

Evaluación económica de denosumab en pacientes con tumores sólidos con metástasis óseas en el IMSS

Fernando Carlos-Rivera^{1*}, Jorge A. Guzmán-Caniupan², Adolfo Hernández-Garduño³,
Mónica Alva-Esqueda⁴, Thérèse Aubry-de Maraumont⁵ y Luis M. Camacho-Cordero⁵

¹Departamento de Farmacoeconomía, AHS Health Consulting S.A.S. de C.V., Huixquilucan, Edo. de México; ²Departamento de Acceso, AHS Health Consulting S.A.S. de C.V., Huixquilucan, Edo. de México; ³Área Médica, AHS Health Consulting S.A.S. de C.V., Huixquilucan, Edo. de México; ⁴Departamento de Farmacoeconomía, Amgen México S.A. de C.V., Ciudad de México; ⁵Departamento de Economía de la Salud, Amgen México S.A. de C.V., Ciudad de México. México

Resumen

Objetivo: Evaluar económicamente el denosumab en comparación con un escenario mixto de ácido zoledrónico o no tratamiento si existe contraindicación a dicho agente por enfermedad renal grave (Mix AZ/No Trt) en pacientes con tumores sólidos (TS) con metástasis ósea. **Método:** Análisis de costo-efectividad basado en un modelo Markov, con horizonte temporal de por vida y bajo perspectiva del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se evaluaron las frecuencias de eventos relacionados con esqueleto (ERE) y los costos asociados con adquisición de medicamentos, infusión de AZ, manejo de rutina, atención de ERE y tratamiento de eventos adversos serios. **Resultados:** En el caso base, denosumab resultó dominante sobre Mix AZ/No Trt, con ahorro promedio de \$2,494 pesos y 0.781 ERE evitados por paciente. Si AZ se administra cada 12 semanas, denosumab no sería dominante, pero sí costo-efectivo. El denosumab fue dominante o costo-efectivo en 74.7% de las simulaciones. **Conclusiones:** En pacientes con TS con metástasis ósea, denosumab representa una intervención dominante o al menos costo-efectiva frente al Mix AZ/No Trt.

Palabras clave: Evaluación económica. Costo-efectividad. Denosumab. Ácido zoledrónico. Eventos relacionados con el esqueleto. Tumores sólidos.

Economic evaluation of denosumab in patients with solid tumors with bone metastasis at the IMSS

Abstract

Objective: To evaluate denosumab economically compared with a mixed scenario of zoledronic acid or no treatment if there is contraindication to such agent due to severe kidney impairment (Mix ZA/No Trt) in patients with solid tumors (ST) with bone metastasis. **Method:** It is a cost-effectiveness analysis based on a Markov model with a lifetime horizon, under the IMSS perspective. We evaluated the frequencies of skeletal-related events (SREs) as well as the costs associated to drug acquisition, intravenous infusion of ZA, routine patient management, medical attention of SREs, and treatment of serious adverse events. **Results:** In the base-case, denosumab resulted dominant over Mix ZA/No Trt, with mean savings of \$2,494 Mexican pesos and 0.781 SREs avoided per patient. If ZA is given every 12 weeks, denosumab would not be dominant, but cost-effective. Denosumab was either dominant or cost-effective in 74.7% of the simulations. **Conclusions:** In patients with ST with bone metastasis, denosumab represents a dominant or at least a cost-effective intervention in comparison with Mix ZA/No Trt.

Keywords: Economic evaluation. Cost-effectiveness. Denosumab. Zoledronic acid. Skeletal-related events. Solid tumors.

*Correspondencia:

Fernando Carlos-Rivera

E-mail: fernando.carlos@ahs-mex.com

2565-005X/© 2023 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 22-11-2021

Fecha de aceptación: 20-01-2023

DOI: 10.24875/j.gamo.23000107

Disponible en internet: 20-02-2023

Gac Mex Oncol. 2023;22(2):74-83

www.gamo-smeo.com

Introducción

Determinados tumores sólidos (TS) con frecuencia presentan metástasis a hueso, siendo mama, próstata, pulmón y renal los que conllevan un mayor riesgo de desarrollar metástasis óseas. Se estima que hasta dos tercios de los pacientes con cáncer de mama o próstata en etapa avanzada se verán afectados con metástasis óseas^{1,2}.

Las complicaciones óseas, llamadas también eventos relacionados con el esqueleto (ERE), son comunes en los pacientes con TS en etapas avanzadas e incluyen fracturas patológicas, radioterapia a hueso, compresión medular y cirugía ósea. Los ERE se asocian con un peor pronóstico y generan una carga considerable en morbilidad y mortalidad^{1,3}. Los ERE también provocan pérdidas significativas en la calidad de vida relacionada con la salud, afectando distintos aspectos en las escalas física, emocional y funcional^{4,5}. Además, debido a su elevada frecuencia y al consumo importante de recursos médicos que se destinan para cada caso, los ERE imponen un costo sustancial^{3,6-8}. Es importante destacar que los pacientes con ERE son significativamente más propensos a sufrir un evento subsecuente¹.

La aparición de los bifosfonatos ha jugado un papel importante en el manejo de los pacientes con neoplasias malignas avanzadas, ayudando a evitar o al menos retrasar la aparición de ERE⁹. El ácido zoledrónico (AZ), bifosfonato de tercera generación, ha demostrado eficacia y seguridad¹⁰. No obstante, todavía un alto porcentaje (entre 30 y 45%) de los pacientes experimenta al menos una complicación ósea¹¹. Por otra parte, la toxicidad renal limita el uso de bifosfonatos administrados por vía intravenosa, requiriendo monitoreo previo a cada dosis, así como ajustes de dosis o suspensión de tratamiento.

El denosumab posee un mecanismo de acción innovador, distinto al de los bifosfonatos. En múltiples ensayos clínicos controlados el denosumab ha demostrado superioridad frente al AZ para prevenir ERE en pacientes con neoplasias malignas avanzadas^{12,13}. El objetivo del presente estudio fue comparar los costos y la efectividad del uso de denosumab con respecto al empleo del AZ o no tratamiento (en aquellos donde el AZ está contraindicado por tener insuficiencia renal grave) desde la perspectiva del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), como pagador.

