

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE COSTO-EFECTIVIDAD Guía de Práctica Clínica Cáncer de Próstata 2019

EN PERSONAS CON CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTES A LA CASTRACIÓN NO METASTÁSICO ¿SE DEBE “TRATAR CON TERAPIA DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA MÁS INHIBIDORES DE RECEPTOR DE ANDRÓGENOS DE SEGUNDA GENERACIÓN” EN COMPARACIÓN A “TRATAR SÓLO CON TERAPIA DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA”?

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 “tratar con ADT más inhibidores de receptor de andrógenos de segunda generación” versus “tratar sólo con ADT”, en hombres con cáncer de próstata resistentes a la castración no metastásico. Se identificaron términos MESH y términos de texto libre asociados a la población. La búsqueda consideró estudios publicados en inglés y español, en las siguientes bases de datos: MEDLINE, EMBASE, COCHRANE, GOOGLE, BRISA y en el National Institute for health and Care Excellence (NICE).

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

SÍNTESIS DE EVIDENCIA SEGÚN PREGUNTA

Una vez ejecutada la búsqueda, se evaluaron los títulos y resúmenes de los estudios encontrados y se seleccionaron las evaluaciones económicas que utilizaran como método la costo-utilidad y costo-efectividad. Luego se realizó la extracción de datos de los estudios y se evaluó la calidad mediante la herramienta CHEERS. La búsqueda entregó como resultado ciento cuarenta y ocho artículos, de los cuales se excluyeron 147 después de la revisión de títulos y abstracts por no responder a la pregunta de investigación formulada para Cáncer de Próstata. Aunque algunos artículos se acercaron a responder a la pregunta, principalmente con respecto a la intervención y el comparador, pero no respondían a la población de interés, ya que su población eran hombres con cáncer de próstata resistentes a la castración metastásico. Por lo tanto, sólo se presenta un artículo(1) en la tabla de resumen de la evidencia seleccionada.

Ver detalle en Anexo 2 “*Extracción de datos*” y Anexo 3 “*Evaluación de calidad*”.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA SELECCIONADA

Estudio	Limitaciones	Incremental			Incertidumbre	Valoración del estudio
<p>Rind et al.,(1) 2018.</p> <p>P: hombres con cáncer de próstata resistentes a la castración no metastásico</p> <p>I: 1). ADT + apalutamide. 2). ADT + enzalutamide.</p> <p>C: ADT.</p>	<p>La principal limitante que el estudio muestra, es que el modelo estaba restringido por la falta de datos de supervivencia a largo plazo. Los cuales se extrapolaron de estimaciones de los resultados a corto plazo. Y aunque se utilizaron datos reales de largo plazo de pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración metastásico (mCRPC) para estimar la supervivencia general. Aquí la incertidumbre se debe a si la supervivencia mCRPC y sin terapia antiandrogénica es similar a la supervivencia después de la progresión de la terapia antiandrogénica.</p>	<p>Costos</p> <p>1). ADT + apalutamide \$583.000 (USD) 410.134.670 (CLP)</p> <p>2). ADT + enzalutamide \$601.000 (USD) o 422.797.490 (CLP)</p> <p>3). ADT \$475.000 (SD) o 334.157.750 (CLP).</p>	<p>Efectos</p> <p>1). ADT + apalutamide: 7,10 QALY.</p> <p>2). ADT + enzalutamide: 7,01 QALY.</p> <p>3). ADT 5,51 QALY.</p>	<p>Costo-efectividad:</p> <p>1). ADT + apalutamide vs ADT, 68.000 QALY. O \$47.784.226 (CLP) QALY.</p> <p>2). ADT + enzalutamide vs ADT, 84.000 QALY. O \$59.093.160 CLP) QALY.</p>	<p>El análisis de sensibilidad tanto de una vía como probabilísticos mostraron que las intervenciones eran costo efectiva.</p> <p>El análisis probabilístico estimo que ambas intervenciones eran costo efectivas en el largo plazo, aunque un pequeño porcentaje estuvo bajo un umbral de \$50.000, mientras que más del 80% y casi el 100% de las simulaciones para enzalutamide y apalutamide respectivamente estuvieron bajo el umbral de \$100.000/QALY (\$70.349.000 (CLP/QALY)).</p> <p>Para el caso de la perspectiva de la sociedad se mostró un aumento en los costos totales, sin mayor impacto en la costo efectividad.</p>	<p>El estudio presenta un desarrollo metodológico detallado y alto con respecto a los criterios de evaluación de calidad de estudios de costo efectividad utilizando la herramienta CHEERS.</p> <p>El estudio muestra que ambas intervenciones evaluadas fueron costo efectiva tanto de la perspectiva del sistema de salud de Estados Unidos e incluso al incorporar el análisis de la perspectiva social.</p> <p>Se debe tener presente que este estudio cuenta con información sobre el financiamiento y que según se declara sería de fondos gubernamentales o de fundaciones sin fines de lucro, siendo el mayor financiador individual la Fundación Laura y John Arnold, pero debería también tenerse presente que podría haber otros fondos. A esto se suma que uno de los revisores declara haber tenido ingresos que provienen de Janssen Biotech.</p> <p>El artículo corresponde a un reporte de un estudio realizado por Institute for Clinical and Economic Review (ICER) y University of Washington Modeling Group. Para un mayor detalle sobre los fondos de financiamiento del ICER que declaran, véase https://icer-review.org/about/support/. Un aspecto a considerar es que debido a que la duración del antiandrogénico se basa en datos de ensayos clínicos y es potencialmente mayor que el uso en el mundo real, esto podría causar una sobreestimación de los costos esperados, así como la efectividad de los antiandrogénicos, aunque no necesariamente en la misma medida. Otros aspectos a considerar son el régimen de costos y descuentos sobre los precios, específicos al mercado de Estados Unidos y que tiene relación con el sistema de salud.</p>

