



Evaluación económica de denosumab en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con mieloma múltiple en México

Fernando Carlos-Rivera^{1*}, Jorge A. Guzmán-Caniupan², Adolfo Hernández-Garduño³,
Mónica Alva-Esqueda⁴, Therese Aubry-de Marcaumont⁵ y Luis M. Camacho-Cordero⁵

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

Resumen

Objetivos: Desarrollar una evaluación económica de denosumab en comparación con un escenario mixto de ácido zoledrónico o no tratamiento si existe contraindicación a dicho agente debido a enfermedad renal grave (Mix AZ/No trt) en pacientes con mieloma múltiple (MM). **Métodos:** El análisis adoptó la perspectiva del sistema público de salud en México como pagador. Se trata de un modelo semi-Markov de supervivencia particionada de cinco estados de salud, con horizonte temporal de por vida. Se evaluaron las frecuencias de eventos relacionados con el esqueleto (ERE) y los costos asociados con adquisición/infusión de medicamentos, manejo ordinario, atención de ERE, tratamiento de eventos adversos serios y tratamiento antimieloma. **Resultados:** El denosumab resultó más costoso pero más efectivo, con razones de costo-efectividad incremental de \$13,942 pesos mexicanos por ERE evitado y \$1,893 pesos mexicanos por mes extra vivido en supervivencia libre de progresión. En general, el modelo es robusto. **Conclusiones:** En pacientes con MM, el denosumab representa una intervención costo-efectiva frente al Mix AZ/No trt.

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

Economic evaluation of denosumab in the prevention of skeletal-related events in patients with multiple myeloma in Mexico

Abstract

Objectives: To undertake an economic evaluation of denosumab in comparison with a mixed scenario consisted of zoledronic acid or no treatment if there is a contraindication to this agent due to severe renal impairment (Mix ZA/No trt) in patients with multiple myeloma (MM). **Methods:** The analysis adopted the perspective of the Mexican public health care system as a payer. This is a partitioned-survival five-stages semi-Markov model for a life-time horizon. We evaluated the frequencies of skeletal-related events (SREs) as well as the costs associated to drug acquisition/infusion, routine patient management, medical attention of SREs, treatment of serious adverse events, and anti-myeloma treatment. **Results:** Denosumab use was more expensive but also more effective, with incremental cost-effectiveness ratios of \$13,942 Mexican pesos (MXN) per SRE avoided and \$1,893 MXN per additional month of progression-free survival. In general, the model is

Correspondencia:

*Fernando Carlos-Rivera

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

2565-005X/© 2022 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: 14-12-2021

Fecha de aceptación: 19-04-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000119

Disponible en internet: 23-05-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(2):59-69

www.gamo-smeo.com

robust. Conclusions: In patients with MM, denosumab represents a cost-effective intervention in comparison with the Mix AZ/No trt.

Keywords: Economic evaluation. Cost-effectiveness. Denosumab. Zoledronic acid. Skeletal-related events. Multiple myeloma.

Introducción

Proporcionalmente hablando, el mieloma múltiple (MM) es el cáncer que con mayor frecuencia afecta al esqueleto. Se estima que del 80 al 90% de los pacientes con MM desarrolla lesiones óseas de tipo osteolítico durante el transcurso de su enfermedad, las cuales se asocian con dolor severo y debilitante, hipercalcermia y complicaciones óseas, primordialmente fracturas de tipo patológico¹. La ocurrencia de eventos relacionados con el esqueleto (ERE, término que puede incluir fracturas patológicas, radioterapia a hueso, compresión medular y cirugía ósea²) en individuos afectados por MM empeora su pronóstico y constituye un factor determinante para la disminución de calidad de vida relacionada con la salud e incremento de mortalidad³⁻⁵.

La atención de los ERE impone una carga financiera sustancial sobre los sistemas de salud. Está bien documentado que los ERE elevan el uso de servicios médicos, tales como consultas de especialidad, atención en el servicio de urgencias, estancia hospitalaria, procedimientos quirúrgicos y no quirúrgicos (p. ej., radioterapia), sesiones de fisioterapia, así como la adquisición de medicamentos, dispositivos ortopédicos y material de osteosíntesis, según sea el caso⁶⁻⁹.

