

# Costo de los eventos adversos de bevacizumab más interferón-alfa2a, en comparación con sunitinib en el tratamiento de primera línea de cáncer de células renales metastásico

## *Cost of adverse events of bevacizumab plus Interferon-alfa2a compared with Sunitinib for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma*

Fernando Carlos-Rivera,<sup>1</sup> Jocelyn Ramírez-Gámez,<sup>2</sup> Araceli Aguirre-Granados.<sup>3</sup>

### ▷ RESUMEN

**Objetivo:** Diversos autores sugieren que la eficacia de la combinación de bevacizumab e interferón- $\alpha$ 2a (IFN- $\alpha$ 2a) es comparable a la de sunitinib en el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales metastásico (CCRm). Ambos regímenes poseen perfiles de tolerabilidad marcadamente distintos. Nuestro objetivo fue comparar los costos por manejo de eventos adversos (EA) de grado 3/4 asociados con estas terapias, desde la perspectiva del sistema público de salud en México.

**Métodos:** Se desarrolló un modelo analítico de decisión lineal que incluye datos de incidencia de los principales EA reportados en los dos ensayos clínicos más importantes con estos regímenes en CCRm. Los costos directos médicos para cada evento fueron calculados con base en la frecuencia y tipo de recursos identificados tras una serie de 46 entrevistas con 11 médicos de distintas especialidades

### ▷ ABSTRACT

**Objective:** Several authors suggest that the efficacy of the combination of bevacizumab and interferon- $\alpha$ 2a (IFN- $\alpha$ 2a) is comparable with that of sunitinib in the first-line treatment setting of patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Both regimens possess markedly different tolerability profiles. We aimed to compare the costs of managing grade 3/4 adverse events (AE) associated with these therapies from the perspective of the public health care system in Mexico.

**Material and Methods:** A linear decision analytic model was developed to include incidence data regarding main AE reported in the two most important clinical trials with these regimens in the mRCC setting. Direct medical costs for each event were calculated based on the frequency and type of resources identified through a series of 46 interviews with 11 medical doctors holding different specialties and representing several institutions. Unit costs of drugs and services were gathered from official sources.

1Director de Farmacoeconomía.

2Asociada de Farmacoeconomía.

3Coordinadora de Farmacoeconomía.  
RAC Salud Consultores S.A. de C.V.

Correspondencia: Fernando Carlos Rivera. Insurgentes Sur N° 598 Piso 2-204 Mza. Col. Del Valle. Del. Benito Juárez, 03100. México, D.F. Teléfono: (55) 5523 0931. Correo electrónico: fernando.carlos@racsalud.com

e instituciones. Los costos unitarios de medicamentos y servicios proceden de fuentes oficiales.

**Resultados:** Los costos esperados por manejo de EA de grado 3/4 fueron 70.3% más altos con sunitinib (\$14 951) que con la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a (\$8780). Los principales inductores del costo fueron neutropenia, hipertensión, diarrea y linfopenia para sunitinib; y proteinuria, perforación gastrointestinal y tromboembolismo venoso o arterial para bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a. Los resultados permanecieron robustos durante el análisis de sensibilidad.

**Conclusiones:** El perfil de tolerabilidad más favorable de la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a en CCRm permite que los costos por manejo de EA de grado 3/4 sean considerablemente más bajos con este régimen que con sunitinib.

**Palabras clave:** Carcinoma de células renales, análisis de costos, eventos adversos de medicamentos, bevacizumab, sunitinib, México.

**Results:** Expected costs for managing grade 3/4 AE were 70.3% higher for sunitinib (\$14,951 Mexican pesos) than for the combination of bevacizumab and IFN- $\alpha$ 2a (\$8,780 Mexican pesos). The main cost drivers were neutropenia, hypertension, diarrhea and lymphopenia for sunitinib; and proteinuria, gastrointestinal perforation and arterial or venous thromboembolism for bevacizumab and IFN- $\alpha$ 2a. The results remained robust under the sensitivity analysis.

**Conclusions:** A more favorable tolerability profile with the combination of bevacizumab and IFN- $\alpha$ 2a in mRCC allows that the costs for managing grade 3/4 AE are notably lower with this regimen than with sunitinib.

**Keywords:** Renal cell carcinoma, cost analysis, adverse drug events, bevacizumab, sunitinib, Mexico.

## ► INTRODUCCIÓN

El cáncer de riñón es una neoplasia conocida como carcinoma de células renales (CCR), o adenocarcinoma renal y constituye 85% de todos los tumores primarios malignos del riñón.<sup>1</sup> Afecta más a los hombres que a las mujeres (en una proporción de 2 a 1), su incidencia aumenta con la edad y alcanza su pico máximo entre los 60 y 80 años.<sup>2</sup> A nivel mundial, la tasa anual estandarizada de incidencia para CCR varía entre 1.2 y 7.2 casos por cada 100 mil mujeres y entre 2.5 y 15.3 casos por cada 100 mil hombres.<sup>3</sup> Dentro de los factores de riesgo conocidos para desarrollar cáncer renal se encuentran el tabaquismo, sobrepeso, una dieta pobre en vegetales, hipertensión arterial, antecedentes familiares y factores de exposición ambiental u ocupacional.<sup>2-4</sup> Debido a la escasa manifestación de síntomas, casi la mitad de los pacientes son diagnosticados de manera incidental cuando se efectúa una revisión por causas no relacionadas.<sup>5</sup> Como consecuencia, aproximadamente 30% de los casos ya presenta metástasis al momento del diagnóstico y más de la mitad de los pacientes tratados por enfermedad localizada eventualmente experimentará una recaída.<sup>1,2,5</sup> La carga económica impuesta por el CCR es cuantiosa. Tan sólo

en el año 2005, los Estados Unidos destinaron alrededor de cuatro mil millones de dólares a la atención médica de esta entidad, mientras que las pérdidas de productividad alcanzaron 334 millones de dólares.<sup>6</sup>

