

## ORIGINAL

# Evaluación de los costes asociados a la enfermedad de pacientes con linfoma cutáneo de células T en España: análisis en función del estadio clínico (estudio MICADOS)

B. Navarro Matilla<sup>a</sup>, P.L. Ortiz Romero<sup>b</sup>, R.M. Pujol Vallverdú<sup>c</sup>, A. Combalia Escudero<sup>d</sup>, I. Zapata Paz<sup>e</sup>, E. González Barca<sup>f</sup>, C. Muniesa Montserrat<sup>g</sup>, M. Morillo Andújar<sup>h</sup>, A. Pérez Ferriols<sup>i</sup>, C. Román Curto<sup>j</sup>, R. Fernández de Misa Cabrera<sup>k</sup>, M. Hospital Gil<sup>l</sup>, A. Marín Niebla<sup>m</sup>, P.J. Rios Rull<sup>n</sup>, F. de la Cruz Vicente<sup>o</sup>, R.M. Izu Belloso<sup>p</sup>, A. Martín García-Sancho<sup>q</sup>, M.E. Parera Amer<sup>r</sup>, R. Córdoba Mascuñano<sup>s</sup>, M.D. Ramón Quiles<sup>t</sup>, A. Saus Carreres<sup>u</sup>, R. del Campo García<sup>v</sup>, S. Machan<sup>w</sup>, P. Viguera Ester<sup>x</sup> y J. Blanco Garnelo<sup>x,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Hematología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>c</sup> Departamento de Dermatología, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>d</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Clínic i Provincial, Barcelona, España

<sup>e</sup> Departamento de Radiación Oncológica, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

<sup>f</sup> Departamento de Hematología, Institut Catalá d'Oncología, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>g</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España

<sup>h</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>i</sup> Departamento de Dermatología, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>j</sup> Departamento de Dermatología, Hospital General Universitario de Salamanca, Salamanca, España

<sup>k</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>l</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España

<sup>m</sup> Departamento de Hematología, Hospital Universitario Vall d'Hebron/VHIO, Barcelona, España

<sup>n</sup> Departamento de Hematología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

<sup>o</sup> Departamento de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>p</sup> Departamento de Dermatología, Hospital de Basurto, Bilbao, España

<sup>q</sup> Departamento de Hematología, Hospital General Universitario de Salamanca, Salamanca, España

<sup>r</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

<sup>s</sup> Departamento de Hematología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>t</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

<sup>u</sup> Departamento de Hematología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [julia.blanco@kyowakirin.com](mailto:julia.blanco@kyowakirin.com) (J. Blanco Garnelo).

<sup>v</sup> Departamento de Hematología, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

<sup>w</sup> Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>x</sup> Departamento Médico, Kyowa Kirin Farmacéutica, S.L., Madrid, España

Recibido el 10 de mayo de 2023; aceptado el 8 de agosto de 2023

Disponibile en Internet el 9 de septiembre de 2023

## PALABRAS CLAVE

Micosis fungoides;  
Síndrome de Sézary;  
Coste de la  
enfermedad;  
Farmacoeconomía

## KEYWORDS

Mycosis fungoides;  
Sézary syndrome;  
Cost of disease;  
Pharmacoeconomics

## Resumen

**Antecedentes y objetivo:** No se dispone de datos españoles sobre el coste asociado al linfoma cutáneo de células T (LCCT). Además, la incorporación de nuevos tratamientos hace necesario analizar el coste real de la enfermedad. El estudio MICADOS analizó dos objetivos principales: Por un lado, evaluó el impacto en la calidad de vida en los pacientes con LCCT, y por otro lado, estudió los costes de la enfermedad. En esta publicación se recoge el segundo de los objetivos del estudio.

**Métodos:** El coste de la enfermedad se estudió bajo la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) con un horizonte temporal de un año. Participaron 23 dermatólogos y hematólogos de 15 hospitales públicos españoles. Se incluyeron pacientes adultos con LCCT del tipo micosis fungoide (MF) y síndrome de Sézary (SS).

**Resultados:** Se incluyeron 141 pacientes, el 57,4% masculinos, con una edad media de 63,6 años (IC 95%: 61,4-65,7). Los costes directos anuales medios por pacientes del estudio fueron de 34.214€, siendo de 11.952,47€ en estadio I, 23.506,21€ en estadio II, 38.771,81€ en estadio III y 72.748,84€ en estadio IV. El coste anual directo total estimado de todos los pacientes en España con MF/SS resultó en 78.301.171€, donde el 81% de los costes fueron atribuibles a pacientes en estadio I, el 7% al estadio II, el 6% al estadio III y el 6% al estadio IV.

**Conclusiones:** Este estudio ofrece una evaluación precisa del coste directo del LCCT en pacientes con MF/SS en España, mostrando costes que varían sustancialmente en función del estadio. Los costes soportados por el paciente y los costes indirectos deberán considerarse en futuras investigaciones.

© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Cost of Treating Cutaneous T-Cell Lymphoma in Spain: Analysis of MICADOS Study Data by Disease Stage

### Abstract

**Background and objective:** The cost of treating cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) in Spain is unknown. With the advent of new treatments, it is more important than ever to gain an accurate picture of the true costs involved. The MICADOS study had 2 primary objectives: 1) to evaluate the impact of CTCL on patient quality of life, and 2) to evaluate the costs associated with the disease. This article reports the results of the cost analysis.

**Methods:** We estimated the cost of treating CTCL over a period of 1 year from the perspective of the Spanish National Health System. Twenty-three dermatologists and hematologists from 15 public hospitals analyzed data for adult patients with mycosis fungoides (MF) or Sézary syndrome (SS).

**Results:** A total of 141 patients (57.4% male) with a mean age of 63.6 years (95% CI: 61.4-65.7 years) were included. The mean direct annual cost of treating CTCL was €34,214 per patient. The corresponding costs by stage were €11,952.47 for stage I disease, €23,506.21 for stage II disease, €38,771.81 for stage III disease, and €72,748.84 for stage IV disease. The total direct annual cost of treating MF/SS in public hospitals in Spain was estimated at €78,301,171; stage I disease accounted for 81% of all costs, stage II for 7%, and stages III and IV for 6% each.

