

# **Aplicación del marco de valor de ASCO para evaluar el valor clínico y económico de enzalutamida y apalutamida en etapas tempranas del cáncer de próstata en Colombia.**

**Application of the ASCO value framework to evaluate the clinical and economic value of enzalutamide and apalutamida in early stages of prostate cancer in Colombia."**

Martín Romero<sup>1</sup>; Andrea Díaz<sup>1</sup>; Karen Sánchez<sup>1</sup>; Sandra Amaya<sup>2</sup>; Fabián Godoy<sup>1</sup>; David Rodríguez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo Proyectame S.A.S. Bogotá, Colombia

<sup>2</sup> Astellas Farma. Bogotá, Colombia

## **Autor de correspondencia**

Martín Romero, MSc, PhD, MD

Grupo Proyectame S.A.S.

Transversal 60 # 124-20 Office 2101 Bahía Shopping Center

Bogotá, Colombia

Tel: +57 1 25 66 968; +57 35 04 06 273 (Mobile)

Email: martin.romero@proyecta-me.com

ORCID: 0000-0001-6158-6090

## Resumen

**Introducción:** El cáncer de próstata ha aumentado en los últimos años, aumentando los costos derivados de su tratamiento. Los antiandrógenos orales de segunda generación se han configurado como una atractiva opción terapéutica.

**Objetivos:** Comparar el valor para la salud proporcionado por enzalutamida y apalutamida, mediante la evaluación de dos estadios de cáncer de próstata: cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) y cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm).

**Metodología:** Establecer a través del marco de valor de la ASCO (American Society of Clinical Oncology), un contraste entre dos tecnologías en dos estadios del cáncer de próstata. El costo mensual de las dos tecnologías se calculó según la norma de regulación de precios vigente en Colombia.

**Resultados:** Enzalutamida obtuvo mayor puntaje en el beneficio neto para la salud que apalutamida, tanto para CPRCnm (48.36 vs 33.46) como para CPHSm (52.0 vs 40.75). El costo por punto de beneficio neto en salud para el estadio CPRCnm fue \$214,723 COP (\$54.84 USD) para enzalutamida frente a \$291,925 COP (\$74.56 USD) para apalutamida; con respecto al estadio CPHSm fue \$199,692 COP (\$51.00 USD) para enzalutamida y para apalutamida \$239,701 COP (\$61.22 USD).

**Conclusiones:** Al comparar enzalutamida versus apalutamida en los estadios de CPRCnm y HSPCm a través del marco de valor de ASCO, enzalutamida mostró un beneficio clínico neto más prominente y una inversión más baja por cada punto otorgado.

**Palabras claves:** Cáncer de Próstata; Neoplasias de la Próstata Resistentes a la Castración; Antagonistas de andrógenos; Evaluación de la Tecnología Biomédica; Costos de los Medicamentos; Costos y Análisis de Costo.

## Abstract

**Introduction:** Prostate cancer has increased in recent years, increasing the costs derived from its treatment. Second-generation oral antiandrogens have emerged as an attractive therapeutic option.

**Objective:** To compare the health value provided by enzalutamide and apalutamide, by evaluating two stages of prostate cancer: non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) and metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mSCPH).

**Methods:** To establish, through the ASCO (American Society of Clinical Oncology) value framework, a contrast between two technologies in two stages of prostate cancer. The monthly cost of the two technologies was calculated according to the current price regulation norm in Colombia.

**Results:** Enzalutamide showed a higher net health benefit score compared to apalutamide for both nmCRPC (48.33 vs. 33.46) and mHSPC (52.0 vs. 40.75). The cost per net health benefit point for the nmCRPC stage was \$214,723 COP (\$54.84 USD) with enzalutamide compared to \$291,925 COP (\$74.56 USD) with apalutamide, and for the mHSPC stage was \$199,692 COP (\$51.00 USD) with enzalutamide and \$239,701 COP (\$61.22 USD) with apalutamide.

**Conclusions:** After comparing enzalutamide versus apalutamide in the nmCRPC and mHSPC stages through the ASCO value framework. Enzalutamide showed a more prominent net clinical benefit and a lower investment per point awarded.

**Keywords:** Prostatic Neoplasms; Prostatic Neoplasms Castration-Resistant; Androgen antagonists; Technology Assessment Biomedical; Drug Costs; Costs and Cost Analysis.

## Introducción

El cáncer de próstata representa el 0.86% del total de muertes en el mundo(1) siendo el segundo tipo de cáncer más frecuente en hombres a nivel global y el primero en Colombia(2). Aunque las tasas de incidencia varían de país en país, en general han aumentado desde la década de 1990 debido a los programas de tamizaje. Por otro lado, la mortalidad ha disminuido como resultado de la combinación de una detección temprana de la enfermedad y uso de tratamientos con intención curativa(3).

En Colombia según los datos oficiales de la Cuenta de Alto Costo (CAC), en el año 2020 se estimó una prevalencia de 164 por cada 100,000 hombres, con una tasa de mortalidad de 9.03/100,000, posicionándose como el tipo de cáncer que mayor mortalidad causó en hombres(4). El cáncer de próstata es una neoplasia de evolución relativamente lenta, lo cual permite identificar diferentes estadios con base en su capacidad de respuesta al bloqueo hormonal (hormono-sensible/resistente a la castración) y la presencia o no de metástasis (metastásico/no metastásico). Desde 1941 se reconoce que la progresión del cáncer de próstata es dependiente de niveles hormonales, por lo que el pilar del tratamiento ha sido mantener la testosterona en niveles de castración ( $< 50$  ng/dL) por medios quirúrgicos o farmacológicos(5). Se ha estimado que hasta un tercio de los pacientes progresan a etapas avanzadas(6).

En los últimos 5 años surgió un importante avance en el tratamiento del cáncer de próstata con la aparición de los antiandrógenos orales de segunda generación como refuerzo a la clásica terapia de privación androgénica (TPA)(7): enzalutamida, apalutamida y darolutamida. Estos fármacos inhiben la unión de andrógenos a los receptores de andrógenos al bloquear la translocación nuclear de los receptores de andrógenos activados y al impedir la conexión entre los receptores de andrógenos activados y el ADN(8). Lo cual ha demostrado un beneficio mayor en la supervivencia cuando se adicionan al tratamiento(9–11).

El concepto de valor en salud nos remonta clásicamente a Porter, quien lo definió como los resultados en salud obtenidos por dólar invertido, entendiendo como resultados todas las características multidimensionales que determinan conjuntamente el éxito en la satisfacción de las necesidades de los pacientes(12). El valor en salud se mide y se administra en función del

cumplimiento de una necesidad definida, de manera que se pueda definir claramente el resultado y comparar en términos de costos(13), siendo el objetivo principal mejorar el cociente entre desenlaces y costos por medio de la provisión de intervenciones orientadas a un segmento específico de pacientes(14). Los análisis de valor en salud se han venido posicionando como una herramienta de apoyo en la toma de decisiones, estos análisis incorporan una visión más amplia, que busca incluir elementos más allá de la costo-efectividad(15).

