

Manejo de las terapias hormonales para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado hormonodependiente: Evaluación Fármaco - Económica del tratamiento con Degarelix – Firmagon® frente a Triptorelina genérica

Management of hormonal therapy for the treatment of advanced hormone-dependent prostate cancer: A pharmacoeconomics assessment of the use of Degarelix – Firmagon® compared to generic triptorelin

Edgardo Salinas Alva¹, Ebert Poquioma Rojas², y Rosina Hinojosa Ramírez³.

RESUMEN

Objetivo: Evaluación farmacoeconómica de dos tratamientos con drogas de distinto mecanismo de acción: Degarelix y triptorelina en el manejo de pacientes con cáncer de próstata avanzado hormonodependiente.

Material y método: Se realizó una revisión de la literatura sobre el tratamiento estándar de estos pacientes, efectos tempranos y tardíos de las terapias existentes y además una valoración de Costo Integral del Tratamiento usando el tarifario de Essalud.

Resultados: El Costo Integral del Tratamiento, es S/ 10 793 para un paciente que usa Degarelix y S/ 12 251 para un paciente que usa triptorelina genérica; es decir, la terapia con el antagonista de la GnRH genera un ahorro de S/ 1 458 por paciente.

Conclusiones: Este ahorro representa S/ 1 008 017 para el total de pacientes con cáncer de próstata avanzado hormonodependiente que se atienden en Essalud, a nivel nacional, con la ventaja adicional que Degarelix no genera costos adicionales por complicaciones producto del efecto Flare.

Palabras clave: próstata, neoplasias de la próstata, enfermedades de la próstata.

ABSTRACT

Objective: This is a pharmacoeconomic evaluation of two therapy schedules using drugs with different modes of action: Degarelix and triptorelin in the treatment of patients with advanced hormone-dependent prostate cancer.

Methods: We reviewed the literature on the standard treatment for these patients, early and late effects of existing therapies, and we also performed a valuation using the Comprehensive Cost Treatment EsSalud (Peruvian Social Security) rates.

Results: The Comprehensive Cost Treatment is S/. 10 793 for a patient using Degarelix and S/. 12 251 for a patient using generic triptorelin, so the therapy with the GnRH antagonist generates S/. 1 458 savings per patient.

Conclusions: This represents S/. 1,008,017 savings for all patients with advanced hormone-dependent prostate who attend to EsSalud, with the added advantage that there are no extra costs with the use of Degarelix because of the absence of complications due to any flare effect.

Key words: prostate, prostatic neoplasms, prostatic diseases

INTRODUCCIÓN

En el Perú, el cáncer de próstata se presenta con tasas de incidencia moderadas pero en crecimiento, hecho correlacionado con el incremento de la esperanza de vida y la longevidad según lo manifestado por el Ministerio de Salud¹. Es una enfermedad que usualmente se detecta a partir de la quinta década de vida (55 años en adelante) y en nuestro país, la mayoría de los casos es detectada en estadios avanzados (**estadios clínicos III y V**); sin embargo no es totalmente clara la tasa de mortalidad atribuida a la enfermedad ya que subyacen co morbilidades que afectan estas estadísticas.

Globocan 2008² menciona que la tasa de *incidencia estandarizada para la edad es de 37,1 casos x 100 000 hombres lo que equivale a 4 142 casos para el año 2008*;

sin embargo podría esperarse un número mayor de casos en base a los últimos censos poblacionales.

El tratamiento recomendado para pacientes en estadios avanzados es una combinación de hormonoterapia y radioterapia. La prostatectomía radical no está indicada para este tipo de pacientes.

La hormonoterapia busca la supresión total de testosterona (testosterona < 50 ng/ml) y esta respuesta puede lograrse a través de la opción quirúrgica (orquiectomía bilateral) o de la opción química (bloqueo androgénico); sin embargo, el bloqueo androgénico ha demostrado tener mayores beneficios para el paciente debido a que se evitan las molestias físicas y psicológicas propias de la cirugía de castración.

No obstante, un factor limitante para la toma de decisiones es el costo de los medicamentos y muchas veces no se analizan las implicancias del costo integral del tratamiento a largo plazo. Por dicha razón se plantea un análisis fármaco económico integral que ayude a las instituciones, cuya función es asumir el pago por los tratamientos de los pacientes que padecen este mal, a tomar las decisiones más acertadas desde el punto de vista terapéutico y presupuestal.

