 artículos, de los cuales se excluyó 1 por estar duplicado y 5 después de la revisión de títulos y *abstracts*, por no responder a la pregunta de investigación formulada para epilepsia. Por lo tanto, sólo un artículo fue finalmente seleccionado para extracción y análisis de datos.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA SELECCIONADA

Estudio	Limitaciones	Incremental ¹			Incertidumbre	Valoración del estudio
<p>Jentink et al., (1) Países bajos 2012. Euros 2010 (Pesos CLP 2019)²</p> <p>Población: Mujeres jóvenes que potencialmente desean quedar embarazadas.</p> <p>Intervenciones: 1. Lamotrigina vs Carbamazepina 2. Lamotrigina vs Acido Valproico 3. Acido Valproico vs. Carbamazepina</p>	<p>La información reportada no es clara en las secciones del estudio;</p> <p>La metodología no se entrega con detalle;</p> <p>La estimación de costos no posee un desarrollo metodológico descriptivo apropiado y con detalles;</p> <p>No hay mayor información del modelo;</p> <p>No se realiza mayores análisis de sensibilidad que permita entender la real robustez de los resultados (p.ej. no hacen análisis univariado).</p>	<p>Costos incrementales³</p> <p>1. Lamotrigina vs Carbamazepina EUR 147.974.989 (MM CLP 130.762)</p> <p>2. Lamotrigina vs Acido Valproico EUR 85.703.957 (MM CLP 75.735)</p> <p>3. Acido Valproico vs. Carbamazepina EUR 62.271.032 (MM CLP 55.028)</p> <p>Por tanto, el ácido valproico es más costoso que carbamazepina.</p>	<p>Efectos incrementales⁴</p> <p>1. Lamotrigina vs Carbamazepina 843 QALYs</p> <p>2. Lamotrigina vs Acido Valproico 6.409 QALYs</p> <p>3. Acido valproico tiene mayor pérdida de QALYs vs Carbamazepina</p>	<p>Razón Incremental de Costo-efectividad:</p> <p>1. Lamotrigina vs Carbamazepina EUR 175.534/QALY. (CLP 155.115.843)</p> <p>2. Lamotrigina vs Acido Valproico EUR 13.370/QALY. (CLP 11.814.798)</p> <p>3). El ácido valproico estaba dominado por la carbamazepina en términos de costos y efectos relacionados.</p> <p>Que exista dominancia implica que, desde una perspectiva económica, ácido valproico no debería ser considerado como primera opción de tratamiento en este grupo de pacientes con epilepsia parcial.</p>	<p>No se reporta mayor información, para el análisis de sensibilidad de este estudio. Aunque se menciona brevemente que los planos de costo efectividad fueron elaborados en base a simulaciones Monte Carlo (10.000 simulaciones), y que el análisis probabilístico fue analizado para los costos de las malformaciones y para los QALYs de las opciones de tratamiento, pero no se entrega mayores antecedentes sobre aspectos metodológicos y supuestos.</p> <p>El resultado reportado para el análisis probabilístico indicó que Lamotrigina es costo-efectivo sobre Carbamazepina el 4% de las simulaciones y Lamotrigina es costo-efectivo sobre Acido valproico el 99% de las simulaciones, considerando un umbral de costo-efectividad de Eur 50.000 por QALY ganado (CLP 38.281.050).</p>	<p>El estudio presenta un desarrollo metodológico poco detallado y bajo con respecto a los criterios de evaluación de calidad de estudios de costo efectividad utilizando la herramienta CHEERS.</p> <p>El estudio muestra que intervención Lamotrigina evaluadas con respecto a Carbamazepina y ácido valproico fue costo-efectiva desde la perspectiva de la sociedad. Además, se reporta que el ácido valproico estaba dominado por la carbamazepina en términos de costos y efectos relacionados. Es decir, Carbamazepina es costo ahorrativo con respecto al ácido valproico.</p> <p>En particular a la pregunta de interés para Epilepsia: ácido valproico no sería costo efectivo</p> <p>Se debe tener presente que se menciona que el estudio no fue financiado. Pero en la declaración de intereses, se señala que la mayoría de los autores tienen relación contractual con la farmacéutica GSK y Novartis.</p>

¹ Algunos de los datos incrementales reportados en esta tabla fueron calculados al momento de realizar este informe y obtenidos de forma indirecta a partir de números extraídos del artículo, ya que no todos son informados en el estudio.

² Fuentes para actualización de euros y conversión a pesos: <https://www.inflationtool.com/euro-netherlands?amount=62271032&year1=2010&year2=2019> ; <https://www1.oanda.com/lang/es/fx-for-business/historical-rates> (últimos 6 meses 2019)

³ Corresponden a costos totales de por vida (a partir de los 15 años) de los fármacos y de las malformaciones en el feto asociadas a los fármacos (perspectiva social, no reportan perspectiva del sistema de salud). El estudio no reporta costos unitarios o por paciente. MM CLP = millones de pesos chilenos.

