

Uso de recursos y costes relacionados con el manejo de los acontecimientos adversos asociados al uso de terapias dirigidas en el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico en España

V Martín-Escudero¹, X García-Muro², JM Trigo³, J Puente⁴, V Calderero⁵, AJ Castro¹, M Yébenes⁶, MA Casado⁶

¹Roche Farma S.A., Madrid; ²Institut Català d'Oncologia, Barcelona; ³Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga; ⁴Hospital Clínico San Carlos, Madrid; ⁵Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; ⁶Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia, Madrid

Introducción

- Los datos sobre el impacto económico del carcinoma de células renales metastásico (CCRM) son escasos (1-4).
- Existen factores de gran relevancia en el consumo de recursos y el coste del cáncer, como el manejo de los acontecimientos adversos (AAs) asociados al uso de agentes antineoplásicos (5-7).
- Para el tratamiento en primera línea de pacientes con CCRM se han desarrollado Terapias Dirigidas (8,9). La combinación de bevacizumab (BEV) + interferón alfa-2a (IFN) y sunitinib (SUN) han demostrado prolongar el tiempo de supervivencia libre de progresión frente a interferón alfa en monoterapia en pacientes con CCRM. Sin embargo, el tipo y frecuencia de los AAs asociados a estas Terapias Dirigidas es diferente (10,11).

Objetivo

- Estimar el uso de recursos y costes relacionados con el manejo de la toxicidad (grados 3 y 4) asociada al uso de Terapias Dirigidas en pacientes con CCRM en la práctica clínica habitual en España.

Metodología

Diseño del análisis y descripción de los AAs

- Estimación de recursos y análisis de costes para estimar el manejo de los AAs grado 3 y 4 de las Terapias Dirigidas (BEV+IFN y SUN) en el tratamiento del CCRM, desde la perspectiva hospitalaria.
- Se han considerado los 40 AAs que presentaban una frecuencia mayor o igual al 2% para BEV+IFN (10) y mayor o igual al 10% para SUN (11), además de los de menor prevalencia, pero que tenían relevancia clínica, según un Panel de Expertos. Para cada uno de estos AAs se estimó el uso de recursos y costes tanto para grado 3 como para grado 4 con el fin de homogeneizar la metodología.
- Los AAs se han agrupado en diferentes categorías diagnósticas:
 - Anomalías metabólicas y de laboratorio: hipofosfatemia, incremento ácido úrico, incremento alanina aminotransferasa, incremento amilasa, incremento aspartato aminotransferasa, incremento bilirrubina total, incre-

mento creatinina, incremento fosfatasa alcalina, incremento lipasa y proteinuria.

- Toxicidad hematológica: anemia, leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia.
- Anomalías gastrointestinales: anorexia, diarrea, estomatitis, mocositis, náuseas, perforación gastrointestinal, vómitos.
- Síntomas generales: astenia, escalofríos, fatiga y pirexia.
- Anomalías dermatológicas: eritrodisestesia palmo-planatar; piel seca o rash.
- Anomalías cardíacas y circulatorias: disminución fracción eyeción, hipertensión, tromboembolismo arterial y venoso.
- Hemorragia / sangrado: epistaxis y sangrado.
- Dolor: dolor en miembros y mialgia.
- Síndrome pseudo-gripe.
- Otros acontecimientos adversos: cefalea y depresión.

Resultados

Tabla 1. Estimación del coste (€ 2009) y % de recursos empleados en el manejo de los AAs grados 3 y 4