**Conclusions:** The MICADOS study offers an accurate picture of the direct cost of treating CTCL in patients with MF/SS in Spain and shows that costs vary significantly according to disease stage. Patient-borne and indirect costs should be analyzed in future studies.

© 2023 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El linfoma cutáneo de células T (LCCT) se considera una enfermedad rara por su baja incidencia, afectando a 2,9-3,9/1.000.000 personas en Europa<sup>1,2</sup>. Más de dos tercios de los LCCT son micosis fungoide (MF) y síndrome de Sézary (SS)<sup>3</sup>.

Al inicio de la enfermedad los pacientes presentan lesiones cutáneas en forma de parches, placas o tumores. El linfoma puede extenderse hacia la sangre periférica, los ganglios linfáticos y las vísceras, empeorando el pronóstico<sup>4,5</sup>. Según avanza el estadio, el pronóstico empeora drásticamente, pasando de una supervivencia de 35,5 años en estadio IA a supervivencias menores de 5 años a partir del estadio IIB<sup>6,7</sup>.

La *European Society of Medical Oncology* (ESMO) y la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) recomiendan diferentes tratamientos en función del estadio clínico<sup>5,8,9</sup>. En España, el registro del grupo español de linfoma cutáneo en el año 2008 mostró que las terapias dirigidas a la piel más administradas eran los corticosteroides tópicos, en el 90,8% de los pacientes, seguido de PUVA, en el 47,1%, y la fototerapia con UVBBE, en el 35,3%. En relación con los tratamientos sistémicos, los más administrados fueron interferón alfa en el 12,1%, quimioterapia sistémica en el 8,6% y retinoides sistémicos en el 6,9%<sup>10</sup>.

El objetivo principal de este estudio fue determinar el coste de la enfermedad en pacientes con MF/SS en España en función de su estadio clínico y explorar los factores sociodemográficos y clínicos que se pudieran relacionar con mayores costes.

## Métodos

Se diseñó un estudio observacional, transversal y retrospectivo, autorizado por el Comité de ética del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid (14/01/2020; Código 20/018). Se siguieron las recomendaciones de estudios de coste de la enfermedad y para estudios de evaluación económica (CHEERS)<sup>11</sup>.

Participaron 23 médicos dermatólogos y hematólogos pertenecientes a 15 hospitales públicos españoles, que incluyeron pacientes entre mayo de 2020 y enero de 2021.

La perspectiva del estudio fue la del Sistema Nacional de Salud (SNS) español con horizonte temporal de un año sin aplicar tasas de descuento. Los resultados se presentan en euros (€) de 2020 con impuestos incluidos.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años; con diagnóstico anatomopatológico de LCCT de tipo MF o SS, según la clasificación OMS<sup>12</sup>, confirmado al menos 1 año antes de la inclusión en el estudio; en cualquier estadio. Los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Para el objetivo principal se diseñó un modelo económico para recoger información en el momento de la realización del estudio y durante el año previo, registrando el nombre comercial o el tipo de intervención, la dosis unitaria y sus unidades, el número de dosis diarias administradas, la vía de administración y la fecha de inicio y finalización del tratamiento. También se recogió el número de unida-

des consumidas de cada recurso sanitario, incluyendo visitas e ingresos, pruebas de laboratorio y pruebas de imagen. Los tratamientos que estaban recibiendo los pacientes en el momento del estudio se muestran en la [tabla 1](#), mientras que los costes unitarios de los recursos sanitarios y de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos se muestran en las [tablas 2 y 3](#). En la [tabla suplementaria 1 \(ver material suplementario\)](#) se muestra el coste de las intervenciones terapéuticas no farmacológicas dependiendo del número de pacientes y del número de sesiones durante el último año.

Los costes médicos se calcularon multiplicando el número de recursos utilizados por su coste unitario. Estos costes unitarios se calcularon según el valor medio de los precios públicos de seis comunidades autónomas: Andalucía, Castilla y León, Galicia, Murcia, Madrid y País Vasco<sup>13-18</sup>.

Para los costes unitarios de los tratamientos farmacológicos se usó como referencia el Nomenclátor del Ministerio de Sanidad y Consumo<sup>19</sup>, de Vademecum (<https://www.vademecum.es/>). Los precios de los fármacos no comercializados en España se obtuvieron de bases de datos internacionales<sup>20,21</sup>.

Los precios de los tratamientos no farmacológicos se calcularon con el valor medio de los precios públicos de las comunidades autónomas<sup>13-18</sup> y de la referencia de Ortiz-Romero et al.<sup>22</sup>.

Se recogió información sobre: edad, sexo, raza, enfermedades en tratamiento actual, peso, talla, fecha de la anatomía patológica diagnóstica, tipo de LCCT. Se registraron en el momento del diagnóstico, y cuando se realizó el estudio: clasificación TNMB, estadio clínico<sup>5</sup>, estado funcional ECOG y valor normal o elevado de lactato deshidrogenasa (LDH). Los pacientes completaron el cuestionario EORTC-QLQ-C30 versión 3 para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cáncer<sup>23</sup>.

Para el cálculo de la muestra se consideró como referencia el coste mensual del cáncer de mama metastásico en España, que es de 1.489€. Para una desviación estándar de 250€, un nivel de confianza del 95% y una precisión de 41,68€ para la media, se estimó necesaria una muestra de 140 pacientes<sup>24</sup>.