⁴ Se asume igual efectividad de los 3 fármacos en cuanto al tratamiento de epilepsia, por lo que las diferencias de QALYs se deben a temas de seguridad y efectos adversos en el feto: pérdidas de QALYs por riesgo de malformaciones congénitas. Acido Valproico presenta el mayor riesgo de exposición a malformación mayor congénita (7,5%) versus Carbamazepina (3,3%) y Lamotrigina (3,2%) .

Referencias

1. Jentink J, Boersma C, De Jongvan Den Berg LTW, Postma MJ. Economic evaluation of anti-epileptic drug therapies with specific focus on teratogenic outcomes. *J Med Econ.* 2012;15(5):862–8.

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

	Términos libres	DECS	MeSH
P	<ul style="list-style-type: none"> En mujeres con epilepsia en edad fértil. (Epilepsy, Epileptic, Seizure) 	Epilepsy, Epilepsies	"epilepsy"[MeSH Terms], "Seizures"[MeSH Terms]
I	Usar ácido valproico		
C	Usar otro FAE		
O	Cost, economic, cost-effective, cost-effectiveness, cost-benefit, health outcome, health technology assessment	Cost-Benefit Analysis	"Cost-Benefit Analysis"[Mesh])

Base de datos	Fecha de búsqueda	Resultados	Resultados después de remover duplicados
Medline-Pubmed	03-01-2020	2	2
EMBASE	06-01-2020	2	2
NICE	06-01-2020	2	2
BRISA (RedETSA)	03-01-2020	0	0
COCHRANE	03-01-2020	0	0
Google scholar	06-01-2020	1	0
Total		7	6

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

PUBMED:

Estrategia
<pre> (((((((epilep* OR seizure* OR convuls* OR antiepilep* OR "anti-epileptic" OR "anti-epileptics" OR AED OR AEDS))) AND ((pregnan* OR gestation* OR primigravid* OR "mid-pregnancy")))) AND ((valpro* OR divalproex* OR Convulex OR Depakote OR Epilim OR Stavzor)))) AND (((cost-effectiveness.ti. or cost-effectiveness.ab. or cost-utility analysis.ti. or cost-utility analysis.ab. or cost-benefit analysis.ti. or cost-benefit analysis.ab. or cost effectiveness.ti. or cost effectiveness.ti)))))) AND model[Title/Abstract] </pre>

EMBASE:

Estrategia	
1	'socioeconomics'/ or 'cost benefit analysis'/ or 'cost effectiveness analysis'/ or 'cost of illness'/ or 'cost control'/ or 'economic aspect'/ or 'financial management'/ or 'health care cost'/ or 'health care financing'/ or 'health economics'/ or 'hospital cost'/ or (fiscal:ab,ti or financial:ab,ti or finance:ab,ti or funding:ab,ti).mp. or 'cost minimization analysis'/ or (cost\$ and estimate\$).mp. or (cost\$ and variable\$).mp. or (unit and cost\$).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]
2	(epilep* or seizure* or convuls* or antiepilep* or "anti-epileptic" or "anti-epileptics" or AED or AEDS).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]
3	1 and 2
4	model*.ti,ab.
5	3 and 4
6	(pregnan* or gestation* or primigravid* or "mid-pregnancy").mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]
7	(valpro* or divalproex* or Convulex or Depakote or Epilim or Stavzor).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]

NICE

Estrategia
(epilep* OR seizure* OR convuls* OR antiepilep* OR "anti-epileptic" OR "anti-epileptics" OR AED OR AEDS) and (pregnan* OR gestation* OR primigravid* OR "mid-pregnancy") and (valpro* OR divalproex* OR Convulex OR Depakote OR Epilim OR Stavzor) and "cost effectiveness" Health Technology Assessments

BRISA:

Estrategia
Epilepsia, costo efectividad, ácido valproico

COCHRANE

ID	Search
#1	(cost-effectiveness or "cost effectiveness" or cost-utility analysis or "cost-utility analysis" or cost-benefit analysis or "cost-benefit analysis" or "cost effectiveness analysis")
#2	(epilep* OR seizure* OR convuls* OR antiepilep* OR "anti-epileptic" OR "anti-epileptics" OR AED OR AEDS)
#3	#1 AND #2
#4	(pregnan* OR gestation* OR primigravid* OR "mid-pregnancy") and (valpro* OR divalproex* OR Convulex OR Depakote OR Epilim OR Stavzor)
#5	#3 AND #4

Google Scholar

ID	Search
#1	(epilep* OR seizure* OR convuls* OR antiepilep* OR "anti-epileptic" OR "anti-epileptics" OR AED OR AEDS) and (pregnan* OR gestation* OR primigravid* OR "mid-pregnancy") and (valpro* OR divalproex* OR Convulex OR Depakote OR Epilim OR Stavzor) and "cost effectiveness"