Las opciones de tratamiento para el CCR metastásico (CCRm) han evolucionado dramáticamente durante los últimos años. Hasta hace poco, interleucina-2 (IL-2) e interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) representaban las alternativas de terapia estándar.<sup>7,8</sup> Los resultados obtenidos con estos dos agentes son relativamente modestos y a menudo se acompañan de niveles sustanciales de toxicidad.<sup>9-12</sup> Bevacizumab (Avastin®, F. Hoffmann La Roche Inc., Basilea, Suiza) es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe el factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV), un mediador clave en la angiogénesis tumoral.<sup>13,14</sup> Sunitinib (Sutent®, Pfizer Inc., Nueva York, Estados Unidos de América) es un inhibidor de la proliferación de las células tumorales y de la angiogénesis.<sup>15</sup> Tanto bevacizumab (en combinación con IFN- $\alpha$ 2a) como sunitinib han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América y por la Agencia Europea de Medicamentos (FDA y EMEA, por sus siglas en idioma inglés, respectivamente) para el tratamiento de CCRm.<sup>16-19</sup> La indicación terapéutica de bevacizumab se

sustenta primordialmente en los resultados de dos ensayos clínicos multicéntricos, con asignación aleatoria y a doble-ciego, controlados con IFN- $\alpha$ 2a más placebo.<sup>20,21</sup> El estudio AVOREN demostró que bevacizumab más IFN- $\alpha$ 2a, prolonga significativamente la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP: 10.2 Vs. 5.4 meses, razón de riesgo (HR): 0.63;  $p = 0.0001$ ) e incrementa la tasa de respuesta global objetiva (RGO: 31 vs. 13%;  $p = 0.0001$ ).<sup>20</sup> Otro estudio fase III, conducido en Estados Unidos, confirmó los beneficios significativos en SLP y en RGO provistos por bevacizumab.<sup>21</sup> Por su parte, la aprobación de sunitinib se basa en un estudio abierto en el que los pacientes tratados con este agente oral mostraron una mejora significativa en la tasa de RGO (31 vs. 6%;  $p < 0.001$ ) y en la mediana de SLP (11.0 vs. 5.0 meses), al ser comparados con el grupo que recibió IFN- $\alpha$ 2a.<sup>22</sup> La HR actualizada de SLP con sunitinib vs. IFN- $\alpha$ 2a es de 0.539 ( $p < 0.001$ ).<sup>23</sup>

Los resultados de estos estudios fase III sugieren que la eficacia de bevacizumab más IFN- $\alpha$ 2a es comparable a la de sunitinib en el tratamiento de primera línea de CCRm.<sup>20,22-26</sup> La evidencia clínica también sugiere que ambos esquemas de tratamiento presentan perfiles de tolerabilidad distintos con respecto al tipo, grado y frecuencia de eventos adversos (EA) que experimentan los pacientes.<sup>20-26</sup> La ocurrencia de EA afecta considerablemente la calidad de vida y a menudo se vuelve necesario reducir las dosis para contrarrestar los efectos negativos de los agentes, situación que limita potencialmente su eficacia terapéutica e incluso puede ameritar suspensión definitiva de los mismos.<sup>7,27,28</sup> Asimismo, la atención médica de los EA moderados y graves genera una demanda adicional de servicios de salud e incrementa los costos.<sup>26</sup> Actualmente, se desconoce el impacto económico inducido por la presencia de EA en el tratamiento de CCRm en nuestro país. El objetivo del presente estudio fue determinar el costo relacionado con el manejo de los principales EA de grado 3/4 en pacientes con CCRm y comparar los costos esperados por este concepto en la terapia combinada de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a y en la monoterapia con sunitinib, desde la perspectiva del sistema público de salud en México.

## ► MÉTODOS

Se desarrolló un modelo analítico de decisión lineal en Microsoft Excel® (Microsoft Corp., Redmon, WA, USA) y en TreeAge Pro Suite 2009® (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA, USA) para calcular y comparar los costos esperados por el manejo de los principales EA de grado 3/4 con bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a y con sunitinib

en el tratamiento de primera línea de CCRm, de acuerdo con la práctica clínica habitual de las instituciones del sistema público de salud en México. El modelo se encuentra integrado por 52 variables.

*Incidencia de eventos adversos:* El modelo incluye los datos de incidencia de los principales EA reportados en los dos ensayos clínicos fase III más importantes que se han llevado a cabo hasta el momento en la indicación terapéutica de interés.<sup>20,23</sup> Los eventos se clasificaron en tres grandes grupos: anormalidades de laboratorio (**Figura 1**), EA gastrointestinales y cardiovasculares (**Figura 2**) y EA dermatológicos y sistémicos (**Figura 3**). Debido a que la gran mayoría de los costos asociados con el manejo de EA proviene del desarrollo de eventos de grado 3/4,<sup>26</sup> se decidió realizar el análisis tomando en consideración únicamente los eventos más graves. El criterio para seleccionar los EA fue que éstos resultaran potencialmente costeados desde la perspectiva del sistema público de salud en México. Por falta de información precisa acerca de la incidencia de depresión en los pacientes con sunitinib,<sup>22,23</sup> se decidió excluir del análisis a este evento.

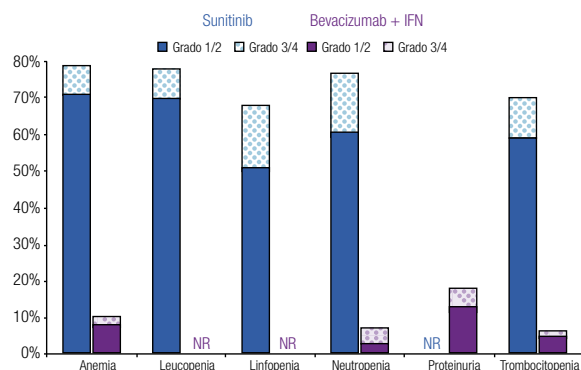
*Datos de costos:* El cálculo de costos se efectuó mediante la suma producto de los recursos médicos utilizados para la atención de cada EA de grado 3/4 y sus respectivos costos unitarios. La frecuencia y tipo de cada recurso médico, así como la proporción de pacientes que lo requiere, fueron determinadas con base en una serie de 46 entrevistas con 11 médicos de distintas especialidades (oncología, hematología, gastroenterología, cardiología y cirugía), que pertenecen o han tenido experiencia en hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) y de la Secretaría de Salud. Conforme a la perspectiva del estudio, sólo se calcularon los costos directos de atención médica.

Los datos sobre uso de recursos médicos para cada EA de grado 3/4 fueron recolectados en un formato diseñado especialmente para esta investigación. El formato consta de seis secciones: (i) consultas médicas (servicio de urgencias, medicina familiar y especialidad); (ii) exámenes de imagenología (estudios de gabinete); (iii) exámenes de laboratorio; (iv) terapia farmacológica (nombre genérico del medicamento, dosis empleada, vía de administración, frecuencia y duración del tratamiento); (v) hospitalización, diferenciando entre estancia en sala común y en unidad de terapia intensiva; y, (vi) procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos.