Se realizó el análisis descriptivo de las variables cuantitativas con su media y el intervalo de confianza del 95%, mediante la prueba de t de Student para datos independientes, o por ANOVA con corrección de Bonferroni o Games-Howell, para el control del error por comparaciones múltiples. Las variables cualitativas fueron frecuencias y porcentajes para cada categoría de la variable y se realizaron mediante la prueba de Fisher o chi-cuadrado<sup>1</sup>. Dado que los costes no siguen una distribución normal, se aplicaron modelos de regresión lineal, ajustando respecto a las variables que pudieran estar asociadas con el uso de recursos. Las variables dependientes, como el coste total y los diferentes subtipos de costes analizados, se transformaron logarítmicamente<sup>25</sup>. Se utilizó el modelo lineal generalizado multivariante del coste total por paciente en función de diferentes covariables, seleccionando la familia Gamma y la función de enlace link logístico ya que mostraron los valores menores del estadístico AIC. El nivel de significación considerado fue del 5%. Se utilizó el programa IBM-SPSS 27.0 para el análisis estadístico.

**Tabla 1** Tratamientos administrados a los pacientes en el momento actual

Tratamiento actual	Estadio del paciente en el momento actual									
	I		II		III		IV		Total	
	T	%	T	%	T	%	T	%	T	%
Ninguno	25	46,3	9	18,8	5	17,2	6	10,2	45	23,7
Corticosteroide tópico	11	20,4	10	20,8	3	10,3	6	10,2	30	15,8
Retinoide	6	11,1	11	22,9	8	27,6	8	13,6	33	17,4
Fotoexposición solar	1	1,9	0	0	0	0	0	0	1	0,5
PUVA	1	1,9	2	4,2	0	0	0	0	3	1,6
UVBBE	0	0	0	0	0	0	1	1,7	1	0,5
TSEBT	0	0	4	8,3	0	0	1	1,7	5	2,6
Corticosteroide sistémico	1	1,9	1	2,1	3	10,3	1	1,7	6	3,2
Fotoféresis extracorpórea	2	3,7	0	0	5	17,2	7	11,9	14	7,4
Interferón alfa	2	3,7	4	8,3	2	6,9	6	10,2	14	7,4
Metotrexato	0	0	0	0	0	0	1	1,7	1	0,5
Anticuerpo monoclonal	1	1,9	3	6,3	1	3,4	14	23,7	19	10
Doxorubicina	0	0	2	4,2	0	0	1	1,7	3	1,6
Gemcitabina	0	0	1	2,1	0	0	2	3,4	3	1,6
Otros antineoplásicos	0	0	1	2,1	0	0	4	6,8	5	2,6
Alotrasplante de médula ósea	1	1,9	0	0	0	0	1	1,7	2	1,1
Antiviral	1	1,9	0	0	0	0	0	0	1	0,5
Antiinflamatorio	2	3,7	0	0	0	0	0	0	2	1,1
Hipolipemiente	0	0	0	0	1	3,4	0	0	1	0,5
Hormona	0	0	0	0	1	3,4	0	0	1	0,5
Total T	54	100	48	100	29	100	59	100	190	100

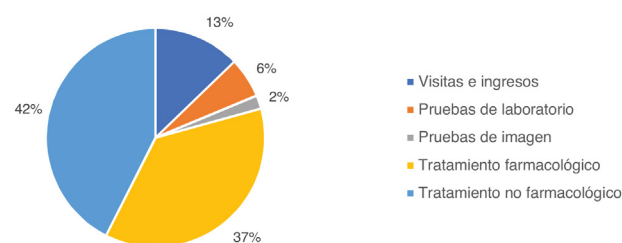
Otros antineoplásicos: neoplásicos que no han sido recogidos en la tabla; PUVA: fototerapia con psoralenos y rayos ultravioleta A - *Phototherapy with psoralens and ultraviolet A light*; T: número de tratamientos de cada tipo en tratamiento actual; la suma total de tratamientos no coincide con el número total de pacientes debido a que un mismo paciente puede estar recibiendo más de un tratamiento simultáneamente; TSEBT: radioterapia total con haz de electrones - *Total skin electron beam therapy*; UVBBE: fototerapia con rayos ultravioleta B de banda estrecha - *Narrow-band ultraviolet B phototherapy*.

## Resultados

Participaron 141 pacientes con una edad media de 63,6 años (IC 95%: 61,4-65,7), de los cuales el 77,3% eran MF y el 22,7% SS. En la [tabla 4](#) se muestran los datos demográficos, antropométricos y clínicos de los pacientes. La edad de los pacientes en el momento del diagnóstico era de 56,2 años (IC 95%: 53,9-58,6). El tiempo medio de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico fue de 6,7 años (IC 95%: 5,8-7,6). El estadio clínico fue IA en 37 pacientes (26,2%), IB en 12 pacientes (8,5%), IIA en 6 pacientes (4,3%), IIB en 31 pacientes (22%), IIIA en 13 pacientes (9,2%), IIIB en 4 (2,8%), IVA1 en 21 pacientes (14,9%), IVA2 en 15 pacientes (10,6%) y IVB en 2 pacientes (1,4%). Esto representa el 39% de los pacientes en enfermedad temprana (IA, IB y IIA) y el 61% en estadios avanzados.

El coste directo anual total de la MF/SS fue de 78.301.171€, del cual el 42% corresponde a tratamientos farmacológicos, el 37% a tratamientos farmacológicos, el 13% son costes de visitas e ingresos, el 6% son costes de pruebas de laboratorio y el 2% son las pruebas de imagen ([tabla 6](#), [fig. 1](#)). Si analizamos el coste directo anual medio por paciente vemos que fue de 34.214,97€, y que incrementaba conforme aumentaba el estadio de la enfermedad, siendo de 11.952,47€ en el estadio I hasta 72.748,84€ en el IV. Se

Coste directo anual total en Micosis Fungoide y Síndrome de Sézary en España (año 2020)

**Figura 1** Distribución de costes directos anuales totales en España en el año 2020 en función del tipo de coste.

observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes en estadio I vs IV ( $p < 0,0001$ ), en estadio II vs IV ( $p < 0,0001$ ) y en estadio III vs IV ( $p = 0,021$ ) ([tabla 5](#)).