El tipo de cambio aproximado de dólar (USD) a peso chileno (CLP), fue de una tasa promedio 683 en diciembre, y la variación entre enero 2018 a diciembre 2018 fue +3,2% aproximadamente. QALY: Quality Adjustede Life Year

Referencias

1. ICER, David Rind, Patricia Synnott, Varun Kumar, Daniel A. Ollendorf, Steven D. Pearson, Lotte Steuten, Gregory F. Guzauskas. Antiandrogen Therapies for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Effectiveness and Value. Final Evidence Report. Inst Clin Econ Rev [Internet]. 2018;(Evidence Report-Antiandrogens for Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer):120. Available from: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/02/ICER_Prostate_Cancer_Evidence_Report_082318.pdf

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

	Términos libres	DECS	MeSH
P	hombres con cáncer de próstata resistentes a la castración no metastásico (prostate cancer, castrate-resistant prostate cancer (CRPC), non-metastatic castration-resistant prostate cancer or nmCRPC, Orchiectomy)	Prostate "Prostatic Neoplasms" "Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"	"prostate"[MeSH Terms] "prostatic neoplasms"[MeSH Terms] "Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh]
I	tratar con ADT más inhibidores de receptor de andrógenos de segunda generación (second-generation antiandrogens, ((abiraterone) OR enzalutamida) OR apalutamida))	Androgens "Androgen Antagonists"	"androgens"[MeSH Terms] "Androgen Antagonists"[Mesh]
C	tratar sólo con ADT (androgen deprivation therapy (ADT) or androgen suppression therapy)	Androgens	"androgens"[MeSH Terms]
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	27-09-2019	16	16
EMBASE	27-09-2019	31	31
NICE	26-08-2019	67	67
BRISA (RedETSA)	26-08-2019	22	22
COCHRANE	28-08-2019	2	2
Google scholar	29-08-2019	10	10
Eliminados por título y resúmenes			148
Total, lectura texto completo			1
Total			1

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

PUBMED:

