



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Análisis de Impacto Presupuestal de Bicalutamida para cáncer de próstata

Grupo desarrollador

Unión temporal INC-IECAS -Instituto Nacional de Cancerología (INC) - Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud (IECAS).

Autores

Carolina Sandoval

Oscar Andrés Gamboa

Nelly Astrid Moreno

Teófilo Lozano Apache

Carlos Adolfo Gamboa

Lina Angélica Buitrago

Expertos Clínicos

Juan Guillermo Cataño (Urólogo oncólogo, Hospital Universitario San Ignacio)

Rodolfo Varela (Urólogo oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología)

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Adriana Ávila

Fuentes de Financiación

Ministerio de Salud y Protección Social

Declaración de conflictos de intereses

Se declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido del proceso, por lo que se asume que el proceso de análisis de impacto presupuestal de la tecnología fue desarrollado de forma transparente e imparcial.

Introducción

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia más frecuente en hombres a nivel mundial. De acuerdo con las estimaciones de Globocan para el año 2008 la tasa de incidencia estandarizada por edad fue de 13.6 x 100.000 hombres, con 899.102 nuevos casos diagnosticados en todo el mundo, así mismo, la tasa de mortalidad estandarizada por edad fue de 7.4 por 100.000 hombres, con 258.133 muertes registradas por esta causa (1).

En Colombia, los datos estimados para el año 2008 indican que el cáncer de próstata se ubica en primer lugar tanto en incidencia como en mortalidad entre todos los tipos de cáncer, siendo la tasa de incidencia ajustada por edad 40 por 100.000 hombres (6521 nuevos casos) y la de mortalidad 14.6 por 100.000 hombres (2482 defunciones) (1).

En la estimación por departamentos, se cuenta con información para el período 2002-2006 (2), donde se observa que San Andrés y Providencia, Atlántico y Valle del Cauca tienen las tasas de incidencia (108.8, 67.4 y 60.4, respectivamente) y mortalidad (32.9, 18.4 y 16.4, respectivamente) ajustadas por edad más altas de todo el país, lo cual puede explicarse porque son departamentos con un alto número de habitantes de raza negra, siendo este un factor de riesgo asociado al desarrollo de cáncer de próstata (3–5).

Actualmente, existen diferentes opciones para el tratamiento del cáncer de próstata, entre ellos prostatectomía radical, radioterapia, braquiterapia y terapia hormonal. La elección del esquema de tratamiento depende del estadio en el cual se encuentra la enfermedad, las características y preferencias del paciente (6), no obstante, en nuestro contexto se suman otros factores como la disponibilidad del tratamiento y los costos.

La implementación de la prueba de detección de antígeno prostático (PSA) ha permitido que con más frecuencia se diagnostique el cáncer en etapas tempranas de la enfermedad, donde están indicadas la prostatectomía radical o la radioterapia externa como alternativas de tratamiento con intención curativa (6). No obstante, existe el riesgo de progresión de la enfermedad bien sea bioquímica (aumento del PSA) o clínica, el cual es más alto en pacientes con PSA >20 ng/ml previo al tratamiento, puntaje Gleason ≥ 8 , e invasión perineural en la biopsia, y en pacientes a quienes se realizó prostatectomía, cuando hay invasión de la vesícula seminal y cuando los márgenes quirúrgicos son positivos (7).

En cáncer localmente avanzado se ha encontrado efectivo el uso de bloqueo hormonal con análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o antiandrógenos no esteroideos, como adyuvante a radioterapia (7–9), siendo el objetivo de este tratamiento reducir los niveles de los andrógenos (testosterona y dihidrotestosterona) o prevenir que alcancen las células tumorales de la próstata, puesto que está demostrado que estas hormonas estimulan el crecimiento de células tumorales (10).

El objetivo de este análisis de impacto presupuestal es estimar el esfuerzo financiero necesario para la adopción de Bicalutamida en dos indicaciones: como terapia adyuvante en pacientes con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado tratados con radioterapia, y para el tratamiento de cáncer de próstata avanzado como bloqueo androgénico completo (hormonoterapia segunda línea) en pacientes tratados con análogos de LHRH, lo anterior en un horizonte temporal de un año.

