

**AUTOR (ES)**

Rocio Garcia-Carbonero; Jose I Mayordomo; Maria V Tornamira; Marta Lopez-Brea, Antonio Rueda, Vicente Guillem, Alberto Arcediano, Alfonso Yubero, Fernando Ribera, Carlos Gómez, Alejandro Trés, Jos.E L. Pérez-Gracia, Carlos Lumberras, Javier Hornedo, Hernán Cortés-Funes, Luis Paz-Ares.

**TÍTULO**

Granulocyte Colony-stimulating in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial

**REVISTA**

Journal of the National Cancer Institute

**VOLUMEN**

93

**PÁGINAS**

31-38

**FECHA PUBLICACIÓN**

Enero 2001

**IDIOMA DE PUBLICACIÓN**

Inglés

**<<TECNOLOGÍA SANITARIA>>**

La tecnología sanitaria evaluada en el estudio fue el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) junto al tratamiento con antibióticos en pacientes con tumores sólidos tratados con quimioterapia y alto riesgo de neutropenia febril.

**<<ENFERMEDAD>>**

Neoplasmas.

**<<TIPO DE INTERVENCIÓN>>**

Prevención secundaria.

**<<HIPÓTESIS/PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN>>**

El objetivo de este estudio fue valorar la eficacia y el coste-efectividad de G-CSF en el tratamiento de pacientes con tumores sólidos y alto riesgo de neutropenia febril, frente a utilizar solo tratamiento con antibióticos. La perspectiva del estudio fue la del Sistema Nacional de Salud (SNS).

**<<TIPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA>>**

Análisis coste-efectividad.

**<<POBLACIÓN DEL ESTUDIO>>**

La población del estudio incluyó a pacientes adultos con tumores sólidos (incluyendo linfomas) que presentaban fiebre neutropénica inducida por quimioterapia, definida como temperatura axilar por encima de 38°C con un ANC por debajo de 200mm<sup>3</sup> y que se encontraban al menos bajo uno de los criterios de alto riesgo definidos. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: tener historia de reacciones alérgicas al medicamento de estudio (G-CSF), a los β-lactama o a los aminoglucósidos; haber sido tratados con factores hematopoyéticos enriquecidos en los 7 días precedentes; si han recibido ya terapia de antibióticos intravenosa; si han seguido tratamiento con quimioterapia mieloablativa que requiera apoyo celular progenitor, o si estaban embarazadas o daban de mamar.

**<<LOCALIZACIÓN/CONTEXTO DEL ESTUDIO>>**

El contexto del estudio fue atención secundaria. El estudio se llevó a cabo en cinco hospitales universitarios españoles.

**<<FECHA DE RECOGIDA DE LOS DATOS DEL ESTUDIO>>**

Los datos de efectividad y recursos consumidos se recogieron de enero de 1997 a marzo de 1999. No se proporcionó el año de referencia de los precios.

**<<FUENTE DE LOS DATOS DE EFECTIVIDAD>>**

La fuente de datos de efectividad fue un estudio específico.

**<<EXISTENCIA DE UN MODELO Y SUS CARACTERÍSTICAS>>**

No se utilizó ningún modelo de decisiones.

**ESTUDIOS TIPO A:****<<RELACIÓN ENTRE LOS DATOS DE EFECTIVIDAD Y LOS DE COSTE>>**

Los costes se recogieron de forma prospectiva sobre la misma muestra de pacientes sobre la que se realizó el estudio de efectividad.

**<<MUESTRA DEL ESTUDIO>>**

Se realizaron análisis estadísticos preliminares para estimar el tamaño apropiado de la muestra de pacientes para incluir en estudio y se calculó que una muestra con 210 pacientes en total podría detectar una reducción de 2 días en la estancia hospitalaria, con una potencia del 80% y un nivel de significación del 95%, asumiendo que aproximadamente el 5% de los pacientes no serían elegibles. Al final, se seleccionaron 210 pacientes según los criterios de inclusión. Siete pacientes fueron no elegibles porque no cumplían los criterios de inclusión: dos pacientes tenían ANC por encima de 500mm<sup>3</sup> y cinco pacientes no cumplían los factores de riesgo (tres no tenían neutropenia severa y dos no tuvieron corta recuperación de un ciclo de quimioterapia anterior). De los 203 pacientes elegibles, 104 fueron aleatoriamente asignados a la terapia con G-CSF (grupo experimental) y 99 a la terapia con antibióticos solamente (grupo control).

