



Coste de los efectos adversos asociados a enzalutamida o apalutamida en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico en España

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

¹Departamento Médico. Astellas Pharma España, Madrid. ²Health Value, Madrid..

Resumen

Antecedentes: Enzalutamida (ENZ) y apalutamida (APA) son dos fármacos indicados en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm). Los datos clínicos disponibles no permiten demostrar diferencias de eficacia entre ambos. Sin embargo, sí se han observado diferencias en su perfil de efectos adversos (EA).

Objetivo: Comparar el coste de los EA asociados al tratamiento con ENZ y APA en pacientes con CPRCnm.

Métodos: Se realizó un análisis modelizado probabilístico, mediante simulaciones de Monte Carlo de segundo orden, en una cohorte hipotética de 1.000 pacientes con CPRCnm, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) y un horizonte temporal equivalente al seguimiento de los ensayos clínicos en CPRCnm (PROSPER y SPARTAN para ENZ y APA, respectivamente). Se analizó la frecuencia de todos los EA descritos en las fichas técnicas de ambos fármacos de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU. Los costes unitarios (€ 2018) se obtuvieron de los precios públicos sanitarios y de estudios españoles previamente publicados. Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico, considerando el conjunto de los EA asociados a ENZ observados en los estudios PROSPER (pacientes con CPRCnm) y PREVAIL (pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, CPRCm).

Resultados: Debido al diferente perfil de seguridad de ENZ, en comparación con APA, en cada paciente con CPRCnm tratado con ENZ se generaría un ahorro de 2.544 € (IC95% 1.640-3.671 €). Considerando el conjunto de efectos adversos de PROSPER y PREVAIL, el ahorro por paciente tratado con ENZ en lugar de APA sería de 2.621 € (IC95% 1.677-3.768 €).

Conclusiones: Según el presente modelo económico, el diferente perfil de seguridad del tratamiento con ENZ, en comparación con APA, tendría un considerable impacto económico sobre el coste de cada paciente con CPRCnm.

Palabras clave: neoplasia de próstata; enzalutamida; apalutamida; reacciones adversas; costes y análisis de costes.

Abstract

Background: Enzalutamide (ENZ) and apalutamide (APA) are two drugs indicated in the treatment of non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC). The available clinical data do not allow demonstrating differences in efficacy between the two. However, there have been differences in its profile of adverse events (AE).

Objective: To compare the cost of AE associated with treatment with ENZ and APA in patients with nmCRPC.

Methods: A probabilistic modeled analysis was performed, using second-order Monte Carlo simulations, in a hypothetical cohort of 1,000 patients with nmCRPC, from the perspective of the National Health System (NHS) and a time horizon equivalent to the follow-up of clinical trials in nmCRPC (PROSPER and SPARTAN for ENZ and APA, respectively). The frequency of all AEs described in the technical datasheets of both drugs of the Food and Drug Administration (FDA) of the USA was analyzed. The unit costs (€ 2018) were obtained from public health prices and previously published Spanish studies. A deterministic sensitivity analysis was performed, considering the set of AE associated with ENZ observed in the PROSPER (patients with nmCRPC) and PREVAIL (patients with metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC) studies.

Results: Due to the different safety profile of ENZ, compared to APA, each patient with nmCRPC treated with ENZ would generate a saving of € 2,544 (95%CI € 1,640-3,671). Considering the set of adverse effects of PROSPER and PREVAIL, the saving per patient treated with ENZ instead of APA would be € 2,621 (95%CI € 1,677-3,768).

Conclusions: According to the present economic model, the different safety profile of ENZ, compared to APA, would have a considerable economic impact on the cost of each patient with nmCRPC.

Key words: prostatic neoplasms; enzalutamide; apalutamide; adverse reactions; costs and costs analysis.

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 causó mayor mortalidad en España, con 5.409 muertes en el año 2.006². La Sociedad Española de Oncología Médica en su informe anual sobre “Las Cifras del Cáncer en España 2018”, que incluye los datos de la Red Española de Registro de Cáncer (REDECAN-GLOBOCAN), estima una incidencia total de 30.076 casos nuevos/año, con una estimación de la prevalencia a 5 años de 101.781 pacientes, y 5.752 fallecimientos/año por esta enfermedad³. Por otra parte, 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 70,75 casos por 100.000 varones (IC95 por ciento 68,71-73,17)⁴.