1. Médico Cirujano. Especialista en Oncología Médica. Miembro de la Sociedad Peruana de Oncología Médica.
2. Médico Cirujano. Epidemiólogo. Jefe del Departamento de Epidemiología y Estadística del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
3. Economista, Magíster en Economía de la Salud y el Medicamento Universidad Pompeu Fabra Barcelona, miembro directivo de la Sociedad Peruana de Economía de la Salud, miembro directivo de ISPOR capítulo Peruano.

MATERIAL Y MÉTODOS

Muestra poblacional

En el Perú se tienen anualmente un promedio de 4 142 casos nuevos de cáncer de próstata a nivel nacional; de otro lado, se conoce que la Seguridad Social – EsSalud tiene una *cobertura que alcanza al 21,4% de la población nacional*³ por lo que se espera que dicha institución trate a 886 pacientes con dicha patología. *Del total de pacientes, el 78% se detectará cuando estén en estadios avanzados de la enfermedad (III – IV)*⁴ por lo que se espera que en EsSalud se traten 691 pacientes anualmente.

Es importante señalar que para efectos del presente análisis se considera dentro de la muestra solo a los pacientes con enfermedad avanzada ya que son ellos los que se benefician con los tratamientos en base a los medicamentos comparados.

Eficacia del tratamiento

Cuando un paciente con cáncer de próstata avanzado hormonosensible se encuentra en estadio avanzado de la enfermedad, la opción de “no hacer nada” no es aplicable desde el punto de vista terapéutico. La terapia a seguir busca lograr la deprivación androgénica (TDA) *ya que la testosterona es esencial para el crecimiento y viabilidad de las células tumorales de la próstata*⁵ y con la TDA se provoca la apoptosis de las células andrógeno – sensibles⁶.

Las estrategias buscan reducir o eliminar la acción de la testosterona sobre las células tumorales; *el 95% de los*

*andrógenos son producidos por los testículos y el 5% en las suprarrenales y son regulados por el eje hipotálamo – hipofisario*⁷ por lo que la mejor opción busca la supresión androgénica a través de la castración.

Actualmente, para lograr dicho objetivo se puede recurrir a la orquiectomía bilateral que *es una opción quirúrgica poco complicada pero que tiene algunos efectos físicos y psicológicos en el paciente*⁸ y a la vez es muy antigua que se usa desde 1941⁹ ó a las terapias denominadas “*de castración química*” que aparecieron en los años 80s¹⁰ A esa nueva generación de tratamientos pertenecen los agonistas de los receptores de la GnRH.

Para el presente análisis se hará una comparación entre los agonistas de los receptores de la GnRH (o análogos de la LHRH) que actúan a nivel hipofisario y un nuevo tratamiento que usa un mecanismo de acción diferente: los antagonistas de los receptores de la GnRH que actúan a nivel de la glándula pituitaria (Figura 1). En ambos casos el resultado es similar a la orquiectomía pero sin las complicaciones físicas y psicológicas de dicho procedimiento.

En el caso de los agonistas, existen diversos fármacos en el mercado *siendo todos ellos de similar seguridad y eficacia*¹¹ mientras que en caso de los antagonistas, *solo existe una droga que ha demostrado ser al menos igualmente efectiva y eficaz respecto a los agonistas*¹².

Considerando la literatura, el presente trabajo considera como premisa que ambos tratamientos generan el mismo resultado terapéutico.