La siguiente expresión resume de manera general el concepto de valor descrito por Porter, sin embargo, se trata más de una expresión conceptual, que de una ecuación con una interpretación matemática (14,16).

$$valor = \frac{\textit{Resultados en Salud}}{\textit{Costos incurridos para entregar los Resultados}}$$

La definición del concepto de valor y los elementos que deberían ser considerados en su análisis supone un reto para la clínica, la farmacología y la economía de la salud. Diferentes entidades han propuesto modelos que permiten evaluar el valor en salud de dos o más tecnologías, llamados marcos de evaluación de valor (MEV)(17). En relación con las tecnologías en el tratamiento del cáncer, existen diferentes MEV, como son los propuestos por: la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO)(18); la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), y la *European Society of Medical Oncology* (ESMO)(19), entre otros. Los cuales, en general, surgen como resultado de un proceso de validación con expertos quienes determinan los atributos que se deben tener en cuenta y su nivel de relevancia(20).

El marco de valor de la ASCO se diseñó para ayudar a los médicos y pacientes a evaluar el valor de un tratamiento farmacológico para el cáncer en comparación con uno estándar(21), con el objetivo de facilitar la toma de decisiones conjunta entre oncólogos y pacientes(22). Este asigna una puntuación que corresponde al beneficio neto para la salud de una terapia, utilizando datos derivados de ensayos controlados aleatorios. El constructor de valor definido por esta agencia incluye la eficacia clínica, el perfil de seguridad, la supervivencia a largo plazo, paliación, calidad de vida e intervalo libre de tratamiento(22). El presente artículo tiene

como fin realizar el análisis del valor de enzalutamida y apalutamida en el tratamiento del cáncer de próstata, específicamente, para los estadios de cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) y cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm).

## **Metodología**

### **Marco de la ASCO**

Este considera diferentes elementos para realizar el cálculo de beneficio neto en salud de la tecnología evaluada, que es un puntaje que se calcula con la sumatoria del beneficio clínico, toxicidad y puntos de bonificación. Beneficio clínico: se calcula a partir de la razón de riesgo (HR) reportada para muerte, cuando esta no está disponible se debe hacer uso de otros estimadores como la mediana de supervivencia global, el HR para supervivencia libre de progresión, la mediana de supervivencia libre de progresión o la tasa de respuesta(23).

Toxicidad: se calcula de acuerdo con la frecuencia de eventos adversos de grados 1 a 4, según se definen en los criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE). Por cada evento adverso grado 1 o 2, se asigna una puntuación de 0.5 si se presenta  $<10\%$  y de 1 si es  $\geq 10\%$ . Para los grados 3 o 4, se aplica una puntuación de 1.5 si su frecuencia de presentación es  $<5\%$  o 2.0 si esta es  $\geq 5\%$ . Posteriormente, se realiza la sumatoria de puntos por cada tecnología y se calcula la diferencia porcentual entre los puntos de toxicidad para cada terapia, esta diferencia porcentual se multiplica por 20 para obtener una puntuación de toxicidad general. Se obtendrá un valor negativo si la terapia estudiada es más tóxica(23).

Puntos de bonificación: se calcula la sumatoria obtenida de 4 elementos, a los cuales se les asigna una puntuación individual: 1) cola de la curva, se asignan hasta 20 puntos si en el punto de la curva sobre el eje x que corresponde al doble de la mediana de la supervivencia global del tratamiento estándar, se observa un aumento mayor al 50% en la supervivencia para la terapia evaluada con respecto a la terapia estándar; 2) la paliación de los síntomas, recibe 10 puntos si se reporta una reducción estadísticamente significativa de los síntomas relacionados con el cáncer; 3) calidad de vida, recibe 10 puntos si se reporta una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes que se someten a la terapia; 4) intervalo sin tratamiento, recibe

10 puntos si se demuestra mejoría estadísticamente significativa en el intervalo de tiempo libre de tratamiento (23,24).

Los costos en el marco de la ASCO para enfermedad avanzada se expresan por mes de tratamiento y tienen en cuenta fundamentalmente el costo de adquisición de medicamentos(25), que para el caso del sistema de salud colombiano es asumido en su totalidad por el asegurador.

### **Revisión de la literatura**

Con el fin de obtener la información necesaria conforme a las directrices del marco de la ASCO, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura en MEDLINE en marzo de 2022. Para el análisis del valor , se seleccionaron estudios específicos que incorporaron los medicamentos apalutamida (ERLEADA®) y enzalutamida (XTANDI®). Estos estudios se emplearon como fuentes primarias para la construcción de los marcos de valor correspondientes. ( el Anexo 1: Estrategias de búsqueda).

### **Costos**

Los datos del costo de cada una de las moléculas se calcularon a partir de la normatividad vigente en cuanto a regulación de precios de medicamentos circular 13 de 2022(26), que establece los precios máximos de regulación de medicamentos en Colombia . La dosis se calculó de acuerdo con ensayos clínicos y guías de práctica clínica (27–29).

### **Resultados**

De la revisión bibliográfica para el estadio CPRCnm, se obtuvieron un total de 6 artículos que corresponden a publicaciones derivadas de dos ensayos clínicos; PROSPER y SPARTAN Figura 1. El estudio PROSPER evaluó el efecto de la TPA + enzalutamida frente a TPA + placebo. Se recuperaron un total de tres publicaciones derivadas de este ensayo clínico; un análisis interino(30), un análisis final de mortalidad(31) y un estudio de calidad de vida(28). El estudio SPARTAN evaluó el efecto de la apalutamida + TPA frente a TPA +placebo, se recuperaron un total de 3 publicaciones derivadas de este ensayo clínico; un análisis interino(32), un análisis final de supervivencia(33) y un estudio de calidad de vida(29).

De la revisión bibliográfica para el estadio CPHSm, se obtuvieron un total de 7 artículos derivados de dos ensayos clínicos; ARCHES y TITAN Figura 2. El estudio ARCHES evaluó el efecto de la enzalutamida + TPA contra TPA + placebo y contaba con un total de tres publicaciones indexadas; un análisis interino(34), un abstract con los resultados finales de mortalidad(35) y un estudio de calidad de vida(36). Por su parte el estudio TITAN evaluó el efecto de la apalutamida + TPA contra TPA + placebo y se recuperaron un total de 4 publicaciones, un análisis interino(37) , un análisis final de supervivencia(38), un estudio de calidad de vida(39) y un análisis de dolor y fatiga complementario(40) . Las características de estos estudios se describen en el Anexo 2.

Los costos de los tratamientos evaluados provienen de la Circular 13 de 2022(26), que establece los precios máximos de regulación de medicamentos. Los costos expuestos a continuación, fueron estimados para un período mensual y aplican para los dos estadios de interés. La dosis se calculó de acuerdo con guías de práctica clínica(27)Tabla 1.