Enzalutamida (ENZ) y apalutamida (APA) son dos fármacos indicados en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm)^{5,6}. Con ambos se ha demostrado un significativo incremento de la supervivencia libre de metástasis en los ensayos clínicos aleatorizados en fase III controlados con placebo⁷. Sin embargo, los datos clínicos disponibles no permiten demostrar diferencias de eficacia entre ambos tratamientos⁸, aunque sí se han observado diferencias en su perfil de efectos adversos (EA)^{9,10}. En concreto, en pacientes con CPRCnm se ha descrito una tasa de incidencia de EA de grados 3-4 del 31% con ENZ⁹ y del 45% con APA¹⁰. El manejo de los EA es un considerable componente del coste del manejo del paciente con CP.

El objetivo del análisis fue comparar el coste de los EA asociados al tratamiento con ENZ y APA en los pacientes con CPRCnm en España.

Autor para correspondencia

Darío Rubio Rodríguez
Health Value
C/ Virgen de Aránzazu, 21.
28034 - Madrid
drubiorodriguez@healthvalue.org



MÉTODOS

Modelo económico probabilístico

Se realizó un análisis de minimización de costes modelizado, probabilístico, según una metodología anteriormente publicada¹¹, mediante simulaciones de Monte Carlo de segundo orden, en una cohorte hipotética de 1.000 pacientes con CPRCnm. El análisis se realizó desde la perspectiva del SNS, es decir incluyendo únicamente los costes directos sanitarios ligados al manejo de los EA. El horizonte temporal del estudio fue equivalente a la mediana de la duración del seguimiento de los pacientes con CPRCnm que participaron en los ensayos clínicos (PROSPER, SPARTAN y PREVAIL) que, según lo publicado en los diferentes estudios, osciló entre 18 y 22 meses^{9,12,13}.

Acorde con lo recomendado en las guías de evaluación económica¹⁴, el análisis de minimización de costes debe realizarse cuando no existen diferencias estadísticamente significativas o clínicamente relevantes de eficacia terapéutica entre los tratamientos comparados, en cuyo caso es suficiente comparar los costes asociados a las intervenciones. A este respecto, no se han demostrado diferencias de eficacia entre ENZ y APA en pacientes con CPRCnm⁹. Los *hazard ratios* (HR) frente a placebo de la mediana de supervivencia libre de metástasis fueron de 0,29 (0,24-0,35; $p < 0,001$) con ENZ y de 0,28 (0,23-0,35; $p < 0,001$) con APA. Tampoco hubo diferencias significativas en supervivencia global, con HR de 0,80 (0,58-1,09) y de 0,70 (0,47-1,04), respectivamente⁸.

Por otra parte, la pérdida de utilidades asociada a la aparición de EA es difícil de medir y, con excepción de algunos EA de grados 3-4, tienen un impacto pequeño sobre la calidad de vida de los pacientes en comparación con las utilidades asociadas a los diferentes estados de salud relacionados con la eficacia de los tratamientos, por lo que generalmente no se toman en consideración^{15,16}. Además, la pérdida de utilidades asociada a los EA y la diferencia entre dos tratamientos a ese respecto es normalmente muy inferior a lo que se considera una diferencia clínicamente relevante en cuanto a las utilidades, que generalmente se estima

entre 0,03 y 0,04 años de vida ajustados por la calidad de vida (AVAC)¹⁷. Este fue otro motivo por el que no se realizó un análisis de coste-utilidad, considerando las utilidades asociadas a los EA como el dato de efectividad, sino un análisis de minimización de los costes de los EA asociados a ambos fármacos, acorde con lo recomendado¹⁴.

En el modelo se consideró tanto la variabilidad individual en la evolución de los pacientes que se da en la práctica clínica, como la incertidumbre de los parámetros del modelo (frecuencia de los EA, costes unitarios de los EA). Las variables del modelo se ajustaron según las siguientes distribuciones estadísticas: (i) distribuciones beta para las frecuencias de los EA; y (ii) gamma para los costes del manejo de los EA¹¹.

Frecuencias de los EA

Se analizó la frecuencia de todos los EA descritos en las fichas técnicas de ambos fármacos (ENZ y APA) publicadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU.^{5,6}. En concreto, en el caso base del análisis se tomó la frecuencia de los EA de dos ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes con CPRCnm, por tanto sin metástasis: PROSPER y SPARTAN^{9,12}. La mediana de seguimiento de los pacientes tratados con ENZ fue de 18,5 meses en PROSPER⁹ y de 20,3 meses en SPARTAN¹². Los datos de EA publicados en los artículos de los ensayos clínicos fueron confirmados con los informes de resultados disponibles en la base de datos *clinicaltrials.gov* de la FDA^{18,19}.