La información sobre costos unitarios procede de fuentes oficiales. Para los costos de medicamentos, se

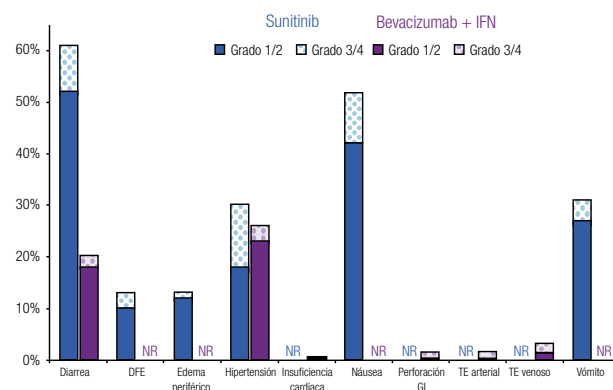
**Figura 1.**

Frecuencia y severidad de las principales anomalías de laboratorio en pacientes con carcinoma de células renales metastásico tratados con bevacizumab más IFN o con sunitinib (Escudier y colaboradores, 2007; Motzer y colaboradores, 2009). IFN: interferón- $\alpha$ 2a; NR: no informado.



**Figura 2.**

Frecuencia y severidad de los principales eventos adversos gastrointestinales y cardiovasculares en pacientes con carcinoma de células renales metastásico tratados con bevacizumab más IFN o con sunitinib (Escudier y colaboradores, 2007; Motzer y colaboradores, 2009). IFN: interferón- $\alpha$ 2a; DFE: disminución de la fracción de eyección; GI: gastrointestinal; TE: tromboembolismo; NR: no informado.



consultaron el portal de transparencia del IMSS<sup>29</sup> y el Sistema Electrónico de Contrataciones Gubernamentales (Compranet),<sup>30</sup> mientras que los costos unitarios de los servicios médicos se obtuvieron del listado publicado por el IMSS en el Diario Oficial de la Federación (tercer nivel de atención médica)<sup>31</sup> y de las cuotas de recuperación para el nivel socioeconómico número seis en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, de la Secretaría de Salud.<sup>32</sup> Todos los costos fueron calculados y se expresan en moneda nacional (pesos mexicanos) del año 2009.

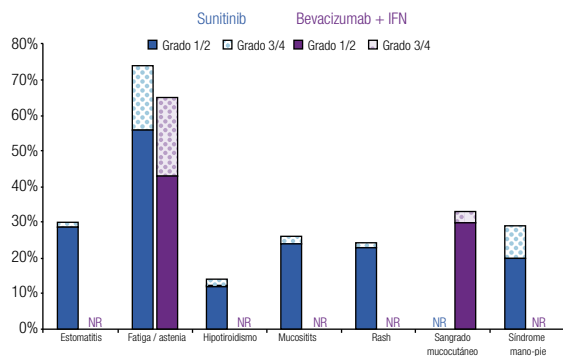
Puesto que la neutropenia puede presentarse con o sin fiebre, fue necesario calcular el costo promedio ponderado para este evento. El cálculo incluyó la proporción de casos y el costo cuando la neutropenia es febril y la proporción de casos y el costo asociado cuando la neutropenia no viene acompañada de fiebre. De acuerdo con los datos de Motzer y colaboradores (2007), 4.44% (2/45) de los casos de neutropenia ocurridos en el grupo de sunitinib fue de tipo febril.<sup>22</sup> Esta cifra se utilizó para calcular los costos en ambos grupos de comparación. El costo de neutropenia sin fiebre se calculó como parte de las entrevistas a expertos; el costo de tratamiento de neutropenia febril fue obtenido de un artículo publicado en México,<sup>33</sup> cuyo valor se actualizó de 2008 a 2009 empleando el mismo factor utilizado por el IMSS.<sup>31</sup>

**Análisis estadístico:** La incidencia de EA de grado 3/4 en cada una de las tres categorías de eventos analizadas, según terapia dirigida, se comparó mediante la prueba

exacta de Fisher para diferencia de proporciones. El cálculo del valor esperado durante el caso base contempla la estimación puntual de la incidencia de cada EA de grado 3/4 y el promedio de costos de tratamiento para cada evento. Una vez que el caso base fue analizado, se realizó un exhaustivo proceso de análisis de sensibilidad. El análisis determinístico consistió de una serie de análisis de sensibilidad de tipo escenario, donde se evaluó el efecto de utilizar los valores extremos de la incidencia de los EA de grado 3/4 y de los costos de tratamiento. Estos valores extremos se conformaron con los límites superior e inferior del intervalo de confianza a 95% para la incidencia de cada evento y con el costo máximo y mínimo, éstos últimos definidos como el valor de costos para el caso base  $\pm$  una variación de 15%. Las pruebas estadísticas y las estimaciones puntuales e intervalos de confianza para la incidencia de EA de grado 3/4 se desarrollaron en el software estadístico Stata versión 9 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Los intervalos de confianza fueron generados con el método exacto de la distribución binomial. Posteriormente, se diseñó un diagrama de tornado, el cual consiste en un conjunto de análisis de sensibilidad univariados, cuyos resultados se grafican en barras horizontales que son apiladas en orden conforme a su longitud, siendo las más amplias representativas de los parámetros que generan mayor impacto en el cálculo de la diferencia de costos esperados por manejo de EA de grado 3/4. Para el análisis de sensibilidad probabilístico se generaron

**Figura 3.**

Frecuencia y severidad de los principales eventos adversos dermatológicos y sistémicos en pacientes con carcinoma de células renales metastásico tratados con bevacizumab más IFN o con sunitinib (Escudier y colaboradores, 2007; Motzer y colaboradores, 2009). IFN: interferón- $\alpha$ 2a; NR: no informado.



10 000 simulaciones de Monte Carlo de segundo orden. De acuerdo con las recomendaciones de Briggs y colaboradores, se asumió una distribución de probabilidad beta para la incidencia de EA y una distribución de probabilidad gamma para los costos por manejo de los mismos.<sup>34</sup> Los parámetros de la distribución beta para la incidencia de EA de grado 3/4 con bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a fueron obtenidos directamente de las cifras reportadas por los autores del ensayo clínico.<sup>20</sup> En el caso de sunitinib, los parámetros se obtuvieron de forma indirecta mediante un proceso de aproximación, utilizando las medias y desviaciones estándar calculadas empíricamente en el software estadístico. Los parámetros de la distribución gamma también se determinaron siguiendo un proceso de aproximación, al considerar para cada parámetro el valor promedio de costos y asumir una desviación estándar igual a 10% de ese valor.<sup>34</sup>