## **Aplicación del MEV de la ASCO**

### **Estadio CPRCnm**

#### **Enzalutamida: Estudio PROSPER**

El uso de enzalutamida mejora la supervivencia global frente al placebo (HR 0.73; IC 95% 0.61 -0.89) generando una valoración de beneficio clínico de 27 puntos(31). En relación con la toxicidad se obtuvo una puntuación de -4.64, al ser la enzalutamida un tratamiento más tóxico que el placebo.

Se identificó que la proporción de sujetos libres de metástasis fue un 50% superior con respecto al control a los 29.4 meses, por lo que se dieron 16 puntos de bonificación por cola de la curva(31). Al valorar la calidad de vida, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los puntajes globales de FACTP y EQ-5D-5L. Sin embargo, se observaron cambios significativos a favor de enzalutamida en el dominio de bienestar social y familiar según FACT-P con una diferencia media de mínimos cuadrados de 0.94 [95% CI 0.02 a 1.85] p=0.045)(28), dando como resultado 10 puntos adicionales. Además, se reporta un deterioro más lento en la calidad de vida asociado con la enfermedad por el uso de la enzalutamida. No se asignaron puntos de bonificación por paliación de síntomas porque no se evidenciaron

mejoras. Los datos de intervalo libre tratamiento no estaban disponibles. El beneficio neto para la salud resultante de la sumatoria de todos los elementos fue 48.36 de 180 puntos posibles.

### **Apalutamida: Estudio SPARTAN**

El análisis de la apalutamida más TPA demostró una base de supervivencia global de HR 0.78 (IC 95% 0.23-0.35), obteniendo una puntuación de beneficio clínico de 22. Se calcularon -4.54 puntos de toxicidad al ser la apalutamida la alternativa terapéutica que más reportó eventos adversos(41).

Se asignaron 16 puntos de bonificación por cola de la curva porque se identificó que la proporción de sujetos libres de metástasis fue un 50% superior con respecto al control a los 32.4 meses. En cuanto a calidad de vida, SPARTAN reportó que esta se mantuvo similar para los dos grupos a lo largo del estudio, las escalas específicas FACT-P y EQ-5D-3L no mostraron diferencias significativas en puntajes globales o dominios(29). El estudio no reporta información sobre paliación de síntomas o de intervalo libre tratamiento, por lo cual no se otorgan estos puntos de bonificación. El beneficio neto para la salud fue 33.46 de 180 puntos posibles.

Se estimó que en el estadio CPRCnm, para adquirir un punto de beneficio en salud se deben invertir \$214,723 COP (\$54.84 USD) con enzalutamida; mientras que apalutamida se deben invertir \$291,925 COP (\$74.56 USD) Tabla 2.

### **Estadio CPHSm**

#### **Enzalutamida: Estudio ARCHES**

Se reportó una supervivencia global de HR 0.66 (IC 95% 0.53-0.81) para enzalutamida (34,35), obteniendo un total de 34 puntos de beneficio clínico. Los cálculos de toxicidad dieron como resultado una puntuación de -2.0 al tener la enzalutamida una mayor frecuencia de eventos adversos(34).

No se asignaron puntos de cola de la curva debido a que no se alcanzó el punto en la curva que fuera el doble de la mediana del placebo. Para el desenlace de calidad de vida, no se reportaron cambios estadísticamente significativos para los puntajes globales de las escalas QLQ-PR25, FACT-P, BPI-SF, EQ-5D-5L y sus dominios. Sin embargo, se reportó que la

enzalutamida retrasó significativamente el tiempo al primer deterioro clínicamente significativo para aparición de peor dolor, para severidad del dolor y para puntaje de escala visual análoga EQ-5D-5L(36). Con respecto a los puntos por paliación de síntomas se reportó retraso del primer evento músculo esquelético sintomático (35), al sumar los dos atributos se asignaron 20 puntos de bonificación y no se asignaron puntos por intervalo libre tratamiento pues no estaban disponibles. Se obtuvo un beneficio neto para la salud de 52 sobre 180 puntos posibles.

### **Apalutamida: Estudio TITAN**

En el caso de la apalutamida más TPA al compararlo con placebo más TPA, se evidencia una supervivencia global de HR 0.67 (IC 95% 0.51-0.89)(38), generando un beneficio clínico de 33 puntos. Los cálculos de toxicidad dieron como resultado una puntuación de -2.25 al ser la apalutamida más tóxica que el placebo(37).

No se asignaron puntos de cola de la curva debido a que no se alcanzó el punto en la curva que fuera el doble de la mediana del placebo. No hubo cambios estadísticamente significativos para puntajes globales de las escalas FACT-P, BPI-SF, EQ-5D-5L y sus dominios, tampoco se reporta retraso significativo en el empeoramiento de los puntajes FACT-P y EQ-5D-5L, se concluye un mantenimiento del puntaje de calidad de vida durante el estudio por lo cual no se asignan puntos de calidad de vida(39). En cuanto a paliación, un estudio complementario sobre dolor y fatiga encontró una prolongación estadísticamente significativa en la mediana de tiempo al evento para deterioro de dolor y otros desenlaces de interés relacionados con dolor(40), por lo que se confirieron 10 puntos de paliación. Los datos de intervalo libre de tratamiento no estaban disponibles, generando un beneficio neto para la salud de 40.75 de 180 posibles.

Se estimó que en el estadio CPHSm, para adquirir un punto de beneficio en salud se deben invertir \$199,692 COP (\$51.00 USD) al usar enzalutamida, mientras que al usar apalutamida se deben invertir \$239,701 COP (\$61.22 USD) por cada punto Tabla 3.

La enzalutamida obtuvo un mayor puntaje en el beneficio neto para la salud que apalutamida, tanto para CPRCnm (48.33 vs 33.46) como para CPHSnm (52.0 vs 40.75). El costo por punto de beneficio neto en salud para el estadio CPRCnm fue de 214,723 COP (\$54.84 USD) para

enzalutamida frente a 291,925 COP (\$74.56 USD) para apalutamida; mientras que para el estadio CPHSm fue de 199,692 COP (\$51.00 USD) para enzalutamida y para apalutamida 239,701,348 COP (\$61.22 USD). En los dos estadios, enzalutamida demanda una inversión menor para adquirir un punto en beneficio clínico neto.

### **Discusión**

Debido a la rápida aparición de nuevas terapias contra el cáncer y sus elevados costos, se han formulado modelos novedosos para establecer el precio apropiado para estas; se ha propuesto que las alternativas terapéuticas que representen mayor beneficio clínico deben ser aquellas a las que se les asigne los precios y márgenes de ganancia más altos, con el fin de incentivar la investigación e innovación. Surgen así los MEV como estrategias para evaluar los beneficios globales que ofrece cada tratamiento(42).