Estrategia	
#14	Search #11 AND #13
#13	Search (('non-metastatic castration-resistant' or nmCRPC)) OR #12
#12	Search (((nonmetastatic or "non metastatic" or "non-metastatic")) AND castration-resistant
#11	Search #5 AND #10
#10	Search #8 OR #9
#9	Search ((second-generation) OR ((second* or 2nd) AND generation*.)) AND #7
#8	Search (((abiraterone) OR enzalutamida) OR apalutamida) AND #7
#7	Search (ADT[Title/Abstract]) OR 'androgen deprivation therapy'[Title/Abstract]
#6	Search model*[Title/Abstract]
#5	Search #3 AND #4
#4	Search (((((((("Hospital Costs"[Mesh] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Employer Health Costs"[Mesh] OR "Health Care Costs"[Mesh] OR "Drug Costs"[Mesh] OR "Direct Service Costs"[Mesh] OR "Cost of Illness"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Economics"[Mesh]) OR ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "economics"[MeSH Terms])) OR ("costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields] OR ("cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "cost analysis"[All Fields])) OR ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "fees"[All Fields] OR "fees and charges"[MeSH Terms] OR ("fees"[All Fields] AND "charges"[All Fields]) OR "fees and charges"[All Fields]) OR ("fees and charges"[MeSH Terms] OR ("fees"[All Fields] AND "charges"[All Fields]) OR "fees and charges"[All Fields] OR "charge"[All Fields])) OR ("hospital charges"[MeSH Terms] OR ("hospital"[All Fields] AND "charges"[All Fields]) OR "hospital charges"[All Fields])) OR ("budgets"[MeSH Terms] OR "budgets"[All Fields] OR "budget"[All Fields])) OR ("commerce"[MeSH Terms] OR "commerce"[All Fields] OR "price"[All Fields])) OR ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]))
#3	Search (((((((("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields]) OR ("prostate"[MeSH Terms] OR "prostate"[All Fields] OR "prostatic"[All Fields])) OR ("prostate"[MeSH Terms] OR "prostate"[All Fields])) OR ((("prostate"[MeSH Terms] OR "prostate"[All Fields] OR "prostatic"[All Fields]) AND ("carcinoma"[MeSH Terms] OR "carcinoma"[All Fields])) OR ("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields] OR ("prostate"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "prostate cancer"[All Fields])) OR ("prostatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "prostatic neoplasms"[All Fields] OR ("prostatic"[All Fields] AND "cancers"[All Fields]) OR "prostatic cancers"[All Fields])) OR ("prostatic hyperplasia"[MeSH Terms] OR ("prostatic"[All Fields] AND "hyperplasia"[All Fields]) OR "prostatic hyperplasia"[All Fields] OR ("prostatic"[All Fields] AND "adenoma"[All Fields]) OR "prostatic adenoma"[All Fields]))

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=ti, ab, ot, nm, hw, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, tn, dm, mf, dv, kw, dq]
2	('prostate cancer' or 'prostatic neoplasms').mp. or (prostate and cancer).ab,ti. or (prostatic and cancer).ab,ti. or (prostat and cancer).ab,ti. or (prostate and carcinoma).ab,ti. or (prostatic and carcinoma).ab,ti. or (prostat and carcinoma).ab,ti. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, tn, dm, mf, dv, kw, dq]
3	1 and 2
4	model*.ti,ab.
5	3 and 4
6	(ADT and abiraterone).mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, tn, dm, mf, dv, kw, dq]
7	ADT.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, tn, dm, mf, dv, kw, dq]
8	Enzalutamida.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, tn, dm, mf, dv, kw, dq]
9	apalutamida.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, tn, dm, mf, dv, kw, dq]
10	'androgen deprivation therapy'.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, tn, dm, mf, dv, kw, dq]
11	7 or 10
12	abiraterone.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, tn, dm, mf, dv, kw, dq]
13	second-generation.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, tn, dm, mf, dv, kw, dq]
14	(second* or 2nd).mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, tn, dm, mf, dv, kw, dq]
15	generation*.mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, tn, dm, mf, dv, kw, dq]
16	11 and 12

17	9 and 11
18	9 and 11
19	14 and 15
20	13 or 19
21	16 or 17 or 18 or 19 or 20
22	5 and 21
23	('non-metastatic castration-resistant' or nmCRPC).mp. [mp=ti, ab, ot, nm, hw, fx, kf, ox, px, rx, ui, sy, tn, dm, mf, dv, kw, dq]
24	22 and 23
25	
26	
27	
28	
29	
30	