Tratamiento actual

Indicación: para el tratamiento adyuvante a radioterapia en hombres con cáncer de próstata localmente avanzado, no hay una tecnología financiada por el POS. De acuerdo con la opinión de los Doctores Juan Guillermo Cataño (Urólogo oncólogo, Hospital Universitario San Ignacio), y Rodolfo Varela (Urólogo oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología), la práctica habitual en nuestro país es el bloqueo hormonal con un análogo de la LHRH (goserelina o leuprolide).

El bloqueo hormonal con análogos de la hormona Liberadora de Hormona Luteinizante (LHRH) es una terapia alterna a la orquiectomía que busca reducir los niveles de testosterona producida por los testículos, inhibiendo la secreción de gonadotropina hipofisiaria lo que suprime la esteroidogénesis testicular, esto con el fin disminuir el tamaño del tumor, ya que se ha comprobado que la testosterona actúa directamente sobre las células tumorales de la próstata estimulando su crecimiento (10).

Los análogos de LHRH más frecuentemente utilizados en nuestro país son la goserelina y el leuprolide (aunque existen otros como la triptorelina y buserelina). En la Tabla 1., se presenta la descripción de estos medicamentos de acuerdo con el registro del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) (11).

Tabla 1. Características de los análogos de LHRH, de acuerdo al registro del INVIMA.

Nombre del medicamento	Goserelina
Nombre comercial (Registro INVIMA)	- ZOLADEX ® LA 10,8 mg (M-005449-R1) - ZOLADEX ® 3.6mg (M-000434-R1)
Principio activo	Acetato de goserelina

ATC	L02AE03
Forma farmacéutica	Implantes
Presentación comercial	Comercial: caja por una jeringa prellenada. Implante
Indicación	<ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de próstata: tratamiento de cáncer de próstata posible de manipulación hormonal. - Cáncer de mama: tratamiento del cáncer de mama en mujeres pre menopáusicas y peri menopáusicas en las cuales resulta adecuada manipulación hormonal. - Endometriosis: en el tratamiento de endometriosis alivia los síntomas, incluyendo dolor y reduce el tamaño y el número de las lesiones del endometrio. - Adelgazamiento del endometrio: pre-adelgazamiento del endometrio uterino antes de la ablación o resección del endometrio. - Fibromas uterinos: junto con un tratamiento a base de hierro para mejorar el estado hematológico de pacientes anémicas con fibromas antes de la cirugía. - Reproducción asistida: regulación descendente de la hipófisis para la preparación a la súper ovulación.
Contraindicaciones	Hipersensibilidad conocida al principio activo, a otros análogos LHRH, o a alguno de los excipientes de este producto. Embarazo o lactancia. Advertencia y precauciones: en insuficiencia renal, uropatía obstructiva o metástasis vertebral: usar con precaución en pacientes con riesgo especial de desarrollar obstrucción uretral o compresión de la médula espinal. Los pacientes deben vigilarse estrechamente durante el primer mes de tratamiento. Usar bajo supervisión de especialista.
Nombre del medicamento	Leuprolide
Nombre comercial (registro INVIMA)	<ul style="list-style-type: none"> - Liprolon Depot Inyectable 7.5 mg (2006 M-0005735). - Lupron® Depot 3, 75 mg (2012 M-012584 R-2). - Liprolon Depot Inyectable 3.75 mg (2006 M-0006101). - Eligard 7.5 mg polvo liofilizado para suspensión inyectable (2004 M-0003890). - Eligard 22.5 mg polvo liofilizado para suspensión inyectable (2005 M-0004777).