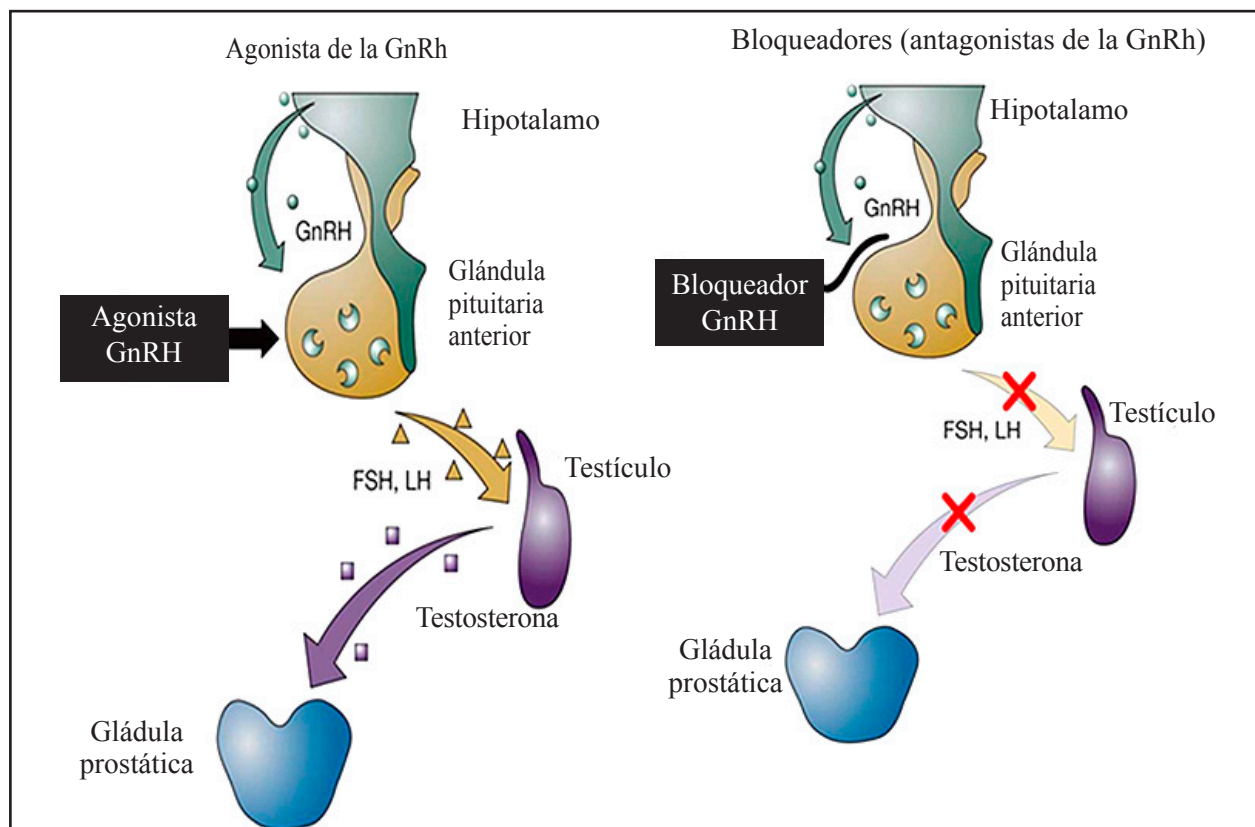


Figura 1
Mecanismos de Acción: Agonistas vs Antagonistas

Seguridad y efectos adversos

Existe, sin embargo, un riesgo relacionado al uso de los agonistas ya que por el mismo mecanismo de acción, presentan un fenómeno conocido como “Flare”.

El Flare se presenta porque los agonistas actúan a nivel de la hipófisis; *ello genera que inicialmente se de un incremento de LH lo cual a su vez estimula al testículo a la producción de más testosterona pero luego de 1 - 2 semanas los niveles de testosterona bajan hasta el punto de castración <= 50 ng/ml. Para evitar o reducir los efectos del Flare, los médicos usan antiandrógenos*¹³.

No obstante, la ventana en la cual está latente el riesgo de Flare es de 1 - 2 semanas y durante ese tiempo el tumor puede seguir creciendo como consecuencia de la mayor producción de testosterona. Esto, puede generar algunas complicaciones como son la uropatía obstructiva, la compresión medular, infecciones, dolor y otras⁵.

La uropatía obstructiva se da cuando el tumor obstruye parte de los conductos urinarios y se inicia un proceso de presión que va desmejorando las funciones urológicas y renales, generándose infecciones persistentes, dolor crónico, hidronefrosis e incluso insuficiencia renal¹⁴.