Costes unitarios de los EA

Los costes unitarios de los EA (actualizados a € de 2018) se obtuvieron de varias fuentes españolas: (i) a partir de estudios españoles previamente publicados^{11,20-27}, considerando tanto el manejo ambulatorio como el hospitalario; y (ii) en el caso de que el coste de un determinado EA no estuviera disponible, se obtuvieron como costes de los grupos relacionados por el diagnóstico (GRD) a partir de los precios públicos sanitarios^{28,29}, estimándose tasas de hospitalización del 50% (retención urinaria, hidronefrosis) o del 100% (sepsis). Se asumió

que los EA leves (mareos, dolor abdominal, dolor de espalda, cefalea, edema periférico) podrían dar lugar a una consulta al médico de atención primaria. Esta asunción y la totalidad de los costes se aplicaron por igual a ambos fármacos (ENZ, APA).

Se consideraron dos grupos de EA con diferentes costes, según su gravedad: EA de grado ≤ 2 (leves-moderados) y EA de grados 3-4 (graves) al igual que en dos estudios de costes de los EA en oncología previamente publicados^{11,30}.

Análisis de sensibilidad determinístico

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico, considerando el promedio de los EA asociados a ENZ observados en los estudios PROSPER (CPRCnm)⁹ y PREVAIL (CPRCm)^{13,18}. Este análisis adicional se realizó con el objetivo de comprobar el efecto de la mediana de seguimiento de los ensayos clínicos sobre el resultado del caso base del análisis, considerando que el seguimiento del estudio PREVAIL fue de 22 meses, y de 20,3 meses en el estudio SPARTAN.

RESULTADOS

Caso base del análisis

En la Tabla 1 se presenta la frecuencia de los EA de grados ≤ 2 (leves-moderados) y 3-4 (graves), respectivamente, extraídas de los ensayos clínicos PROSPER⁹ y SPARTAN¹², así como los estadísticos alfa y beta de las tasas de los EA utilizados para realizar la simulación de Monte Carlo¹¹. En la Tabla 2 se indican los costes unitarios de los EA considerados en el estudio, según su gravedad, tanto los valores medios actualizados al año 2018, como los estadísticos alfa y beta utilizados en la simulación de Monte Carlo^{11,20-29}.

En la Tabla 3 se exponen de manera pormenorizada los costes por paciente de cada EA asociado a ENZ y/o APA, obtenidos mediante el análisis probabilístico de una cohorte hipotética de 1.000 pacientes con CPRCnm.

Debido al diferente perfil de seguridad de ENZ en comparación con APA, en cada paciente con CPRCnm tratado con ENZ se generaría un ahorro de 2.544 € (IC95% 1.640-3.671 €) (Tabla 4).

Los ahorros se produjeron tanto en los EA de grados ≤ 2 (77% del ahorro total) como en los de grados 3-4 (23% del ahorro total). Según los resultados del modelo probabilístico y con los perfiles de seguridad de ENZ y APA actualmente disponibles, la probabilidad de que se generen ahorros con ENZ fue del 100%. Es decir, se generaron ahorros por ese concepto en la totalidad de los 1.000 pacientes de la cohorte hipotética modelizada.

Análisis de sensibilidad

Considerando el conjunto de efectos adversos de PROSPER y PREVAIL, el ahorro por paciente tratado con ENZ en lugar de APA sería de 2.621 € (IC95% 1.677-3.768 €). Los ahorros se produjeron tanto en los EA de grados ≤ 2 (74,1% del ahorro) como en los de grados 3-4 (25,9% del ahorro).



TAB LA 2

COSTES UNITARIOS DE LOS EFECTOS ADVERSOS (€ DE 2018).