La mediana de tiempo transcurrido para ocurrencia de ERE en MM varía de 3 a 10 meses, siendo los pacientes que cuentan con historia de ERE significativamente más propensos a experimentar eventos subsecuentes². Por ello, es fundamental su prevención. Tanto el denosumab como el ácido zoledrónico (AZ) cuentan con evidencia favorable en este ámbito^{10,11} y se recomiendan en diversas guías de práctica clínica a nivel internacional¹²⁻¹⁵. No obstante, estos agentes difieren en su mecanismo de acción y vía de administración, con el denosumab asociándose con ciertas ventajas en aspectos generales de eficacia y de seguridad renal^{10,12-15}.

Una evaluación económica consiste en el análisis comparativo de los costos y desenlaces en salud entre dos o más intervenciones mutuamente excluyentes, destinado a contribuir en la toma de decisiones¹⁶. El objetivo del presente estudio fue comparar los costos y la efectividad del uso de denosumab en

MM 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 sector público de salud en México 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 México¹⁷. Se trata de un análisis de costo-efectividad, utilizando como medidas de desenlace el número de ERE y los meses de supervivencia libre de progresión (SLP).

Población objetivo

Pacientes adultos, derechohabientes de las instituciones del sector público de salud en México, con MM de diagnóstico reciente y que presentaron al menos una lesión lítica ósea documentada.

Intervenciones competitivas

Se comparó el 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 el 21.1%¹⁸ y corresponde a los individuos que presentan contraindicación al AZ por insuficiencia renal grave¹⁹.

Horizonte temporal y tasas de descuento intertemporal

Puesto que los pacientes con MM se encuentran en riesgo permanente de experimentar ERE, se contempló un horizonte temporal de por vida, definido operacionalmente como 500 ciclos de 28 días (\approx 38 años)^{20,21}.

Los costos y medidas de efectividad se descontaron a una tasa anual del 5% en el caso base¹⁷.

Modelo de decisión

Se adaptó un modelo semi-Markov de supervivencia particionada utilizado previamente por otros autores^{20,21}. El modelo consta de cinco estados de salud: cuatro de ellos se definen combinando las dicotomías según el uso (Sí/No) de una terapia dirigida al hueso (TDH; en este caso, denosumab o AZ) y la ocurrencia (Sí/No) de progresión de la enfermedad; el quinto estado de salud es «Muerto». Todos los pacientes con denosumab o AZ inician en el estado de salud «En tratamiento y preprogresión MM», mientras que los pacientes con enfermedad renal grave del brazo Mix AZ/No trt comienzan en el estado de salud «Fuera de tratamiento y preprogresión MM». El horizonte temporal transcurre en ciclos de 28 días (cuatro semanas). Mientras se encuentran bajo tratamiento, el modelo contempla los costos de adquisición y (si aplica) administración de denosumab o AZ, así como la posibilidad de experimentar eventos adversos serios o ERE. Los pacientes bajo tratamiento con TDH pueden suspender la terapia asignada, transitando así a cualquiera de los estados cuyo nombre comienza con «Fuera de tratamiento» (p. ej., «Fuera de tratamiento y preprogresión MM» o «Fuera de tratamiento y posprogresión MM» según corresponda), en el cual enfrentan riesgos mayores de sufrir ERE. Al experimentar progresión de la enfermedad, los pacientes transitan a cualquiera de los estados de salud cuyo nombre termina con «Posprogresión MM». En cualquier ciclo, e independientemente de si están bajo tratamiento o ya lo suspendieron y de si ya experimentaron progresión de la enfermedad o aun no lo han hecho, los pacientes pueden morir. Es importante señalar que el modelo incluye cuatro líneas de tratamiento antimieloma, con la primera de ellas comenzando al iniciar el modelo.