Material y métodos

Descripción general

El análisis se desarrolló conforme a la Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica

para la Actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México¹⁴. Se trata de un análisis de costo-efectividad, utilizando como medida de desenlace el número de ERE.

Población objetivo

Pacientes adultos, derechohabientes del IMSS, con TS y metástasis ósea. La población objetivo se dividió en tres categorías: cáncer de próstata (CaPr), cáncer de mama (CaMa) y otros tumores sólidos (OTS). Con base en la incidencia reportada por GLOBOCAN¹⁵ para CaPr, CaMa y OTS (pulmón, colorrectal, gastrointestinal, ginecológico, melanoma maligno y renal) y la proporción de pacientes que cumple con criterios para indicación de terapia dirigida al hueso en cada tipo de tumor (definida como el producto de la proporción de pacientes diagnosticados en etapa IV¹⁶⁻²³ y la incidencia a 10 años de metástasis óseas¹), se estimó la siguiente distribución proporcional: 63% CaPr, 14% CaMa y 23% OTS.

Intervenciones competitivas

Se comparó a denosumab a dosis de 120 mg administrada por vía subcutánea una vez cada cuatro semanas contra un escenario mixto en donde los pacientes pueden recibir AZ a dosis de 4 mg administrada mediante infusión intravenosa una vez cada cuatro semanas o no tratamiento (Mix AZ/No Trt). La proporción de pacientes del escenario mixto que no reciben tratamiento es 8.1%²⁴, y corresponde a los individuos que presentan contraindicación al AZ debido a insuficiencia renal grave²⁵.

Horizonte temporal y tasas de descuento intertemporal

Puesto que los pacientes con TS y metástasis ósea se encuentran en riesgo permanente de experimentar ERE se contempló un horizonte temporal de por vida, definido operacionalmente como 200 ciclos de 28 días (≈ 15.33 años)²⁶⁻²⁸. Los costos y ERE se descontaron a una tasa anual del 5% en el caso base¹⁴.

Modelo de decisión

El modelo que publicaron Stopeck et al.²⁶ fue adaptado al contexto mexicano. Se trata de un modelo de Markov con tres estados de salud: «En tratamiento con terapia dirigida al hueso», «Fuera de tratamiento» y «Muerto». Los pacientes asignados a denosumab o AZ

inician en el estado de salud «En tratamiento con terapia dirigida al hueso», en tanto que los pacientes con enfermedad renal grave del brazo Mix AZ/No Trt comienzan directamente en el estado de salud «Fuera de tratamiento». Los pacientes bajo tratamiento pueden suspender la terapia asignada, transitando así al estado «Fuera de tratamiento», en el cual enfrentan riesgos mayores de sufrir un ERE y, por lo tanto, los costos para ese rubro de gasto también se incrementan. El análisis considera también la posibilidad de muerte. El horizonte temporal transcurre en ciclos de 28 días para ser consistente con el periodo de administración de los medicamentos. La estructura es idéntica para las tres categorías de tumor sólido (CaPr, CaMa y OTS), aunque los parámetros individuales varían en función de la categoría considerada. El modelo reporta la ocurrencia de cuatro tipos de ERE (fractura patológica, radioterapia a hueso, compresión medular, cirugía ósea) y de cuatro eventos adversos serios (osteonecrosis de la mandíbula, reacción de fase aguda, hipocalcemia, toxicidad renal).

Parámetros clínicos

La **tabla 1** presenta los parámetros clínicos más importantes. La frecuencia de ERE para el grupo tratado con AZ se modeló utilizando las tasas crudas anualizadas reportadas por Cristino et al.²⁷, las cuales se definieron con información recolectada en cada uno de los tres ensayos clínicos pivotaes²⁹⁻³¹. Las respectivas tasas crudas anualizadas para denosumab se determinan aplicando la razón de riesgos (RR) para el primer y subsecuente ERE con dicho agente vs. AZ (publicada en cada uno de los tres ensayos clínicos previamente referidos) al valor de la tasa cruda anualizada con AZ que corresponda. Los pacientes que inician sin tratamiento (por tener contraindicación al AZ) o que abandonan el tratamiento con denosumab o AZ durante el seguimiento del modelo enfrentan una tasa de ERE un 75% más alta que con AZ^{27,28}. Al igual que en otras evaluaciones económicas, las tasas crudas se ajustaron al alza permitiendo que sean más representativas de lo que se observa en el mundo real²⁸. Las tasas crudas anualizadas de ERE ajustadas para el mundo real se transforman a tasas por ciclo dividiéndolas por el número de ciclos de 28 días que hay en promedio por año; esto es, dividiéndolas por $13.04 \approx 365.25/28$.

La distribución porcentual por tipo de ERE en cada categoría de TS se muestra en la **tabla 1**. La radioterapia a hueso fue el evento más frecuente en los pacientes con CaPr y OTS, mientras que la fractura

patológica lo fue en las pacientes con CaMa. Las curvas de supervivencia global (SG) de denosumab y AZ en los tres ensayos clínicos pivotaes de TS están casi empalmadas, con estimaciones puntuales de *hazard ratio* con valores situados alrededor de 1 (que representa el valor nulo) y diferencias no significativas desde el punto de vista estadístico²⁹⁻³¹. Por tal motivo, en cada categoría de TS se decidió utilizar una sola curva de SG, que aplica para las tres modalidades de tratamiento (denosumab, AZ y No Trt). De acuerdo con Cristino et al.²⁷, la distribución gamma generalizada ofrece la mejor bondad de ajuste. Los parámetros estimados para dicha distribución se presentan en la **tabla 1**. Se asumió que no existen diferencias entre denosumab y AZ en relación con el cumplimiento terapéutico (intensidad de dosis igual a 90%)²⁶ y que la discontinuación del tratamiento con ambos agentes sigue una distribución exponencial, lo que significa que las probabilidades de discontinuación son constantes en cada ciclo de tratamiento. Las tasas anuales de eventos adversos serios se calcularon combinando la información por brazo de tratamiento de los tres ensayos clínicos pivotaes. Las tasas anuales estimadas para denosumab fueron: 0.017 (osteonecrosis de la mandíbula), 0.001 (reacción de fase aguda), 0.013 (hipocalcemia) y 0.026 (toxicidad renal); para AZ, las tasas fueron 0.012, 0.006, 0.006 y 0.033 respectivamente²⁷.