## ► RESULTADOS

La **Tabla 1** presenta los costos promedio por evento y la incidencia puntual de EA de grado 3/4 con sunitinib y con la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a, así como el costo esperado por paciente para cada evento y la distribución porcentual de los costos totales esperados, según terapia dirigida. La incidencia de EA de grado 3/4 resultó significativamente más alta con sunitinib que con bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a. Lo anterior fue cierto para las tres

categorías de eventos que se evaluaron: anormalidades de laboratorio (61.3% vs. 15.7%;  $p = 0.0000$ ), EA gastrointestinales y cardiovasculares (34.1% vs. 9.8%;  $p = 0.0000$ ) y EA dermatológicos y sistémicos (33.6% vs. 25.2%;  $p = 0.0142$ ). Asimismo, en las tres categorías analizadas el gasto por manejo de EA de grado 3/4 resultó mayor con sunitinib que con bevacizumab más IFN- $\alpha$ 2a (**Figura 4**). De esta forma, los costos totales esperados por manejo de EA de grado 3/4 en pacientes con CCRm son considerablemente más elevados cuando se administra sunitinib (\$14 951 por paciente) que cuando la terapia consiste en la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a (\$8780 por paciente). El gasto adicional con sunitinib fue estimado en \$6171 por paciente, cifra que equivale a un aumento de 70.3% con respecto al valor esperado para la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a. Visto de otra forma, los ahorros potenciales con la terapia combinada representan una disminución de 41.3% con relación a la monoterapia de sunitinib en los costos asociados con el manejo de eventos adversos de grado 3/4.

Aproximadamente, la mitad de los costos directos médicos por manejo de EA de grado 3/4 en pacientes con CCRm que reciben sunitinib corresponde a la categoría de anormalidades de laboratorio; los EA de tipo gastrointestinal o cardiovascular ocupan el segundo lugar con 41% y los EA dermatológicos y sistémicos representaron una décima parte del total. Los principales inductores del costo fueron neutropenia, hipertensión, diarrea, linfopenia, trombocitopenia, disminución de la fracción de eyección y anemia, quienes en conjunto fueron responsables del 83% del costo total por manejo de EA de grado 3/4 con este agente. La distribución porcentual de costos por manejo de EA de grado 3/4 con la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a fue 54% para los EA gastrointestinales y cardiovasculares, 37% para las anormalidades de laboratorio y 9% para los EA dermatológicos y sistémicos. Proteinuria, perforación gastrointestinal, tromboembolismo venoso o arterial, neutropenia, hipertensión y fatiga/astenia constituyen los principales inductores del costo del manejo de EA de grado 3/4 para la terapia combinada de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a, siendo responsables del 86% del costo total esperado por este rubro (**Tabla 1** y **Figura 4**).

La **Tabla 2** presenta los resultados del análisis de sensibilidad determinístico. En los cuatro escenarios que se generan al utilizar como parámetros del modelo valores extremos de incidencia y de costos, el valor esperado del costo total por manejo de EA de grado 3/4 fue más alto para sunitinib que para la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a, con una diferencia que oscila entre \$3643 y \$7097 por paciente.

**Tabla 1.**

Análisis de costos por manejo de eventos adversos de grado 3/4 en pacientes con CCRm\*.

Evento adverso	Costo por evento	Sunitinib			Bevacizumab + IFN- $\alpha$ 2a		
		Incidencia	Costo Esperado	Distribución de costos (%)	Incidencia	Costo Esperado	Distribución de costos (%)
Anemia	\$ 11,496	8.0%	\$ 920	6.2	2.7%	\$ 307	3.5
Diarrea	\$ 19,056	9.1%	\$ 1,728	11.6	2.1%	\$ 396	4.5
DFE	\$ 36,219	2.9%	\$ 1,061	7.1	---	---	---
Edema periférico	\$ 17,935	1.1%	\$ 192	1.3	---	---	---
Estomatitis	\$ 22,455	1.1%	\$ 240	1.6	---	---	---
Fatiga / astenia	\$ 2,599	18.1%	\$ 471	3.2	22.0%	\$ 571	6.5
Hipertensión	\$ 23,964	12.0%	\$ 2,876	19.2	3.3%	\$ 781	8.9
Hipotiroidismo	\$ 2,519	2.1%	\$ 54	0.4	---	---	---
Insuficiencia cardíaca	\$ 36,219	---	---	---	0.3%	\$ 109	1.2
Leucopenia	\$ 7,471	8.0%	\$ 598	4.0	---	---	---
Linfopenia	\$ 7,471	18.1%	\$ 1,354	9.1	---	---	---
Mucositis	\$ 25,689	2.1%	\$ 547	3.7	---	---	---
Náusea	\$ 2,729	5.1%	\$ 138	0.9	---	---	---
Neutropenia	\$ 18,748	18.1%	\$ 3,399	22.7	4.5%	\$ 834	9.5
Perforación GI	\$ 126,031	---	---	---	1.2%	\$ 1,500	17.1
Proteinuria	\$ 29,284	---	---	---	6.5%	\$ 1,912	21.8
Rash	\$ 1,644	1.1%	\$ 18	0.1	---	---	---
Sangrado mucocutáneo	\$ 6,297	---	---	---	3.3%	\$ 205	2.3
Síndrome mano-pie	\$ 1,644	9.1%	\$ 149	1.0	---	---	---
Trombocitopenia	\$ 12,087	9.1%	\$ 1,096	7.3	2.1%	\$ 251	2.9
TE arterial	\$ 74,114	---	---	---	1.2%	\$ 882	10.0
TE venoso	\$ 57,901	---	---	---	1.8%	\$ 1,031	11.7
Vómito	\$ 2,729	4.0%	\$ 109	0.7	---	---	---

\* Cifras redondeadas. CCRm: carcinoma de células renales metastásico; DFE: disminución de la fracción de eyección; GI: gastrointestinal; TE: tromboembolismo.

La **Figura 5** despliega el diagrama de tornado. Para mayor claridad, se muestran únicamente los 25 parámetros que más influyeron en los resultados del modelo. Considerando un rango de variabilidad plausible, ningún parámetro -de forma individual- tuvo la capacidad de revertir la conclusión de que la monoterapia de sunitinib se asocia con mayores costos por manejo de EA de grado 3/4 en pacientes con CCRm.