La compresión medular se da cuando la médula espinal y/o de la cola de caballo se ven afectadas por una masa tumoral extra dural lo que genera edema por obstrucción del plexo ventoso epidural, isquemia por obstrucción del flujo sanguíneo e hipoxia por producción de VEGF. Todo ello promueve un dolor severo y un compromiso neurológico que progresa rápidamente generando un daño irreversible¹⁴.

Costos

*Los costos que se usan en el presente análisis corresponden al catalogo de tarifas de prestaciones de salud a terceros no asegurados aprobada en noviembre 2010 por EsSalud*¹⁵ por lo que no se requiere un ajuste en costos o beneficios futuros considerando que el análisis se hace para un año.

Análisis fármaco económico

Considerando que se ha tomado como premisa que ambos tratamientos son igualmente eficaces, se hará un análisis de minimización de costos.

RESULTADOS

Clínicos

Klotz⁶ presentó un estudio fase III que muestra un nivel de evidencia 1b en el cual se evalúa la seguridad y eficacia de Degarelix vs. leuprolide al mantener la supresión de los niveles de testosterona en pacientes con cáncer de próstata avanzado por espacio de un año.

El diseño del estudio era el siguiente: 240 mg de Degarelix como dosis de carga, seguido por dosis mensuales de 80 mg ó 160 mg de Degarelix durante un año. En el otro brazo del estudio se tenían 7,5 mg de leuprolide como dosis de

carga, seguido por dosis mensuales de 7,5 mg de leuprolide durante un año. Degarelix logró una reducción inmediata de los niveles de testosterona sin riesgo de “flare” como se observa en la siguiente figura. (Figura 2).

Como puede observarse, existe un beneficio del uso de Degarelix en las 2 primeras semanas de tratamiento debido a la reducción de riesgo de flare aunque al final del día 28 y en los subsiguientes días, el efecto es similar en ambos casos. Por dicho motivo, se considera que ambos tratamientos tienen el mismo resultado clínico.

Económicos

Dado que en EsSalud no se dispone de leuprolide 7,5 mg y al amparo de la *literatura*¹¹, se usa triptorelina 3,75 mg genérica que es otro fármaco de la familia de los agonistas

Respecto al tema del costo de las complicaciones que podrían generarse durante las primeras semanas de tratamiento, se han costado a valores de la *Seguridad Social – EsSalud*¹⁵.

El costo de las complicaciones se ha calculado en base a todo aquello que se requiere para que el paciente salga de la complicación: consultas, exámenes, medicamentos y en algunos casos, hospitalización y terapias especializadas. A manera de ejemplo se muestran los costos de la uropatía obstructiva y de la compresión medular (Tabla 1):

Es necesario tomar en consideración que estos costos deben ser los mismos para cualquiera de los tratamientos evaluados; lo que cambia es el porcentaje de pacientes que pueden sufrir dicha complicación por lo que para evitar sobrecostos, se ha recurrido a la bibliografía a fin de aplicar los porcentajes de pacientes que se verían afectados en cada caso.

Hay algunas complicaciones que están relacionadas con el “flare”. Estas son: la uropatía obstructiva que afecta al 16,0% de pacientes¹⁶, la compresión medular que afecta al 19,5% de pacientes¹⁷, la infección respiratoria que afecta al 18,4% de pacientes¹⁸ y las úlceras de presión que afectan al 13,9% de pacientes¹⁸.

Hay otro grupo de complicaciones que se dan en ambos tratamientos pero con diferente intensidad. *La infección urinaria se presenta en el 9% de casos en los que se usan agonistas y en el 3% de casos que usan antagonistas*⁶; *el dolor crónico se presenta en el 9% de los casos que usan agonistas y en el 4% de los casos que usan antagonistas*⁶ y *el dolor localizado se presenta en el 1% de los casos que usan agonistas y en el 40% de los casos que usan antagonistas*⁶.

A partir de estos costos, se construye el cuadro resultados finales que se muestra a continuación (Tabla 2):

Considerando que éste es un análisis de minimización de costos, únicamente se requiere efectuar la diferencia entre ambos tratamientos y optar por el que genera menos salida de recursos monetarios.