EA	Efectos adversos de grados ≤2							Efectos adversos de grados 3-4							Referencias
	Media	Límite inferior	Límite superior	DE	Distribución	Alfa	Beta	Media	Límite inferior	Límite superior	DE	Distribución	Alfa	Beta	
Fatiga	1,25 €	0,00 €	1,49 €	0,381	Gamma	10,70 €	0,116 €	176,48 €	0,00 €	352,97 €	90,044	Gamma	3,84 €	45,942 €	11
Sofocos*	45,00 €	36,00 €	54,00 €	4,592	Gamma	96,04 €	0,469 €	45,00 €	36,00 €	54,00 €	4,592	Gamma	96,04 €	0,469 €	28
Náuseas	219,18 €	175,35 €	419,43 €	62,265	Gamma	12,39 €	17,688 €	499,87 €	399,90 €	599,85 €	51,009	Gamma	96,03 €	5,205 €	11
Diarrea	946,87 €	568,12 €	1.136,24 €	144,930	Gamma	42,68 €	22,183 €	1.562,33 €	1.025,38 €	1.874,80 €	216,689	Gamma	51,98 €	30,054 €	11
Hipertensión	712,14 €	569,71 €	854,56 €	72,667	Gamma	96,04 €	7,415 €	2.596,28 €	2.077,02 €	3.115,53 €	264,926	Gamma	96,04 €	27,033 €	20
Caídas	1.349,90 €	1.079,92 €	1.619,88 €	137,745	Gamma	96,04 €	14,056 €	1.349,90 €	1.079,92 €	1.619,88 €	137,745	Gamma	96,04 €	14,056 €	27
Estreñimiento	0,79 €	0,63 €	0,95 €	0,081	Gamma	94,80 €	0,008 €	0,79 €	0,63 €	0,95 €	0,081	Gamma	94,80 €	0,008 €	11
Mareos*	45,00 €	36,00 €	54,00 €	4,592	Gamma	96,04 €	0,469 €	45,00 €	36,00 €	54,00 €	4,592	Gamma	96,04 €	0,469 €	28
Artralgia	17,30 €	13,84 €	20,76 €	1,766	Gamma	96,04 €	0,180 €	17,30 €	520,55 €	605,71 €	21,725	Gamma	0,63 €	27,274 €	11
Astenia	176,48 €	141,18 €	211,78 €	18,008	Gamma	96,04 €	1,838 €	176,48 €	141,18 €	211,78 €	18,008	Gamma	96,04 €	1,838 €	11
Disminución del apetito	10,35 €	0,00 €	16,66 €	4,249	Gamma	5,94 €	1,744 €	10,35 €	0,00 €	33,30 €	8,495	Gamma	1,48 €	6,971 €	11
Dolor de espalda*	45,00 €	36,00 €	54,00 €	4,592	Gamma	96,04 €	0,469 €	45,00 €	36,00 €	54,00 €	4,592	Gamma	96,04 €	0,469 €	28
Cefalea*	45,00 €	36,00 €	54,00 €	4,592	Gamma	96,04 €	0,469 €	45,00 €	36,00 €	54,00 €	4,592	Gamma	96,04 €	0,469 €	28
Hematuria	156,00 €	124,80 €	187,20 €	15,918	Gamma	96,04 €	1,624 €	156,00 €	124,80 €	187,20 €	15,918	Gamma	96,04 €	1,624 €	21
Infección urinaria	630,82 €	504,66 €	756,99 €	64,370	Gamma	96,04 €	6,568 €	1.843,68 €	1.474,94 €	2.212,41 €	188,130	Gamma	96,04 €	19,197 €	11
Pérdida de peso	10,35 €	0,00 €	16,66 €	4,249	Gamma	5,94 €	1,744 €	10,35 €	0,00 €	16,66 €	4,249	Gamma	5,94 €	1,744 €	11
Retención urinaria	1.675,50 €	1.340,40 €	2.010,60 €	170,969	Gamma	96,04 €	17,446 €	2.010,60 €	1.608,48 €	2.412,72 €	205,163	Gamma	96,04 €	20,935 €	29
Erupción cutánea	2,12 €	1,70 €	2,55 €	0,218	Gamma	94,66 €	0,022 €	2,12 €	1,70 €	2,55 €	0,218	Gamma	94,66 €	0,022 €	11