En la [tabla 5](#) vemos también el coste anual medio por paciente desagregado por tipo de recurso sanitario, donde se observaron diferencias estadísticamente significativas en el coste anual medio por paciente por visitas e ingresos hospitalarios entre pacientes en estadio I vs estadio IV ( $p < 0,0001$ ), y en estadio II vs IV ( $p = 0,016$ ). Estas diferencias también se dan por pruebas de laboratorio entre pacientes en estadio I vs IV ( $p < 0,0001$ ), estadio I vs III ( $p = 0,046$ ) y estadio II vs IV ( $p = 0,013$ ).

**Tabla 2** Consumo de recursos sanitarios durante el último año y coste unitario de cada recurso

	Número de pacientes	Número medio de recursos consumidos (IC 95%)	Suma total de unidades de recursos consumidas	Máximo consumido por paciente	Coste unitario (€ 2020)
<i>Visitas e ingresos</i>					
Médico especialista de hematología	141	6,41 (4,63-8,19)	904	67	83,61
Médico especialista de dermatología	141	7,3 (6,2-8,4)	1.029	38	63,68
Otros especialistas	141	3,42 (2,37-4,46)	482	38	63,68
Médico de atención primaria	139	1,11 (0,63-1,58)	154	22	44,79
Urgencias	141	0,38 (0,17-0,58)	53	11	212,19
Hospital de día	140	4,37 (3,04-5,7)	612	30	265,10
Unidad de hospitalización domiciliaria	141	0,01 (-0,01-0,02)	1	1	147,93
Ingreso hospitalario (n.º de ingresos)	141	0,24 (0,14-0,34)	34	3	
Número total de días ingresado	141	2,57 (0,99-4,15)	362	80	502,72
<i>Pruebas de laboratorio</i>					
Hemograma	141	11,53 (8,48-14,59)	1.626	146	4,15
Bioquímica de urgencias	141	2,05 (1,11-2,99)	289	32	20
Bioquímica completa	141	7,97 (6,20-9,74)	1.124	82	30
Orina elemental	141	0,74 (0,39-1,09)	104	16	1,12
Histopatología	141	1,04 (0,75-1,32)	146	11	316,69
Inmunohistoquímica	141	0,55 (0,40-0,71)	78	5	209,67
Genética molecular	141	0,54 (0,35-0,73)	76	8	422,09
Hormonas tiroideas	141	2,5 (1,81-3,18)	352	24	38
Estudio de autoinmunidad	141	0,33 (0,17-0,49)	47	6	55
Estudio de hipercoagulabilidad	141	1,09 (0,6-1,57)	153	18	73,5
Hemocultivo	141	1,56 (0,5-2,62)	220	47	20,10
Urocultivo	141	0,13 (0,05-0,2)	18	3	12,75
Serología	141	0,69 (0,4-0,98)	97	15	21,36
Inmunofenotipo en sangre periférica con citometría de flujo	141	1,75 (1,32-2,18)	247	15	190
PCR SARS-CoV-2 o CMV	141	0,15 (0-0,30)	21	8	83,88
<i>Pruebas de imagen</i>					
Radiografía simple	141	0,7 (0,43-0,98)	99	14	27,71
TAC	141	0,67 (0,48-0,87)	95	6	205
PET-TAC	141	0,35 (0,23-0,48)	50	4	1.202,94
RNM	141	0,07 (0-0,14)	10	4	307,18
Ecografía convencional	141	0,23 (0,14-0,33)	33	4	80,34
Ecografía doppler	141	0,16 (0,09-0,23)	22	2	160,34
Electrocardiograma	141	0,27 (0,04-0,5)	38	16	99,39
Linfogammagrafía	141	0,01 (-0,01-0,02)	1	1	176,95

De igual manera, en las pruebas de imagen hay diferencias entre pacientes en estadio I vs IV ( $p < 0,0001$ ). Sin embargo, no se observaron diferencias por tratamientos no farmacológicos.

Para el cálculo de la carga económica de la enfermedad bajo la perspectiva del SNS, se estimó la prevalencia por estadio según lo descrito en datos internacionales<sup>7</sup>, al no haber datos de prevalencia según estadio de MF/SS en España en la actualidad.

De manera similar, en la [tabla 6](#) se presentan los resultados del coste directo anual total para los todos los pacientes con MF/SS en España en función del estadio de la enfer-

medad y desagregado por tipo de recurso. El gasto anual total estimado fue de 78.301.171€; de ellos, el 81,3% se atribuyó a los pacientes en estadio I, el 7,4% en estadio II, el 5,7% en estadio III y el 5,6% en estadio IV. En la [figura 2](#) se representa la proporción del coste anual total de cada tipo de recurso asignada a los pacientes por cada estadio. En el estadio I, el mayor porcentaje del gasto fueron los costes no farmacológicos, frente al estadio IV, donde el mayor porcentaje corresponde a los tratamientos farmacológicos.

En el análisis multivariante se observó una relación estadísticamente significativa del coste directo sanitario anual



**Tabla 3** Consumo de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos durante el último año y sus costes unitarios