	<ul style="list-style-type: none"> - Eligard® 45 mg (2012 M-0013021). - Lupron 5 mg/ml inyectable (2007 M-009587-R2).
Principio activo	Acetato de leuporelina.
ATC	L02AE02.
Forma farmacéutica	Polvo liofilizado.
Presentación comercial	<ul style="list-style-type: none"> - Caja con un frasco x 7.5 mg de activo y ampolla con solvente por 2ml. - Caja con frasco vial x 3,75 mg polvo liofilizado, una ampolla con diluyente x 2 ml, 2 agujas y 1 jeringa estéril y toalla estéril. - Caja x 1 jeringa de vidrio prellenada de doble cámara (3,75 mg de polvo liofilizado/disolvente) +aguja. - Caja con un frasco x 3,75 mg de activo y ampolla con solvente por 2ml. - Caja con tray jeringa prellenada a (solvente y matriz) y la jeringa prellenada b, más aguja de 1/2 pulgada calibre 20. - Caja con bandeja x (jeringa a (atrigel) +em+sobre secante) + bandeja x (jeringa b (leuprolide acetato) + aguja + sobre secante). - Estuche con frasco vial multidosis de 2,8ml más 14 jeringas desechables.

<p>Indicación</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Coadyuvante en el tratamiento de cáncer de próstata avanzado sin tratamiento quirúrgico (7,5 mg; 3,75 mg). - Leiomiomatosis o endometriosis (7,5 mg; 3,75 mg). - Manejo de la pubertad precoz (7,5 mg; 3,75 mg). - Cáncer de seno en mujeres pre y peri menopaúsicas que requieren terapia hormonal (7,5 mg). - Cáncer de próstata, siempre que sea necesaria la reducción de los valores de testosterona a niveles de castración (3,75 mg). - Tratamiento complementario asociado a la administración de gonadotropinas exógenas para la inducción de ovulación en técnicas de reproducción asistida.
<p>Contraindicaciones</p>	<p>Hipersensibilidad al acetato de leuprolida, a otro análogos LHRH o alguno de los excipientes. Pacientes sometidos a orquiectomía. Mujeres y pacientes pediátricos. Precauciones y advertencias: aumento transitorio de las concentraciones séricas de testosterona, dihidrotestosterona y fosfatasa ácida durante la primera semana de tratamiento. Los pacientes pueden experimentar un empeoramiento de los síntomas existentes o la aparición de síntomas nuevos, que pueden incluir dolor óseo, neuropatía, hematuria u obstrucción uretral u obstrucción de la salida vesical.</p> <p>Se debe considerar la administración adicional de un antiandrógeno apropiado comenzando 3 días antes del tratamiento con acetato de leuprolida y continuando durante las dos o 3 primeras semanas de tratamiento. Tras la castración quirúrgica, la administración de acetato de leuprolida semestral no conlleva a un descenso adicional en las concentraciones de testosterona sérica en los pacientes varones.</p>
<p>Contraindicaciones</p>	<p>Los pacientes con metástasis vertebrales y/o cerebrales, así como los pacientes con obstrucción del tracto urinario, deberán ser monitoreados estrechamente durante las primeras semanas de tratamiento. En algunos pacientes que recibían tratamiento con un análogo LHRH se comunicaron cambios en la tolerancia a la glucosa. Se aconseja que los pacientes diabéticos sean controlados con mayor frecuencia durante el tratamiento. Aumento del riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita y accidente cerebrovascular se ha reportado en asociación con el uso de agonistas de GNRH en los hombres.</p>

El riesgo parece ser bajo sobre la base reportada, y debe ser evaluada cuidadosamente, junto con factores de riesgo cardiovascular para determinar el tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes tratados con agonistas de la GNRH deben controlar los síntomas y signos que sugieran el desarrollo de enfermedad cardiovascular y manejarlos de acuerdo a la práctica clínica actual. Efectos sobre el intervalo QT/QTC se ha observado la prolongación del intervalo QT durante la terapia de privación de andrógenos a largo plazo. Los médicos deben considerar si los beneficios de la terapia de privación de andrógenos son mayores que los riesgos potenciales en pacientes con síndrome congénito de QT prolongado, alteraciones electrolíticas, o insuficiencia cardíaca congestiva y en pacientes que toman medicamentos clase IA (por ejemplo, quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo, amiodarona, medicamentos antiarrítmicos, sotalol).

Tecnología evaluada

Descripción de la Bicalutamida: la Bicalutamida es un antiandrógeno no esteroideo utilizado en diferentes indicaciones para el tratamiento de cáncer de próstata, entre éstas, para el tratamiento adyuvante a radioterapia en hombres con cáncer de próstata localizado o localmente avanzado, y para el bloqueo hormonal completo en hombres con cáncer de próstata avanzado en combinación con análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o castración quirúrgica.