Uso de recursos y costos unitarios

Se evaluaron los costos directos médicos; específicamente, los siguientes rubros de gasto: adquisición de ambos agentes, administración de AZ mediante infusión intravenosa, manejo habitual de los pacientes, atención de ERE y tratamiento de eventos adversos serios. Los valores se reportan en pesos mexicanos (de septiembre) del año 2020.

El precio de un envase con un frasco ampola de 120 mg de denosumab fue obtenido en Compranet³³. El precio de un envase con un frasco ampola de 4.0 mg de AZ se derivó con la información del Portal IMSS Compró³⁴. A la administración de AZ se le asignó un costo de \$606.73, cifra equivalente a la diferencia entre el costo de una sesión de quimioterapia (\$7,113) y el valor que de este corresponde a medicamentos (\$6,558) en el IMSS³⁵, actualizada por inflación. Para efectos del presente análisis, el manejo de rutina por cada ciclo de cuatro semanas consiste en una consulta de especialidad más (en el caso de AZ, y solamente durante el tiempo de tratamiento con dicho agente) un

Tabla 1. Principales parámetros clínicos del modelo

Variable	Mínimo	Caso base	Máximo	Referencia
Contraindicación a AZ	7.6%	8.1%	8.6%	Arellano et al., 2015 ²⁴
Tasa cruda anualizada de ERE, AZ				Cristino et al., 2017 ²⁷
CaPr	NA	0.947	NA	
CaMa	NA	0.631	NA	
OTS	NA	0.936	NA	
RR _{ERE} denosumab vs. AZ				
CaPr	0.71	0.82	0.94	Fizazi et al., 2011 ²⁹
CaMa	0.66	0.77	0.89	Stopeck et al., 2010 ³⁰
OTS	0.72	0.85	1.00	Henry et al., 2014 ³¹
Análisis integrado	NA	0.81*	NA	Lipton et al., 2016 ³²
RR _{ERE} No Trt vs. AZ	1.22	1.75	2.38	Stopeck et al., 2020 ²⁸
Factor de ajuste a mundo real	1.00	2.84	4.00	Stopeck et al., 2020 ²⁸
Distribución ERE, CaPr [†]				Cristino et al., 2017 ²⁷
Fractura patológica	NA	26.8%	NA	
Radioterapia a hueso	NA	66.1%	NA	
Cirugía ósea	NA	1.5%	NA	
Distribución ERE, CaMa [†]				Cristino et al., 2017 ²⁷
Fractura patológica	NA	58.2%	NA	
Radioterapia a hueso	NA	35.4%	NA	
Cirugía ósea	NA	4.7%	NA	
Distribución ERE, OTS [†]				Cristino et al., 2017 ²⁷
Fractura patológica	NA	31.4%	NA	
Radioterapia a hueso	NA	57.5%	NA	
Cirugía ósea	NA	6.2%	NA	
Gamma generalizada, SG				Cristino et al., 2017 ²⁷
CaPr, intercepto	6.498	6.582	6.666	
CaPr, escala	0.825	0.924	1.023	
CaPr, forma	0.405	0.624	0.843	
CaMa, intercepto	7.128	7.217	7.306	
CaMa, escala	0.609	0.858	1.107	
CaMa, forma	0.416	0.850	1.284	
OTS, intercepto	5.737	5.851	5.965	
OTS, escala	1.130	1.214	1.298	
OTS, forma	-0.067	0.134	0.335	
Intensidad de dosis	0.80	0.90	1.00	Stopeck et al., 2012 ²⁶
Probabilidad de discontinuación [‡]				Cristino et al., 2017 ²⁷
Denosumab, CaPr	NA	0.031	NA	
Denosumab, CaMa	NA	0.022	NA	
Denosumab, OTS	NA	0.047	NA	
AZ, CaPr	NA	0.036	NA	
AZ, CaMa	NA	0.022	NA	
AZ, OTS	NA	0.047	NA	

*El análisis integrado de los datos para las tres categorías de tumor, publicado por Lipton et al.³², únicamente se emplea en un escenario evaluado como parte del análisis de sensibilidad.

[†]El valor del complemento (es decir, el porcentaje que falta para 100%) corresponde a compresión medular.

[‡]Por ciclo de tratamiento de 28 días.

AZ: ácido zoledrónico; CaMa: cáncer de mama; CaPr: cáncer de próstata; ERE: eventos relacionados con el esqueleto; NA: no aplica; No Trt: sin tratamiento; OTS: otros tumores sólidos; RR: razón de riesgos; SG: supervivencia global.

estudio de laboratorio para monitorear el nivel de creatinina sérica²⁵. Los costos unitarios de la consulta de especialidad (\$1,549.57) y del estudio de laboratorio (\$93.42) se determinaron actualizando por inflación los valores correspondientes para tercer nivel de atención en el IMSS³⁵.

El costo por la atención de ERE involucra los recursos destinados durante la fase inicial del tratamiento (es decir, la atención de urgencia en el hospital) y las consultas médicas brindadas posterior al egreso. En el caso de las fracturas patológicas (Tabla 2), se añade el costo asociado con las sesiones de fisioterapia, y su

Tabla 2. Estimación del costo por episodio de fractura patológica según categoría de tumor. Los costos unitarios y de GRD corresponden a sus respectivos valores a nivel operativo-sustantivo y se actualizaron por inflación a 2020. Cifras redondeadas

Descripción	CaPr	CaMa	OTS
Costo durante la fase aguda (A)*	\$82,462.90	\$86,503.90	\$82,462.90
Proporción de casos quirúrgicos [†]	50.75%	55.83%	53.29%
Costo de un caso quirúrgico [‡]	\$121,645.83	\$121,645.83	\$121,645.83
Costo de un caso no quirúrgico [§]	\$42,086.58	\$42,086.58	\$42,086.58
Costo por consultas ambulatorias (B)	\$4,926.00	\$4,926.00	\$4,926.00
Frecuencia de consultas [¶]	3.2	3.2	3.2
Costo unitario por consulta ^{**}	\$1,549.57	\$1,549.57	\$1,549.57
Costo por sesiones de fisioterapia (C)	\$15,411.96	\$13,958.28	\$14,685.12
Frecuencia de sesiones ^{††}	14.5	13.2	13.9
Costo unitario por sesión ^{††}	\$1,059.57	\$1,059.57	\$1,059.57
Costo total (A + B + C)	\$102,800.86	\$105,388.18	\$104,094.52

*Promedio ponderado de casos quirúrgicos y no quirúrgicos.