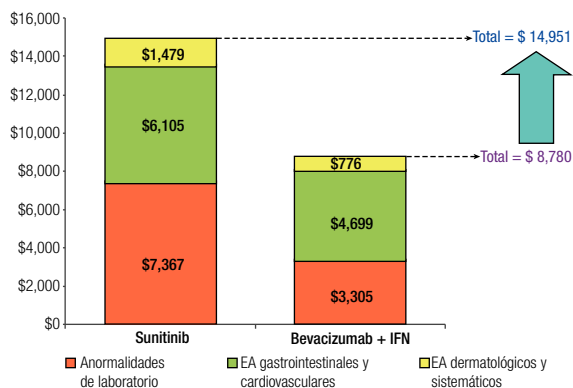
De acuerdo con los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico, los costos esperados por manejo de EA de grado 3/4 con sunitinib y con la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a fueron estimados en \$14 942 y \$8750 respectivamente, dando lugar a un ahorro de \$6192 por paciente en este rubro a favor de la terapia combinada (**Figura 6**). En aproximadamente 90% de las diez mil simulaciones generadas, el ahorro con bevacizumab más IFN- $\alpha$ 2a superó los \$4300 por paciente, y sólo en una de ellas el costo con sunitinib resultó más bajo que la terapia combinada.

## ► DISCUSIÓN

Durante los últimos años, el desarrollo de terapias dirigidas ha abierto nuevas posibilidades en el ámbito de la oncología. Bevacizumab (en combinación con IFN- $\alpha$ 2a) y sunitinib han mostrado resultados alentadores como primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm. Dentro de los factores que deben valorarse al momento de seleccionar un régimen terapéutico destacan la eficacia, seguridad, tolerabilidad, facilidad de manejo de los EA, impacto en calidad de vida, costos asociados con la terapia y costos del manejo de los efectos indeseables.<sup>26,35</sup> La evidencia que se desprende de los estudios pivotaes con estos regímenes es que su eficacia es similar.<sup>20,22,23</sup> Dos artículos publicados recientemente proponen que existe cierta ventaja a favor de sunitinib en SLP.<sup>36,37</sup> Sin embargo, dichos estudios incluyeron en su análisis de eficacia los resultados del ensayo clínico CALGB 90206,<sup>21</sup> un estudio abierto que no reportó los datos confirmados

**Figura 4.**

Comparación de costos esperados por manejo de EA de grado 3/4 en pacientes con carcinoma de células renales metastásico. EA: eventos adversos; IFN: interferón- $\alpha$ 2a.



de manera independiente y que fue llevado a cabo en centros con experiencia limitada en el uso de IFN- $\alpha$ 2a.<sup>26</sup> Más aún, la proporción de pacientes con pronóstico favorable en el estudio pivotal de sunitinib<sup>22-23</sup> fue más alta que en el estudio pivotal de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a<sup>20</sup> y que en el ensayo clínico CALGB 90206<sup>21</sup> (38% *vs.* 27% y 26%, respectivamente), por lo que los resultados de las comparaciones indirectas deben ser tomados con cautela.<sup>36,37</sup> Considerando lo anterior, diversos autores sugieren que la eficacia de bevacizumab más IFN- $\alpha$ 2a y de la monoterapia con sunitinib resulta comparable.<sup>24-26,35</sup>

Los perfiles de tolerabilidad de sunitinib y de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a difieren de manera sustantiva.<sup>13,20-23,25,26</sup> Los resultados del presente estudio muestran que aproximadamente la mitad de los EA de grado 3/4 considerados para el análisis de sunitinib corresponde a anormalidades de laboratorio, mientras que la otra mitad se divide exactamente entre la categoría de EA gastrointestinales y cardiovasculares y la categoría de EA dermatológicos y sistémicos. En cambio, la mitad de los EA de grado 3/4 incluidos en el análisis de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a pertenecen a la categoría de EA dermatológicos o sistémicos; este tipo de eventos son considerados los menos graves y se asocian con menores costos al ser comparados con las otras categorías. Una posible explicación de la diferencia en los perfiles de tolerabilidad observada tiene que ver con los mecanismos de acción de los agentes. Los EA comúnmente asociados con bevacizumab parecen relacionarse directamente con la inhibición precisa de la señalización del FCEV. En contraste, sunitinib es un

**Tabla 2.**

Análisis de sensibilidad determinístico.

Escenarios	Costos Esperados por EA de grado 3/4*		
	Sunitinib	BEV + IFN	Diferencia
Caso base <sup>a</sup>	\$ 14 951	\$ 8780	\$ 6171
Incidencia baja <sup>b</sup>	\$ 10 455	\$ 4067	\$ 6388
Incidencia alta <sup>c</sup>	\$ 21 017	\$ 17375	\$ 3643
Costos mínimos <sup>d</sup>	\$ 12 708	\$ 7463	\$ 5246
Costos máximos <sup>e</sup>	\$ 17 194	\$ 10 097	\$ 7097

\* Cifras redondeadas.

EA: eventos adversos; BEV: bevacizumab; IFN: interferón- $\alpha$ 2a.

a. Costos promedio e incidencia puntual de los EA.

b. Costos promedio y límite inferior del intervalo de confianza para incidencia.

c. Costos promedio y límite superior del intervalo de confianza para incidencia.

d. Costos mínimos (costo promedio - 15%) e incidencia puntual de los EA.

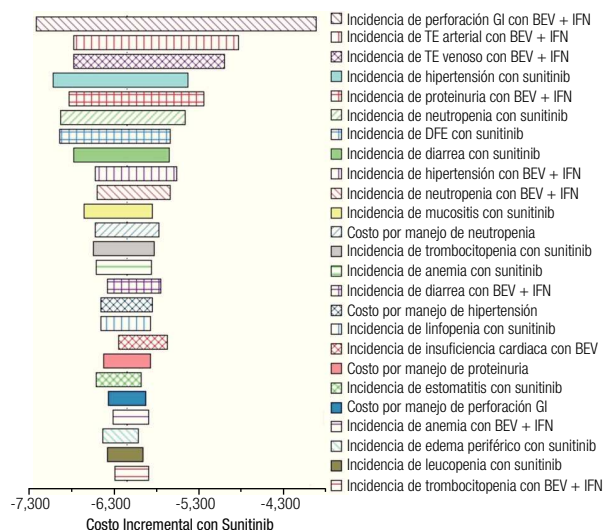
e. Costos máximos (costo promedio + 15%) e incidencia puntual de los EA.

inhibidor multi-objetivo de la quinasa que ha demostrado tener actividad en contra de diferentes trayectorias de señalización celular, por lo que el tratamiento con sunitinib se asocia con toxicidades específicas y no específicas del FCEV.<sup>26</sup>