El modo de acción de este medicamento consiste en bloquear competitivamente los receptores de andrógenos (testosterona y dihidrotestosterona) que se encuentran en el núcleo de las células de próstata sin activar la expresión génica, inhibiendo así la estimulación androgénica y permitiendo la regresión del tumor.

En Colombia, se cuenta con siete presentaciones de Bicalutamida registradas en el INVIMA (11), con igual indicación y contraindicaciones, las cuales se describen en la .

Tabla 2.

Tabla 2. Características de la Bicalutamida, de acuerdo al registro INVIMA

Nombre del medicamento	Bicalutamida
Nombre comercial (Registro INVIMA)	<ul style="list-style-type: none"> - Lutamidal 150 mg comprimidos recubiertos (2012M-0000514 R1) - Casodex 150 mg (2010 M-014762-R1) - Lutamidal 50 mg (2009 M-012231-R1) - Androdex 50 mg tableta (2008M-0007885) - Bicalutamida 50 mg comprimidos recubiertos (2008M-0008507) - Bicalutamida bicalier 50 mg (2011M-0012106) - Bicalutamida 50 mg (2011M-0012078)
Principio activo	Bicalutamida
ATC	L02BB03
Forma farmacéutica	- Tabletas sin recubrir
Presentación comercial	<ul style="list-style-type: none"> - Caja por n blíster por n tabletas - Caja por n comprimidos recubiertos - Caja por 28 tabletas en blíster envase calendario por 14 tabletas
Indicación	<ul style="list-style-type: none"> - En los pacientes con cáncer de próstata local avanzado (T3-T4, N de cualquier grado, MO; T1-T2, N+MO), el tratamiento inmediato con el producto está indicado ya sea solo o como tratamiento adyuvante a una prostatectomía radical o una radioterapia. indicado para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata local avanzado, no metastásico, en quienes se considera inadecuada o inaceptable la castración quirúrgica u otra intervención médica - Tratamiento de cáncer de próstata avanzado en combinación con un tratamiento con un análogo de la LHRH o castración quirúrgica. Indicado para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata local avanzado, no metastásico, en quienes se considera inadecuada o inaceptable la castración quirúrgica u otra intervención médica - Monoterapia cáncer de próstata avanzado

Contraindicaciones

Contraindicado en mujeres y niños. No se deberá administrar a pacientes que hayan tenido una reacción de hipersensibilidad al medicamento. Administración concomitante con terfenadina, astemizol y cisaprida. No debe administrarse a cualquier paciente que haya presentado una reacción de hipersensibilidad durante el tratamiento anterior.

Insumos y métodos

Población objeto de análisis: se definen la siguiente población para la indicación referida:

En hombres con cáncer de próstata localizado de riesgo alto que van a ser sometidos a radioterapia con intención de tratamiento curativo, se recomienda el uso de bloqueo hormonal adyuvante durante al menos dos años.

Método de Consulta de la Información

Guías de Práctica Clínica: la guía da recomendaciones sobre el bloqueo hormonal en cáncer de próstata, las cuales fueron mencionadas anteriormente.

Revisión de la literatura especializada: se usó la información reportada en el capítulo de evaluaciones económicas de la GPC en cáncer de próstata (6) y la información de estadíos clínicos reportada en el anuario estadístico por el Instituto Nacional de Cancerología (17) .

Tabla 3. Bibliografía utilizada para la estimación de la población de cáncer de próstata.