[†]Estimación basada en Barlev et al.⁶[‡]Estimación basada en Narazaki et al.,³⁶ Trujillo González y cols.³⁷ y Costos GRD 2018.³⁸[§]Costo del GRD número 542 (Costos GRD 2018).³⁸[¶]Estimación basada en Narazaki et al.³⁶ y Body et al.²^{**}Costo de una consulta de especialidad en tercer nivel de atención en el IMSS.³⁵^{††}Estimación basada en Narazaki et al.³⁶ y Dimai et al.³⁹^{††}Costo de una sesión de fisioterapia en tercer nivel de atención en el IMSS.³⁵

CaMa: cáncer de mama; CaPr: cáncer de próstata; GRD: grupo relacionado con el diagnóstico; IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social; OTS: otros tumores sólidos.

estimación se generó con datos publicados en diversos artículos^{2,6,36,37,39} y con los costos unitarios de una consulta de especialidad y de una sesión de fisioterapia en tercer nivel de atención³⁵ y los costos de ciertos grupos relacionados con el diagnóstico (GRD) en el IMSS,³⁸ actualizados por inflación. Los costos para cada uno de los otros tres tipos de ERE (Tabla 3) fueron estimados como la suma del costo del GRD correspondiente³⁸ y del producto obtenido al multiplicar la frecuencia de consultas de especialidad reportada por Body et al.² y el costo unitario de una consulta de especialidad en tercer nivel de atención en el IMSS³⁵. Por tratarse de eventos adversos serios, en la determinación de sus costos se asumió que todos los pacientes afectados ingresan a hospitalización, siendo el costo por evento definido en función del valor actualizado por inflación del GRD³⁸ que se consideró apropiado en cada caso (Tabla 3). Es importante señalar que los costos unitarios por servicios³⁵ y los costos de GRD³⁸ utilizados en el análisis son a nivel operativo-sustantivo.

Análisis de sensibilidad

Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad de tipo determinístico (ASD) y probabilístico (ASP). La primera parte del ASD comprendió un análisis de sensibilidad para cuatro escenarios y la segunda consistió en un análisis univariante resumido en formato de diagrama

de tornado. Cuando fue necesario, los valores mínimo y máximo se estimaron como los límites inferior y superior del intervalo de confianza. A los precios de denosumab y AZ se les aplicó una variación relativa de $\pm 5\%$ con respecto al valor del caso base. En el resto de los costos, la variación relativa fue del 20%. El ASP refleja los resultados obtenidos tras generar mil simulaciones de Monte Carlo de segundo orden. La proporción de pacientes que tienen contraindicación para AZ se modeló mediante una distribución beta. Las RR de ERE se modelaron con una distribución log-normal. Las tasas de eventos se modelaron con una distribución gamma. El número de dosis por ciclo y los costos de adquisición de denosumab y AZ se modelaron con una distribución normal. La distribución normal también sirvió para modelar los parámetros que determinan la mortalidad (basada en una función gamma generalizada²⁷). Los demás costos se modelaron mediante una distribución gamma.

Resultados

Caso base

Los resultados obtenidos para el caso base se muestran en la tabla 4. Como se puede apreciar, la atención de ERE representa, y por mucho, el mayor componente de los costos en ambas intervenciones. La diferencia

Tabla 3. Estimación del costo de otros ERE y de los eventos adversos serios

Evento	Costos a valores de 2018			Costos actualizados a valores 2020
	Atención aguda*	Consultas ambulatorias†	Total	
Radioterapia a hueso	\$65,232.50	\$5,953.33	\$71,185.83	\$77,820.35
Cirugía ósea	\$228,891.60	\$3,827.14	\$232,718.74	\$254,408.13
Compresión medular	\$275,541.50	\$5,811.59	\$281,353.09	\$307,575.19
Osteonecrosis de la mandíbula	\$41,564.50	NA	\$41,564.50	\$45,438.31
Reacción de fase aguda	\$25,977.73	NA	\$25,977.73	\$28,398.85
Hipocalcemia	\$23,721.08	NA	\$23,721.08	\$25,931.88
Toxicidad renal	\$35,302.76	NA	\$35,302.76	\$38,592.98

*Costos a nivel operativo-sustantivo de los GRD número 849, 515, 028, 137, 948, 641 y 700 en el IMSS³⁸ para los eventos radioterapia a hueso, cirugía ósea, compresión medular, osteonecrosis de la mandíbula, reacción de fase aguda, hipocalcemia y toxicidad renal, respectivamente.

†Frecuencia de consultas según Body et al.³: 4.2 (radioterapia a hueso), 2.7 (cirugía ósea) y 4.1 (compresión medular), a un costo unitario a nivel operativo-sustantivo en el IMSS³⁵ de \$1,417.46 pesos.

ERE: eventos relacionados con el esqueleto; GRD: grupo relacionado con el diagnóstico; IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social; NA: no aplica.

entre el costo de adquisición de denosumab y el de AZ (\$85,436) se compensa con la suma de los ahorros producidos por la reducción del 10.8% en el número total de ERE con denosumab frente al Mix AZ/No Trt (\$79,617) y los ahorros generados al no requerir infusiones intravenosas para su administración (\$7,342). Las diferencias en los otros dos rubros de gasto fueron menores, con una ligera ventaja para denosumab en el rubro de atención ordinaria debido a que no requiere de monitoreo de la función renal y una ligera ventaja a favor del Mix AZ/No Trt en el rubro de tratamiento de eventos adversos serios. El denosumab resultó dominante (es decir, con menos costos totales y menor número esperado de ERE con respecto al Mix AZ/No Trt).