Cada MEV existente ofrece su propio enfoque y metodología, de tal manera que no hay dos marcos que utilicen los mismos subdominios, fórmulas o escalas de puntuación (22,43). La decisión de usar el marco de la ASCO para este estudio obedeció a un análisis hecho a los diferentes marcos disponibles para cáncer. El marco de NCCN es una herramienta más subjetiva para la toma de decisiones médico-paciente ya que permite la inclusión de datos como opinión de expertos, experiencia clínica, reportes de caso o información no publicada(43), mientras que los marcos de ESMO y ASCO contemplan características similares, sin embargo, se descartó ESMO por no incluir costos. Inclusive se podría pensar que existe la necesidad de un marco propio para cáncer de próstata que incorpore características propias de la neoplasia, como serían su efecto sobre la función sexual y urinaria.

Wong y colaboradores, realizaron un análisis de valor de enzalutamida usando los marcos propuestos por ASCO y ESMO, encontrando que enzalutamida con la metodología ASCO representa un beneficio neto en salud de 62 o 64 puntos para el estadio CPRcM y de 17 o 59 puntos para el estadio CPHSm, por lo cual concluyeron que el beneficio clínico era menor en estadios tempranos de la enfermedad(44) La variación de los puntajes obedeció al estudio clínico utilizado, en el caso del CPHSM obtuvieron un puntaje de 17 al usar el estudio ARCHES y de 59 al usar el estudio ENZAMET(45). La diferencia con los hallazgos

reportados en este análisis (52 puntos) radica en que Wong y cols tomaron el HR de supervivencia reportado en el análisis interino de 2019(34) (HR 0.81; IC 95%, 0.53 - 1.25; P= 0.3361), si bien ambos datos provienen del estudio ARCHES, fueron medidos en diferentes momentos, siendo el dato usado por Wong aún prematuro. Además, los autores no confirieron ningún punto de bonificación por paliación de los síntomas o por calidad de vida, si bien no hubo una diferencia significativa en los puntajes globales del QLQ-PR25, FACT-P y EQ5D-5L, si se reportó un retraso en la aparición de dolor y en el primer deterioro clínicamente significativo medido con EQ5D-VAS. Esto evidencia que el marco cuenta con un importante componente subjetivo ya que depende de la interpretación del calificador, sobre todo en los puntos de bonificación. A pesar de las diferencias encontradas, se puede afirmar que tanto en el estudio de Wong como en el presente análisis enzalutamida representa un beneficio clínico sustancial para los evaluados, ya que supera los 45 puntos establecidos como corte(46).

El estudio de Shah-Manek y colaboradores que aplicó el marco de la ASCO para enzalutamida en el estadio resistente a la castración metastásico (CPRCm)(43), encontró que el beneficio neto en salud calculado estuvo entre 45 - 71 puntos y que el costo por punto de beneficio neto en salud estuvo entre los 120 y los 190 USD, dependiendo del ensayo clínico utilizado. Hallazgos alineados con lo reportado por Wong para este estadio. Por otra parte, se ha realizado este mismo ejercicio de análisis a través de otros marcos de valor, como el caso de NCCN (anexo 4). Aunque los dos marcos difieren ampliamente en su metodología y en los atributos evaluados, el resultado fue favorecedor para enzalutamida en los dos casos.

En nuestro estudio la ventaja de enzalutamida está mediada principalmente por los puntos de bonificación; especialmente la mejoría en los desenlaces de calidad de vida y paliación de los síntomas. Además, del valor que se evidencia en este estudio, a la enzalutamida cuenta con beneficios de tipo práctico, como el hecho de que en el escenario resistente a la castración está aprobado para los estadios metastásico y no metastásico por lo cual, sin importar las demoras administrativas para probar la presencia o ausencia de metástasis, el medicamento va a ser efectivo y no necesitará ser cambiado.

Dentro de las limitaciones de este estudio podemos resaltar que los datos provienen de estudios tipo ensayo clínico, es decir realizados en ambientes controlados que podrían diferir

del comportamiento en vida real. Además, debido a características propias del marco de valor utilizado, no se toman en cuenta los costos totales del tratamiento, si bien en Colombia el paciente no incurre en gastos adicionales para la adquisición de la tecnología dado que esta la cubre el sistema de salud, sería interesante analizar otros gastos de bolsillos que puedan derivarse de cada tratamiento. Es importante resaltar que los datos que alimentaron el marco de valor no provienen de estudios cabeza a cabeza entre enzalutamida y apalutamida como sería deseable, sino que los estudios tomados evalúan las moléculas frente a la TPA +placebo lo cual hace que haya heterogeneidad en cuanto a lo que se reporta y se comprometa la comparabilidad. Finalmente, se evidenció un importante componente subjetivo en la evaluación de algunos de los atributos.

El presente estudio representa un aporte al análisis de las alternativas terapéuticas en cáncer de próstata en estadios tempranos, para comprender los beneficios de los antiandrógenos orales desde una perspectiva que brinde apoyo en los modelos de negociación y pago entre actores, pues hasta la fecha no se encontró en la literatura un análisis de este tipo para Colombia. Asimismo, se evidencia la oportunidad de realizar este tipo de análisis para otros estadios de cáncer como los estadios avanzados para los cuales también se cuenta con ensayos clínicos de alta calidad de estas dos moléculas. Vale la pena mencionar que el panorama de tratamiento actual podría cambiar en el corto/mediano plazo, con la posible entrada de las terapias trimodales (47,48) para el estadio hormonosensible.

### **Conclusión**

Enzalutamida y apalutamida son antiandrógenos de última generación de consumo oral, es decir no requieren recursos adicionales para su administración, en general, las dos tecnologías han mostrado desempeño similar en cuanto a efectividad, cualquiera de las dos mejoras la efectividad de la TPA sola. Sin embargo, al analizarlas desde una perspectiva más amplia como son los marcos de valor, encontramos que enzalutamida representa mayores beneficios económicos netos que apalutamida para los dos estadios analizados en Colombia.

### **Consideraciones éticas**

Para la realización de la investigación se tuvieron en cuenta los principios de la declaración de Helsinki y la resolución 8430 de Colombia(49), según la cual el estudio corresponde a una investigación sin riesgo.

### **Contribuciones de los autores**

Andrea Díaz, MSc, MD

Grupo Proyectame S.A.S.

ORCID:0000-0002-4007-1976

Email: andrea.diaz@proyecta-me.com

Contribución a la investigación: Concepción y el diseño del estudio, redacción del artículo y aprobación final.

Karen Sánchez, MSc, MD

Grupo Proyectame S.A.S.

ORCID:000-0002-1469-9655

Email: karen.sanchez@proyecta-me.com

Contribución a la investigación: Concepción y el diseño del estudio, redacción del artículo y aprobación final.

Sandra Amaya, MSc, MD

Astellas Farma

ORCID:0000-0003-3524-2889

Email: sandra.amaya@astellas.com

Contribución a la investigación: Concepción y el diseño del estudio, redacción del artículo y aprobación final.

Fabián Godoy, Urólogo-Oncólogo, MD

Grupo Proyectame S.A.S.

ORCID:0000-0002-4814-5255

Email:fabiangodoy@proyecta-me.com

Contribución a la investigación: Concepción y el diseño del estudio, redacción del artículo y aprobación final.