Principio activo o intervención (unidades)	Vía de administración	Dosis unitaria	Número de pacientes que recibieron el tratamiento en un año (%)	Número total de dosis unitarias consumidas	Coste unitario (€ 2020)
<i>Ningún tratamiento</i>	—	—	21 (14,9)	—	—
<i>Tratamientos farmacológicos</i>					
Aciclovir (mg)	Oral	200	1 (0,7)	60	0,39
Acitretina (mg)	Oral	10	4 (2,8)	610	0,37
Acitretina (mg)	Oral	25	3 (2,1)	805	0,94
Alemtuzumab (mg)	Intravenosa	12	1 (0,7)	5	7.858,15
Aprepitant (mg)	Oral	125	1 (0,7)	1	50,00
Aprepitant (mg)	Oral	80	1 (0,7)	2	50,00
Atezolizumab (mg)	Intravenosa	840	3 (2,1)	35	4.726,45
Azatioprina (mg)	Oral	50	1 (0,7)	244	0,22
Beclometasona dipropionato (mg/g)	Tópica	0,25	1 (0,7)	241	0,05
Betametasona (ml)	Subcutánea	2	1 (0,7)	3	3,92
Bexaroteno (mg)	Oral	75	45 (31,9)	49.543	13,09
Brentuximab vedotina (mg/ml)	Intravenosa	5	14 (9,9)	105	3.490,15
Ciclofosfamida (mg/ml)	Intravenosa	1.000	2 (1,4)	28	16,24
Clorambucilo (mg)	Oral	2	2 (1,4)	50	0,07
Deflazacort (mg)	Oral	6	1 (0,7)	365	0,19
Doxorubicina hidrocloreto (2 mg/ml)	Intravenosa	50	9 (6,4)	78	42,62
Ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 (mg)	Oral	1.000	1 (0,7)	21	0,41
Fenofibrato (mg)	Oral	145	1 (0,7)	2	0,16
Fenofibrato (mg)	Oral	160	1 (0,7)	33	0,18
Fluticasona propionato (mg/g)	Tópica	50	4 (2,8)	1.096	0,16
Gemcitabina (mg)	Intravenosa	1.000	1 (0,7)	2	68,22
Gemcitabina (mg)	Intravenosa	1.500	1 (0,7)	6	102,33
Gemcitabina (mg)	Intravenosa	2.000	8 (5,7)	46	136,44
Gentamicina betametasona (mg/g)	Tópica	1	1 (0,7)	238	0,47
Imiquimod (mg/g)	Tópica	50	2 (1,4)	1.570	3,15
Interferón alfa (millones de unidades)	Subcutánea	3	17 (12,1)	8.880	21,04
Lacutamab (mg/ml)	Intravenosa		1 (0,7)	2	Ensayo clínico
Levotiroxina sódica (mg)	Oral	50	1 (0,7)	40	0,03
Metilprednisolona (mg)	Intravenosa	1.000	1 (0,7)	3	14,11
Metilprednisolona aceponato (mg/g)	Tópica	1	13 (9,2)	1.281	0,23
Metotrexato (mg)	Oral	2,5	4 (2,8)	66	0,10
Metotrexato (mg/ml)	Subcutánea	10	1 (0,7)	52	13,75
Metotrexato (mg/1,5 ml)	Subcutánea	15	3 (2,1)	80	20,64
Metoxaleno (mg)	Oral	10	1 (0,7)	135	73,15
Mogamulizumab (mg/5 ml)	Intravenosa	20	14 (9,9)	751	1.543,10
Oxaliplatino (mg/20 ml)	Intravenosa	100	2 (1,4)	5	179,99
Peginterferon alfa 2 A (µg)	Subcutánea	90	2 (1,4)	52	174,94
Peginterferon alfa 2 A (µg)	Subcutánea	180	3 (2,1)	107	213,62
Pimecrolimus (mg/g)	Tópica	10	3 (2,1)	917	1,14
Prednisona (mg)	Oral	10	7 (5)	1.416	0,08
Prednisona (mg)	Oral	30	3 (2,1)	733	0,13
Propionato de clobetasol (mg/g)	Tópica	0,5	28 (19,9)	4.117	0,09
Resminostat (mg)	Oral		1 (0,7)	22	Ensayo clínico
Romidepsina (mg/ml)	Intravenosa	10	3 (2,1)	44	1.998,76
Triamcinolona acetónido (mg)	Intramuscular	40	2 (1,4)	24	2,39
Vincristina (mg/ml)	Intravenosa	1	2 (1,4)	42	4,43
Vorinostat (mg)	Oral	100	1 (0,7)	1.148	107,58
<i>Tratamientos no farmacológicos</i>					
Fotoexposición solar	Percutánea	1	2 (1,4)	—	0
Fotoféresis extracorpórea	Intravenosa	1	20 (14,2)	306	1.793,10
ILD	Intravenosa	1	1 (0,7)	4	1.820

Tabla 3 (continuación)

Principio activo o intervención (unidades)	Vía de administración	Dosis unitaria	Número de pacientes que recibieron el tratamiento en un año (%)	Número total de dosis unitarias consumidas	Coste unitario (€ 2020)
PUVA	Percutánea	1	13 (9,2)	681	87,37
Radioterapia local	Percutánea	1	10 (7,1)	114	65,11
Trasplante alogénico de médula ósea	Intravenosa	1	3 (2,1)	3	67.470,15
TSEBT	Percutánea	1	13 (9,2)	342	312,09
UVBBE	Percutánea	1	14 (9,9)	526	136,08

ILD: infusión de linfocitos del donante; PUVA: fototerapia con psoralenos y rayos ultravioleta A - *Phototherapy with psoralens and ultraviolet A light*; TSEBT: radioterapia total con haz de electrones - *Total skin electron beam therapy*; UVBBE: fototerapia con rayos ultravioleta B de banda estrecha - *Narrow-band ultraviolet B phototherapy*.

Tabla 4 Datos demográficos, antropométricos y clínicos de los pacientes

	n	%
<b>Sexo</b>		
Hombre	81	57,4
Mujer	60	42,6
<b>Raza</b>		
Caucásica	138	97,9
Negra	0	0
Asiática	1	0,7
Hispana	1	0,7
Otra	1	0,7
<b>Categorías según IMC</b>		
Caquexia IMC < 20 kg/m <sup>2</sup>	8	5,8
Normal IMC ≥ 20 y < 25 kg/m <sup>2</sup>	47	33,8
Sobrepeso IMC ≥ 25 y < 30 kg/m <sup>2</sup>	55	39,6
Obesidad IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	29	20,9
No evaluable	2	
<b>Clasificación del linfoma cutáneo de células T</b>		
Micosis fungoide	109	77,3
Síndrome de Sézary	32	22,7
<b>Estadio del paciente en el momento del diagnóstico</b>		
I	68	48,9
II	26	18,7
III	21	15,1
IV	24	17,3
<b>Estado funcional ECOG en el momento del diagnóstico</b>		
ECOG-0	105	78,4
ECOG-1	24	17,9
ECOG-2	5	3,7
ECOG-3	0	0
No determinado	7	
<b>LDH en el momento del diagnóstico</b>		
Normal	71	71
Elevada	29	29,0
No determinada	41	

por paciente con la edad ( $p < 0,0001$ ), a mayor edad menor coste; el estadio del paciente en el momento actual I vs II ( $p < 0,0001$ ) a mayor estadio mayor coste, I vs III ( $p = 0,009$ ), I vs IV ( $p < 0,0001$ ).