Análisis de sensibilidad

La parte inferior de la [tabla 4](#) presenta la comparación de los valores incrementales de costos y de ERE, así como la razón de costo-efectividad incremental (RCEI, si aplica) tanto para el caso base como para los cuatro escenarios evaluados durante el ASD. Manteniendo todo lo demás constante, un incremento del 5% en el precio de denosumab provocaría que este dejara de ser una intervención dominante, aunque la RCEI calculada, que indica el costo promedio por cada ERE evitado frente al Mix AZ/No Trt, fue de apenas de \$2,327 pesos. Por otra parte, utilizar el análisis integrado de eficacia para denosumab permitiría mejorar sus resultados en relación con los del caso base. Si el AZ se administrara cada 12 semanas sin perder eficacia⁴⁰,

la RCEI de denosumab frente al Mix AZ/No Trt sería de \$3,488 por ERE evitado.

El diagrama de tornado se muestra en la [figura 1](#). Como se puede apreciar, la variable que aportó mayor incertidumbre a los resultados de costo-efectividad fue el factor de ajuste a mundo real para la ocurrencia de ERE. Las dos variables que le siguieron en la lista son las RR para ocurrencia de ERE con denosumab y sin tratamiento (ambas vs. AZ).

La [figura 2](#) despliega el diagrama de dispersión de costo-efectividad incremental de denosumab vs. Mix AZ/No Trt. Casi la mitad (47.4%) de las simulaciones se ubicaron en el cuadrante IV del plano de costo y efectividad incrementales, estableciendo una situación de dominancia a favor de denosumab. Para un valor de disponibilidad a pagar de \$45,000 pesos por ERE evitado, el denosumab resultó dominante o al menos costo-efectivo en el 74.7% de las simulaciones generadas como parte del ASP.

Discusión

El cáncer es una de las principales causas de muerte en México y en el mundo. Los pacientes con TS y metástasis óseas deben enfrentar el flagelo de la enfermedad avanzada en sus diversas manifestaciones, incluyendo un riesgo elevado de sufrir ERE. La prevención de las complicaciones óseas forma parte del tratamiento integral en este tipo de población. Los resultados del presente estudio sugieren que el denosumab representa una intervención dominante sobre el Mix AZ/No Trt, dando lugar a un ahorro neto de \$2,494

Tabla 4. Resultados del caso base y análisis de sensibilidad de escenario. El símbolo Δ denota incremento en la comparación de denosumab vs. Mix AZ/No Trt.

Valores descontados	Denosumab	Mix AZ/No Trt	Diferencia
Costo total por paciente	\$795,156	\$797,650	-\$2,494
Adquisición de TDH	\$86,205	\$769	\$85,436
Administración de TDH	\$0	\$7,342	-\$7,342
Manejo de rutina	\$42,834	\$44,090	-\$1,256
Atención de ERE	\$663,676	\$743,292	-\$79,617
Tratamiento de EA serios	\$2,442	\$2,158	\$284
Frecuencia de ERE	6.472	7.252	-0.781
Descripción	Δ Costos	Δ ERE	RCEI
Caso base	-\$2,494	-0.781	Dominante*
Variación, precio de denosumab			
Incremento del 5%	\$1,816	-0.781	\$2,327
Disminución del 5%	-\$6,804	-0.781	Dominante*
Uso de análisis integrado ¹	-\$4,508	-0.800	Dominante*
AZ aplicado cada 12 semanas	\$2,722	-0.781	\$3,488

*El denosumab resultó menos costoso y más efectivo (es decir, con menos ERE) que Mix AZ/No Trt.

¹Se emplea una sola razón de riesgos para prevenir ERE con denosumab vs. AZ.³² AZ: ácido zoledrónico; EA: eventos adversos; ERE: eventos relacionados con el esqueleto; Mix AZ/No Trt: escenario mixto donde el 91.9% de los pacientes recibe AZ y el 8.1% restante no recibe tratamiento con TDH debido a que presenta enfermedad renal grave que implica contraindicación al uso de AZ; RCEI: razón de costo-efectividad incremental de denosumab vs. Mix AZ/No Trt; TDH: terapia dirigida al hueso.

pesos por paciente, en promedio. Si bien se trata de una cifra que podría considerarse modesta, el ahorro general en el IMSS puede llegar a ser considerable, dado el volumen amplio de pacientes que atiende.

Comparar los resultados del presente estudio con otros análisis publicados en la literatura resulta complicado debido a las diferencias en metodología y en los vectores de costos. No obstante, existen ciertos aspectos que vale la pena destacar. Uno de ellos es que los resultados farmacoeconómicos más favorables para denosumab se presentaron en el grupo de CaPr, situación consistente con lo publicado²⁶⁻²⁸. En ese sentido, es importante puntualizar que la condición de dominancia para denosumab solo aplica estrictamente a los pacientes con CaPr, en donde el ahorro neto a favor de denosumab alcanzó los \$10,470 pesos, con una efectividad de 0.886 ERE evitados por paciente. En los subgrupos de CaMa y OTS, el denosumab resultó

ligeramente más costoso y efectivo que el Mix AZ/No Trt, originando valores de RCEI de \$21,723 y \$14,042 pesos respectivamente. El valor bajo de estas últimas cantidades sugiere que el denosumab podría ser considerado costo-efectivo en esos subgrupos. Otra consistencia con lo reportado en la literatura²⁶⁻²⁸ es el hecho de que el mayor rubro de gasto correspondió a la atención de los ERE.