Título	Fuente	Autor(es)	Información
Radioterapia conformada en pacientes con cáncer de próstata. Experiencia de tres años en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (18)	RevColombCancerol 124 2009;13(3):124-133	Ospino R , Vásquez I, Cendales R, Usuga F.	Clasificación de los pacientes de acuerdo al riesgo de recaída al diagnóstico: <ul style="list-style-type: none"> • Bajo riesgo -22,8%- • Riesgo intermedio - 27,2%- • Riesgo alto -50%-

Título	Fuente	Autor(es)	Información
Guía de Atención Integral para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata. Colombia 2013 (6)		Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología-FEDESALUD.	Parámetros distribución Weibull para el tiempo a recaída sistémica en cáncer de próstata de bajo riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • λ (escala) = 0,00043 • γ (forma) = 0,53263
Guía de Atención Integral para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata. Colombia 2013 (6)		Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología-FEDESALUD.	HR para recaída sistémica de acuerdo a la clasificación del riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • Riesgo intermedio – HR= 5,5- • Riesgo alto –HR=10,7-
Anuario Estadístico 2010 (17)	Disponible en: www.cancer.gov.co . Consultado [01-Nov-2013]	Instituto Nacional de Cancerología	Porcentaje de casos nuevos de cáncer de próstata de acuerdo al estadio clínico: <ul style="list-style-type: none"> • I 1% • II 63% • III 12% • IV 24%
Anuario Estadístico 2010 (17)	Disponible en: www.cancer.gov.co . Consultado [01-Nov-2013]	Instituto Nacional de Cancerología	Porcentaje de casos nuevos de cáncer de próstata en los que se hizo cirugía o radioterapia: <ul style="list-style-type: none"> • Cirugía 126 (74%) • Radioterapia 44 (26%)

Estimación de población en SISPRO: se consultó la base de SISPRO, filtrando por tumor maligno de la próstata (Código CIE 10 C61) encontrando 18.851 personas atendidas para el 2012. Adicionalmente se consultó la base filtrando por prostatectomía radical (código CUPS 605100-

605111) encontrando 522 registros para el 2012. Filtrando por radioterapia (código CUPS 922 1-8) en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, se identificaron 433 registros para el 2012. Los 18.851 hombres con diagnóstico de cáncer de próstata corresponden a casos incidentes y prevalentes de la enfermedad y dadas las características de la evaluación, que requieren estimar casos incidentes en estadios I-IV que son candidatos al uso del bloqueo hormonal, se decidió no usar esta fuente y en su lugar, estimar los casos incidentes a través de las muertes reportadas por cáncer de próstata para el año 2010. Con los procedimientos puede haber un sub registro para el caso de la prostatectomía radical, dado que GLOBOCAN (1) reporta que se esperarían en el país 6.521 casos nuevos de cáncer de próstata al año, de los cuales el 76% pueden ser candidatos a prostatectomía radical, según la información del INC del estadio clínico al diagnóstico. Con la radioterapia, es imposible determinar si esta fue usada con intención curativa o paliativa y dado que se requiere saber cuáles pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo recibieron radioterapia, la información reportada en SISPRO no permite este grado de detalle, por tal razón no fue usada en la estimación de los casos.

Estimación de la incidencia y prevalencia: en primer lugar se hizo una estimación global de la incidencia de cáncer de próstata para cada grupo de edad. Para la estimación se usó la información de incidencia y mortalidad reportada por GLOBOCAN 2008 y la mortalidad reportada por los registros oficiales de los certificados de defunción procesados por el DANE para el año 2010, donde los casos sin información de edad fueron reasignados proporcionalmente a los otros grupos de edad de acuerdo a la causa básica de muerte. Los pasos seguidos fueron:

1. Como el horizonte temporal fue de tres años, se realizó estimación de la mortalidad para el año 2015 que corresponde a la mitad del periodo. Se actualizó la tasa de mortalidad con base en el drift, δ (19), así:

$$M_{ij} = M_{ik} \exp((j - k)\delta) \quad (1)$$

Con:

M_{ij} : La mortalidad por cáncer de próstata estimada para el grupo de edad i en el año j .

M_{ik} : La mortalidad por cáncer de próstata para el grupo de edad i en el año k .

$$\delta = 0.0133$$

Luego la estimación de la mortalidad para el año 2015 con base en la mortalidad del año 2010 estaría dada por:

$$M_{i2015} = M_{i2010} \exp(5\delta)$$

2. Estimación de la incidencia para cada grupo de edad: Está dada por:

$$I_{ij} = \frac{I_{Gi}}{M_{Gi}} M_{ij}$$

Con:

I_{ij} : La incidencia de cáncer de próstata estimada para el grupo de edad i en el año j

M_{ij} : La mortalidad por cáncer de próstata estimada para el grupo de edad i en el año j

I_{Gi} : La incidencia de cáncer de próstata reportada (1)

M_{Gi} : La mortalidad por cáncer de próstata reportada (1)

Se estimaron los casos de cáncer próstata incidentes y a partir de éstos se estimaron los casos en estadio I a III, multiplicando el total de casos por la probabilidad de estar en estos estadios; del total de casos en estadios I a III se estimó cuales estarían en alto riesgo multiplicando por la probabilidad de estar en alto riesgo.