Dolor abdominal*	45,00 €	36,00 €	54,00 €	4,592	Gamma	96,04 €	0,469 €	45,00 €	36,00 €	54,00 €	4,592	Gamma	96,04 €	0,469 €	28
Edema periférico*	45,00 €	36,00 €	54,00 €	4,592	Gamma	96,04 €	0,469 €	45,00 €	36,00 €	54,00 €	4,592	Gamma	96,04 €	0,469 €	28
Hidronefrosis	1.675,50 €	1.340,40 €	2.010,60 €	170,969	Gamma	96,04 €	17,446 €	2.010,60 €	1.608,48 €	2.412,72 €	205,163	Gamma	96,04 €	20,935 €	29
Eventos cardiovasculares graves (1)	8.012,38 €	6.409,90 €	9.614,86 €	817,590	Gamma	96,04 €	83,428 €	9.089,65 €	7.271,72 €	10.907,58 €	927,516	Gamma	96,04 €	94,644 €	22
Trastornos mentales (2)	1.006,71 €	805,36 €	1.208,05 €	102,725	Gamma	96,04 €	10,482 €	1.073,07 €	858,46 €	1.287,69 €	109,497	Gamma	96,04 €	11,173 €	23
Fallo hepático	256,79 €	205,43 €	308,14 €	26,203	Gamma	96,04 €	2,674 €	1.154,60 €	923,68 €	1.385,52 €	117,816	Gamma	96,04 €	12,022 €	24
Neutropenia	493,94 €	395,15 €	592,72 €	50,402	Gamma	96,04 €	5,143 €	1.917,66 €	1.534,13 €	2.301,20 €	195,679	Gamma	96,04 €	19,967 €	11
Convulsiones	46,86 €	37,48 €	56,23 €	4,781	Gamma	96,04 €	0,488 €	5.348,00 €	4.278,40 €	6.417,60 €	545,714	Gamma	96,04 €	55,685 €	28
Fractura	6.200,62 €	4.960,49 €	7.440,74 €	632,716	Gamma	96,04 €	64,563 €	7.797,89 €	6.238,32 €	9.357,47 €	795,704	Gamma	96,04 €	81,194 €	26
Hipotiroidismo	312,54 €	425,68 €	638,52 €	54,297	Gamma	33,13 €	9,433 €	638,52 €	510,82 €	766,23 €	65,155	Gamma	96,04 €	6,648 €	25
Sepsis	5.056,00 €	4.044,80 €	6.067,20 €	515,918	Gamma	96,04 €	52,645 €	8.173,50 €	6.538,80 €	9.808,20 €	834,031	Gamma	96,04 €	85,105 €	28
Neumonía	630,82 €	504,66 €	756,99 €	64,370	Gamma	96,04 €	6,568 €	1.843,68 €	1.474,94 €	2.212,41 €	188,130	Gamma	96,04 €	19,197 €	11
Anemia	373,33 €	298,67 €	448,01 €	38,097	Gamma	96,03 €	3,888 €	504,76 €	403,80 €	605,71 €	51,508	Gamma	96,03 €	5,256 €	11
Leucopenia	691,47 €	553,17 €	829,77 €	70,560	Gamma	96,03 €	7,200 €	1.613,39 €	691,47 €	2.212,41 €	387,995	Gamma	17,29 €	93,306 €	11
Hiperpotasemia	478,63 €	382,90 €	574,36 €	48,840	Gamma	96,04 €	4,984 €	478,63 €	382,90 €	574,36 €	48,840	Gamma	96,04 €	4,984 €	24
Hipertrigliceridemia	347,79 €	278,23 €	417,35 €	35,489	Gamma	96,04 €	3,621 €	601,58 €	481,26 €	721,90 €	61,386	Gamma	96,04 €	6,264 €	24
Hipercolesterolemia	96,89 €	77,51 €	116,27 €	9,887	Gamma	96,04 €	1,009 €	1.035,81 €	828,65 €	1.242,97 €	105,695	Gamma	96,04 €	10,785 €	24
Hiperglucemia	507,73 €	406,18 €	609,27 €	51,809	Gamma	96,04 €	5,287 €	2.362,97 €	1.890,38 €	2.835,57 €	241,120	Gamma	96,04 €	24,604 €	24