El estudio no está exento de limitaciones. Como en cualquier evaluación económica, fue necesario emplear ciertos supuestos. Por ejemplo, se asumió que no existen diferencias en mortalidad entre denosumab, AZ y No Trt. Si bien es cierto que en los estudios pivotaes de TS no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad entre denosumab y AZ²⁹⁻³¹, dado que los ERE se asocian con mayor riesgo de muerte, se puede argumentar que la expectativa de vida podría ser mejor con denosumab que contra AZ, pero sobre todo contra No Trt. Otra limitación tiene que ver con que en los cálculos de costos se empleó el precio de una formulación genérica de AZ, en tanto que en los ensayos clínicos se administró el medicamento de patente. Si el AZ genérico tuviera en realidad una menor efectividad con respecto al de marca comercial y/o si se asociara con un inadecuado perfil de eventos adversos, los resultados de evaluación económica aquí mostrados serían un tanto conservadores. Otro aspecto por tomar en consideración es que en los cálculos de costos para AZ se utilizó un esquema de administración por cada cuatro semanas, que se basa en los ensayos clínicos pivotaes²⁹⁻³¹. Dado que el AZ puede administrarse cada tres o cuatro semanas²⁵, es pertinente señalar que si existieran pacientes recibiendo AZ en la modalidad de cada tres semanas, estos incurrirían en mayores costos a los aquí estimados tanto en los rubros de adquisición como de administración. Por otro lado, es importante recalcar que si los pacientes recibieran AZ con un intervalo de 12 semanas entre cada aplicación, los costos por concepto de adquisición y administración para dicho agente se reducirían a un tercio de los considerados en el caso base. En tal escenario, el uso de denosumab dejaría de ser dominante (es decir, menos costoso y con mayor efectividad) para convertirse en una intervención costo-efectiva, con un costo promedio incremental inferior a \$3,500 pesos por ERE evitado frente al Mix AZ/No Trt.

Una última limitación es que el horizonte temporal definido para el análisis del caso base (15.33 años) impuso la necesidad de efectuar extrapolaciones más allá de la duración propia de los ensayos clínicos pivotaes. Sin embargo, el análisis de sensibilidad mostró

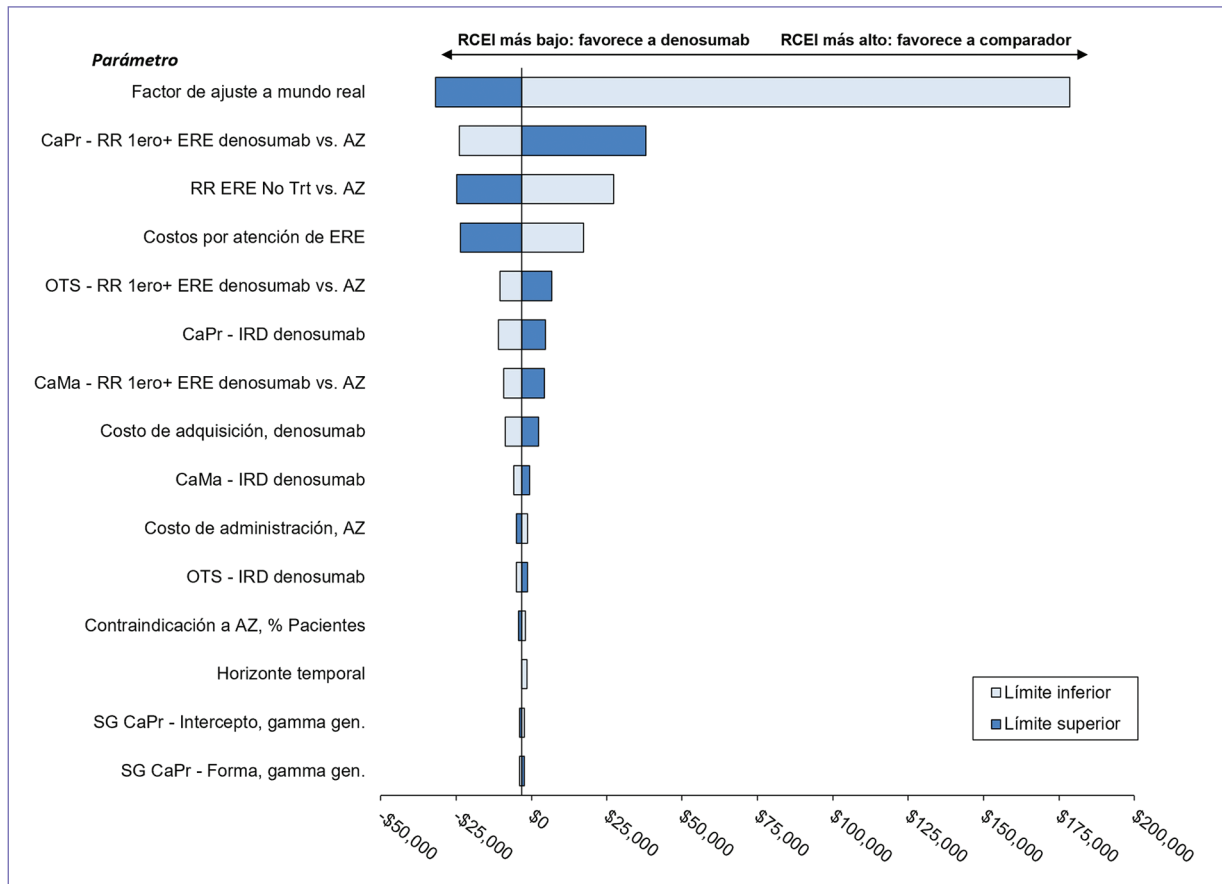


Figura 1. Diagrama de tornado: denosumab vs. Mix AZ/No Trt.

AZ: ácido zoledrónico; CaMa: cáncer de mama; CaPr: cáncer de próstata; ERE: evento relacionado con el esqueleto; gen: generalizada; IRD: intensidad relativa de dosis; No Trt: sin tratamiento; OTS: otros tumores sólidos; RCEI: razón de costo-efectividad incremental; RR: razón de riesgos; SG: supervivencia global.

que el denosumab sigue siendo dominante incluso si el horizonte temporal se reduce a tres años.

Dentro de las áreas de oportunidad para investigaciones futuras se puede mencionar la necesidad de contar con información específica sobre preferencias por estados de salud en México para los ERE en población oncológica, que permita eventualmente desarrollar análisis de costo-utilidad confiables. De igual manera, sería deseable contar con mejor información sobre manejo ambulatorio post-ERE. Finalmente, es importante señalar que denosumab y AZ pertenecen a distintas clases de tratamiento antirresortivo y, por lo tanto, no son intercambiables desde un punto de vista terapéutico.

