



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



## ARTÍCULO ORIGINAL

# Estudio de costo-beneficio del tratamiento profiláctico de la neutropenia febril con pegfilgrastim versus filgrastim en pacientes pediátricos con tumores sólidos

Norma Araceli López-Facundo<sup>1,\*</sup>, Ma. Guadalupe Valois-Escamilla<sup>2</sup>, Isidoro Tejocote-Romero<sup>1</sup>, Cecilia Rodríguez-Castillejos<sup>3</sup> y Yanet Jaimes-García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología Pediátrica; <sup>2</sup>Servicio de Pediatría y Servicio de Hematología Pediátrica; <sup>3</sup>Hospital Materno-Infantil, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM), Toluca, Estado de México, México

Recibido el 5 de diciembre de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017  
Disponible en Internet el 14 de julio de 2017

### PALABRAS CLAVE

Costo-beneficio;  
Pegfilgrastim;  
Neutropenia febril

**Resumen Antecedentes:** La neutropenia febril (NF) es una de las principales complicaciones de los pacientes oncológicos, que incrementa exponencialmente los costos del tratamiento. El pegfilgrastim es la forma pegilada del filgrastim y podría disminuir la severidad y duración de la NF, así como los costos. **Objetivo:** Analizar el costo-beneficio del tratamiento profiláctico de la NF con pegfilgrastim versus filgrastim en pacientes pediátricos con tumores sólidos. **Métodos:** Se realizó un estudio de costo-beneficio en el cual se analizaron los expedientes clínicos completos de pacientes pediátricos con tumores sólidos y NF que recibieron tratamiento profiláctico con pegfilgrastim versus filgrastim. Se consideraron las variables clínico-demográficas, los eventos de NF y los días de estancia hospitalaria, así como las complicaciones y el costo global relacionados, con búsqueda de diferencias mediante *t* de Student y  $\chi^2$ . **Resultados:** Se incluyeron 26 pacientes con un total de 106 cursos de quimioterapia. A 14 (53.8%) pacientes se les administró filgrastim y 12 (46.1%) recibieron pegfilgrastim. El 57.6% eran del género masculino. El promedio de días de estancia hospitalaria y el costo fueron significativamente mayores en el grupo de filgrastim que en el de pegfilgrastim (*p* 0.001). **Conclusión:** El uso del pegfilgrastim disminuyó el número de eventos de neutropenia febril, los días de estancia hospitalaria y los costos hasta en un 30%. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [oncouaem2009@hotmail.com](mailto:oncouaem2009@hotmail.com) (N.A. López-Facundo)