Decisión

Al contar con una metodología válida para la estimación de los casos incidentes a partir de la mortalidad (20), se decidió estimar los casos a partir de las muertes reportadas por el DANE para el año 2010, a pesar de contar con información reportada por GLOBOCAN 2008 (1) y el registro poblacional de cáncer de Cali (21). Debido a que los datos de GLOBOCAN se estiman a partir de la información reportada por el registro de Cali y este solo incluye información de su área de influencia y no de todo el país, el grupo consideró que los casos estimados a partir de la mortalidad dan una aproximación más cercana a la incidencia de la enfermedad en el país.

La información de SISPRO, incluye casos prevalentes e incidente en diferentes estadios de la enfermedad, lo cual no permite identificar la población en la cual estaría indicada el uso del bloque hormonal y por tal razón, no se usa esta fuente de información en la estimación de los casos.

En la tabla 4 se muestran los casos estimados en los cuales estaría indicada la intervención.

Tabla 4. Casos de cáncer de próstata incidentes estadios I-III, de alto riesgo para recaída y que recibirían radioterapia.

Edad	Tasa de incidencia por 100.000	Estadios I-III	Alto Riesgo	Radioterapia
20-39	0,12	6	3	1

Edad	Tasa de incidencia por 100.000	Estadios I-III	Alto Riesgo	Radioterapia
40-44	1,72	17	8	2
45-49	5,87	56	28	7
50-54	18,16	154	77	19
55-59	64,44	438	219	54
60-64	112,07	610	305	75
65-69	234,39	966	483	119
70-74	308,01	977	488	120
75-79	332,56	748	374	92
80 +	841,95	2209	1105	271
Total				760

Tratamientos: Los tratamientos que se comparan en este análisis de impacto presupuestal son:

Tabla 5. Tratamientos usados en la evaluación.

Hormonoterapia adyuvante		
Radioterapia sola (tecnología actual en el POS)		
Radioterapia + Bicalutamida (nueva tecnología)	Bicalutamida 150 mg	Diaria
Radioterapia + Goserelina (nueva tecnología)	10,8 mg Goserelina	Cada 3 meses
Radioterapia + Leuprolide (nueva tecnología)	30 mg Leuprolide	Cada 4 meses

Horizonte temporal

El horizonte temporal de este AIP en el caso base corresponde a un año. Adicionalmente, se reportan las estimaciones del impacto presupuestal para los años 2 y 3, bajo el supuesto de la inclusión en el POS en el año 1.

Perspectiva

Este análisis se realiza desde la perspectiva del tercer pagador, siendo el público objetivo el Ministerio de Salud y Protección Social como ente tomador de decisiones para la inclusión de nuevas tecnologías en el POS.

Costos y métodos de costeo

Se estimaron costos directos asociados a las nuevas tecnologías, las tecnologías actuales y el manejo de los eventos adversos secundarios al uso de éstas. Para la estimación de los costos se usaron las siguientes fuentes:

- Manuales ISS 2001+30% y SOAT.
- SISMED 2012 para medicamentos.
- Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

A continuación se explica en detalle el procedimiento de cálculo de los costos.

Identificación: se estimaron los costos de Bicalutamida asociados al uso de: monoterapia adyuvante en estadio local o localmente avanzado en pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia. En la identificación de los eventos generadores de costos se revisó la Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata (6), revisiones sistemáticas y ensayos clínicos (9, 11, 15) y la consulta directa a dos urólogos oncólogos con experiencia en el tratamiento de estos pacientes: Dr. Juan Guillermo Cataño (Hospital Universitario San Ignacio) y Dr. Rodolfo Varela (Instituto Nacional de Cancerología).