Conclusiones

El presente análisis demuestra que, en comparación con el Mix AZ/No Trt, el denosumab reduce el riesgo

de experimentar ERE en pacientes con TS con metástasis ósea. Tras incorporar todos los rubros de gasto relevantes, en el caso base determinístico (el cual considera que el AZ se administra cada cuatro semanas) el denosumab representa una intervención dominante (más efectiva y con ahorros netos de costos) frente al Mix AZ/No Trt. Es importante señalar que en el escenario que evaluó la administración del AZ cada 12 semanas, el denosumab dejó de ser dominante, aunque se considera costo-efectivo (con una relación de costos y desenlaces en salud favorable). Por lo tanto, en general se concluye que el denosumab constituye una intervención dominante o al menos costo-efectiva en comparación al Mix AZ/No Trt. Esta condición prevaleció en el análisis por subgrupo y en los diferentes escenarios evaluados como parte del análisis de sensibilidad determinístico, así como en la

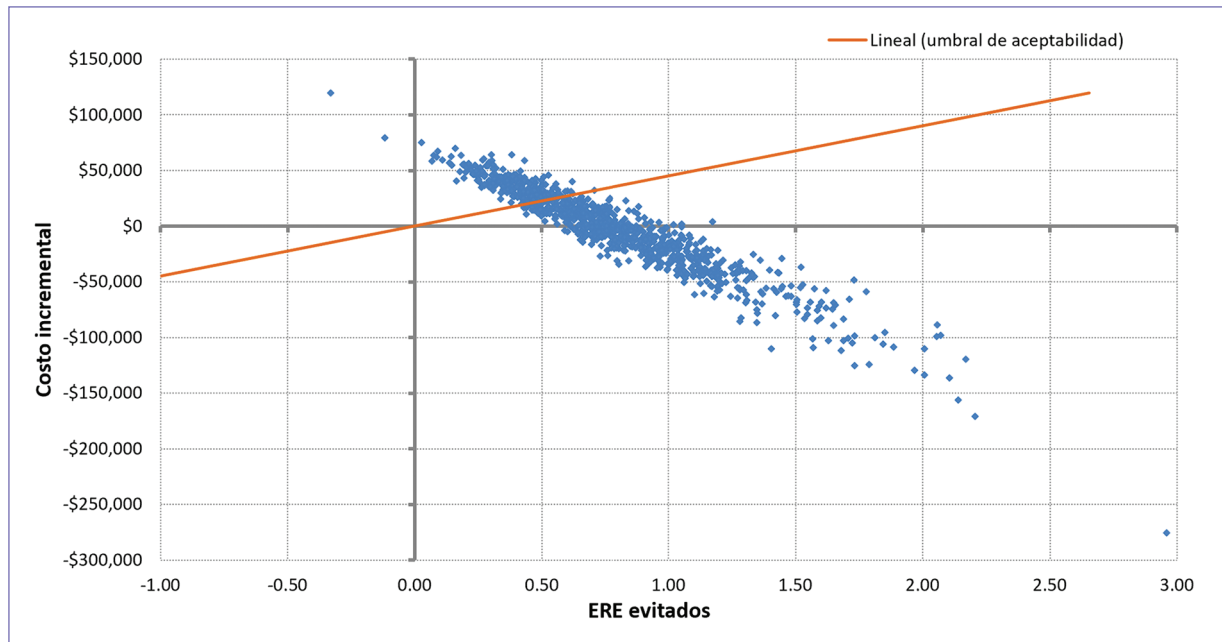


Figura 2. Diagrama de dispersión de costo-efectividad incremental: denosumab vs. Mix AZ/No Trt. ERE: eventos relacionados con el esqueleto.

amplia mayoría de las simulaciones generadas durante el análisis de sensibilidad probabilístico.

Financiamiento

El presente estudio fue financiado por una subvención de Amgen México, S.A. de C.V.

Conflicto de intereses

FCR, JAGC y AHG trabajan parcial o totalmente para AHS Health Consulting, S.A.S. de C.V., compañía que recibió una subvención por parte de Amgen México, S.A. de C.V. para realizar el presente estudio. MAE, TADM y LMCC son empleados de Amgen México, S.A. de C.V.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Hernandez RK, Wade SW, Reich A, Piroli M, Liede A, Lyman GH. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer*. 2018;18(1):44.
- Body JJ, Acklin YP, Gunther O, et al. Pathologic fracture and healthcare resource utilisation: A retrospective study in eight European countries. *J Bone Oncol*. 2016;5(4):185-193.
- Body JJ, Pereira J, Sleeboom H, et al. Health resource utilization associated with skeletal-related events: results from a retrospective European study. *Eur J Health Econ* 2016;17(6):711-21.
- Matza LS, Chung K, Van Brunt K, et al. Health state utilities for skeletal-related events secondary to bone metastases. *Eur J Health Econ*. 2014;15(1):7-18.
- Saad F, Ivanescu C, Phung D, et al. Skeletal-related events significantly impact health-related quality of life in metastatic castration-resistant prostate cancer: data from PREVAIL and AFFIRM trials. *Prostate Cncer Prostatic Dis*. 2017;20(1):110-116.
- Barlev A, Song X, Ivanov B, Setty V, Chung K. Payer costs for inpatient treatment of pathologic fracture, surgery to bone, and spinal cord compression among patients with multiple myeloma or bone metastasis secondary to prostate or breast cancer. *J Manag Care Pharm*. 2010;16(9):693-702.
- Pereira J, Body JJ, Gunther O, et al. Cost of skeletal complications from bone metastases in six European countries. *J Med Econ*. 2016;19(6):611-8.
- Bhowmik D, Song X, Intorcchia M, Gray S, Shi N. Examination of burden of skeletal-related events in patients naive to denosumab and intravenous bisphosphonate therapy in bone metastases from solid tumors population. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(3):513-523.
- Green JR, Clézardin P. Mechanisms of bisphosphonate effects on osteoclasts, tumor cell growth, and metastasis. *Am J Clin Oncol*. 2002;25(6 Suppl 1):S3-9.
- Ávila Monteverde E, Bañuelos García JI, Capdeville-García D, et al. Guías de manejo de salud ósea en cáncer de mama. *GAMO*. 2007;6(2 Suppl):1-14.
- Yong C, Onukwugha E, Mullins CD. Clinical and economic burden of bone metastasis and skeletal-related events in prostate cancer. *Curr Opin Oncol*. 2014;26(3):274-83.
- Gül G, Sendur MA, Aksoy S, Sever AR, Altundag K. A comprehensive review of denosumab for bone metastasis in patients with solid tumors. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(1):133-45.
- Yee AJ, Raju NS. Denosumab for the treatment of bone disease in solid tumors and multiple myeloma. *Future Oncol*. 2018;14(3):195-203.

14. Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica para la Actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México. Dirección General Adjunta de Priorización. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. Edición Diciembre 2017.
15. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Disponible en <https://gco.iarc.fr/today/home> [Acceso Junio 5, 2020]
16. Cayetano-Alcaraz AA, Ramírez-Rivera JA, Sotomayor-de-Zavaleta M, et al. Características de los casos incidentes de cáncer de próstata en una población de mujeres en México. *Cir Cir*. 2017;85(3):201-207.
17. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendares S, Espejo-Fonseca A, Rodríguez-Cuevas S. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. *Cir Cir*. 2017;85(3):201-207.
18. Arrieta O, Ramírez-Tirado LA, Báez-Saldaña R, Peña-Curiel O, Socca-Chafre G, Macedo-Perez EO. Different mutation profiles and clinical characteristics among Hispanic patients with non-small cell lung cancer could explain the "Hispanic paradox". *Lung Cancer*. 2015;90(2):161-6.
19. Burbano Luna DF, Manrique MA, Chávez García MA, et al. Epidemiología del cáncer colorrectal en menores de 50 años en el Hospital Juárez de México. *Endoscopia*. 2016;28(4):160-165.
20. Medrano-Guzmán R, Valencia-Mercado D, Luna-Castillo M, García-Ríos LE, González-Rodríguez D. Factores pronóstico de sobrevida en adenocarcinoma gástrico avanzado resecable. *Cirugía y Cirujanos*. 2016;84:469-476.
21. Granados-García V, Piña-Sánchez P, Reynoso-Noveron N, et al. Medical Cost to Treat Cervical Cancer Patients at a Social Security Third Level Oncology Hospital in Mexico City. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(5):1547-1554.
22. Lino-Silva LS, Domínguez-Rodríguez JA, Aguilar-Romero JM, et al. Melanoma in Mexico: Clinicopathologic Features in a Population with Predominance of Acral Lentiginous Subtype. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(13):4189-4194.
23. Acosta-Jiménez E, Jerónimo-Guerrero D, Macías-Clavijo M de los A, et al. Carcinoma de células renales: factores patológicos pronósticos, estadificación y clasificación histopatológica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(4):454-65.
24. Arellano J, Hernandez RK, Wade SW, et al. Prevalence of renal impairment and use of nephrotoxic agents among patients with bone metastases from solid tumors in the United States. *Cancer Med*. 2015;4(5):713-720.
25. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM Thompson®, México. ZOMETÁ® Solución Inyectable. Disponible en https://www.medicamentosplm.com/Home/productos/zometa_solucion_inyectable/122/101/10566/162 [Acceso: Junio 15, 2020]
26. Stopeck A, Rader M, Henry D, et al. Cost-effectiveness of denosumab vs. zoledronic acid for prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors and bone metastases in the United States. *J Med Econ*. 2012;15(4):712-723.
27. Cristino J, Finek J, Jandova P, et al. Cost-effectiveness of denosumab versus zoledronic acid for preventing skeletal-related events in the Czech Republic. *J Med Econ*. 2017;20(8):799-812.
28. Stopeck A, Brufsky A, Kennedy L, et al. Cost-effectiveness of denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors and bone metastases in the United States. *J Med Econ*. 2020;23(1):37-47.
29. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011;377(9768):813-82.
30. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010;28(35):5132-5139.
31. Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. *Support Care Cancer*. 2014;22(3):679-687.
32. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Effect of denosumab versus zoledronic acid in preventing skeletal-related events in patients with bone metastases by baseline characteristics. *Eur J Cancer*. 2016;53:75-83.
33. Compranet. Secretaría de Hacienda y Crédito Público (SHCP). Claves Adjudicadas en la Compra Consolidada de Medicamentos y Material de Curación, 2° Semestre de 2019. https://www.google.com/search?q=01102019_Claves_Adjudicadas_2019&rlz=1C1GCEB_en-US892US892&ei=XBpjYNePCK21qtsPzOWKyAU&og=01102019_Claves_Adjudicadas_2019&gs_lcp=Cgdnnd3Mtd2l6EANKBAhBGABQ8Zl-BWPGSAWDmAFoAXAcEACAAXilAXiSAQMwLjGYAQGgAQGgAQK-qAQdnnd3Mtd2l6sAEAwAEB&scient=gws-wiz&ved=0ahUKEwjXraKXjszxAhWtmmoFHcyAlkQ4dUDCA4&uact=5 [Acceso: julio 05, 2021]
34. Portal IMSS Compró. Instituto Mexicano del Seguro Social. Disponible en: <http://compras.imss.gob.mx/?P=imsscomprofich&f=22411435> [Acceso: julio 05, 2021]
35. Instituto Mexicano del Seguro Social. Listado de costos unitarios por nivel de atención médica para 2018 desglosados en operativo (sustantivo más apoyo) y corporativo. Anexo a la solicitud No. 0064100241120-2 realizada a través de la plataforma del Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales
36. Narazaki DK, de Alverga Neto CC, Baptista AM, Caiero MT, de Camargo OP. Prognostic factors in pathologic fractures secondary to metastatic tumors. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006;61(4):313-20.
37. Trujillo-González R, Nieto-Lucio L, Mendoza-Breton JA. Incidencia de fracturas patológicas por metástasis en el fémur proximal en un hospital de concentración. *Acta Ortopédica Mexicana*. 2016;30(4):176-80.
38. Grupos Relacionados con el Diagnóstico: Costo Unitario_2018. Nivel Operativo-Sustantivo. Anexo a la solicitud No. 0064100241520-2 realizada a través de la plataforma del Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales.
39. Dimai HP, Redlich K, Peretz M, Borgström F, Siebert U, Mahlich J. Economic burden of osteoporotic fractures in Austria. *Health Econ Rev*. 2012;2(1):12.
40. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of Longer-Interval vs. Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(1):48-58.