* Se asume una consulta al médico de atención primaria. APA: apalutamida; DE: desviación estándar; EA: efectos adversos; ENZ: enzalutamida. (1) infarto agudo de miocardio,

hemorragia o isquemia cerebrovascular, fallo cardíaco. (2) trastornos de la memoria, pérdida de atención, trastornos cognitivos, amnesia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil.



TABLA 3

COSTE POR PACIENTE DE CADA UNO DE LOS EA ASOCIADOS AL TRATAMIENTO CON ENZ Y APA

EA	Coste de los EA de grados ≤2			Coste de los EA de grados 3-4		
	Enzalutamida	Apalutamida	Diferencia	Enzalutamida	Apalutamida	Diferencia
Fatiga	0,38 €	0,50 €	-0,12 €	5,37 €	2,59 €	2,78 €
Sofocos	5,89 €	6,39 €	-0,50 €	0,05 €	0,00 €	0,05 €
Náuseas	24,92 €	41,02 €	16,10 €	1,63 €	0,00 €	1,63 €
Diarrea	91,45 €	202,00 €	-110,54 €	5,12 €	17,46 €	-12,34 €
Hipertensión	75,07 €	75,58 €	-0,51 €	32,77 €	376,36 €	-343,59 €
Caídas	138,42 €	189,31 €	-50,89 €	17,63 €	23,82 €	-6,19 €
Estreñimiento	0,07 €	0,09 €	-0,02 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €
Mareos	4,27 €	3,01 €	1,26 €	0,20 €	1,25 €	-1,05 €
Artralgia	1,45 €	2,80 €	-1,34 €	0,02 €	0,00 €	0,02 €
Astenia	13,67 €	0,00 €	13,67 €	2,11 €	0,00 €	2,11 €
Disminución del apetito	1,02 €	1,29 €	-0,28 €	0,02 €	0,01 €	0,01 €
Dolor de espalda	3,49 €	6,03 €	-2,54 €	0,10 €	0,36 €	-0,27 €
Cefalea	4,07 €	0,00 €	4,07 €	0,10 €	0,00 €	0,10 €
Hematuria	7,83 €	0,00 €	7,83 €	2,72 €	2,68 €	0,03 €
Infección urinaria	21,33 €	0,00 €	21,33 €	14,05 €	35,46 €	-21,41 €
Pérdida de peso	0,62 €	1,63 €	-1,01 €	0,02 €	0,12 €	-0,10 €
Retención urinaria	29,24 €	61,19 €	-31,95 €	8,75 €	16,28 €	-7,53 €
Erupción cutánea	0,00 €	0,40 €	-0,40 €	0,00 €	0,11 €	-0,11 €
Dolor abdominal	0,00 €	6,67 €	-6,67 €	0,00 €	0,18 €	-0,18 €
Edema periférico	0,00 €	5,02 €	-5,02 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €
Hidronefrosis	0,00 €	17,00 €	-17,00 €	0,00 €	18,32 €	-18,32 €
Eventos cardiovasculares graves (1)	122,37 €	0,00 €	122,37 €	336,36 €	45,83 €	290,53 €
Trastornos mentales (2)	51,62 €	52,15 €	-0,53 €	1,17 €	0,00 €	1,17 €
Fallo hepático	1,68 €	0,00 €	1,68 €	6,28 €	0,00 €	6,28 €
Neutropenia	2,16 €	0,00 €	2,16 €	10,44 €	0,00 €	10,44 €
Convulsiones	0,05 €	0,12 €	-0,07 €	11,64 €	0,00 €	11,64 €
Fractura	0,00 €	564,05 €	-564,05 €	0,00 €	216,24 €	-216,24 €
Hipotiroidismo	0,00 €	25,89 €	-25,89 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €
Sepsis	0,00 €	1,07 €	-1,07 €	0,00 €	91,00 €	-91,00 €
Neumonía	0,00 €	0,29 €	-0,29 €	0,00 €	22,39 €	-22,39 €
Anemia	0,00 €	263,62 €	-263,62 €	0,00 €	2,04 €	-2,04 €
Leucopenia	0,00 €	327,62 €	-327,62 €	0,00 €	4,96 €	-4,96 €
Hipertensión	0,00 €	48,56 €	-48,56 €	0,00 €	106,59 €	-106,59 €
Hipertrigliceridemia	0,00 €	230,76 €	-230,76 €	0,00 €	9,74 €	-9,74 €
Hipercolesterolemia	0,00 €	74,61 €	-74,61 €	0,00 €	1,05 €	-1,05 €
Hiperglucemia	0,00 €	350,27 €	-350,27 €	0,00 €	47,83 €	-47,83 €
Total	601,08 €	2.558,92 €	-1.957,84 €	456,54 €	1.042,70 €	-586,16 €

APA: apalutamida; EA: efectos adversos; ENZ: enzalutamida. (1) infarto agudo de miocardio, hemorragia o isquemia cerebrovascular, fallo cardíaco. En la Ficha técnica de apalutamida de la FDA, se recogen además EA clínicamente significativas relacionadas con enfermedad cardíaca isquémica (3,7% vs 2% en placebo) y con fallo cardíaco (2,2% vs 1% en placebo), aunque no se han podido tener en cuenta para la valoración de los costes al no estar indicado el grado del EA. (2) trastornos de la memoria, pérdida de atención, trastornos cognitivos, amnesia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil.

TABLA 4

COSTE TOTAL POR PACIENTE DEL MANEJO DE LOS EA ASOCIADOS AL TRATAMIENTO CON ENZ Y APA.