**<<DISEÑO DEL ESTUDIO>>**

Este fue un ensayo clínico prospectivo randomizado multicéntrico realizado en cinco hospitales universitarios españoles. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a los grupos de estudio y no se dieron métodos de ocultación. La secuencia de randomización se obtuvo a través de un ordenador y se utilizaron sobres opacos para asignar los pacientes a los grupos de estudio. No se indicó la duración del seguimiento. El número de pacientes que no completaron el tratamiento fue 6 en el grupo de control y 4 en el grupo experimental.

#### <<ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD>>

El análisis del estudio clínico se basó en la intención de tratamiento. Los resultados valorados fueron la duración de la estancia hospitalaria, los días de terapia con antibióticos, el tiempo de resolución de la fiebre, el número de días durante los que el neutrófilo es menor de  $500\text{mm}^3$  y menor de  $1000\text{mm}^3$ , cambios en la terapia con antibióticos, porcentajes de pacientes que necesitaron terapia con antibióticos  $\geq 7$  días y porcentaje de pacientes con una estancia hospitalaria  $\geq 7$  días, incidencia de complicaciones clínicas y ratio de mortalidad. Los dos grupos eran bastante similares respecto a las variables básicas.

#### <<RESULTADOS DE EFECTIVIDAD>>

El número mediano de días de tratamiento de los pacientes en el grupo experimental fue de 3 días (rango 1-13 días), requiriendo el 95% de estos pacientes menos de 6 días de terapia con G-CSF. La duración mediana de la neutropenia de grado IV fue significativamente menor en pacientes tratados con G-CSF (2 días) que en los pacientes en el grupo de control (3 días;  $P=0.00004$ ). La estancia hospitalaria mediana fue de 5 días para los pacientes tratados con G-CSF, significativamente menor que los 7 días de estancia del grupo control ( $P=0.015$ ). Respecto a la resolución del episodio de neutropenia febril (final del tratamiento con antibióticos) nueve pacientes en el grupo experimental y 16 en el grupo control no pudieron ser dados de alta. El porcentaje de pacientes que necesitaron terapia con antibióticos  $\geq 7$  días fue 43% en el grupo experimental y 29% en el grupo de control ( $P=0.04$ ). El porcentaje de pacientes con una estancia hospitalaria  $\geq 7$  días fue 49% en el grupo experimental y 34% en el grupo de control ( $P=0.03$ ). El tiempo de resolución de la fiebre fue similar en los dos grupos de estudio, con un promedio de 1 día. El tratamiento resultó efectivo sin la necesidad de cambios en la terapia de antibióticos en el 50% de los casos en el grupo experimental y en el 52% de los casos en el grupo control. La necesidad de modificaciones en la terapia de antibióticos no fue diferente significativamente entre los grupos. Otras medidas de eficacia no fueron significativamente diferentes entre los grupos.

#### <<CONCLUSIONES CLÍNICAS>>

El uso de G-CSF en el tratamiento de pacientes con tumores sólidos y con alto riesgo de neutropenia febril inducida por quimioterapia significativamente mejoró los resultados clínicos. Añadir G-CSF a la terapia con antibióticos conlleva una reducción de la duración media de la neutropenia de grado IV y la duración del tratamiento con antibióticos. El ratio de mortalidad fue similar en los dos grupos de tratamiento con una tendencia a una menor incidencia de complicaciones médicas en el grupo con G-CSF. Por consiguiente, G-CSF permitió a estos pacientes reducir en condiciones de seguridad la estancia media en el hospital y el número de intervenciones médicas necesarias.

#### <<MEDIDA DE LOS EFECTOS SOBRE LA SALUD UTILIZADA EN LA EVALUACIÓN ECONÓMICA >>

No se utiliza ninguna medida que sintetice los efectos sobre la salud, luego se trata de un estudio de coste-consecuencia.

#### <<COSTES DIRECTOS>>

Los costes directos se calculan a partir de los gastos referidos al tratamiento de cada paciente con fiebre y neutropenia, incluyendo días de estancia hospitalaria, antibióticos, G-CSF, transfusiones de sangre y nutrición parenteral total. No se aplicó ninguna tasa de descuento debido al corto horizonte temporal del estudio. Los costes unitarios se dieron por separado de las cantidades de recursos consumidos. No se presentó el año en el que se valoraron los costes. Los costes de los fármacos se estimaron a partir de los precios de venta, mientras que los demás costes se obtuvieron de fuentes hospitalarias del SNS. Los recursos consumidos se estimaron a partir de la muestra de pacientes incluidos en el estudio clínico.