Parámetros clínicos

La tabla 1 presenta los parámetros clínicos del modelo. En el caso base, las frecuencias de ERE para denosumab y AZ se modelaron mediante las tasas crudas estimadas para cada tratamiento con la información del análisis de supervivencia con punto temporal de referencia (*landmark*) a 15 meses del ensayo clínico pivotal^{10,20}. La razón para utilizar este enfoque es que la mayoría de los ERE registrados en dicho

ensayo clínico ocurrió durante los primeros tres meses, de tal manera que al establecer a 15 meses el punto temporal de referencia es posible observar el efecto de los agentes estudiados de una manera más adecuada. Por su parte, la tasa de ERE en los pacientes que inician sin tratamiento por tener contraindicación al AZ o en aquellos que eventualmente abandonan el tratamiento con denosumab o AZ es más elevada que con cualquiera de las TDH y se calcula como el cociente de la tasa de AZ que corresponda y 0.57, siendo este último parámetro la razón de riesgos (RR) para ERE de AZ frente a no tratamiento¹¹. 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 real^{20,21}. 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 se calculó considerando las cifras combinadas de eventos registradas en ambos brazos (denosumab y AZ) durante el ensayo clínico pivotal^{10,20}: fractura patológica (1,280; 81.6%), radioterapia a hueso (174; 11.1%), cirugía ósea (104; 6.6%) y compresión medular (10; 0.6%). Se asumió que dicha distribución aplica por igual, tanto a las propias TDH como al no tratamiento.

Las probabilidades de transición entre los estados de salud dependen de las curvas de SLP, supervivencia global (SG) y tiempo para discontinuación (TTD). Particularmente, en cada ciclo del modelo el área bajo la curva de SG representa la proporción de pacientes vivos, el área bajo la curva de SLP representa la proporción de pacientes que permanece en preprogresión y la diferencia entre ambas proporciones corresponde a la proporción de pacientes en posprogresión. De igual manera, el área bajo la curva de TTD determina la proporción de pacientes que continúa bajo tratamiento con TDH en cada ciclo del modelo. La información de los eventos progresión y muerte en el ensayo clínico pivotal¹⁰ fue utilizada para efectuar extrapolaciones de las curvas de SG y SLP. Debido a que el comportamiento de la ocurrencia de mortalidad fue parecido entre ambos agentes¹⁰, con un valor de *hazard ratio* (HR) para SG con denosumab vs. AZ igual a 0.90 (intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 0.70-1.16; $p = 0.41$) ambos brazos se combinaron y se produjo una sola extrapolación utilizando todos los datos^{20,21}. Por el contrario, las curvas de SLP son específicas para cada TDH^{20,21}, ya que en este caso sí se presentó una diferencia

Tabla 1. Principales parámetros clínicos del modelo

Variable	Mínimo	Caso base	Máximo	Referencia
Contraindicación a AZ	20.2%	21.1%	22.0%	Qian et al. 2017 ¹⁸
Tasa cruda anualizada de ERE				Raje et al. 2018 ²⁰
AZ, primeros 14 meses	0.78	0.84	0.90	
AZ, mes 15 en adelante	0.14	0.18	0.22	
Denosumab, primeros 14 meses	0.77	0.83	0.89	
Denosumab, mes 15 en adelante	0.09	0.12	0.15	
RR _{ERE} AZ vs. No trt	0.37	0.57	0.76	Mhaskar et al. 2017 ¹¹
Factor de ajuste a mundo real	1.00	2.84	4.00	Terpos et al. 2019 ²¹
SG: Weibull Mu/Sigma	NA	8.107/0.898	NA	Terpos et al. 2019 ²¹
SLP: Gamma generalizada Mu (AZ/denosumab)	NA	3.870/4.008	NA	Terpos et al. 2019 ²¹
Sigma (AZ/denosumab)	NA	-0.101/-0.048	NA	
Q (AZ/denosumab)	NA	0.971/0.710	NA	
TTD: Weibull Mu/Sigma	NA	7.092/0.877	NA	Cálculos propios*
Tasa de EA serios, por ciclo				
ONM (AZ/denosumab)	NA	0.002/0.0047	NA	Terpos et al. 2019 ²¹
Hipocalcemia (AZ/denosumab)	NA	0.002/0.006	NA	
Toxicidad renal (AZ/denosumab)	NA	0.021/0.017	NA	

*Estimaciones basadas en la descomposición de Cholesky de la matriz de covarianza (los parámetros de covarianza no se muestran en la tabla).