doi:10.24875/j.gamo.17000026

1665-9201 / © 2017 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUCCIÓN

Los costos asociados a hospitalizaciones por NF se agregan de manera significativa a los costos médicos directos del tratamiento del cáncer y suponen una pesada carga financiera en la atención global de estos pacientes<sup>1-4</sup>. Los individuos que presentan NF pueden ser tratados en forma hospitalaria o ambulatoria de acuerdo al riesgo de complicaciones<sup>5</sup>. Se han realizado múltiples modelos de costo-utilidad con el objetivo de comparar los efectos económicos de diferentes alternativas terapéuticas. Se han reportado estudios aleatorizados con sargramostim, filgrastim y pegfilgrastim, que han mostrado significativamente menos eventos de NF, menos días de estancia hospitalaria relacionados con ésta y, por consiguiente, menores costos relacionados con estos eventos<sup>6</sup>. En otros estudios de farmacoeconomía realizados en EE.UU. se ha observado una disminución de los costos con el uso de profilaxis primaria en los pacientes que reciben quimioterapia. Entre los fármacos estimuladores de colonias de granulocitos, el pegfilgrastim parece ser superior al filgrastim en términos de minimización de costos, y la profilaxis primaria parece ser menos costosa que la secundaria. Se ha observado una disminución del riesgo de mortalidad por infecciones, así como el beneficio al lograr mantener la intensidad de la dosis de quimioterapia con el apoyo de estimuladores de colonias de granulocitos<sup>7-10</sup>. Un modelo de costo-utilidad basado en la práctica clínica habitual para el tratamiento de la NF con hospitalización inmediata o terapia ambulatoria realizado en EE.UU. ha aportado evidencia sólida que indica que el pegfilgrastim no sólo es rentable, sino que también genera ahorro en los costos en las áreas clínicas, reduciendo la media de los costos-día de hospitalización estimados en pacientes que sobrevivieron al evento de NF con respecto a aquéllos que fallecieron. En condiciones basales el pegfilgrastim resulta superior al filgrastim y a otros estimuladores de colonias de granulocitos, con unos costos y efectividad previstos de 4,203 USD y 12,361 días de vida ajustados por calidad (*Quality Adjusted Life Days* [QALD]) en el caso de ningún factor, de 3,058 USD y 12.967 QALD con pegfilgrastim y de 5,655 USD y 12,698 QALD con el uso de filgrastim, lo que indica que la administración profiláctica de pegfilgrastim produce beneficios tanto clínicos como económicos<sup>3-12</sup>. En el Reino Unido, Alemania y Japón se han realizado estudios con estimuladores de colonias de granulocitos en cáncer de mama y se ha estimado que el riesgo absoluto de NF asociada con pegfilgrastim es un 5.5% menor que con 11 días de filgrastim (7 vs. 12.5%) y un 10.5% menor que con 6 días de filgrastim (7 vs. 17.5%). Se mostró una costo-eficacia incremental muy elevada por año de vida ganado, encontrando un ahorro de hasta 2,229 euros, con una ganancia de 0.039 años de vida ajustados por calidad con el uso de profilaxis primaria con pegfilgrastim<sup>13-16</sup>. En países europeos se han realizado estudios de costo-eficacia de estimuladores de colonias de granulocitos como filgrastim biocomparable y pegfilgrastim<sup>17</sup>. La profilaxis o tratamiento de la NF con el biocomparable ha sido rentable en todos los escenarios posibles de tratamiento en relación con filgrastim y pegfilgrastim<sup>18-30</sup>. Se han realizado pocos estudios clínicos pediátricos para validar la seguridad y efectividad del pegfilgrastim en niños. Sin embargo, los ya reportados indican buena tolerancia y seguridad, con pocos efectos secundarios<sup>31,32</sup>. El objetivo del presente estudio fue evaluar la relación entre el

costo y el beneficio del uso profiláctico de NF con pegfilgrastim versus filgrastim en pacientes pediátricos con tumores sólidos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en un estudio de costo-beneficio los expedientes clínicos de pacientes pediátricos con tumor sólido maligno que recibieron quimioterapia mieloablativa por un mínimo de cuatro cursos en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Materno-Infantil del Instituto de Seguridad del Estado de México y Municipios; recibieron pegfilgrastim (Neulastim®) 100 µg/kg/día en dosis única al sexto día. Se compararon con una cohorte histórica de pacientes que recibieron filgrastim (Inmunef® o Neupogen®) 5 µg/kg/día del día 6 al 15 durante el periodo de diciembre de 2010 a julio de 2013. Se excluyeron los cursos en los cuales los pacientes habían recibido radioterapia simultánea a quimioterapia o un mes antes de quimioterapia. Se estudiaron las siguientes variables clínico-demográficas: edad, género, tipo de tumor, esquema de quimioterapia administrado, número de eventos de NF que ameritaron hospitalización (considerando como neutropenia un total de neutrófilos absolutos menor de 1,500 y fiebre, la temperatura mayor de 38.3 °C en dos ocasiones o un pico febril mayor de 39 °C, según la Organización Mundial de la Salud [OMS]), biometría hemática al ingreso hospitalario, tipo de infección, presencia de complicaciones relacionadas con la NF, número de días de estancia hospitalaria y costo global relacionado con estos eventos. Se consideraron el costo por día-cama, medicamentos incluyendo las dosis extras de filgrastim y estudios de laboratorio y gabinete, entre otros. Los costos fueron proporcionados y cotejados por el Departamento de Contabilidad del hospital basándose en lo publicado en la Gaceta de Gobierno. Los datos se analizaron mediante el *software* SPSS, versión número 17. Se realizó estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central y de dispersión, así como t de Student y  $\chi^2$  para la búsqueda de diferencias en ambos grupos. Se realizó además un análisis bivariado para determinar el riesgo de hospitalización.

## Implicaciones éticas

El presente proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del hospital.