David Rodríguez, Economista MSc

Grupo Proyectame S.A.S.

Centro de investigaciones en economía, gestión y tecnologías en salud

Email: david.rodriguez@proyecta-me.com

Contribución a la investigación: Concepción y el diseño del estudio, redacción del artículo y aprobación final.

### **Conflicto de interés**

Sandra Amaya trabaja como Oncology Medical Manager en Astellas Farma Colombia, demás autores declaran no tener conflictos de interés.

### **Declaración financiera**

Sandra Amaya trabaja como Oncology Medical Manager en Astellas Farma Colombia, los demás autores declaran que no tienen intereses financieros en competencia ni relaciones personales conocidas que pudieran haber influido en el trabajo informado en este documento.

### **Referencias**

1. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2020. Available from <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. (Accessed [22/05/2022]).
2. Acuña L, Sánchez P, Uribe D, Pulido D, Valencia O. Situación del cáncer de la población atendida en el SGSSS en Colombia 2015 [Internet]. Bogotá D.C: Cuenta de Alto Costo; 2015. 336 p. Disponible en: [https://cuentadealtocosto.org/site/images/Situación del Cancer en Colombia 2015.pdf](https://cuentadealtocosto.org/site/images/Situación%20del%20Cancer%20en%20Colombia%202015.pdf). .

3. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020. Available from: <http://publications.iarc.fr/586>.
4. Valbuena A, Daza, M, Ramírez P, et al. Magnitud, Tendencia y Acceso a los Servicios como resultado de las Intervenciones en las Enfermedades de Alto Costo 2020 [Internet]. Bogotá D.C: Cuenta de Alto Costo; 2021. Disponible en: [https://cuentadealtocosto.org/site/wpcontent/uploads/2021/03/CAC.Co\\_2021\\_07\\_14\\_Libro\\_MagnitudyTendencia\\_Asamblea\\_2021\\_v8.pdf](https://cuentadealtocosto.org/site/wpcontent/uploads/2021/03/CAC.Co_2021_07_14_Libro_MagnitudyTendencia_Asamblea_2021_v8.pdf).
5. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Matveev VB, Moldovan PC, van den Bergh RCN, Van den Broeck T, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Schoots IG, Wiegel T, Cornford P. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):618-629. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.
6. Ng K, Smith S, Shamash J. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): Advances and Treatment Strategies in the First-Line Setting. *Oncol Ther* [Internet]. 2020;8(2):209–30. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40487-020-00119-z>
7. Leith A, Ribbands A, Kim J, Clayton E, Gillespie-Akar L, Yang L, et al. Impact of next-generation hormonal agents on treatment patterns among patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a real-world study from the United States, five European countries and Japan. *BMC Urol* [Internet]. 2022;22(1):33. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12894-022-00979-9>
8. Park SJ, Yoder B, Li T. Comparison of Second-Generation Antiandrogens for the Treatment of Prostate Cancer. *J Hematol Oncol Pharm*. 2022;12(2).
9. Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, Teh J, Alghazo O, Butcher G, Howard H, Kapoor J, Lawrentschuk N, Siva S, Azad A, Tran B, Bolton D, Murphy DG. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*. 2020 Mar;77(3):365-372. doi: 10.1016/j.eururo.2019.09.004.
10. Mori K, Mostafaei H, Pradere B, Motlagh RS, Quhal F, Laukhtina E, et al. Apalutamide, enzalutamide, and darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2020;25(11):1892–900. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01777-9>
11. Chen J, Ni Y, Sun G, Liao B, Zhang X, Zhao J, Zhu S, Wang Z, Shen P, Zeng H. Comparison of Current Systemic Combination Therapies for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer and Selection of Candidates for Optimal Treatment: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020 Sep 18;10:519388. doi: 10.3389/fonc.2020.519388.

12. Porter ME, Teisberg EO. Redefining health care: creating value-based competition on results. Boston: Harvard Business School Press;2006. .
13. Porter ME, Lee TH. Why Strategy Matters Now. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Apr 30;372(18):1681–4. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1502419>
14. World Economic Forum. Value in Healthcare: Accelerating the Pace of Health System Transformation-Insight Report. Switzerland; 2019. Available from: [https://www3.weforum.org/docs/WEF\\_Value\\_in\\_Healthcare\\_report\\_2018.pdf](https://www3.weforum.org/docs/WEF_Value_in_Healthcare_report_2018.pdf).
15. Zhang M, Bao Y, Lang Y, Fu S, Kimber M, Levine M, et al. What Is Value in Health and Healthcare? A Systematic Literature Review of Value Assessment Frameworks. *Value in Health* [Internet]. 2022 Feb 1;25(2):302–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.07.005>
16. Porter ME. What Is Value in Health Care? *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2010 Dec 8;363(26):2477–81. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1011024>
17. 2020-2023 value assessment framework. Institute for Clinical and Economic Review. Updated 2020, October 23. Available from: <https://icer.org/our-approach/methods-process/value-assessment-framework/>.
18. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Blayney DW, Dicker AP, Ganz PA, et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2016 May 31;34(24):2925–34. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2518>
19. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Annals of Oncology* [Internet]. 2015 Aug 1;26(8):1547–73. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249>
20. Slomiany M, Madhavan P, Kuehn M, Richardson S. Value Frameworks in Oncology: Comparative Analysis and Implications to the Pharmaceutical Industry. *Am Health Drug Benefits*. 2017 Jul;10(5):253-260. PMID: 28975009; PMCID: PMC5620505.
21. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Tyne C, Blayney DW, Blum D, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2015 Jul 13;33(23):2563–77. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6706>
22. Bentley TGK, Cohen JT, Elkin EB, Huynh J, Mukherjea A, Neville TH, et al. Measuring the Value of New Drugs: Validity and Reliability of 4 Value Assessment Frameworks in the Oncology Setting. *J Manag Care Spec Pharm* [Internet]. 2017 May 23;23(6-a Suppl):S34–48. Available from: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.6-a.s34>