Una parte de los EA observados con la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a se considera una consecuencia del tratamiento con este último agente. Por ejemplo, en los estudios con pacientes que recibieron monoterapia de bevacizumab no se identificó neutropenia.<sup>25</sup> Así, presumiblemente se puede mejorar la tolerabilidad de la terapia combinada si se reduce la dosis de IFN- $\alpha$ 2a. Melichar y colaboradores mostraron que la reducción de la dosis de IFN- $\alpha$ 2a de nueve a seis o incluso a tres millones de unidades internacionales permitió a los pacientes que desarrollaron toxicidad atribuible a dicho agente durante el estudio AVOREN continuar con la terapia, manteniendo un manejo adecuado de los EA y, más importante aún, sin afectar la eficacia del tratamiento antineoplásico.<sup>38</sup> En el periodo de seis semanas posterior a la reducción de dosis de IFN- $\alpha$ 2a, la incidencia de EA de grado 3/4 disminuyó considerablemente comparado con las seis semanas previas (44% *vs.* 18% en el grupo de bevacizumab y 41% *vs.* 10% en el grupo de placebo).<sup>38</sup> La mayoría de los EA con sunitinib puede controlarse reduciendo la dosis diaria que se administra.<sup>27</sup> Sin embargo, la evidencia indica que tanto la SLP como la tasa de RGO con sunitinib se relacionan directamente con la magnitud de exposición al fármaco.<sup>39,40</sup> Ante la presencia de EA de grado 3/4 con sunitinib es frecuente la necesidad de

**Figura 5.**

Diagrama de tornado. EA: eventos adversos; BEV: bevacizumab; IFN: interferón- $\alpha 2a$ ; GI: gastrointestinal; TE: tromboembolismo; DFE: disminución de la fracción de eyección.



ajuste de dosis o suspensión temporal del medicamento, situación que puede limitar su eficacia terapéutica.<sup>27,41,42</sup> La proporción de pacientes con al menos una reducción de dosis ocasionada por el tratamiento de EA emergentes durante los estudios pivotaes fue notablemente más alta con sunitinib que con bevacizumab e IFN- $\alpha 2a$  (32% *vs.* 13%). De igual forma, la proporción de pacientes que experimentó una suspensión temporal de la terapia por EA fue mayor con sunitinib (38% *vs.* 21%). Para medianas de duración del tratamiento de seis y 9.7 meses respectivamente, la tasa de discontinuación por EA con sunitinib duplica la de bevacizumab e IFN- $\alpha 2a$  (8% *vs.* 4%).<sup>27</sup> Cuando la mediana de duración del tratamiento con sunitinib alcanzó los 11 meses, aproximadamente uno de cada cinco pacientes asignados a este agente oral había abandonado el tratamiento como consecuencia de EA intolerables.<sup>23</sup>

La incidencia y tipo de EA repercute en los costos de tratamiento. En el presente estudio, los costos esperados por manejo de EA de grado 3/4 fueron considerablemente (70.3%) más elevados con sunitinib que con bevacizumab e IFN- $\alpha 2a$ . La diferencia (\$6171 por paciente) significa ahorros potenciales de 41.3% en este

rubro si se sustituye la monoterapia de sunitinib por la terapia combinada de bevacizumab e IFN- $\alpha 2a$ . Estos resultados son consistentes con lo reportado previamente en la literatura.<sup>26,43</sup> La técnica Delphi fue utilizada para determinar el uso de recursos asociado con la atención médica de EA de grado 3/4 en pacientes con CCRm en España e Italia. Considerando la incidencia reportada en los estudios pivotaes, la diferencia de costos (ahorro porcentual) en el manejo de EA de grado 3/4 fue estimada en 372 euros (40%) por paciente en España y en 489 euros (55%) por paciente en Italia, ambos a favor de la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha 2a$ .<sup>26,43</sup> Otros análisis, donde los costos por evento se sustentaron en fuentes de información más elaborada, tales como grupos relacionados con el diagnóstico (GRD), catálogos y bases de datos oficiales, además de literatura publicada, ofrecen resultados similares. Los ahorros potenciales con bevacizumab e IFN- $\alpha 2a$  en lugar de sunitinib fueron calculados en 418 (23%), 671 (45%) y 972 (38%) euros por paciente en Alemania, el Reino Unido y Francia, respectivamente.<sup>26</sup> La capacidad para mejorar la tolerabilidad al tratamiento combinado de bevacizumab e IFN- $\alpha 2a$ , al reducir las dosis de este último agente sin comprometer la eficacia del régimen, permitiría reducir aún más los costos de tratamiento.<sup>44</sup>

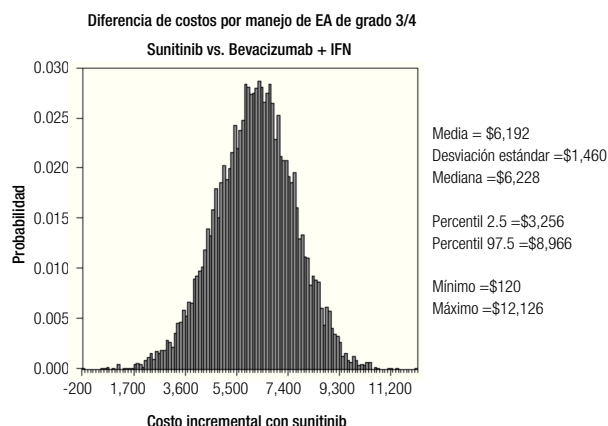
No obstante las diferencias en las fuentes de información empleadas para su cálculo, la composición porcentual de los costos en nuestro estudio resulta comparable con los resultados de otras publicaciones.<sup>26,43</sup> Las anomalías de laboratorio son los EA de grado 3/4 más frecuentes con sunitinib y el tratamiento de las toxicidades hematológicas representó prácticamente la mitad de los costos esperados por manejo de EA de grado 3/4 con este agente en México. Las toxicidades hematológicas generan un impacto económico sustancial y disminuyen la calidad de vida de los pacientes y cuidadores.<sup>28,45</sup> Aunque con menores costos asociados, otros EA que se presentan con cierta regularidad con sunitinib son percibidos normalmente como problemáticos. Por ejemplo, el síndrome mano-pie suele manifestarse de tres a cuatro semanas después de iniciada la terapia y ocurre primordialmente en los puntos de presión de las manos y pies, dificultando tareas básicas como caminar y desarrollar actividades manuales.<sup>26,27</sup> Diarrea, náusea, vómito y mucositis son otros eventos que interfieren con la cotidianeidad, generan incomodidades y pueden ocasionar situaciones embarazosas. Además, estos eventos podrían alterar el plan nutricional de los pacientes, mismo que de por sí ya se encuentra comprometido.<sup>26</sup> En nuestro estudio, proteinuria fue el EA de grado 3/4 que más peso tuvo en los costos esperados por este rubro en la terapia

combinada de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a, siendo responsable de 21.8% del total. Esta proporción coincide con los datos obtenidos en el Reino Unido, donde proteinuria también fue el principal inductor de costos para dicho régimen.<sup>26</sup> A nivel individual, sin duda que perforación gastrointestinal constituye el EA potencialmente más grave y costoso. A pesar de su baja incidencia (1.19%), la perforación gastrointestinal fue el evento con el segundo costo esperado más alto para bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a en México, mientras que en España se ubicó en el primer lugar y en Italia ocupó el tercer sitio.<sup>26,43</sup> Tromboembolismo arterial o venoso, hipertensión arterial, neutropenia y fatiga/astenia fueron los otros eventos que tuvieron mayor impacto en los costos totales esperados por manejo de EA de grado 3/4 con bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a en México. Si bien es cierto que eventos como perforación gastrointestinal y tromboembolismo son potencialmente letales, es importante señalar que únicamente 3 casos de defunción, ocurridos entre un total de 337 pacientes asignados a la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a (<1%) se clasificaron como posiblemente relacionadas con bevacizumab.<sup>20</sup>