## RESULTADOS

Se analizaron exhaustivamente los expedientes de 26 pacientes con un total de 106 cursos de quimioterapia. El 57.6% de los pacientes correspondieron al sexo masculino y el 42.3%, al femenino, con una edad promedio al primer curso de quimioterapia de  $91.4 \pm 66.1$  meses (9-192 meses). En la tabla 1 se describen los principales tumores que se incluyeron en el estudio. De los 106 cursos de quimioterapia, se administró profilaxis con pegfilgrastim a 52 ocasiones, lo que correspondió a 12 (46.1%) pacientes.

Las principales quimioterapias utilizadas en estos pacientes se describen en la [tabla 1](#). Se usaron las siguientes dosis:

**Tabla 1.** Características de los pacientes pediátricos con tumores sólidos que recibieron profilaxis de la NF con filgrastim versus pegfilgrastim

	Filgrastim (n = 14)	Pegfilgrastim (n = 12)
Edad en meses	Media: 97 (12-204)	Media: 112 (12-192 )
Género:		
– Masculino	8	7
– Femenino	6	5
Diagnóstico:		
– Rabdiosarcoma	3	3
– Tumores germinales	3	2
– Sarcomas de partes blandas	2	2
– Tumor de Wilms	1	0
– Neuroblastoma	2	2
– Otros	3	3
Tipo de quimioterapia*:	N53	N53
– ICE	25	27
– VAI-VIE	24	25
– VAC	4	1

\*Número de cursos de quimioterapia.

ICE: ifosfamida/etoposide with or without carboplatin; VAC: vincristine, actinomycin, cyclophosphamide; VAI: vincristine, actinomycin, ifosfamida; VIE: vincristine, ifosfamida, etoposide.

- ifosfamida 1.8 g/m<sup>2</sup> subcutáneos (sc.) días 1-5, carboplatino 450 mg/m<sup>2</sup> sc. día 1, etoposido 100 mg/m<sup>2</sup> sc. días 1-5 (ICE)
  - vincristina 2 mg/m<sup>2</sup> sc. día 1, ifosfamida 1.8 g/m<sup>2</sup> sc. días 1-5, actinomicina D 15 µg/kg días 1-5, etoposido 100 mg/m<sup>2</sup> sc. días 1-5 (VAI-VIE);
  - vincristina 2 mg/m<sup>2</sup> día 1, adriamicina 35 mg/m<sup>2</sup> sc. días 1-2, ciclofosfamida 2.1 g/m<sup>2</sup> sc. días 1-2 (VAC).
- Se presentó NF que ameritó hospitalización en 35 ocasiones: en 9 de 53 cursos de quimioterapia que recibieron

profilácticamente pegfilgrastim y en 26 de 53 cursos tratados profilácticamente con filgrastim. En el análisis bivariado para el riesgo de hospitalización en pacientes tratados con pegfilgrastim se obtuvo una *odds ratio* de 0.21 (intervalo de confianza del 95%: 0.08-0.5; p 0.001), lo que indica que el uso de pegfilgrastim disminuyó significativamente el número de hospitalizaciones. Se observó una mayor frecuencia de hospitalización en el género masculino, sin alcanzar significancia estadística (p = 0.101). En cuanto a la cuenta leucocitaria al momento del ingreso a hospitalización por NF, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de leucocitos ni en el de neutrófilos totales, pero no se consideró la cuenta de monocitos al ingreso. Se observó que los pacientes tratados con pegfilgrastim recuperaron la cuenta leucocitaria más rápido que los tratados con filgrastim y que el número de transfusiones de hemoderivados fue mayor en los pacientes tratados con filgrastim. La mayoría de los pacientes presentaron fiebre y neutropenia sin un foco clínico evidente, seguidos de infecciones de las vías respiratorias y gastroenteritis, entre otras. Ingresaron a terapia intensiva por sepsis y/o choque tres pacientes con filgrastim y dos con pegfilgrastim. El promedio de días de estancia hospitalaria fue significativamente mayor en el grupo de cursos de quimioterapia con filgrastim que en el de pegfilgrastim: 5.4 ± 1.5 versus 3.7 ± 1.6 días (p = 0.017) (Tabla 2). Al analizar el costo de los eventos de NF en pesos mexicanos en los dos grupos de tratamiento, se observó que en los cursos de quimioterapia con profilaxis a base de filgrastim se obtuvo una media de \$16,206.3 ± 4,531.1 m/n, mientras que en los tratados con pegfilgrastim fue de \$8,723.8 ± 3,644 m/n, diferencia estadísticamente significativa (p < 0.001) (Fig. 1). El costo global incluyó lo siguiente: días de hospitalización, medicamentos, transfusiones, estudios de laboratorio y gabinete, etc., así como los costos de los estimuladores de colonias de granulocitos (costo de filgrastim: \$1,200 por frasco; costo de pegfilgrastim: \$22,000 por frasco, precio gobierno). La profilaxis con pegfilgrastim disminuyó el costo total que la institución erogó hasta un 25% aproximadamente en comparación con la profilaxis con filgrastim, con un costo global de \$ 1,018,323 y