AZ: ácido zoledrónico; ERE: eventos relacionados con el esqueleto; NA: no aplica; No trt: sin tratamiento; ONM: osteonecrosis de la mandíbula; RR: razón de riesgos; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TTD: tiempo para discontinuación.

estadísticamente significativa en el ensayo clínico pivotal,¹⁰ con un HR para denosumab vs. AZ igual a 0.82 (IC 95%: 0.68-0.99; $p = 0.036$). Al igual que con SG, los datos relacionados con la duración de tratamiento con AZ y denosumab en el ensayo clínico pivotal¹⁰ fueron bastante parecidos entre sí, optándose en esta ocasión por aplicar a denosumab la misma curva de TTD calculada para AZ^{20,21}. Se evaluaron diversas opciones de distribución paramétrica para cada curva, seleccionándose aquellas con la mejor combinación de bondad de ajuste y plausibilidad clínica. Así, el caso base se modela aplicando distribuciones Weibull para SG y TTD y distribuciones gamma generalizada para SLP.

El modelo está diseñado para que en ningún ciclo la probabilidad de muerte de los pacientes sea inferior a la de la población general de esa misma edad en México. La mortalidad por edad en México se estimó ponderando las probabilidades de morir en hombres y mujeres (calculadas a partir de las proyecciones de número de defunciones y de población a mitad de periodo en el año 2020, elaboradas por el Consejo Nacional de Población [CONAPO]²²) y la distribución por sexo en el ensayo clínico pivotal (proporción de varones: 54.4%)^{10,21}. Asimismo, el modelo evita que las

curvas de SLP se crucen con la de SG, lo cual es implausible.

Los parámetros de cumplimiento terapéutico o intensidad de dosis proceden del mismo ensayo clínico pivotal^{10,20,21} y únicamente se utilizan para la estimación de costos: 0.881 (IC 95%: 0.871-0.971) y 0.854 (IC 95%: 0.842-0.866) para denosumab y AZ, respectivamente. Se consideraron los tres eventos adversos serios que han sido analizados en otras evaluaciones económicas diseñadas en pacientes con MM: osteonecrosis de la mandíbula, hipocalcemia y toxicidad renal^{20,21}.

Uso de recursos y costos unitarios

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

El costo de adquisición de las TDH se encuentra ajustado por persistencia (duración del tratamiento según la curva de TTD) y adherencia (p. ej., cumplimiento

Tabla 2. Costo de eventos relacionados con el esqueleto y de eventos adversos serios

Evento	Atención aguda*	Consultas ambulatorias†	Sesiones de fisioterapia‡	Total
Fractura patológica	\$72,752.73 ^a	\$5,491.07 ^h	\$13,934.70	\$92,178.50
Radioterapia a hueso	\$71,312.17 ^b	\$6,508.18 ⁱ	NA	\$77,820.35
Cirugía ósea	\$250,224.30 ^c	\$4,183.83 ^j	NA	\$254,408.13
Compresión medular	\$301,221.97 ^d	\$6,353.23 ^k	NA	\$307,575.20
ONM	\$45,438.31 ^e	NA	NA	\$45,438.31
Hipocalcemia	\$25,931.88 ^f	NA	NA	\$25,931.88
Toxicidad renal	\$38,592.98 ^g	NA	NA	\$38,592.98

*Valores de GRD en el IMSS, versión 201826, actualizados por inflación: a) promedio ponderado de casos no quirúrgicos (58.7% según Barlev et al.6, con un costo equivalente al GRD 542) y de casos quirúrgicos, con un costo promedio ponderado calculado a partir de Thorsteinsdottir et al.5 Trujillo-González et al.27 y diversos GRD (030, 168, 469, 480, 493 y 511); b) GRD 849; c) GRD 515; d) GRD 028; e) GRD 137; f) GRD 641, y g) GRD 700.