#### <<COSTES INDIRECTOS>>

No se estimaron costes indirectos.

#### <<MONEDA (DIVISA)>>

Dólares estadounidenses (\$).

#### <<ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RECURSOS CONSUMIDOS Y DE LOS COSTES>>

Se utilizó el *Mann-Whitney U test* para calcular la significación estadística de los resultados.

#### <<ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD>>

No se realiza.

#### <<ESTIMACIÓN DE LOS EFECTOS EN LA SALUD UTILIZADA EN LA EVALUACIÓN ECONÓMICA>>

No se han sintetizado los efectos sobre la salud en una sola medida (estudio coste-consecuencia) luego se remite al lector al apartado en el que se recogen los datos de efectividad.

#### <<RESULTADOS DE COSTES>>

El coste mediano de la estancia hospitalaria se redujo en un 17% (coste mediano del grupo G-CSF es de \$2875, con un intervalo de confianza al 95% entre \$2645 y \$3105; coste mediano del grupo control \$3450 con un intervalo de confianza al 95% entre \$3164 y \$3736). El coste mediano de los antibióticos fue de \$480 y \$565 para los grupos G-CSF y control respectivamente. El coste mediano del G-CSF fue de \$255. Las diferencias en otros costes adicionales, incluyendo transfusiones de sangre y plaquetas y nutrición parenteral no fueron estadísticamente significativas entre los dos grupos. En conjunto, el coste mediano total por paciente se redujo en un 11% (mediana grupo G-CSF = \$3960,

intervalo de confianza al 95% = \$3770, \$4150; mediana grupo control = \$4435, intervalo de confianza al 95% = \$3933, \$4937; p = 0.07).

#### <<SÍNTESIS DE COSTES Y EFECTOS SOBRE LA SALUD>>

No se sintetizan efectos sobre salud y costes. No se realiza análisis coste-incremental.

#### <<CONCLUSIÓN DE LOS AUTORES>>

Se ha demostrado que el uso de G-CFS sumado a los antibióticos en el tratamiento de un subconjunto apropiadamente escogido de pacientes de alto riesgo con neutropenia febril inducida por quimioterapia, acelera la recuperación de la neutropenia, reduce el tiempo de tratamiento con quimioterapia y hospitalización y reduce los costes.

#### <<COMENTARIO CRÍTICO>>

Selección de las opciones objeto de la comparación:

Las opciones objeto de comparación parecen cumplir con los requisitos de adecuación para obtener una adecuada validez externa del estudio. La terapia aplicada al grupo control es la terapia estándar para la cuestión examinada. El nuevo fármaco se plantea como terapia añadida (no sustituta) de la terapia estándar.

Validez de la estimación de la efectividad:

La estimación de los efectos en salud provienen de una fuente válida, ya que se trata de un ensayo clínico aleatorio prospectivo. Los autores presentaron muchos detalles de los métodos utilizados en el ensayo. También se realizaron análisis estadísticos para seleccionar una muestra adecuada a la hipótesis del estudio. Se utilizaron criterios de inclusión muy estrictos. Los dos grupos eran comparables en las características básicas, lo que mejora aun más la validez interna del estudio.

Validez de la estimación de los efectos en la salud:

Como se realizó un análisis de coste-consecuencia, se remite al lector al apartado anterior.

Validez de las estimaciones de costes:

Se ofrece poca información sobre la recogida de datos de costes. No se especifica la perspectiva adoptada en el estudio (aunque de los datos recogidos se desprende que fue una perspectiva del SNS) ni la forma de recogida de los datos. Se realizaron análisis estadísticos de costes y se proporcionaron las categorías de costes consideradas en el estudio. Los costes parecen específicos del contexto del estudio.

Otros aspectos: no se realiza un análisis coste-efectividad propiamente dicho, ya que no se proporciona una medida de síntesis de coste y efectos sobre la salud. Los autores no enfrentaron el problema de la transferabilidad de los resultados del estudio a otros contextos. Tampoco se realizaron análisis de sensibilidad.

Otras publicaciones relacionadas:

#### <<IMPLICACIONES DEL ESTUDIO>>

Los autores del estudio sugieren que el G-CSF debería utilizarse como parte de la terapia estándar en el tratamiento de los pacientes con neutropenia febril con tumores sólidos y que se encuentren en los criterios de riesgo considerados en el estudio.