Coste por paciente	EA de grados ≤2			EA de grados 3-4			Todos los EA		
	Media	LI 95%CI	LS 95% CI	Media	LI 95%CI	LS 95% CI	Media	LI 95%CI	LS 95% CI
Enzalutamida	601,08 €	381,71 €	895,84 €	456,54 €	298,85 €	659,01 €	1.057,62 €	680,56 €	1.554,85 €
Apalutamida	2.558,92 €	1.636,15 €	3.730,71 €	1.042,70 €	685,32 €	1.495,70 €	3.601,62 €	2.321,47 €	5.226,42 €
Diferencia de costes por EA	-1.957,84 €	-1.254,44 €	-2.834,88 €	-586,16 €	-386,47 €	-836,69 €	-2.544,00 €	-1.640,91 €	-3.671,57 €

APA: apalutamida; EA: efectos adversos; ENZ: enzalutamida; LI IC95%: límite inferior del intervalo de confianza del 95%; LS IC95%: límite superior del intervalo de confianza del 95%.

DISCUSIÓN

ENZ y APA son dos fármacos indicados en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm). Con ambos se ha demostrado un significativo incremento de la supervivencia libre de metástasis en los ensayos clínicos aleatorizados en fase III controlados con placebo⁷. Sin embargo, los datos clínicos disponibles no permiten demostrar diferencias de eficacia entre ambos tratamientos, debido en primer lugar a la ausencia de ensayos clínicos que comparen directamente ambos tratamientos^{9,12}. Debido a esta carencia, se ha realizado una revisión recientemente publicada⁸, que confirma que ambos tratamientos tienen una eficacia similar (con diferencias estadísticamente no significativas en los *hazard ratios*) respecto a la probabilidad de supervivencia sin metástasis o la supervivencia global. Sin embargo, sí se han observado diferencias en el perfil de efectos EA de ambos fármacos^{9,10}. Según el presente análisis económico, ese diferente perfil de seguridad generaría ahorros con ENZ frente a APA, derivados del manejo de los EA.

Esta evaluación económica tiene algunas debilidades y fortalezas. Respecto a las debilidades, en primer lugar debe tenerse en cuenta que se ha utilizado un modelo teórico que es, por definición, una simulación simplificada de la realidad. En segundo lugar, como ya se ha indicado, no hay ensayos clínicos que comparen directamente ambos tratamientos. En tercer lugar, puede considerarse una debilidad del estudio el hecho de que las tasas de EA asociados al tratamiento con ENZ y APA provengan de ensayos clínicos explicativos (de registro, en fase III)^{9,10} y no de estudios pragmáticos (realizados en la práctica clínica, en fase IV). No obstante, estos últimos no están actualmente disponibles. Otra debilidad del estudio se debería al hecho de que el uso de recursos en el manejo de los EA no pudo recogerse en pacientes reales, sino que se estimaron los costes a partir de estudios españoles publicados sobre el uso de recursos en el manejo de los EA en pacientes oncológicos^{11,30} o en otras enfermedades²⁰⁻²⁷, así como costes de los GRD a

partir de los precios públicos sanitarios^{28,29}. Todos los costes unitarios del manejo de los EA utilizados en el modelo provienen de fuentes españolas^{11,20-30}.

Respecto a las fortalezas del estudio, debe destacarse que la fiabilidad de los resultados del análisis económico se confirmó mediante una simulación de Monte Carlo de segundo orden que simuló la evolución variable de 1.000 pacientes en la práctica clínica y la incertidumbre asociada a las variables analizadas (la tasa de EA y sus costes unitarios). Este método matemático permite reproducir el efecto de cambios simultáneos y aleatorios de dichos parámetros, intentando simular la evolución clínica de la vida real. Este método es ampliamente aceptado y recomendado internacionalmente¹¹. La consistencia del resultado se vio confirmada en los intervalos de confianza del 95% y en la probabilidad de ahorro del 100% en el paciente tratado con ENZ en comparación con APA.

CONCLUSIONES

Según el presente modelo económico, el diferente perfil de seguridad del tratamiento con ENZ, en comparación con APA, tendría un considerable impacto económico sobre el coste del CPRCnm, estimándose para cada paciente tratado con enzalutamida un ahorro de 2.544 € (IC95% 1.640-3.671 €) considerando una duración del tratamiento entre 18 y 20 meses. ■