NICE

Estrategia
(Prostate AND Cancer) AND (ADT OR 'androgen deprivation therapy') AND (Cost Benefit Analysis OR 'cost effectiveness analysis')

BRISA:

Estrategia
cancer prostata and costo efectividad

COCHRANE

ID	Search
#1	(cost-effectiveness or "cost effectiveness" or cos-utility analysis or "cost-utility analysis" or cost-benefit analysis or "cost-benefit analysis" or "cost effectiveness analysis")
#2	('prostate cancer' or 'prostatic neoplasms')
#3	#1 AND #2
#4	'non-metastatic castration-resistant' or nmCRPC
#5	#3 AND #4

Google Scholar

ID	Search
#1	(cost effectiveness AND prostate cancer) AND (('non-metastatic castration-resistant' or mCRPC))

ANEXO 2: EXTRACCIÓN DE DATOS

Autor País (Año)	Moneda año	Población	Intervención/ Comparador	Perspectiva	Modelo/ Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Resulta costo-efectivo para el País (sí/no)
Rind et al.,(1) Estados Unidos 2018	Dólar, 2018	hombres con cáncer de próstata resistentes a la castración no metastásico	I: 1). ADT + apalutamide 2). ADT + enzalutamide C: ADT.	Desde la perspectiva del sector de la salud de EE. UU. Se agrego un análisis desde perspectiva de la sociedad.	Se utilizo un modelo hibrido de combinado con un modelo de markov Con un horizonte temporal de por vida (y duración del ciclo de un mes)	1). ADT + apalutamide \$583.000. 2). ADT + enzalutamide \$601.000. 3). ADT \$475.000.	1). ADT + apalutamide vs ADT \$68.000/QALY. 2). ADT + enzalutamide vs ADT \$84.000/QALY.	En el análisis de sensibilidad, de una sola vía, mostraron que los parámetros con el mayor impacto (en la costo-efectividad) resultaron la duración de la terapia, el costo del antiandrógeno, el tiempo hasta la terapia posterior, la utilidad para MFS (Supervivencia libre de metástasis) y la efectividad de la terapia. Análisis probabilístico mostraron que, para ambos antiandrógenos, un pequeño porcentaje de las simulaciones cayó bajo el umbral de \$ 50.000 por QALY, mientras que más del 80% y casi el 100% de las simulaciones para	Se menciona que los fondos son de subvenciones del gobierno y fundaciones sin fines de lucro, siendo el mayor financiador individual la Fundación Laura y John Arnold. Ningún financiamiento proviene de aseguradores de salud, gerentes de beneficios de farmacia o compañías de ciencias de la vida para este trabajo. Uno de los revisores recibió en últimos 12 meses \$10.000 y \$20.000 desde Janssen Biotech. No habría mayores conflictos de interés.	Se utilizó como umbral \$100.000 per QALY.	Si, resulta costo efectivo. Los análisis económicos evaluaron la costo-efectividad a largo plazo de apalutamide y enzalutamide, concluyendo que ambas terapias, cuando se usan para tratar la enfermedad no metastásica, caen dentro de los umbrales comúnmente aceptados de \$ 50.000- \$ 150.000 por año de vida ajustado por calidad en comparación con ADT solo. La inclusión de los costos de productividad del paciente y el cuidador en el

								<p>enzalutamide y apalutamide respectivamente estuvieron bajo los \$ 100.000/QALY de umbral.</p> <p>Para el análisis modificado de la perspectiva social, la inclusión de los costos de productividad del paciente y el cuidador, aumentó los costos totales esperados en todas las estrategias, pero no tuvo un impacto sustancial en la costo-efectividad.</p>			<p>análisis modificado de la perspectiva social aumentó los costos totales esperados en todas las estrategias y no tuvo un impacto sustancial en las relaciones incrementales de costo-efectividad.</p>

QALY: Quality Adjustede Life Year