## Discusión

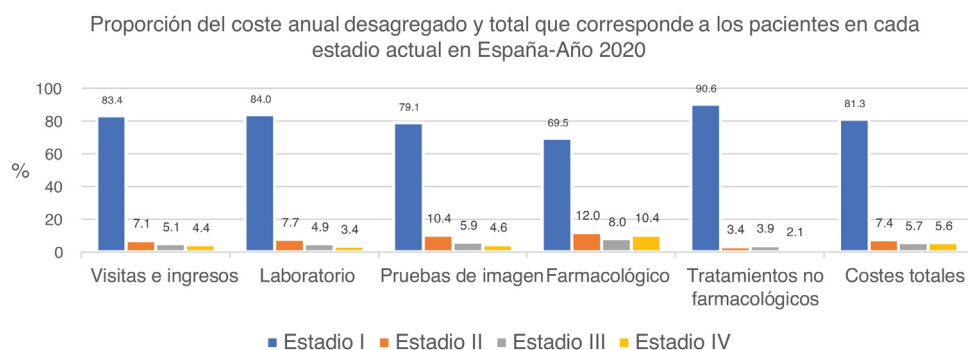
Debido a las dificultades intrínsecas de la investigación de enfermedades raras, la realización de estudios de costes

**Tabla 5** Coste directo anual medio por paciente en función del estadio de la enfermedad y total, desgregado por tipo de recurso sanitario y por tratamiento farmacológico y no farmacológico

Recursos sanitarios (€ 2020)	Estadio I Coste anual medio e IC 95% por paciente (€ 2020)	Estadio II Coste anual medio e IC 95% por paciente (€ 2020)	Estadio III Coste anual medio e IC 95% por paciente (€ 2020)	Estadio IV Coste anual medio e IC 95% por paciente (€ 2020)	Todos los estadios Coste anual medio e IC 95% por paciente (€ 2020)
Visitas e ingresos hospitalarios	1.721,52 (166,13-3.276,91)	2.878,78 (1.613,02-4.144,53)	4.469,89 (1.073,96-7.865,82)	7.189,21 (4.454,61-9.923,82)	3.796,72 (2.729,05-4.864,40)
Pruebas de laboratorio	796,10 (411,46-1.180,74)	1.443,18 (997,55-1.888,82)	1.981,19 (978,89-2.983,49)	2.567,60 (1.975,23-3.159,96)	1.586,21 (1.304,09-1.868,33)
Pruebas de imagen	255,50 (95,68-415,32)	661,45 (342,92-979,99)	812,07 (287,62-1.336,53)	1.178,18 (744,45-1.611,92)	677,80 (506,98-848,62)
Coste de consumo de tratamientos farmacológicos	4.106,79 (1.132,83-7.080,75)	13.986,67 (6.617,74-21.355,60)	20.114,22 (4.171,07-36.057,36)	49.129,03 (31.301,87-66.956,19)	20.763,01 (14.583,79-26.942,22)
Coste de tratamientos no farmacológicos	6.191,25 (766,58-11.615,91)	4.536,13 (1.760,92-7.311,33)	11.394,44 (2.151,79-20.637,10)	11.307,90 (5.032,73-17.583,06)	7.763,22 (4.967,28-10.559,15)
<b>COSTE DIRECTO SANITARIO TOTAL</b>	<b>11.952,47 (3.368,62-20.536,33)</b>	<b>23.506,21 (15.380,02-31.632,39)</b>	<b>38.771,81 (17.836,58-59.707,05)</b>	<b>72.748,84 (53.435,75-92.061,93)</b>	<b>34.213,97 (26.538,28-41.889,66)</b>

**Tabla 6** Coste directo anual total en función del estadio de la enfermedad, desgregado por tipo de recurso sanitario y por tratamiento farmacológico y no farmacológico

Estadio	I	II	III	IV	Todos los estadios
Número de casos prevalentes en España	n = 4.872	n = 247	n = 115	n = 61	n = 5.295
	Coste anual (€ 2020)	Coste anual (€ 2020)	Coste anual (€ 2020)	Coste anual (€ 2020)	Coste anual (€ 2020)
Visitas e ingresos hospitalarios	8.387.245	711.059	514.037	438.542	10.050.883
Pruebas de laboratorio	3.878.599	356.465	227.837	156.624	4.619.525
Pruebas de imagen	1.244.796	163.378	93.388	71.869	1.573.431
Tratamientos farmacológicos	20.008.281	3.454.707	2.313.135	2.996.871	28.772.994
Tratamientos no farmacológicos	30.163.770	1.120.424	1.310.361	689.782	33.284.337
<b>COSTES DIRECTOS ANUALES TOTALES</b>	<b>63.682.692</b>	<b>5.806.034</b>	<b>4.458.758</b>	<b>4.353.687</b>	<b>78.301.171</b>

**Figura 2** Proporción de cada tipo de coste directo anual atribuible a los pacientes en cada estadio de la enfermedad. Estadio I, n = 49; estadio II, n = 37; estadio III, n = 17; estadio IV, n = 38.



de la enfermedad, y en especial cuando hay nuevos tratamientos, es necesaria para dar una dimensión correcta al problema socioeconómico.