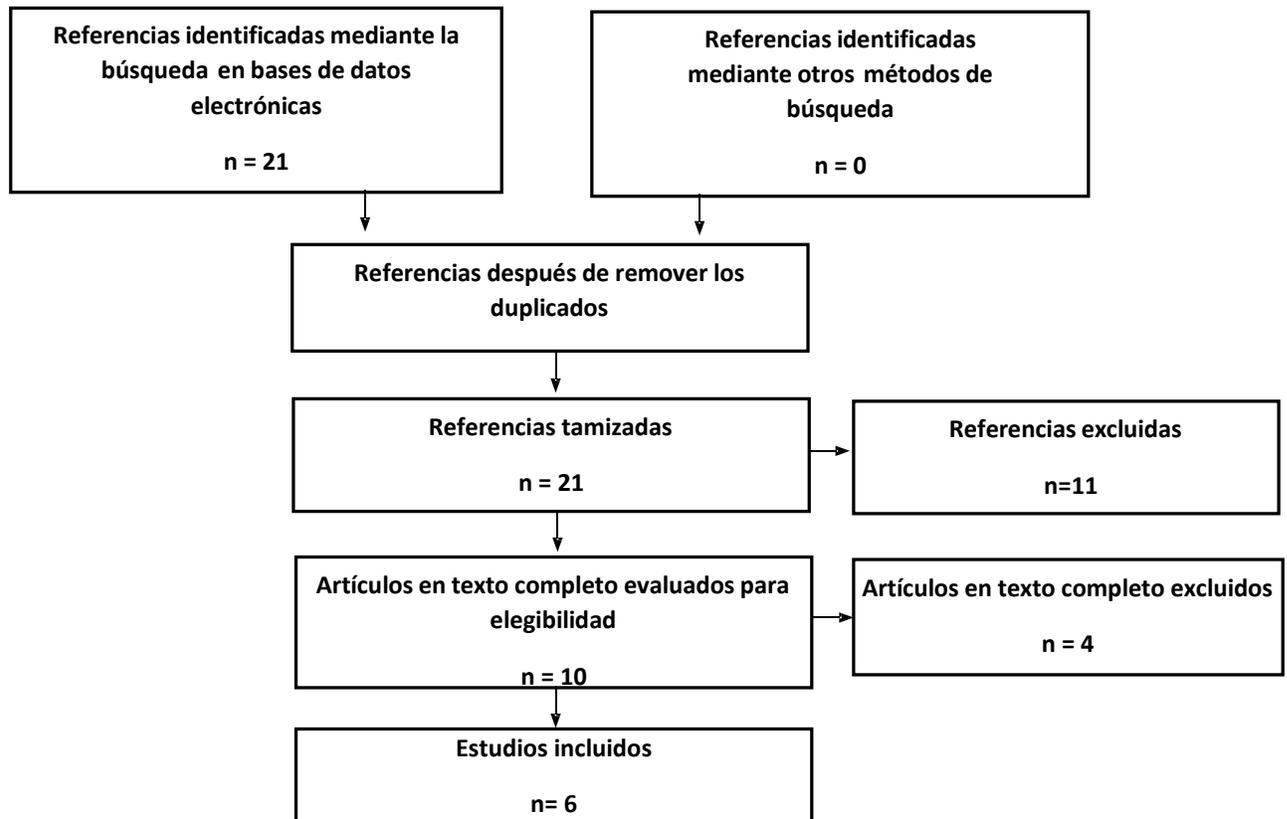
23. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Blayney DW, Dicker AP, Ganz PA, et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2016 May 31;34(24):2925–34. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2518>
24. American Society of Clinical Oncology. Value Framework Net Health Benefit Worksheet: Advanced Disease Setting [Internet]; 2020. Available from: <https://old-prod.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/practice-and-guidelines/documents/2020-NHB-advanced-disease-setting-worksheet.pdf>.
25. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Tyne C, Blayney DW, Blum D, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2015 Jul 13;33(23):2563–77. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6706>
26. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos. Circular Número 013 DE 2022. Por la cual se establece el listado de los medicamentos sujetos al régimen de control directo de precios, se fija el precio máximo de venta y el precio por unidad de regulación de Medicamentos Vitales No Disponibles. Normativa Circulares, (jul 25, 2022). .
27. Grummet J, Eggener S. Re: NCCN Prostate Cancer Guidelines Version 1.2022 - September 10, 2021. *Eur Urol*. 2022 Feb;81(2):218. doi: 10.1016/j.eururo.2021.11.025. Epub 2021 Dec 9.
28. Tombal B, Saad F, Penson D, Hussain M, Sternberg CN, Morlock R, et al. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 Apr 1;20(4):556–69. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30898-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30898-2)
29. Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Oudard S, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018 Oct 1;19(10):1404–16. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30456-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30456-X)
30. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Jun 27;378(26):2465–74. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800536>
31. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, de Giorgi U, Penson DF, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 May 29;382(23):2197–206. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2003892>

32. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Feb 8;378(15):1408–18. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715546>
33. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, De Porre P, Smith AA, Brookman-May SD, Li S, Zhang K, Rooney B, Lopez-Gitlitz A, Small EJ. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2021 Jan;79(1):150-158. doi: 10.1016/j.eururo.2020.08.011. Epub 2020 Sep 6.
34. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2019 Jul 22;37(32):2974–86. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00799>
35. Armstrong AJ, Iguchi T, Azad AA, Szmulewitz RZ, Holzbeierlein J, Villers A, et al. LBA25 Final overall survival (OS) analysis from ARCHES: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *Annals of Oncology* [Internet]. 2021 Sep 1;32:S1300–1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2101>
36. Stenzl A, Dunshee C, De Giorgi U, Alekseev B, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Flaig TW, Tombal B, Morlock R, Ivanescu C, Ramaswamy K, Saad F, Armstrong AJ. Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: An Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study. *Eur Urol*. 2020 Oct;78(4):603-614. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.019. Epub 2020 Apr 23.
37. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 May 31;381(1):13–24. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903307>
38. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2021 Apr 29;39(20):2294–303. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03488>
39. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH, et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 Nov 1;20(11):1518–30. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30620-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30620-5)
40. Neeraj A, Kelly M, Anders B, Simon C, J P de SGA, Ha CB, et al. Apalutamide plus Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Analysis of Pain and

Fatigue in the Phase 3 TITAN Study. *Journal of Urology* [Internet]. 2021 Oct 1;206(4):914–23. Available from: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001841>