†Producto del costo por consulta de especialidad en tercer nivel en el IMSS para 201825 actualizado por inflación (\$1,549.57) y la frecuencia de consultas reportada en Body et al.7,28: h) 3.5 consultas, promedio ponderado de huesos largos (32.6%, basado en Thorsteinsdottir et al.5) y otros huesos; i) 4.2 consultas; j) 2.7 consultas, y k) 4.1 consultas.

‡Producto del costo por sesión de fisioterapia en tercer nivel en el IMSS25 para 2018 actualizado por inflación (\$1,059.57) y 13.2 sesiones, cifra basada en Thorsteinsdottir et al.5 y Dimai et al.29. Valores de GRD y de costos unitarios, a nivel operativo sustantivo. Todos los valores monetarios se expresan en pesos mexicanos.

GRD: grupo relacionado con el diagnóstico; IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social; NA: no aplica; ONM: osteonecrosis de la mandíbula.

terapéutico conforme a la intensidad de dosis). El precio de un envase con un frasco ampolla de 120 mg de denosumab fue obtenido en Compranet²³. El precio de un envase con un frasco ampolla de 4.0 mg de AZ se derivó con la información del Programa Anual de Adquisiciones, Arrendamientos, Servicios y Obra Pública (PAAASOP) 2020 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)²⁴. 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 IMSS²⁵, actualizada por inflación. El costo del manejo habitual por cada ciclo de cuatro semanas consiste en una consulta de especialidad para todos los pacientes. Mientras el paciente se encuentre bajo tratamiento con AZ se agrega el costo de un estudio de laboratorio para monitorear el nivel de creatinina sérica¹⁹. 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 IMSS²⁵.

La tabla 2 muestra las estimaciones de costos para cada uno de los cuatro ERE y los tres eventos adversos serios considerados en el análisis. En el caso de fractura patológica, el costo incluye la fase inicial del tratamiento brindada en el hospital, ponderando la posibilidad de que el tratamiento sea quirúrgico o no quirúrgico, además de las consultas médicas y las sesiones de fisioterapia brindadas tras el egreso. El costo de los otros ERE contempla igualmente la fase

aguda y las consultas médicas posteriores al egreso. Las estimaciones se basaron en los costos unitarios de una consulta de especialidad y de una sesión de fisioterapia en tercer nivel de atención²⁵ y en los costos de ciertos grupos relacionados con el diagnóstico (GRD) en el IMSS²⁶, actualizados por inflación, y en datos procedentes de distintas publicaciones^{5-7,27-29}. Por tratarse de eventos adversos serios, se asumió que todos los pacientes que fuesen afectados ingresarían a hospitalización, de tal manera que el costo de cada uno de ellos refleja el valor actualizado por inflación del GRD²⁶ que se consideró pertinente. Tanto los costos unitarios por servicios²⁵ como los costos de GRD²⁶ utilizados en el análisis son a nivel operativo-sustantivo.

El costo esperado para cada línea de tratamiento antimieloma se definió en función de dos factores: la distribución porcentual de los tratamientos al interior de la línea y el costo de tratamiento prorratoeado por periodo de 28 días con cada uno de ellos. Las probabilidades de uso de los regímenes considerados en el análisis (talidomida, bortezomib, combinación de talidomida y bortezomib, quimioterapia con melfalán) para las primeras tres líneas de tratamiento antimieloma se estimaron con base en datos publicados por de Moraes Hungria et al.³⁰. El cálculo de costos contempla la posología recomendada para cada agente en las respectivas cédulas descriptivas del Compendio Nacional de Insumos para la Salud³¹, usando como valores promedio de talla y peso corporal las cifras publicadas por Bohsain (160 cm y 63.7 kg, respectivamente)³² y los

costos de adquisición estimados a partir del PAAASOP 2020 del IMSS²⁴. Así, el costo por cada 28 días de tratamiento antimieloma aplicado en el modelo fue de: \$4,673.15 en primera línea, \$5,948.95 en segunda línea y \$5,532.63 en tercera línea. Se asumió que el costo de la cuarta línea es igual al de la tercera. Las duraciones promedio de tratamiento con cada línea fueron 8, 9, 8 y 6 meses, respectivamente, con una brecha entre la segunda y tercera línea de 11 meses y otra de 7 meses entre la tercera y cuarta línea³³.