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, Aragónés 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/epicancer-junio2009-revisado2.pdf>. Acceso: 25/11/2018.
3. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2018. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica, 2018.
4. Cózar JM, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. *Actas Urol Esp*. 2013; 37: 12-9.
5. Xtandi. Enzalutamide capsule. Disponible en URL: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=b129fdc9-1d8e-425c-a5a9-8a2ed36dfbdf&type=pdf&name=b129fdc9-1d8e-425c-a5a9-8a2ed36dfbdf>. Acceso: 25/11/2018.
6. Erleada. Apalutamide tablets. Disponible en URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210951s000lbl.pdf. Acceso: 25/11/2018.
7. Mateo J, Fizazi K, Gillessen S, Heidenreich A, Perez-Lopez R, Oyen WJG, Shore N, Smith M, Sweeney C, Tombal B, Tomlins SA, de Bono JS. Managing Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2018 Aug 14. pii: S0302-2838(18)30557-8. doi: 10.1016/j.eururo.2018.07.035.
8. Alpajaro SI, Harris JA, Evans CP. Non-metastatic castration resistant prostate cancer: a review of current and emerging medical therapies. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2018 <https://doi.org/10.1038/s41391-018-0078-1>.
9. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. PROSPER: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Enzalutamide in Men With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Genitourinary Cancers Symposium* | February 8-10, 2018 | San Francisco, CA.
10. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, et al. SPARTAN, a Phase 3 Double-Blind, Randomized Study of Apalutamide vs Placebo in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Poster presented at the 2018 Genitourinary Cancers Symposium, February 8-10, 2018, San Francisco, CA.
11. Isla D, De Castro J, Juan O, Grau S, Orofino J, Gordo R, Rubio-Terrés C, Rubio-Rodríguez D. Costs of adverse events associated with erlotinib or afatinib in first-line treatment of advanced EGFR-positive non-small cell lung cancer. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016; 9: 31-8.
12. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al; SPARTAN Investigators. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1408-18.
13. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014; 371: 424-33.
14. López J, Oliva J, Antoñanzas F, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010; 24: 154-70.
15. Devlin N, Herdman M, Pavesi M, Phung, Naidoo S, Beer TM, et al. Health-related quality of life effects of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an in-depth post hoc analysis of EQ-5D data from the PREVAIL trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2017; 15: 130.
16. NCPE. Cost Effectiveness of enzalutamide (Xtandi®) for the treatment of adult men with asymptomatic or mildly symptomatic metastatic castration resistant prostate cancer after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated. Disponible en URL: <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2014/12/Final-enzalutamide-LM-Web-Summary-June-2015.pdf>. Acceso: 25/11/2018.
17. Kaplan RM. The minimally clinically important difference in generic utility-based measures. *COPD*. 2005; 2: 91-7.
18. A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer (PREVAIL). Available at URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01212991?term=NCT01212991&rank=1>. Acceso: 25/11/2018.
19. Center for Drug Evaluation and Research. Apalutamide (Erleada 60 mg tablets). NDA. Application N. 210951. February 13, 2018. Available at URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210951Orig1s000MultidisciplineR.pdf. Acceso: 25/11/2018.
20. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R. [Cost of arterial hypertension according to levels of morbidity in primary care setting]. *Med Clin (Barc)*. 2009; 133: 290-5.
21. Sánchez J, Chantada V. Abordaje práctico de la patología urológica en Atención Primaria. Algoritmos diagnóstico-terapéuticos. Barcelona: EdikaMed, 2014.
22. Betegón L, Canal C, Escolar G, De Salas M, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C, Fernández V. Cost-effectiveness analysis of apixaban versus dabigatran for prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation in Spain. *Eur J Clin Pharm*. 2014; 16: 325-38.
23. Rejas Gutiérrez J, Blanca Tamayo M, Gascón Barrachina J, Armada Peláez B. [Economic evaluation of desvenlafaxine in the treatment of major depressive disorder in Spain]. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2016; 9: 87-96.
24. Llibre-Codina JM, Casado-Gómez MA, Sánchez-de la Rosa R, et al. Coste de la toxicidad asociada a los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa en pacientes con infección por el VIH-1 [Cost of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor-related toxicity in HIV-1-infected patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25: 98-107.
25. De Luis D, González JL, Aller R, González M, Cuellar L, Terroba MC. Hipotiroidismo: implicaciones clínicas y económicas en un área de salud. *An Med Intern*. 2003; 20: 127-33.
26. González Y, Sicras A, Larraínzar R, Sorio F, Canals L, Lizán L, et al. Estimación de los costes sanitarios relacionados con las fracturas osteoporóticas en pacientes posmenopáusicas en España. *PharmacoEcon. Span. Res. Art*. 2015; 12: 1-9.
27. Mapfre. Estudio de evaluación económica de la accidentabilidad de las personas mayores en España. Madrid: Fundación Mapfre, Noviembre 2012.
28. Orden 727/2017, de 7 de agosto, del Consejero de Sanidad, por la que se fijan los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la red de centros de la Comunidad de Madrid. BOCM Nº 198, 21 agosto 2017.
29. Resolución del Director General del Servei de Salut de modificación 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.
30. 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.

Financiación y conflictos de Interés:

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