En el estudio encontramos que el coste directo sanitario anual medio por paciente en MF/SS fue de 34.214€. Estos resultados fueron comparables a los costes directos anuales medios por paciente en estadios metastásicos de los cánceres más comunes en España, y es notablemente superior a los costes de cánceres en estadios localizados. En primer lugar, tendríamos el cáncer colorrectal metastásico, con un coste medio anual de 34.738€, seguido del cáncer de mama, cuyo estadio metastásico tiene un coste de 35.732€, y el cáncer de pulmón, con un coste anual de 34.272€<sup>26</sup>. Sin embargo, el coste por paciente en MF/SS está por debajo del cáncer hematológico en estadio local y metastásico, que se estima en 55.578€ en ambos casos.

Con una incidencia anual estimada de 260 pacientes con MF/SS, se calculó que en España había 5.295 pacientes en el año 2020. El coste directo sanitario anual total de seguimiento y tratamiento de pacientes con MF/SS se valoró en 78.301.171€, atribuyendo el 81% de este coste a pacientes en estadio clínico I (tabla 6, fig. 2). Asumiendo que todos los pacientes en estadio IV equivalen a pacientes con SS, podemos estimar el coste por patología, siendo así mucho más alto el coste anual medio por paciente en SS, con 71.317€, que en MF, estimado en 25.116€.

En el estudio se demostró un mayor coste directo sanitario anual en estadios avanzados de la enfermedad, pero costes menores cuando el paciente tenía mayor edad o mejor estado de calidad de vida (datos no mostrados).

La información sobre el coste de la enfermedad por LCCT es limitada, habiéndose descrito en tres estudios.

La *American Academy of Dermatology* (AAD) analizó el coste de la enfermedad de 24 afecciones dermatológicas registradas en el año 2013<sup>27,28</sup>. En los pacientes estadounidenses se estimó un coste medio anual por paciente de 3.182,60\$, suponiendo un coste anual total de 180 millones de dólares consumidos por 56.243 pacientes<sup>27,28</sup>. En nuestro estudio observamos un importe 10,8 veces mayor por paciente, pudiendo ser debido a que en la ADD no se incluyeron los costes de tratamientos no farmacológicos, sumado a la diferencia en el número de visitas necesarias.

En un segundo estudio, Semenov et al.<sup>29</sup> estimaron el coste de la enfermedad a partir de los resultados de la calidad de vida de los pacientes, donde se encontró una pérdida de 1,48 AVAC por paciente. Considerando 50.000\$ por AVAC, el coste de la enfermedad se estimó en 73.889\$<sup>29</sup>. En nuestro estudio también se observó una relación significativa entre los costes y la calidad de vida, y una pérdida en la calidad de vida similar al deterioro de otros pacientes con cáncer.

Por último, en un tercer estudio, realizado en España, se analizó el coste de los tratamientos que se administraban en los estadios iniciales de la enfermedad, que osciló entre 7.426,42€ y 10.046,58€ en 6 meses. En nuestro estudio se estimó un coste anual de 11.952,47€ y de 23.506,21€ en los pacientes en estadios I y II, respectivamente, concordando con los datos del estudio español (tabla 5)<sup>22</sup>.

En nuestro estudio, más del 80% del coste de la enfermedad se atribuye a pacientes en estadio I (tabla 6, fig. 2) debido a que, aunque haya un coste medio menor (tabla 5),

es el grupo más numeroso. Además, debido a que la mediana de supervivencia de los pacientes con MF/SS se estima en 18,3 años, siendo mucho mayor en los pacientes en estadio I, el impacto económico de la enfermedad a lo largo de la vida es más alto.

El coste del cáncer en España desde la perspectiva social se ha estimado en 5.458 millones de euros en 2015, siendo 4.818 millones de euros costes directos (88,3%) y 640 millones de euros costes indirectos (11,7%)<sup>30</sup>. En general se ha estimado que el 55% de los costes del cáncer los asume el SNS, y el 45% restante las familias y los pacientes<sup>26</sup>. En nuestro estudio significaría que cada paciente con MF/SS soporta un coste de 27.993€ anuales en España; no obstante, no hay datos que constaten estos costes indirectos en MF/SS, y podrían ser motivo de estudios adicionales.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. La primera fue la exclusión de costes indirectos, subestimando así el coste real de la enfermedad. Sumado a ello, los estudios retrospectivos presentan limitaciones *per se*, en este caso, que haya costes no registrados que hayan podido infravalorar el coste real de LCCT.

Por último, debemos considerar que el estudio se realizó durante el año 2020, el año afectado mundialmente por la pandemia por SARS-CoV-2, limitando las visitas médicas. Los datos anuales registrados en el estudio abarcan desde mayo de 2019 hasta enero de 2021.

## Conclusiones

El coste directo anual en España del LCCT se estimó en 78.301.171€, siendo el coste directo anual medio por paciente de 34.214,97€. El mayor impacto en costes para el SNS se observa en los estadios tempranos de la enfermedad, debido a la mayor proporción de pacientes en estadios I/II frente a estadios III/IV. Cuando se analiza el coste anual medio por paciente, este aumenta según avanza el estadio de la enfermedad, siendo hasta 6 veces superior en estadio IV vs estadio I. El tipo de recurso sanitario que más contribuye a los costes directos totales de la enfermedad son los tratamientos no farmacológicos, seguido de los tratamientos farmacológicos y, en menor proporción, visitas e ingresos hospitalarios. En futuras evaluaciones, los costes del paciente y los costes indirectos debidos a la pérdida de productividad deberán considerarse para describir el impacto social real de la enfermedad.

## Financiación

El estudio fue financiado en su totalidad por Kyowa Kirin Farmacéutica, S.L.

## Conflicto de intereses

Los doctores Pablo Luis Ortiz Romero y Belén Navarro Matilla percibieron honorarios por la coordinación del estudio. Pablo Viguera y Julia Blanco son empleados de Kyowa Kirin Farmacéutica, S.L. Los demás autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Agradecimientos

Es una obligación agradecer a los pacientes que aceptaron participar en el estudio su generosidad y su colaboración desinteresada.

El proyecto fue desarrollado en el marco del programa Máster en Economía de la Salud y del Medicamento impartido por la UPF Barcelona School of Management, centro adscrito a la Universidad Pompeu Fabra.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.ad.2023.08.007](https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.08.007).