Análisis de sensibilidad

Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad de tipo determinístico (ASD) y probabilístico (ASP). La primera parte del ASD contempló análisis de escenario del precio de denosumab y sobre ciertos aspectos metodológicos, incluyendo el horizonte temporal. La segunda parte consistió en una serie de análisis univariantes, resumidos mediante diagramas de tornado. 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 tasas de ERE y de eventos adversos con denosumab y AZ se modelaron con una distribución gamma. La razón de riesgos para ERE con AZ vs. No trt se modeló con una distribución log-normal. La distribución porcentual entre los ERE se definió usando una distribución Dirichlet. El número de dosis por ciclo, los costos de adquisición de denosumab y AZ y el factor de ajuste a mundo real se modelaron con una distribución normal, mientras que a los demás costos se les asignó una distribución gamma. Los parámetros de las distribuciones empleadas para modelar SG, SLP y TTD se definieron en función de la matriz de Cholesky.

Resultados

Como se puede apreciar en la tabla 3, una muy amplia proporción de los costos totales en ambas estrategias de tratamiento corresponde a la atención de ERE. La adquisición de denosumab representó únicamente el 11% del costo total en ese grupo. Aproximadamente, el 89% de la diferencia entre el costo en adquisición de denosumab y el de AZ (\$200,430) se compensa por la suma de los ahorros logrados al reducir la frecuencia de ERE, la disminución en el costo de tratamiento antimieloma y el beneficio de no requerir infusiones intravenosas para su administración. La diferencia neta fue de tan solo \$19,971, cifra que

equivale a 1.1% del costo total con el Mix AZ/No trt. Dado que el denosumab resultó más costoso, pero más efectivo, se realizó un análisis incremental. El costo por ERE evitado con denosumab vs. Mix AZ/No trt fue igual a \$13,942, mientras que la razón de costo-efectividad incremental (RCEI) para la otra medida de efectividad indicó un costo de \$1,893 por mes extra vivido en SLP.

Análisis de sensibilidad

La parte inferior de la tabla 3 presenta la comparación de los valores incrementales de costos y de efectividad para los seis escenarios evaluados como parte del ASD. Con excepción del escenario donde se excluye la información del análisis de supervivencia con punto temporal de referencia a 15 meses, sustituyéndola por la del análisis del conjunto total de datos, el resto de los escenarios tuvo un impacto limitado sobre los resultados con respecto a los valores obtenidos en el análisis del caso base.

Las figuras 1 y 2 muestran los diagramas de tornado. En ambos casos, el factor de ajuste de las tasas de ERE a mundo real fue la variable más influyente sobre la RCEI, seguida por la RR para ERE con AZ vs. no tratamiento y el costo por fractura patológica. Por su parte, las figuras 3 y 4 despliegan los diagramas de dispersión de costo-efectividad incremental. Aproximadamente un tercio de las simulaciones generadas durante el ASP se ubicó en el cuadrante IV del plano de costo y efectividad incrementales, indicando dominancia a favor del denosumab. Para un valor de disponibilidad a pagar (DAP) de \$45,000 por ERE evitado, el denosumab resultó dominante o al menos costo-efectivo en el 69.2% de las simulaciones. De igual forma, para un valor de DAP igual a \$45,000 por mes extra vivido en SLP, el denosumab resultó dominante o al menos costo-efectivo en el 95.5% de las simulaciones correspondientes.

Discusión

El progreso realizado en el ámbito del tratamiento de MM en los últimos años es notable. Si bien todavía se considera una enfermedad incurable, la expectativa de vida tras el diagnóstico de MM ha ido incrementándose, lo que a su vez impone la necesidad de contar con terapias más eficientes que atiendan los síntomas relacionados con calidad de vida e impacten en el curso de la propia enfermedad³. Los resultados del presente estudio sugieren