Cantidad y frecuencia de uso: para la estimación de la cantidad y la frecuencia de uso de cada recurso identificado, se utilizó como fuente de información la Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata y la opinión de expertos en los casos donde no se contaba con información en la GPC. Para los casos tempranos se estimó el ciclo completo de tratamiento.

Valoración monetaria: la valoración monetaria se realizó usando los manuales ISS 2001 + 30% y SOAT para los procedimientos. La información reportada por el SISMED 2012 y las Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013 para los medicamentos. En caso de no encontrarse información para algún procedimiento o medicamento en las fuentes anteriormente mencionadas, se usó la información del Instituto Nacional de Cancerología.

Los costos de los eventos adversos reportados en las GPC utilizadas fueron actualizados a 2012 usando el Índice de Precios al Consumidor (IPC), informado por el DANE.

A continuación se presenta el procesamiento realizado en cada una de las fuentes de información para la obtención de los datos de costo usados en el análisis.

Manuales ISS 2001 y SOAT: los procedimientos identificados fueron expresados en unidades de valor relativo (UVR) para el manual ISS 2001; y en número de salarios mínimos legales diarios para el manual SOAT. El valor de la UVR usado fue el determinado en el manual ISS 2001, teniendo en cuenta las variaciones de éste de acuerdo a las características de los procedimientos. Para el caso del manual SOAT, fue usado el valor del salario mínimo legal vigente para Colombia en el 2013 (\$19.650).

Se realizó una homologación de los procedimientos identificados, entre los manuales ISS 2001 y SOAT.

Base SISMED: la metodología realizada para la estimación de los costos de los medicamentos a través de la base SISMED inicia verificando los medicamentos que se encuentran con toques de precio informado en las Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

Los medicamentos fueron codificados usando la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC). Dado que un mismo principio activo puede tener varias presentaciones y ser producido por diferentes compañías farmacéuticas, se estimó un costo ponderado por dosis del medicamento usando como ponderador las unidades reportadas. Se estimó el costo por miligramo del medicamento

Para la estimación del costo ponderado por dosis, se calculó la siguiente fórmula:

$$C = \sum_{i=1}^n c_i \frac{n_i}{N}$$

Donde

C= costo por dosis ponderado

n = número de presentaciones del medicamento (la presentación quedo definida por los miligramos por tableta, vial, etc y la marca, por lo tanto, una misma marca podía tener más de una presentación)

c_i = es el costo por dosis de la i -ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

n_i = número de unidades reportadas para i -ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

N= total de unidades reportadas para el medicamento

Para los medicamentos con precio tope por miligramo, se usó la información reportada en las Circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013.

Resultados: en la Tabla 66 se presentan los resultados de la estimación de los costos asociados al uso de Bicalutamida.

Tabla 6. Costos de medicamentos y procedimientos asociados al uso de Bicalutamida como terapia adyuvante a radioterapia en cáncer de próstata local y localmente avanzado.

Descripción	Cantidad	Precio mínimo	Precio medio	Precio máximo
Consulta primera vez medicina especializada (305)	4	12.510,00	16.263,00	33.700,00
Antígeno específico de próstata [PSA]	4	42.605,00	55.387,00	101.000,00
Testosterona total	1	32.010,00	41.613,00	51.300,00
Gammagrafía ósea (corporal total o segmentaria)	1	115.125,00	149.663,00	250.800,00
Bicalutamida* 150 mg	365	9.663,00	15.129,00	33.238,509
*Costo por miligramo usado en el análisis: \$64,42; \$100,86 y \$221,59 para el mínimo, base y máximo.				

Modelo hormonoterapia adyuvante a radioterapia en cáncer de próstata localmente avanzado

Datos del modelo: las estimaciones de población se describieron en el apartado de población. A continuación se presentan los eventos adversos asociados al uso de Bicalutamida como terapia adyuvante a radioterapia en cáncer de próstata localmente avanzado:

Tabla 7. Eventos adversos asociados al uso de Bicalutamida adyuvante a radioterapia

Escenarios: el escenario de participación en el mercado para el próximo año se definió de acuerdo con la información de las unidades de los medicamentos en evaluación reportadas en el SISMED.