Tratamiento con Triptorelina – tratamiento con Degarelix = S/ 1 458 por paciente

Tabla 1.
Costos de complicaciones: Uropatía Obstructiva y Compresión Medular

Concepto	Con Degarelix		Con Triptorelina			
	Costo S/.	%	Ponderado S/.	Escenario B	%	Ponderado S/.
Medicamentos	10 150	100,0%	10 150	4 667	100,0%	4 667
Complicaciones				0		
- Uropatía obstructiva	18 889	0,0%	0	18 889	16,0%	3 022
- Compresión medular	11 361	0,0%	0	11 361	19,5%	2 215
- Infección respiratoria	3 258	0,0%	0	3 258	18,4%	599
- Úlceras por presión	1 503	0,0%	0	1 503	13,9%	209
- Infección urinaria	4 324	3,0%	130	4 324	9,0%	389
- Dolor crónico	12 770	4,0%	511	12 770	9,0%	1 149
- Dolor localizado	6	40,0%	3	6	1,0%	0
Costo total S/. x paciente			10 793			12 251

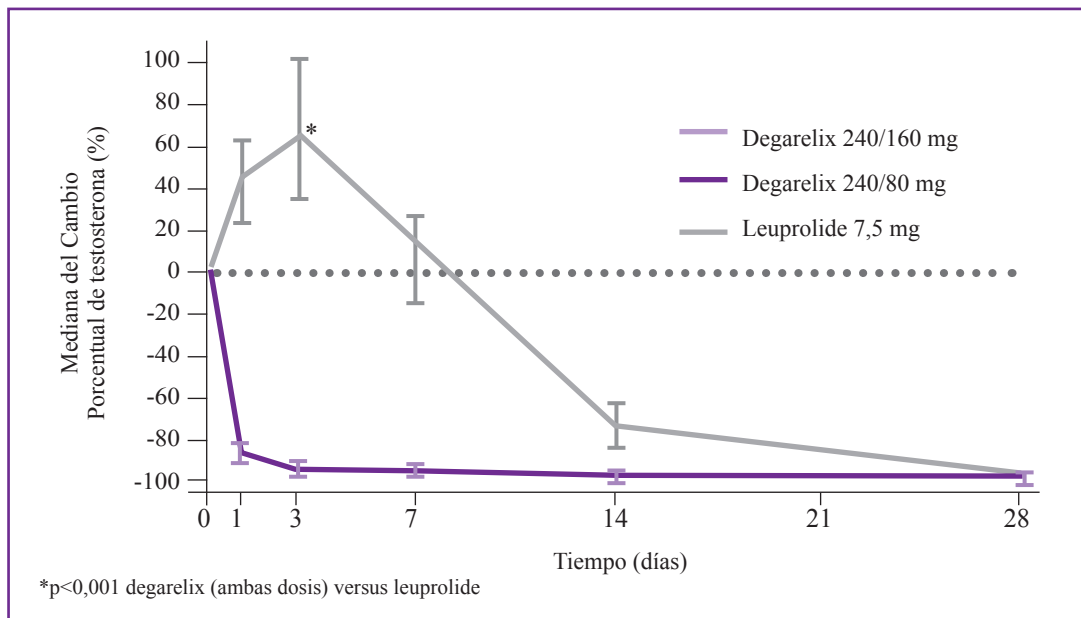


Figura 2
Reducción inmediata de los niveles de testosterona sérica con Degarelix

Tabla 2.
Costos de Complicaciones: según uso de agonistas o antagonistas

Uropatía obstructiva		Compresión medular	
Concepto	Costo S/.	Concepto	Costo S/.
Tratamiento agudo del dolor	204	Tratamiento agudo del dolor	755
Hidronefrosis	4,737	Laminectomía (70% de casos)	7,057
Insuficiencia renal (10% de casos)	1,000	Radioterapia (30% de casos)	3,549
Radioterapia	11,830		11,361
Infección urinaria moderada	729		
Infección urinaria severa (9% de casos)	389		
	18,889		

El análisis marginal también se simplifica ya que la premisa de este estudio es que los beneficios terapéuticos son los mismos por lo tanto, el análisis incremental se da únicamente al subir el costo integral de cualquiera de los tratamientos.

Finalmente, el ahorro que tendría EsSalud al adoptar la terapia con Degarelix es de S/ 1 008 017 en un año debido a que el tratamiento con este medicamento que tiene un nuevo mecanismo de acción genera ahorros por complicaciones que no van a darse ya que se disminuye el riesgo.