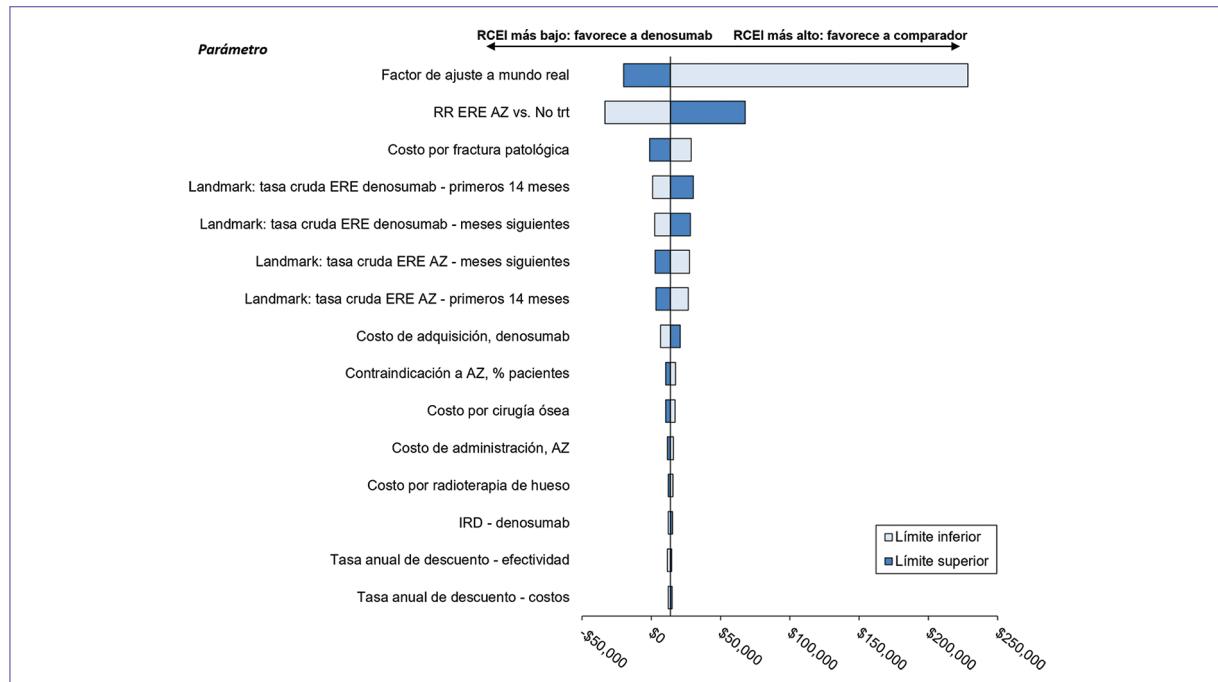
Tabla 3. Resultados del caso base y análisis de sensibilidad de escenario

Valores descontados	Denosumab	Mix AZ/No trt	Diferencia
Costo total por paciente	\$1,842,708	\$1,822,737	\$19,971
Adquisición de TDH	\$201,993	\$1,563	\$200,430
Administración de TDH	\$0	\$14,932	-\$14,932
Manejo ordinario	\$127,309	\$130,001	-\$2,692
Atención de ERE	\$1,428,892	\$1,576,034	-\$147,142
Tratamiento de EA serios	\$2,860	\$2,006	\$855
Tratamiento antimieloma	\$81,654	\$98,200	-\$16,547
Frecuencia de ERE	13.91	15.34	-1.43
Meses vividos en SLP	50.4	39.9	10.6
Descripción	Δ Costos	Δ ERE/Δ SLP	RCEI _{ERE} /RCEI _{SLP}
Caso base	\$19,971	-1.43/10.6	\$13,942/\$1,893
Denosumab, precio 5% más alto	\$30,071	-1.43/10.6	\$20,992/\$2,850
Denosumab, precio 5% más bajo	\$9,872	-1.43/10.6	\$6,891/\$936
HR _{ERE} denosumab vs. AZ*	\$24,402	-1.39/10.6	\$17,564/\$2,313
Ánalisis del conjunto total†	\$63,379	-1.01/10.6	\$62,759/\$6,007
Distribución Weibull para SLP	\$28,444	-1.43/5.4	\$19,857/\$5,242
Horizonte temporal a 10 años	\$21,492	-1.40/6.8	\$15,305/\$3,167

*HR de 0.99 en los primeros 14 meses y de 0.71 del mes 15 en adelante.