Variables	Riesgo evento tecnología nueva	Riesgo evento tecnología actual	Fuente
Ginecomastia	66.6%	0	Iversen P, McLeod DG, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: Final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. BJU International 2010; 105(8):1074-81.

Para los siguientes dos años se definieron de acuerdo a la opinión de expertos.

Resultados

En la tabla 8 se muestran los resultados del impacto al presupuesto para el escenario base con un rango de adopción de la tecnología del 10,5% al 50% para cada escenario respectivamente. Los resultados de este análisis muestran que para la financiación de la tecnología evaluada en este documento, el gobierno nacional incurriría en un gasto estimado de 397 mil a 1.894 mil millones de acuerdo con los supuestos de cada escenario.

Tabla 8. Resultados impacto al presupuesto para diferentes escenarios de participación.

Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 1	Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 1
Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 10,5%	Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 50%
\$ 397.857.190,62	\$ 1.894.558.050,57

Referencias

1. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2010. p. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Pardo C, Cendales R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá D.C; 2010.
3. Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. Urology [Internet]. 2003 Dec [cited 2013 Nov 13]; 62(6):3-12.
4. Patel A, Klein E. Risk factors for prostate cancer. Nat ClinPract Urol. 2009; 6(2):87-95.
5. Platz E, Giovannucci E. Cancer epidemiology and prevention. In: Schottenfeld F, editor. Prostate cancer. 3rd ed. Oxford: Oxford University; 2006. p. 1128-50.
6. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, FEDESALUD, Instituto Nacional de Cancerología. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata. Colombia; 2013.
7. Shelley MD, Kumar S, Coles B, Wilt T, Staffurth J, Mason MD. Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Cancer treatment reviews [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 Nov [cited 2013 Nov 13]; 35(7):540-6.
8. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, Milella M, Ruggeri EM, Sperduti I, et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer? : Meta-analysis of randomized trials. Cancer [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2013 Nov 13]; 115(15):3446-56.
9. Iversen P, McLeod DG, See W a, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. BJU international [Internet]. 2010 Apr [cited 2013 Nov 16]; 105(8):1074-81.
10. Huggins C, Hodges C V. Studies on Prostatic Cancer. I. The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate Studies on Prostatic Cancer I. The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Carcino. 1941; 293-7.
11. INVIMA. Available from: http://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=792&Itemid=252
12. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined

- androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2002 Jul 15 [cited 2013 Nov 13]; 95(2):361-76.
13. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Tj W. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1999, Issue 2. Art. No.: CD001526. DOI: 10.1002/14651858.CD001526. 2011; (5).
 14. Trialists PC, Group C. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer? An overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355:1491-8.
 15. Caubett JF, Tosteson T, Dong EW, Nailon E, Whiting G, Ernstoff M, et al. Randomized Controlled Trials Using Antiandrogens. *Urology* 1997; 49: 71,789. 4295(96).
 16. Schellhammer P, Sharifi R, Block N, Soloway M, Venner P, Patterson a L, et al. A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate cancer. Casodex Combination Study Group. *Urology* [Internet]. 1995 May; 45(5):745-52.
 17. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2010 [Internet]. [Cited 2013 Nov 1]. Available from: www.cancer.gov.co.
 18. Ospino R, Vásquez I, Cendales R, Usuga F. Radioterapia conformada en pacientes con cáncer de próstata. Experiencia de tres años en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2009; 13(3):124-33.
 19. Buitrago Reyes LA, Gamboa Garay OA, Pinzón Flórez CE. Efectos de edad periodo y cohorte para la mortalidad por cáncer de mama, próstata, pulmón, cuello uterino y gástrico. Colombia, 1980 a 2009. Bogotá D.C; 2013.
 20. Piñeros M, Ferlay J, Murillo R. Cancer incidence estimates at the national and district levels in Colombia. *Salud pública de México* [Internet]. 2006; 48(6):455-65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17326341>
 21. Universidad del Valle. Registro Poblacional de Cáncer de Cali [Internet]. [Cited 2013 Nov 1]. Available from: <http://rpcc.univalle.edu.co/es/index.php>.