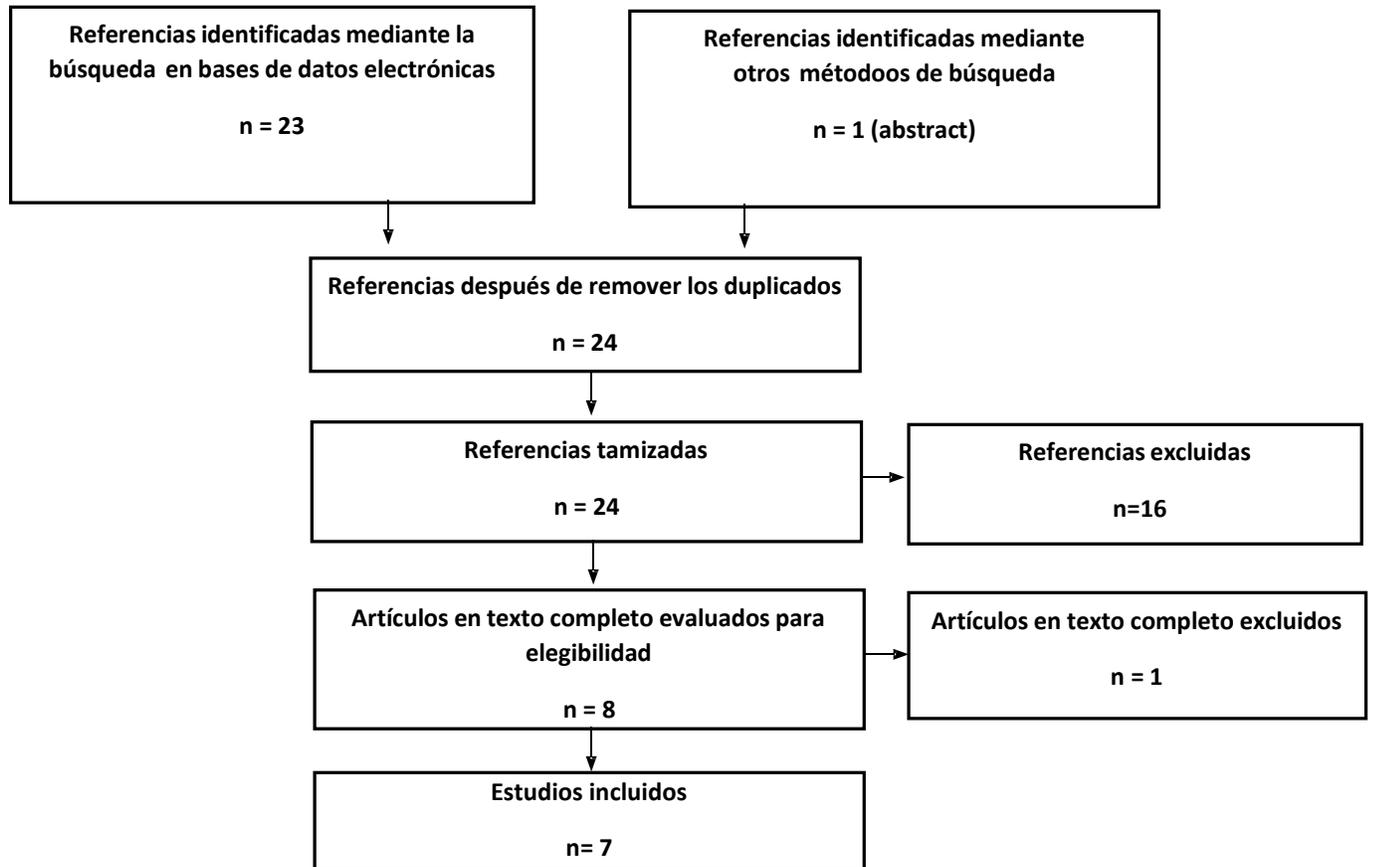
41. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2021;79(1):150–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030228382030628X>
42. Uyl-de Groot CA, Löwenberg B. Sustainability and affordability of cancer drugs: a novel pricing model. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2018;15(7):405–6. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0027-x>
43. Shah-Manek B, Galanto JS, Nguyen H, Ignoffo R. Value Frameworks for the Patient-Provider Interaction: A Comparison of the ASCO Value Framework Versus NCCN Evidence Blocks in Determining Value in Oncology. *J Manag Care Spec Pharm* [Internet]. 2017 May 23;23(6-a Suppl):S13–20. Available from: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.6-a.s13>
44. Wong SE, Everest L, Jiang DM, Saluja R, Chan KKW, Sridhar SS. Application of the ASCO Value Framework and ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale to Assess the Value of Abiraterone and Enzalutamide in Advanced Prostate Cancer. *JCO Oncol Pract* [Internet]. 2020 Jan 21;16(2):e201–10. Available from: <https://doi.org/10.1200/JOP.19.00421>
45. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Jun 2;381(2):121–31. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903835>
46. Cherny NI, de Vries EGE, Dafni U, Garrett-Mayer E, McKernin SE, Piccart M, et al. Comparative Assessment of Clinical Benefit Using the ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale Version 1.1 and the ASCO Value Framework Net Health Benefit Score. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2018 Dec 17;37(4):336–49. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00729>
47. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2022;386(12):1132–42. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119115>
48. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *The Lancet* [Internet]. 2022 Apr 30;399(10336):1695–707. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00367-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00367-1)
49. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución Número 8430 de 1993. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. *Normativa resoluciones*, (nov. 14, 2013). .

**Figura 1.** Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia en CPRCnm



**Fuente:** Elaborado por los autores

**Figura 2.** Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia en CPHSm



Fuente: Elaborado por los autores

**Tabla 1.** Costos finales por paciente estadio CPRCnm.

	Presentación	Esquema	Comprimidos/mes	Precio por mg	Precio terapia mes
<b>Enzalutamida</b>	Comprimido 40 mg	160 mg/ día	120	\$2,163.33COP (\$0.55 USD)	\$10,383,984 COP (\$2,652.24USD)
<b>Apalutamida</b>	Comprimido 60 mg	240 mg/día	120	\$1,356.64 COP (\$0.35 USD)	\$9,767,808 COP (\$2,494.86 USD)

**COP:** pesos colombianos 2022. **USD:** dólar estadounidense<sup>a</sup>

a: los cálculos de conversión de COP (pesos colombianos) a USD (dólares estadounidenses) fueron realizados con la tasa representativa del mercado promedio del primer semestre de 2022: 1 USD= \$3915,18 COP.

**Fuente:** Elaborado por los autores

**Tabla 2.** Resultados de los elementos de valor en salud para el CPRCnm.

PASOS	ESTUDIOS			
	PROSPER, estudio de enzalutamida más TPA frente a Placebo TPA		SPARTAN, estudio de apalutamida más TPA frente a Placebo más TPA	
	Descripción	Puntaje	Descripción	Puntaje
<b>Paso 1: Determine el BENEFICIO CLÍNICO del régimen</b>				
I.A. ¿Se reporta la razón de riesgo (HR) de muerte?	HR 0.73 (IC 95% 0.61 -0.89) = 1-0.73=0.27*100=27	27	HR 0.78 (IC 95% 0.64 - 0.96) = 1-0.78=0.22*100=22	22
I.B. Si no se informa la HR de muerte, ¿se informa la mediana de supervivencia global (SG)?	No requiere		No requiere	
I.C. Si no se informan los datos de SG, ¿se informa el HR para la progresión de la enfermedad?	No requiere		No requiere	
I.D. Si la HR para la progresión de la enfermedad no es informado, ¿Se informó supervivencia libre de progresión (SLP)?	No requiere		No requiere	
I.E. Si no se informa la mediana de la SLP, ¿se informa la tasa de respuesta (RR)?	No requiere		No requiere	
I.F. Calcule la puntuación de beneficio clínico		27		22
<b>Paso 2: Determine la TOXICIDAD del régimen:</b>				
¿El nuevo régimen representa una mejora en la toxicidad con respecto al estándar de atención / comparador?	Enzalutamida=49.5 Placebo=38 49.5/38=1.3026 1-1.3026= -0.3026*20= -6.05 Detalle en Anexo 3	-4.64	Apalutamida=27 Placebo=22 27/22=1.2272 1-1.2272= -0.2272*20= -4.54 Detalle en Anexo 3	-4.54
<b>Paso 3: Determine los puntos de bonificación</b>				