## Bibliografía

1. Imam MH, Shenoy PJ, Flowers CR, Phillips A, Lechowicz MJ. Incidence and survival patterns of cutaneous T-cell lymphomas in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:752–9, <http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2012.729831>.
2. Dobos G, Pohrt A, Ram-Wolff C, Lebbé C, Bouaziz JD, Battistella M, et al. Epidemiology of cutaneous T-cell lymphomas: A systematic review and meta-analysis of 16,953 patients. *Cancers*. 2020;12:2921, <http://dx.doi.org/10.3390/cancers12102921>.
3. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133:1703–14, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-11-881268>.
4. Parker SRS, Bethaney JV. Cutaneous T cell lymphoma-mycosis fungoides and Sézary syndrome: An update. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009;144:467–85.
5. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;77:57–74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.027>.
6. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: Validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer Staging Proposal. *J Clin Oncol*. 2010;28:4730–9, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.27.7665>.
7. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: A consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:2598–607, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.32.0630>.
8. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017;19:799–825, <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-016-1607-9>.
9. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29:11.
10. Peñate Y, Servitje O, Machan S, Fernández-de-Misa R, Estrach MT, Acebo E, et al. The first year of the AEVD Primary Cutaneous Lymphoma Registry. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109:610–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2018.03.006>.
11. Larg A, Moss JR. Cost-of-illness studies: A guide to critical evaluation. *Pharmacoeconomics*. 2011;29:653–71, <http://dx.doi.org/10.2165/11588380-000000000-00000>.
12. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127:2375–90, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>.
13. Precios públicos. Servicio Andaluz de Salud [consultado 28 Mar 2023]. Disponible en: <https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/profesionales/relacion-con-la-ciudadania/precios-publicos>
14. Decreto 25/2010, de 17 de junio, por el que se actualizan los precios públicos por actos asistenciales y servicios sanitarios prestados por la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León. Portal de Salud de la Junta de Castilla y León [consultado 28 Mar 2023]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/institucion/es/resumen-bocyl-legislacion-sanitaria/decreto-25-2010-17-junio-actualizan-precios-publicos-actos->
15. Decreto del DOG n.º 96 de 2014/5/21 - Xunta de Galicia [consultado 28 Mar 2023]. Disponible en: <https://www.xunta.gal/dog/Publicados/2014/20140521/AnuncioC3K1-140514-0001.es.html>
16. FFIS – Inicio [consultado 28 Mar 2023]. Disponible en: <https://www.ffis.es/>
17. Catálogo precios públicos– Acuerdo de 12 de junio de 2014, del Consejo de Gobierno, por el que se actualiza el Catálogo de Servicios y Actividades de Naturaleza Sanitaria susceptibles de ser retribuidos mediante precios públicos en el ámbito de la Comunidad de Madrid - BOCM. Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid - Legislación - VLEX 519076726 [consultado 28 Mar 2023]. Disponible en: <https://vlex.es/vid/cata-logo-retribuidos-ambito-519076726>
18. Órdenes del Departamento de Sanidad 2015-2019. Portal de Aragón [consultado 28 Mar 2023]. Disponible en: <https://www.aragon.es/-/ordenes-2015-2019>
19. Ministerio de Sanidad - Profesionales de la Salud – Nomenclator [consultado 28 Mar 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/nomenclador.do>
20. Prices, Coupons & Patient Assistance Programs. Drugs.com. [consultado 28 Mar 2023]. Disponible en: <https://www.drugs.com/price-guide/>
21. Medicines. SPS - Specialist Pharmacy Service. Published December 20, 2021 [consultado 28 Mar 2023]. Disponible en: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nirmatrelvir-ritonavir/>
22. Ortiz-Romero PL, Servitje O, Estrach MT, Izu-Belloso RM, Fernández-de-Misa R, Gallardo F, et al. Cost of early-stage mycosis fungoides treatments in Spain. *Clin Outcomes Res CEOR*. 2020;12:91–105, <http://dx.doi.org/10.2147/CEOR.S233376>.
23. Scott NW, Fayers P, Aaronson NK, Bottomley A, Graeff A, Groenvold M, et al. EORTC QLQ-C30 Reference Values Manual. Published online July 2008 [consultado 28 Mar 2023]. Disponible en: <https://abd.npure.elsevier.com/en/publications/eortc-qlq-c30-reference-values-manual>
24. Arrospide A, Soto-Gordoa M, Acaiturri T, López-Vivanco G, Abecia LC, Mar J. Coste del tratamiento del cáncer de mama por estadio clínico en el País Vasco. *Rev Esp Salud Pública*. 2015;89:93–7.
25. Soto Álvarez J. Fundamento e introducción a la evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias. En: Soto Álvarez J, editor. Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias: Principios, métodos y aplicaciones en política sanitaria. Springer Healthcare Iberica; 2012. p. 9–19, <http://dx.doi.org/10.1007/978-84-940346-6-4.1>.
26. El impacto económico y social del cáncer en España [consultado 28 Mar 2023]. Disponible en:

- <https://www.oliverwyman.es/es/media-center/2020/feb/el-impacto-economico-y-social-del-cancer-en-espana.html>
27. Lim HW, Collins SAB, Resneck JS, Bologna J, Hodge JA, Rohrer TA, et al. Contribution of health care factors to the burden of skin disease in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:1151–60e21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.03.006>.
  28. Lim HW, Collins SAB, Resneck JS, Bologna J, Hodge JA, Rohrer TA, et al. A risk adjustment approach to estimating the burden of skin disease in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:129–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.060>.
  29. Semenov YR, Rosenberg AR, Herbosa C, Mehta-Shah N, Musiek AC. Health-related quality of life and economic implications of cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol.* 2020;182:190–6, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.17941>.
  30. Badía X, Tort M, Manganelli AG, Camps C, Díaz-Rubio E. The burden of cancer in Spain. *Clin Transl Oncol.* 2019;21:729–34, <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-018-1972-7>.