Nuestro estudio presenta varias limitaciones que vale la pena comentar. En primer lugar, se analizaron exclusivamente los EA que los investigadores y el grupo de expertos consideraron costeables desde la perspectiva del sistema público de salud en México. Así, un total de 23 eventos fueron evaluados. En el análisis de costos para Italia se siguió un criterio similar. Nosotros incluimos todos los 19 EA del estudio italiano y agregamos cuatro eventos más. De acuerdo con los datos presentados por Mickisch y colaboradores (2010), los eventos que no incorporamos en el análisis representan una proporción mínima en el costo total esperado y su efecto en costos parece similar entre los dos regímenes.<sup>26</sup> Es probable que la mayoría de los gastos asociados con el tratamiento de eventos tales como dolor de cabeza y síndromes semejantes a influenza sean absorbidos directamente por los pacientes y sus familias (como gasto de bolsillo) y no por las instituciones. Una segunda limitación consiste en que el análisis contempla únicamente los costos de los EA de grado 3/4. Como se mencionó con anterioridad, y al igual que en los casos de España e Italia, se decidió excluir del análisis a los EA de grado 1/2 debido a que los reportes en el Reino Unido, Alemania y Francia indicaron que la mayor parte del costo esperado corresponde a los eventos graves.<sup>26,43</sup> Un criterio adicional que tomamos en cuenta fue la dificultad para establecer el porcentaje de pacientes con eventos leves y moderados que realmente acude en busca de atención médica. En este sentido, las cifras de costos esperados que se muestran en nuestro estudio

**Figura 6.**

Análisis de sensibilidad probabilístico. EA: eventos adversos; IFN: interferón- $\alpha$ 2a



deben verse como una estimación conservadora. En el estudio de Mickisch y colaboradores (2010), los costos esperados por manejo de EA de grado 3/4 representaron entre 61 y 93% de los costos esperados por los EA de todos los grados en el grupo de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a y entre 51% y 86% en el grupo de sunitinib.<sup>26</sup> El incluir los eventos de todos los grados habría incrementado la diferencia absoluta a favor de la terapia con bevacizumab. Los ahorros para EA graves y para todos los eventos, expresados en términos porcentuales, permanecieron casi inalterados en el Reino Unido y Alemania, mientras que en Francia la diferencia a favor de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a se incrementó de 38% para los EA de grado 3/4 hasta 62% cuando se incluyeron todos los grados.<sup>26</sup>

Otras limitaciones del estudio se relacionan con las fuentes de información utilizadas y con la naturaleza del propio modelo analítico de decisión lineal. Los datos de incidencia provienen de dos ensayos clínicos, que si bien son parecidos en cuanto a diseño y duración del tratamiento, tal vez no sean lo suficientemente representativos del tipo y frecuencia de EA observados durante la práctica clínica diaria. Un estudio reciente sugiere que las incidencias de EA de grado 3/4 con terapias orales de

inhibidores de quinasa (sunitinib y sorafenib) en CCR avanzado reportadas inicialmente en la literatura pueden estar subestimadas.<sup>41</sup> Por otro lado, el haber calculado los costos por evento con base en una serie de entrevistas a expertos pudiera verse también como una limitación del estudio. No obstante, los patrones y la distribución de costos obtenida durante esta investigación resultan comparables con otros estudios que han empleado fuentes de información para costos más estandarizadas.<sup>26</sup> El modelo no permite establecer si la diferencia de costos entre ambos regímenes resulta estadísticamente significativa, aunque una disminución de alrededor de 40% en los costos esperados por manejo de EA de grado 3/4 a favor de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a puede considerarse de importancia y es consistente con lo publicado en la literatura.<sup>26,43</sup> Sería ideal contar con un estudio prospectivo o con datos más sólidos de farmacovigilancia y de costos para poder confirmar los hallazgos reportados hasta ahora, así como identificar nuevas líneas de investigación. Finalmente, es importante destacar que el presente estudio constituye un análisis de costos enfocado exclusivamente al manejo de EA y que esta categoría de costos representa sólo una porción del costo total asociado con el tratamiento antineoplásico con terapias dirigidas. Una evaluación completa de farmacoeconomía requiere que los costos de las terapias y de la atención de sus efectos indeseables sean considerados en conjunto con parámetros clínicos de eficacia y calidad de vida.

A manera de conclusión, este estudio sugiere que la diferencia en los mecanismos de acción entre sunitinib y bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a tiene repercusiones en el tipo y frecuencia de los EA observados en el tratamiento de primera línea de CCRm. El perfil de tolerabilidad más favorable de la combinación de bevacizumab e IFN- $\alpha$ 2a permite que los costos esperados por manejo de EA de grado 3/4 sean considerablemente más bajos con este régimen que cuando se administra sunitinib. Esta característica, en combinación con otros factores, debe ser tomada en cuenta al momento de decidir el esquema terapéutico más adecuado. El tratamiento óptimo con estos agentes requiere llevar a cabo un monitoreo proactivo que permita actuar de manera oportuna para reducir los costos y los efectos negativos de los EA y maximizar la efectividad en beneficio de los pacientes y las instituciones de salud.

## ▷ AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen enormemente a los doctores Dan Green Renner, Juan Alejandro Silva, Mario Pérez, Ricardo Villalobos Valencia, Víctor Manuel Vázquez

Rivera, Guadalupe Cervantes Sánchez, Laura Torrecillas Torres, Carlos Alberto Ronquillo Carreón, Luis Martín Loarca Piña, Juan Manuel Blancas Valencia y Mauricio López Meneses por su valiosa contribución al estudio.

## ▷ DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Esta investigación se realizó con el apoyo financiero de Productos Roche, S.A. de C.V., compañía que manufactura Avastin® (bevacizumab). Los autores declaran que no tienen ningún interés competente más allá que el de haber recibido el patrocinio por parte de Productos Roche, S.A. de C.V. y que el análisis de la información y la redacción del artículo se realizaron bajo total autonomía.

