

# Implicaciones del uso de la mediana o la media del número de ciclos cuando se estima el coste del tratamiento para el cáncer de próstata resistente a castración metastásico (CPRCm).



Gozalbo I<sup>1</sup>, Paz S<sup>1</sup>, Lizán L<sup>1</sup>, Granell M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Outcomes'10, Castellón, <sup>2</sup>Bayer Hispania, Barcelona

## INTRODUCCIÓN

- El cáncer de próstata es la neoplasia sólida más frecuente entre los hombres en España: 25,000 nuevos casos cada año<sup>1</sup>. De estos, un 4% se encuentra en estado diseminado<sup>2</sup>, pudiendo derivar a CPRCm tras terapia con deprivación androgénica.
- El amplio arsenal terapéutico disponible y el elevado coste de las terapias oncológicas hacen necesarios estudios económicos que fundamenten la selección de una alternativa terapéutica concreta<sup>3,4</sup>.
- Aunque la recomendación general es basar los estudios económicos en valores medios<sup>5</sup>, estos no siempre están disponibles, siendo más habitual encontrar la mediana<sup>6</sup> en publicaciones de carácter clínico.
- Cuando estos valores medios no están disponibles, las alternativas más frecuentes son, o bien su estimación a partir de otros parámetros o bien el uso de la mediana.

## OBJETIVOS

- Cuantificar el impacto de calcular los costes farmacológicos asociados al tratamiento del CPRCm utilizando la mediana de ciclos administrados en lugar de la media.
- Evaluar la capacidad de estimación de la media a partir de otros parámetros mediante diferentes técnicas.

## MÉTODOS

- Identificación de los tratamientos actualmente disponibles en España para el CPRCm.
- Revisión de los ensayos clínicos e informes EPAR para la extracción de los parámetros disponibles referentes a la duración del tratamiento: media, mediana, mínimo, máximo y percentiles.
- Estimación de la duración media del tratamiento con distintas técnicas<sup>7</sup> (Tabla 1) y comparación con la media reportada cuando estuviera disponible.
- Cálculo del coste de cada tratamiento en base a la mediana y a la media del número de ciclos administrados, asumiendo para todos los tratamientos un coste de 100€ por ciclo (anulando las diferencias debidas a costes unitarios diferentes).

Tabla 1. Métodos de estimación de la duración media del tratamiento

Método 1: Fórmula de Hozo <sup>8</sup>	$Media_1 \approx \frac{2 \cdot mediana + min + max}{4}$
Método 2: Asunción de distribución normal de la duración del tratamiento	$Media_2 = \frac{P_{25} + P_{75}}{2}$
Método 3: Asunción de distribución exponencial de los tiempos de discontinuación	$Media_3 = -\frac{mediana}{\ln(0.5)}$
Método 4: Área bajo la curva (AUC) de supervivencia libre de progresión (SLP)	Asumiendo que el tratamiento continúa hasta la progresión de la enfermedad (digitalización de curvas Kaplan-Meier <sup>9</sup> y cálculo del AUC).

## RESULTADOS

- Los tratamientos identificados como actualmente disponibles en España para el CPRCm fueron: docetaxel, cabazitaxel, dicloruro de radio-223 (radio-223), acetato de abiraterona y enzalutamida.
- Se obtuvieron los parámetros asociados a la duración de los tratamientos (número medio de ciclos, mediana, mínimo, máximo y percentiles), excepto la media de ciclos administrados de docetaxel y los rangos de todos excepto de cabazitaxel (Tabla 2).
- El método 2 de estimación de la media sólo fue aplicable a cabazitaxel por falta de los percentiles P25 y P75 en el resto de tratamientos.
- El método 3 de estimación no fue aplicable a los fármacos docetaxel y radio-223 por exceder el número medio de ciclos estimado al límite indicado en los ensayos (6 y 10 ciclos respectivamente).
- El método 4 de estimación no fue aplicable a docetaxel y radio-223 por presentar un límite de ciclos inferior a la media de SLP.

## RESULTADOS

- La obtención de las medias estimadas y su comparación con las reportadas reveló que el método más adecuado, por generalidad y minimización de la desviación, es la fórmula de Hozo (Figura 1).
- La diferencia encontrada entre los costes estimados usando la media y la mediana fueron desde un -18% hasta un 26% (Figura 2, Tabla 3).