S/ 1 458 por paciente x 691 pacientes en estadios avanzados = S/ 1 008 017.

DISCUSIÓN

Cada vez es menos controversial la discusión referente al tipo de supresión androgénica a utilizar ya que hoy, las terapias buscan ser no solo costo - efectivas sino también buscan minimizar efectos colaterales nocivos para los pacientes.

A mediados del siglo pasado (1941) se descubrió que la castración quirúrgica u orquiectomía era una buena forma de supresión androgénica y no entraba en la discusión los efectos físicos o psicológicos que se creaban en el paciente.

Luego de 70 años, la experiencia clínica ha demostrado que con posterioridad a la cirugía, muchos pacientes han tenido que recurrir a terapias psicológicas para aceptar su nueva condición.

Hoy, la medicina ha evolucionado mucho y las soluciones terapéuticas buscan minimizar riesgos, pero a la vez, toman en cuenta otros efectos que generan en los pacientes. Como ejemplo, mencionamos que las soluciones modernas en el campo de la oncología buscan la preservación del miembro en lugar de la mutilación del mismo.

Por tanto, la pregunta sería ¿Realmente es ético desde el punto de vista médico optar por una solución únicamente considerando el costo monetario de la misma?

A partir de los años 80s tienen opciones químicas que son mucho mejores alternativas para el paciente y han demostrado tener un efecto similar al obtenido mediante el procedimiento quirúrgico; por ello la discusión debe centrarse en el tipo de tratamiento químico que debe recibir el paciente.

Al respecto, es importante mencionar que hace muchos años existe en el país la opción química que ha logrado grandes beneficios para el paciente.

No obstante, esta tecnología tiene un poco más de 30 años en el mercado y por el curso natural de la investigación médica, se ha generado una nueva alternativa a la ya existente.

Si bien es cierto, desde el punto de vista clínico ambos tratamientos tienen el mismo resultado terapéutico, es importante mencionar que el tratamiento con agonistas genera un riesgo en las primeras 2 semanas de uso que podrían traer consecuencias negativas en la salud de los pacientes.

Respecto al tema económico, se hizo un análisis de minimización de costos donde el criterio de decisión es elegir el tratamiento que tiene menor costo integral. Esto quiere decir que no es suficiente con que el precio del medicamento sea menor, hay que tomar en cuenta todos los otros factores relevantes como son eventos adversos y complicaciones; ya que el tratamiento de dichos factores afecta directamente al presupuesto de la institución pagadora.

En el análisis efectuado se aprecia que el tratamiento con Degarelix es preferido respecto al tratamiento con triptorelina genérica.

**Tabla 3.
Análisis de Sensibilidad: Costo Integral del Tratamiento según uso de agonistas o antagonistas**

Concepto	Con Degarelix		Con Triptorelina			
	Costo S/.	%	Ponderado S/.	Escenario B	%	Ponderado S/.
Medicamentos	11 165	100,0%	11 165	4 667	100,0%	4,667
Complicaciones				0		
- Uropatía obstructiva	18 889	0,0%	0	18 889	16,0%	3 022
- Compresión medular	11 361	0,0%	0	11 361	19,5%	2 215
- Infección respiratoria	3 258	0,0%	0	3 258	18,4%	599
- Úlceras por presión	1 503	0,0%	0	1 503	13,9%	209
- Infección urinaria	4 324	3,0%	130	4 324	9,0%	389
- Dolor crónico	12 770	4,0%	511	12 770	9,0%	1 149
- Dolor localizado	6	40,0%	3	6	1,0%	0
Costo Total S/. x Paciente			11 808			12 251

Entonces, si unimos los beneficios clínicos que se dan al reducir el riesgo de flare y sus posibles complicaciones con el menor costo integral del tratamiento, resulta conveniente optar por el tratamiento con Degarelix.

Conociendo que algunos pagadores son sensibles al precio de los medicamentos, hacemos un análisis de sensibilidad donde se incrementa el precio del tratamiento con Degarelix en 10%. Observamos que a pesar de ello, el resultado sigue siendo favorable a Degarelix como vemos a continuación (Tabla 3):

Bajo este escenario, el beneficio de usar Degarelix es S/. 443 por paciente; ello representa un ahorro de S/ 306 264 para EsSalud en un plazo de un año. Entonces podemos concluir que el uso de Degarelix es dominante frente al uso de triptorelina genérica.