	Total, €	Visitas, %	Procedimientos, %	Ingresos, %	Cirugías, %	Medicamentos, %
Anomalías metabólicas y de laboratorio						
Hipofosfatemia	G3: 868.08 G4: 6.094,80	G3: 26,7 G4: 11,1	G3: 11,1 G4: 3,7	G3: 62,1 G4: 84,9	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,1 G4: 0,3
Incremento ácido úrico	G3: 263,00* G4: 758,27	G3: 76,7 G4: 41,8	G3: 19,2 G4: 10,4	G3: 0,0 G4: 39,8	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 4,1 G4: 8,0
Incremento alanina aminotransferasa	G3: 559,91 G4: 1.799,09	G3: 38,4 G4: 19,4	G3: 42,4 G4: 20,7	G3: 19,2 G4: 59,9	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,0 G4: 0,0
Incremento amilasa	G3: 645,84 G4: 2.170,57	G3: 28,4 G4: 13,3	G3: 24,8 G4: 11,9	G3: 46,7 G4: 74,5	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,2 G4: 0,3
Incremento aspartato aminotransferasa	G3: 559,91 G4: 1.799,09*	G3: 38,4 G4: 19,4	G3: 42,4 G4: 20,7	G3: 19,2 G4: 59,9	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,0 G4: 0,0
Incremento bilirrubina total	G3: 974,54 G4: 3.682,03*	G3: 23,6 G4: 10,2	G3: 20,9 G4: 6,9	G3: 55,3 G4: 81,9	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,2 G4: 0,9
Incremento creatinina	G3: 1.198,72 G4: 4.862,12*	G3: 19,2 G4: 5,9	G3: 17,5 G4: 5,0	G3: 62,9 G4: 88,7	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,4 G4: 0,5
Incremento fosfatasa alcalina	G3: 402,64 G4: 502,87*	G3: 44,5 G4: 36,8	G3: 55,5 G4: 63,2	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,0 G4: 0,0
Incremento lipasa	G3: 645,66 G4: 2.170,57	G3: 28,4 G4: 13,3	G3: 24,8 G4: 11,9	G3: 46,7 G4: 74,5	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,1 G4: 0,3
Proteinuria	G3: 821,97 G4: 4.560,54*	G3: 39,5 G4: 13,8	G3: 8,5 G4: 3,7	G3: 5,2 G4: 66,2	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 46,8 G4: 16,4
Toxicidad hematológica						
Anemia	G3: 992,22 G4: 2.490,36	G3: 10,5 G4: 11,9	G3: 23,7 G4: 20,4	G3: 54,3 G4: 60,6	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 11,5 G4: 7,1
Leucopenia	G3: 220,41 G4: 540,64*	G3: 41,9 G4: 45,4	G3: 8,4 G4: 11,6	G3: 48,9 G4: 39,9	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,8 G4: 3,2
Linfopenia	G3: 25,89 G4: 63,57*	G3: 92,5 G4: 77,2	G3: 7,4 G4: 22,6	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,1 G4: 0,2
Neutropenia	G3: 195,88 G4: 1.060,97	G3: 67,8 G4: 19,0	G3: 9,7 G4: 6,5	G3: 0,0 G4: 42,7	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 22,5 G4: 31,8
Trombocitopenia	G3: 510,25 G4: 2.484,86*	G3: 42,5 G4: 11,7	G3: 15,2 G4: 27,6	G3: 60,7 G4: 60,7	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,0 G4: 0,0
Anomalías gastrointestinales						
Anorexia	G3: 1.375,31 G4: 5.644,99*	G3: 14,1 G4: 6,8	G3: 4,6 G4: 1,7	G3: 31,3 G4: 76,4	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 50,0 G4: 15,2
Diarrea	G3: 924,11 G4: 3.401,74*	G3: 18,2 G4: 3,5	G3: 6,1 G4: 5,6	G3: 74,6 G4: 88,7	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 1,1 G4: 2,2
Estomatitis	G3: 2.332,14 G4: 5.325,70*	G3: 11,6 G4: 4,9	G3: 3,3 G4: 4,4	G3: 77,6 G4: 80,9	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 7,5 G4: 9,7
Mucositis	G3: 2.332,14 G4: 5.325,70*	G3: 11,6 G4: 4,9	G3: 3,3 G4: 4,4	G3: 77,6 G4: 80,9	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 7,5 G4: 9,7
Náuseas	G3: 677,95 G4: 3.801,48*	G3: 19,0 G4: 8,5	G3: 4,1 G4: 3,5	G3: 76,3 G4: 79,4	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,6 G4: 8,6
Perforación gastrointestinal	G3: 11.008,06* G4: 18.044,87	G3: 2,6 G4: 1,6	G3: 7,6 G4: 5,1	G3: 72,5 G4: 80,8	G3: 3,9 G4: 2,6	G3: 13,4 G4: 9,9
Vómitos	G3: 681,51 G4: 3.412,84*	G3: 16,2 G4: 3,9	G3: 4,1 G4: 3,4	G3: 75,9 G4: 88,4	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 3,8 G4: 4,4
Síntomas constitucionales						
Astenia	G3: 106,78 G4: 615,62*	G3: 75,8 G4: 23,7	G3: 24,1 G4: 5,3	G3: 0,0 G4: 70,0	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,1 G4: 0,9
Escalofríos	G3: 626,69 G4: 626,69*	G3: 18,0 G4: 18,0	G3: 11,6 G4: 11,6	G3: 68,8 G4: 68,8	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 1,6 G4: 1,6
Fatiga	G3: 106,78 G4: 615,62*	G3: 75,8 G4: 23,7	G3: 24,1 G4: 5,3	G3: 0,0 G4: 70,0	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,1 G4: 0,9
Pirexia	G3: 278,69 G4: 3.672,73*	G3: 34,6 G4: 3,3	G3: 18,1 G4: 6,6	G3: 46,4 G4: 82,2	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,9 G4: 0,8
Anomalías dermatológicas						
Eritrodisestesia palmo-planatar	G3: 237,62 G4: 237,62*	G3: 96,8 G4: 96,8	G3: 2,3 G4: 2,3	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,8 G4: 0,8
Piel seca	G3: 26,20 G4: 86,96*	G3: 99,4 G4: 99,8	G3: 0,6 G4: 0,2	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,0 G4: 0,0
Rash	G3: 341,41 G4: 3.066,63	G3: 79,2 G4: 8,1	G3: 0,0 G4: 0,7	G3: 12,6 G4: 88,6	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 8,2 G4: 2,6
Anomalías cardíacas y circulatorias						
Disminución fracción eyeción	G3: 2.571,22 G4: 7.633,32*	G3: 6,9 G4: 2,7	G3: 7,9 G4: 5,8	G3: 83,8 G4: 90,4	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 1,3 G4: 1,1
Hipertensión	G3: 185,28 G4: 1.760,89*	G3: 68,3 G4: 6,4	G3: 7,6 G4: 6,0	G3: 4,7 G4: 85,8	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 19,5 G4: 1,8
Tromboembolismo arterial	G3: 793,56 G4: 3.754,64*	G3: 15,2 G4: 3,2	G3: 20,4 G4: 9,6	G3: 32,6 G4: 80,4	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 31,8 G4: 6,8
Tromboembolismo venoso	G3: 793,56 G4: 3.754,64	G3: 15,2 G4: 3,2	G3: 20,4 G4: 9,6	G3: 32,6 G4: 80,4	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 31,8 G4: 6,8
Hemorragia / sangrado						
Epistaxis	G3: 3.589,71 G4: 2.811,78*	G3: 4,8 G4: 3,3	G3: 5,9 G4: 7,7	G3: 88,6 G4: 88,3	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,7 G4: 0,7
Sangrado	G3: 3.876,95 G4: 5.688,67*	G3: 3,2 G4: 2,4	G3: 13,0 G4: 13,1	G3: 82,0 G4: 81,5	G3: 1,2 G4: 2,4	G3: 0,6 G4: 0,6
Dolor	G3: 356,50 G4: 2.499,09*	G3: 56,0 G4: 9,5	G3: 4,5,4 G4: 5,4	G3: 60,4 G4: 60,4	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 36,1 G4: 24,7
Mialgia	G3: 356,59 G4: 2.499,09*	G3: 56,0 G4: 9,5	G3: 7,9 G4: 5,4	G3: 0,0 G4: 60,4	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 36,1 G4: 24,7
Síndrome pseudo-gripe						
Síndrome pseudo-gripe	G3: 141,54 G4: 739,40*	G3: 79,3 G4: 17,6	G3: 18,9 G4: 7,2	G3: 0,0 G4: 72,9	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 1,8 G4: 2,3
Otros AAs	G3: 436,71 G4: 2.811,78*	G3: 54,5 G4: 12,5	G3: 30,1 G4: 6,6	G3: 14,8 G4: 80,5	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 0,7 G4: 0,4
Cefalea	G3: 177,08 G4: 758,83*	G3: 84,4 G4: 38,2	G3: 12,5 G4: 4,9	G3: 0,0 G4: 56,8	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 3,0 G4: 2,0
Depresión	G3: 177,08 G4: 758,83*	G3: 84,4 G4: 38,2	G3: 12,5 G4: 4,9	G3: 0,0 G4: 56,8	G3: 0,0 G4: 0,0	G3: 3,0 G4: 2,0