**Tabla 2.** Resultados de la profilaxis de la NF en niños con tumores sólidos tratados con filgrastim versus pegfilgrastim

	Filgrastim (n = 53)	Pegfilgrastim (n = 53)	P
Eventos de NF*	26	9	0.000
Cuenta leucocitaria <sup>†</sup>	851 (100-1,150)/mm <sup>3</sup>	1,066 (160-1,240)/mm <sup>3</sup>	0.55
Neutrófilos totales <sup>†</sup>	204 (0-570)/mm <sup>3</sup>	208 (0-660)/mm <sup>3</sup>	0.95
Tipo de infección:			
– NF sin foco	9	2	
– Infección de las vías respiratorias	7	4	
– Gastroenteritis	6	0	
– Otras	8	2	
Días de hospitalización, promedio (rango)	5.4 (3-9)	3.7 (2-6)	0.017
Costo por evento de neutropenia <sup>‡</sup>	\$ 16,206.00 ± 4,531.00	\$ 8,723.00 ± 3,644.00	0.001
Costo global del tratamiento profiláctico <sup>‡</sup>	\$ 1,278,186.00	\$ 1,018,323.00	0.001

\*Ameritaron hospitalización. <sup>†</sup>Al ingreso hospitalario por NF. <sup>‡</sup>Pesos mexicanos. FN: febrile neutropenia.



## CONCLUSIONES

La profilaxis de la NF con pegfilgrastim en pacientes pediátricos tiene beneficios clínicos y económicos, al igual que en los pacientes adultos, pero los años de vida ganados ajustados por calidad podrían ser mucho mayores en los pacientes pediátricos. Es de vital importancia realizar estudios de farmacoeconomía en nuestro país, con el fin de elegir el mejor tratamiento para nuestros pacientes y el que proporcione mayores beneficios.

## CONFLICTO DE INTERESES

No hubo conflicto de intereses dado que el estudio no fue financiado por la industria farmacéutica. Los costos relacionados con este estudio fueron financiados en su totalidad por nuestra institución.