3.A. COLA DE LA CURVA. Identifique el punto de tiempo en la curva de supervivencia que es el doble de la mediana de SG (o SLP) del régimen de comparación. ¿Existe una mejora del 50% o más en la proporción de pacientes vivos con el régimen de prueba en este momento (suponiendo que > 20% sobreviva con el estándar)?				16				16			
3.B. BONO DE PALIACIÓN. ¿Se informa una mejoría en los síntomas relacionados con el cáncer?				No reportado		0		No reportado		0	
3.C. BONIFICACIÓN DE E-QoL. ¿Se informa una mejoría la calidad de vida según el E-QoL?				Mejoría en el subdominio de bienestar social y familiar en escala FACT-P		10		No hubo diferencias significativas en calidad de vida evaluado por EQ-5D-5L y FACT-P		0	
3.D. BONO DE INTERVALO SIN TRATAMIENTO. ¿Se informan los datos relacionados con el intervalo sin tratamiento?				No reportado		0		No reportado		0	
3E. Calcular los puntos de bonificación totales						26				16	
<b>Paso 4: Determine el BENEFICIO NETO PARA LA SALUD del régimen</b>				<b>48.36</b>				<b>33.46</b>			
<b>Paso 5: Determine el COSTO del régimen</b>											
Inserte el costo de adquisición de medicamentos y el copago del paciente en función de cuánto cuesta el régimen de tratamiento por mes				\$10,383,984 COP (\$2,652.24USD)				\$9,767,808COP (\$2,494.86 USD)			
<b>Paso 6: Resumen del marco de evaluación de valor</b>											
Beneficio clínico		Toxicidad		Puntos extra		Beneficio de salud neto		Costo por mes medicamento			
Enza	Apa	Enza	Apa	Enza	Apa	Enza	Apa	Enza		Apa	
27	22	-4.64	-454	26	16	48.36	33.46	\$10,383,984 COP (\$2,652.24 USD)		\$9,767,808 COP (\$2,494.86 USD)	

**Enza:** Enzalutamida. **APA:** Apalutamida

**Fuente:** elaborado por los autores.

**Tabla 3.** Resultados de los elementos de valor en salud para el CPHSm.

PASOS	ESTUDIOS			
	ARCHES, estudio de enzalutamida más TPA frente a Placebo más TPA		TITAN, estudio de apalutamida más TPA frente Placebo más TPA	
	Descripción	Puntaje	Descripción	Puntaje
<b>Paso 1: Determine el BENEFICIO CLÍNICO del régimen</b>				
I.A. ¿Se reporta la razón de riesgo (HR) de muerte?	HR 0.66 (IC 95% 0.53- 0.81) = 1-0.66=0.34*100=34%	34	HR 0.67 (IC 95% 0.51- 0.89) = 1-0.67=0.33*100=33%	33
I.B. Si no se informa la HR de muerte, ¿se informa la mediana de supervivencia global (SG)?	No requiere		No requiere	
I.C. Si no se informan los datos de SG, ¿se informa el HR para la progresión de la enfermedad?	No requiere		No requiere	
I.D. Si la HR para la progresión de la enfermedad no es informado, ¿Se informó supervivencia libre de progresión (SLP)?	No requiere		No requiere	
I.E. Si no se informa la mediana de la SLP, ¿se informa la tasa de respuesta (RR)?	No requiere		No requiere	
I.F. Calcule la puntuación de beneficio clínico		34		33
<b>Paso 2: Determine la TOXICIDAD del régimen:</b>				
¿El nuevo régimen representa una mejora en la toxicidad con respecto al estándar de atención / comparador?	Enzalutamida=49.5 Placebo=45 49.5/45=1.1 1-1.1= -0.11*20= -2.0 Detalle en Anexo 3	-2.0	Apalutamida=44.5 Placebo=40 27/22=1.11 1-1.1125= -0.1125*20= -2.25 Detalle en Anexo 3	-2.25
<b>Paso 3: Determine los puntos de bonificación</b>				
3.A. COLA DE LA CURVA. Identifique el punto de tiempo en la curva de supervivencia que es el doble de la mediana de SG (o SLP) del régimen de comparación. ¿Existe una mejora del 50% o más en la proporción de pacientes vivos con el régimen de prueba en este momento (suponiendo que > 20% sobreviva con el estándar)?		0		0
3.B. BONO DE PALIACIÓN. ¿Se informa una mejoría en los síntomas relacionados con el cáncer?	Retraso del primer evento musculoesquelético sintomático HR 0.52 (IC 95% 0.33-0.80)	10	Se reportan una prolongación estadísticamente significativa en la mediana de tiempo al evento para deterioro de dolor.	10
3.C. BONIFICACIÓN DE E-QoL. ¿Se informa una mejoría la calidad de vida según el E-QoL?		10	No se reportan diferencias estadísticamente significativas en los puntajes globales o de puntajes por dominios en el	0

				estudio de calidad de vida					
3.D. BONO DE INTERVALO SIN TRATAMIENTO. ¿Se informan los datos relacionados con el intervalo sin tratamiento?	No reportado	0	No reportado	0					
3E. Calcular los puntos de bonificación totales		20			10				
<b>Paso 4: Determine el BENEFICIO NETO PARA LA SALUD del régimen</b>	<b>52</b>		<b>40.75</b>						
<b>Paso 5: Determine el COSTO del régimen</b>									
Inserte el costo de adquisición de medicamentos y el copago del paciente en función de cuánto cuesta el régimen de tratamiento por mes	\$10,383,984 COP (\$2,652.24USD)		\$9,767,808COP (\$2,494.86 USD)						
<b>Paso 6: Resumen del marco de evaluación de valor</b>									
Beneficio clínico		Toxicidad		Puntos extra		Beneficio de salud neto		Costo por mes medicamento	
Enza	Apa	Enza	Apa	Enza	Apa	Enza	Apa	Enza	Apa
34	33	-2.0	-2.25	10	10	52	40.75	\$10,383,984 COP (\$2,652.24 USD)	\$9,767,808 COP (\$2,494.86 USD)

**Enza:** Enzalutamida. **APA:** Apalutamida

**Fuente:** elaborado por los autores.

### **Anexos e información complementaria**

Los anexo e información completaría se aloja en FigShare en el siguiente enlace :

[https://figshare.com/articles/dataset/Anexos\\_Aplicaci\\_n\\_del\\_marco\\_de\\_valor\\_de\\_ASCO\\_para\\_evaluar\\_el\\_valor\\_cl\\_nico\\_y\\_econ\\_mico\\_de\\_enzalutamida\\_y\\_apalutamida\\_en\\_etapas\\_tempranas\\_del\\_c\\_ncer\\_de\\_pr\\_stata\\_en\\_Colombia\\_docx/23826435](https://figshare.com/articles/dataset/Anexos_Aplicaci_n_del_marco_de_valor_de_ASCO_para_evaluar_el_valor_cl_nico_y_econ_mico_de_enzalutamida_y_apalutamida_en_etapas_tempranas_del_c_ncer_de_pr_stata_en_Colombia_docx/23826435)