* AAs no asociados a ninguno de los tratamientos (10,11)

Considerando el acontecimiento adverso grado 3 de los principales estudios (10,11) con mayor coste en cada una de las categorías diagnósticas (Tabla 1):

- Los ingresos hospitalarios representaron el principal capítulo de gastos en el abordaje del incremento de creatinina (62,9%), anemia (54,3%), inflamación de la mucosa (77,6%), escalofríos (68,8%), disminución de la fracción de eyeción (83,8%) y sangrado (82,0%).
- Las visitas produjeron el mayor porcentaje de costes en el manejo de rash (79,2%), dolor de miembros (56,0%), síndrome pseudogripal (79,3%) y cefalea (54,5%).

En el manejo de los acontecimientos adversos de grado 4 de los principales estudios (10,11) con mayor coste en cada una de las categorías diagnósticas (Tabla 1):

- Los ingresos hospitalarios representaron el principal coste en el manejo de la hipofosfatemia (84,9%), anemia (60,6%), perforación gastrointestinal (80,8%), rash (88,6%) y tromboembolismo venoso (80,4%).
- Los ingresos hospitalarios suponen el recurso con mayor impacto en el coste global

When aparecen acontecimientos adversos relacionados con la utilización de las Terapias Dirigidas en pacientes con carcinoma de células renales metastásico, se produce un impacto económico que puede representar un porcentaje importante del coste total del tratamiento

El coste del manejo de las toxicidades relacionadas con el tratamiento con Terapias Dirigidas para el carcinoma de células renales metastásico debería tenerse en cuenta como un factor clave en el diseño de estrategias de tratamiento antineoplásico eficientes

Referencias

- Maroto P, et al. Burden of illness of renal cell carcinoma in Spain. Value in Health 2009;6:9-A286
- Lang K, et al. The burden of illness associated with renal cell carcinoma in the United States. Urol Oncology 2007; 25:368-75
- Gupta R, et al. Epidemiology and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). A literature review. Cancer Treat Rev 2008;34:193-