## BIBLIOGRAFÍA

- Eldar-Lissai A, Cosler LE, Culakova E, Lyman GH. Economic analysis of prophylactic pegfilgrastim in adult cancer patients receiving chemotherapy. *Value Health*. 2008;11:272-9.
- Aapro M, Crawford J, Kamioner D. Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with granulocyte colony-stimulating factors: where are we now? *Support Care Cancer*. 2010;18:529-41.
- Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2011;11:404.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106:2258-66.
- Talcott JA, Whalen A, Clark J, Rieker PP, Finberg R. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol*. 1994;12:107-14.
- Weycker D, Malin J, Barron R, Edelsberg J, Kartashov A, Oster G. Comparative effectiveness of filgrastim, pegfilgrastim, and sargramostim as prophylaxis against hospitalization for neutropenic complications in patients with cancer receiving chemotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2012;35:267-74.
- Gaggiano V, Weiss RV, Richert TS, et al. Incidence, cost and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer*. 2008;103:1916-24.
- Renwick W, Pettengell R, Green M. Use of filgrastim and pegfilgrastim to support delivery of chemotherapy: twenty years of clinical experience. *BioDrugs*. 2009;23:175-86.
- Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2006;42:2433-53.
- Smith TJ, Khatchersian J, Lyman GH, et al. Update of recommendations for the use of with blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006;24:3187-205.
- Lyman G, Lalla A, Barron R, Dubois RW. Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus 6-day filgrastim primary prophylaxis in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP-21 in United States. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:401-11.
- Talcott JA, Whalen A, Clark J, Rieker PP, Finberg R. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol*. 1994;12:107-14.
- Lui Z, Doan QV, Malin J, et al. The economic value of primary prophylaxis using pegfilgrastim compared with filgrastim in patients with breast cancer in the UK. *Appl Health Econ Health Policy*. 2010;7:193-205.
- Whyte S, Cooper KL, Stevenson MD, Madan J, Akehurst R. Cost-effectiveness of granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis for febrile neutropenia in breast cancer in the United Kingdom. *Value Health*. 2011;14:465-74.
- Sehouli J, Goertz A, Steinle T, et al. [Pegfilgrastim vs filgrastim in primary prophylaxis of febrile neutropenia in patients with breast cancer after chemotherapy: a cost-effectiveness analysis for Germany]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2010;135:385-9.
- Ishiguro H, Kondo M, Hoshi SL, et al. Economic evaluation of intensive chemotherapy with prophylactic granulocyte colony-stimulating factor for patients with high-risk early breast cancer in Japan. *Clin Ther*. 2010;32:311-26.
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guideline for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors. *Eur J Cancer*. 2011;47:8-32.
- Weycker D, Malin J, Kim J, et al. Risk of hospitalization for neutropenic complications of chemotherapy in patients with primary solid tumors receiving pegfilgrastim or filgrastim prophylaxis: a retrospective cohort study. *Clin Ther*. 2009;31:1069-81.
- Crawford J, Dale DC, Kuderer NM, et al. Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. *J Natl Comp Canc Netw*. 2008;6:109-18.
- Scholz M, Ackermann M, Emmrich F, Loeffler M, Kamprad M. Effectiveness of cytopenia prophylaxis for different filgrastim and pegfilgrastim schedules in a chemotherapy mouse model. *Biologics*. 2009;3:27-37.
- Johnston E, Crawford J, Blackwell S, et al. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:2522-8.
- Lyman GH, Kuderer N, Greene J, Balducci L. The economics of febrile neutropenia: implications for the use of colony-stimulating factors. *Eur J Cancer*. 1998;34:1857-64.
- Hirsch BR, Lyman GH. Pharmacoeconomics of the myeloid growth factors: a critical and systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2012;30:497-511.
- Colester LE, Sivasubramaniam V, Agboola O, et al. Effect of outpatient treatment of febrile neutropenia on the risk threshold for the use of CSF in patients with cancer treated with chemotherapy. *Value Health*. 2005;8:47-52.
- Hershman DL, Wilde ET, Wright JD, et al. Uptake and economic impact of first-cycle colony-stimulating factor use during adjuvant treatment of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:806-12.
- Timmer-Bonte JN, Andag EM, Smit HJ, et al. Cost-effectiveness of adding granulocyte colony-stimulating factor to primary prophylaxis with antibiotics in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:2991-7.
- Costa LJ, Kramer C, Hogan KR, et al. Pegfilgrastim vs filgrastim based autologous hematopoietic stem cell mobilization in the setting of preemptive use of plerixafor: efficacy and cost analysis. *Transfusion*. 2012;52:2375-81.
- Sebban C, Lefranc A, Perrier L, et al. A randomised phase II study of the efficacy, safety and cost-effectiveness of pegfilgrastim and filgrastim after autologous stem cell transplant for lymphoma and myeloma (PALM study). *Eur J Cancer*. 2012;48:713-20.
- Wannesson L, Luthi F, Zucca E, et al. Pegfilgrastim to accelerate neutrophil engraftment following peripheral blood stem cell transplant and reduce the duration of neutropenia, hospitalization, and use of intravenous antibiotics: a phase II study in multiple myeloma and lymphoma and comparison with filgrastim-treated matched controls. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:436-43.
- Aapro M, Cornes P, Abraham I. Comparative cost-efficiency across the European G5 countries of various regimens of filgrastim, biosimilar filgrastim, and pegfilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract*. 2012;18:171-9.
- Crokaert F. Febrile neutropenia in children. *Klinische Padiatrie*. 2008;(Suppl 1):S9-16.
- Fox E, Widemann B, Hawkins DS, et al. Randomized trial and pharmacokinetic study of pegfilgrastim vs. filgrastim after dose-intensive chemotherapy in young adults and children with sarcomas. *Clin Cancer Res*. 2009;15:7361-7.