## REFERENCIAS

- Ochoa F. Actualización del tratamiento en cáncer renal metastásico: un Consenso Mexicano. *GAMO* 2007;6(Supl. 1):2-10.
- Corgna E, Betti M, Gatta G, Roila F, De Mulder PH. Renal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64:247-262.
- Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7:245-257.
- Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;176(6 Pt 1):2353-2358.
- Rodríguez VH, Serrano E, Maldonado E. Factores pronósticos en cáncer renal localizado y localmente avanzado. *Actas Urol Esp* 2008;32:320-324.
- Lang K, Danchenko N, Gondek K, Schwartz B, Thompson D. The burden of illness associated with renal cell carcinoma in the United States. *Urol Oncol* 2007;25:368-375.
- Kirchner H, Strumberg D, Bahl A, Overkamp F. Patient-based strategy for systemic treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10:585-596.
- Escudier B. Advanced renal cell carcinoma: current and emerging management strategies. *Drugs* 2007;67:1257-1264.
- Dutcher J. Current status of interleukin-2 therapy for metastatic renal cell carcinoma and metastatic melanoma. *Oncology (Williston Park)* 2002;16(11 Suppl 13):4-10.
- Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon- $\alpha$  as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289-296.
- Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD001425.
- Parton M, Gore M, Eisen T. Role of cytokine therapy in 2006 and beyond for metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5584-5592.
- Escudier B, Cosart J, Jethwa S. Targeted therapies in the management of renal cell carcinoma: role of bevacizumab. *Biologics* 2008;2:517-530.
- Frampton JE, Keating GM. Bevacizumab: in first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. *BioDrugs* 2008;22:113-120.
- Escudier B. Sunitinib for the management of advanced renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10:305-317.
- Summers J, Cohen MH, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab plus interferon for advanced renal cell carcinoma. *Oncologist* 2010;15:104-111.
- Rock EP, Goodman V, Jiang JX, Mahjoob K, Verbois SL, Morse D, et al. Food and Drug Administration drug approval summary: Sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma. *Oncologist* 2007;12:107-113.
- European Medicines Agency. EPARs for authorised medicinal products for human use. Avastin: European Public Assessment Report (Revision 15). [Consultado en 2010, julio 27] Disponible en <http://www.ema.europa.eu/>
- European Medicines Agency. EPARs for authorised medicinal products for human use. Sutent: European Public Assessment Report (Revision 11). [Consultado en 2010, julio 27] Disponible en <http://www.ema.europa.eu/>
- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon  $\alpha$ -2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-2111.

21. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26:5422-5428.
22. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-124.
23. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Oncol* 2009;27(22):3584-3590.
24. Coppin C, Le L, Porzolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD006017.
25. Porta C, Szczyluk C. Tolerability of first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009;35:297-307.
26. Mickisch G, Gore M, Escudier B, et al. Costs of managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: bevacizumab in combination with interferon-alpha2a compared with sunitinib. *Br J Cancer* 2010;102:80-86.
27. Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, Motzer RJ. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist* 2008;13:1084-1096.
28. Cella D. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma: the importance of patient-reported outcomes. *Cancer Treat Rev* 2009;35:733-737.
29. Portal de transparencia del Instituto Mexicano del Seguro Social. [Consultado en 2009, agosto 11-14] Disponible en: <http://transparencia.imss.gob.mx/tmisp/ncompro.aspx?c=1>
30. Sistema Electrónico de Contrataciones Gubernamentales. [Consultado en 2009, agosto 17-19] Disponible en <http://www.compranet.gob.mx/>
31. Instituto Mexicano del Seguro Social. Costos Unitarios de Atención Médica. Diario Oficial de la Federación. Viernes 6 de marzo de 2009.
32. Secretaría de Hacienda y Crédito Público. Tabulador de Cuotas de Recuperación 2009. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". [Consultado en 2009, agosto 21] Disponible en <http://www.hospitalgea.salud.gob.mx/descargas/Tab-cuotas-recup-2009.pdf>
33. Morgan-Villela G, Nambo-Lucio MJ, Reynoso-Noverón N. Análisis económico del uso profiláctico de factores estimulantes de colonias para prevenir eventos de neutropenia febril en pacientes que reciben quimioterapia mieloablativa. *GAMO* 2009;8:26-32.
34. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford, UK: Oxford University Press; 2006; p. 86-92.
35. Schmidinger M, Zielinski CC. Novel agents for renal cell carcinoma require novel selection paradigms to optimise first-line therapy. *Cancer Treat Rev* 2009;35:289-296.
36. Mills EJ, Rachlis B, O'Regan C, Thabane L, Perri D. Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. *BMC Cancer* 2009;9:34.
37. Thompson Coon JS, Liu Z, Hoyle M, et al. Sunitinib and bevacizumab for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of clinical effectiveness. *Br J Cancer* 2009;101:238-243.
38. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008;19:1470-1476.
39. Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003;9:327-337.
40. Houk H, Bello C, Michaelson M, et al. Exposure-response of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): A population pharmacokinetic/pharmacodynamic (PKPD) approach. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl.):241s. Abstract 5027
41. La Vine DB, Coleman TA, Davis CH, et al. Frequent dose interruptions are required for patients receiving oral kinase inhibitor therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2010;33:217-220.
42. Bhojani N, Jeldres C, Patard JJ, et al. Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008;53:917-930.
43. Puente J, Calderero V, García-Muro X, et al. Coste del manejo de los acontecimientos adversos en el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico en España. Comparación de bevacizumab + interferon alfa-2a versus sunitinib. Póster presentado en el XII Congreso Nacional SEOM 2009; octubre 21-23; Barcelona, España. Póster P-97. [Consultado en 2010; febrero 27] Disponible en: [http://www.postersessiononline.com/312191188\\_es/congresos/12seom/aula/poster\\_29122.pdf](http://www.postersessiononline.com/312191188_es/congresos/12seom/aula/poster_29122.pdf)
44. Mickisch GH, Escudier B, Gore M, et al. Costs of managing side effects using first-line bevacizumab plus lower-dose interferon-α2a in patients with metastatic renal cell carcinoma in Germany, France, and UK. Póster presentado en el Simposio de Cánceres Genitourinarios 2009; febrero 26-28; Orlando, Fl. Abstract 312. [Consultado en 2010, enero 24] Disponible en <http://www.asco.org>
45. Liou SY, Stephens JM, Carpiuc KT, et al. Economic burden of haematological adverse effects in cancer patients: a systematic review. *Clin Drug Investig* 2007;27:381-396.