CONCLUSIONES

1. A la luz del análisis de minimización de costos, el tratamiento con Degarelix es el preferido frente al tratamiento con triptorelina genérica.
2. El ahorro por paciente es de S/ 1,458 lo que representa S/ 1 008 017 para todos los pacientes con cáncer de próstata avanzado, atendidos en EsSalud en el lapso de un año.
3. Con el análisis de sensibilidad se construyó un escenario en el que se incrementa el precio de Degarelix en 10% a pesar de lo cual, Degarelix sigue siendo el tratamiento preferido.
4. Considerando que el nuevo enfoque clínico está basado en el paciente, se puede mencionar que Degarelix tiene ventajas para el paciente por su mecanismo de acción diferenciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. Análisis de la situación de salud del Perú, Dirección General de Epidemiología, Agosto 2009
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide. International Agency for Research on Cancer; 2010 <http://globocan.iarc.fr>
3. Ministerio de Salud. Informe de Gestión: Avances y Retos. Exposición del Señor Ministro de Salud ante el Consejo Nacional de Salud, Abril 2011.
4. Quiroa Fernando, Prevención y diagnóstico de cáncer de próstata. Departamento de Urología del INEN, Agosto 2010.
5. Heidenreich A, Bolla M et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology. Update 2010. www.uroweb.org/professional-resources/guidelines/.

6. Klotz L, Boccon-Guibod L et al. The efficacy and safety of Degarelix: a 12 month, comparative, randomized, open label, parallel Group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU International – Journal compilation* 2008; 1531 - 1538
7. Grupo de Investigación Clínica en Oncología Radioterápica (GICOR). Hormonoterapia en el cáncer de próstata, Cuarto Congreso GICOR, Noviembre 2008.
8. McLeod DG. Hormonal Therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003; 61 (2 Suppl 1): 3- 7
9. Huggins Ch, Stevens R et al. Studies on prostatic cancer The effects of castration on advanced carcinoma. *Arch Surg.* 1941; 43: 209 -223.
10. Hellerstedt B, Pienta K. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. *Cancer J Clin* 2002; 52: 154 - 179-
11. Herranz Felipe. Análisis comparativo entre los análogos de la LHRH de administración semestral en el tratamiento de cáncer de próstata. *Urología oncológica* 2010; 63 (4): 275 - 281
12. Dohen Ch, Somerrauen M and Jocham D. Degarelix and its therapeutic potential in the treatment of prostate cancer. *Clinical interventions in aging* 2009; 4: 215 – 223.
13. Thompson Ian. Flare associated with LHRH agonist therapy. *Reviews in Urology* 2001; Vol. 3 (Suppl 3): S10 – S14.
14. Fausi A, Braunwald E, et al. Harrison Principios de medicina interna, 17ª edición. Capítulo 91: Enfermedades benignas y malignas de la próstata. Mc Graw-Hill Editores, 2009.
15. EsSalud. Catálogo de tarifas de prestaciones de salud a terceros no asegurados. Gerencia Central de Aseguramiento. Noviembre 2010
16. Urdaneta G, Rodríguez O, Palou J, Rosales A, Esquena S, Villavicencio H. Algoritmo para el manejo de pacientes con uropatía obstructiva secundaria a cáncer de próstata. *Actas Urológicas Españolas* 2008; 32 (2): 179 – 183.
17. Astigueta J, Abad M, Morante C, Pow Sang M, Destefano V, Montes J. Patrón de presentación del cáncer de próstata avanzado en pacientes menores de 50 años. *Actas Urológicas Españolas* 2010; 34 (4): 327 – 332.
18. Gamarra Pilar. Consecuencias de la hospitalización en el anciano. *Boletín de la Sociedad Peruana de Medicina Interna* 2001; 14 (2): 90 - 98.

CORRESPONDENCIA

Edgardo Salinas Alva
Edgardo.salinas@yahoo.com

Recibido: 02/06/11

Arbitrado: Sistema por pares

Aprobado: 01/07/11