Figura 1. Mediana y media reportadas; estimación de medias

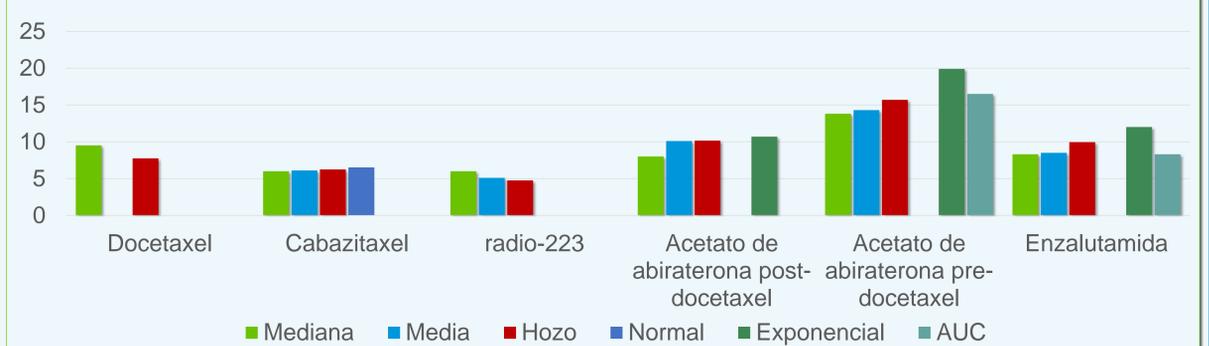


Tabla 2. Datos reportados en los ensayos clínicos relativos a la duración del tratamiento

Fármaco	Semanas/ciclo	Duración del tratamiento (ciclos)						Fuente
		Media	Mediana	Mín	Máx	P25	P75	
Docetaxel	3	ND	9.5	1	11	ND	ND	[10]
Cabazitaxel	3	6.1	6	1	10	3	10	[11]
radio-223	4	5.1	6	1	6	ND	ND	[12],[13]
Acetato de abiraterona post-docetaxel	4	10.1	8	0.2	25.6	ND	ND	[14]
Acetato de abiraterona pre-docetaxel	4	14.3	13.8	0.3	34.9	ND	ND	[15]
Enzalutamida	4	8.5	8.3	0	23.2	ND	ND	[16]

Tabla 3. Costes farmacológicos calculados utilizando la media y la mediana de ciclos administrados (100€/ciclo)

Fármaco	Duración del tratamiento (ciclos)		Coste del tratamiento (€)		Diferencia en costes	
	Media	Mediana	Media	Mediana	€	%
Docetaxel	7.75*	9.5	775 €	950 €	-175 €	-18%
Cabazitaxel	6.1	6	610 €	600 €	10 €	2%
radio-223	5.1	6	510 €	600 €	-90 €	-15%
Acetato de abiraterona post-docetaxel	10.1	8	1,010 €	800 €	210 €	26%
Acetato de abiraterona pre-docetaxel	14.3	13.8	1,430 €	1,380 €	50 €	4%
Enzalutamida	8.5	8.3	850 €	830 €	20 €	2%

\*Duración media estimada mediante la fórmula de Hozo

Figura 2. Costes estimados utilizando la media y la mediana



## CONCLUSIONES

- Tanto el uso de la mediana del número de ciclos administrados como la aproximación de la media mediante distintas técnicas introduce un error en la estimación de los costes farmacológicos asociados al tratamiento del CPRCm que debe ser tenido en cuenta.
- Cuando se utilicen la mediana o una media estimada, debería evaluarse el posible error cometido mediante un análisis de sensibilidad.

## REFERENCIAS

- Las cifras del cáncer en España 2014. (SEOM).
- Asociación Española de Urología. <http://www.aeu.es/contenido.aspx?ID=1467&Type=7>
- Health Outcomes Research in Medicine. Volume 3, Issue 1, 2012, e25–e36.
- J Urol. 2013;190(2):429-38.
- Value Health. 2012;15(3):580-5.
- J Clin Oncol. 2008;26(2):242-5.
- Ozer-Stillman I, ISPOR 2014 (Poster PRM54).
- Pudar-Hozo S, BMC Med Res Methodol. 2005;5:13.
- Engauge Digitizer. <https://markummitchell.github.io/engauge-digitizer/>.
- N Engl J Med. 2004;351(15):1502-12.
- Lancet. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.
- N Engl J Med. 2013;369(3):213-23.
- Lancet Oncol. 2014; 15(7):738-46.
- Lancet Oncol. 2012;13(10):983-92.
- Eur Urol. 2014. pii: S0302-2838(14)00185-7.
- N Engl J Med. 2012;367(13):1187-97.