†Tasas anuales de ERE igual a 0.59 y 0.62 para denosumab y AZ, respectivamente.20. Todos los valores monetarios se expresan en pesos mexicanos.

AZ: ácido zoledrónico; EA: eventos adversos; ERE: eventos relacionados con el esqueleto; HR: hazard ratio; No trt: sin tratamiento; RCEI: razón de costo-efectividad incremental; SLP: supervivencia libre de progresión; TDH: terapia dirigida al hueso.

**Figura 1.** Diagrama de tornado para eventos relacionados con el esqueletoto (ERE): denosumab vs. Mix AZ/No trt. Todos los valores monetarios se expresan en pesos mexicanos. AZ: ácido zoledrónico; IRD: intensidad relativa de dosis; No trt: sin tratamiento; RCEI: razón de costo-efectividad incremental; RR: razón de riesgos.

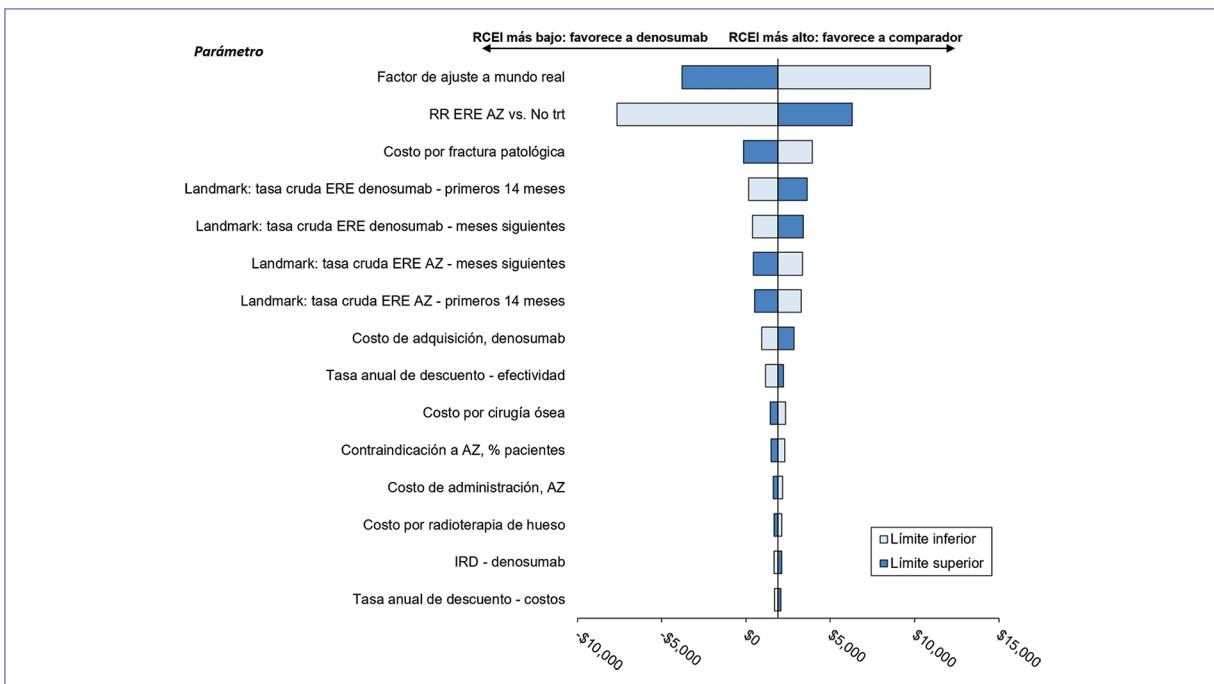


Figura 2. Diagrama de tornado para meses vividos en supervivencia libre de progresión (SLP): denosumab vs. Mix AZ/No trt. Todos los valores monetarios se expresan en pesos mexicanos.

AZ: ácido zoledrónico; ERE: evento relacionado con el esqueleto; IRD: intensidad relativa de dosis; No trt: sin tratamiento; RCEI: razón de costo-efectividad incremental; RR: razón de riesgos.

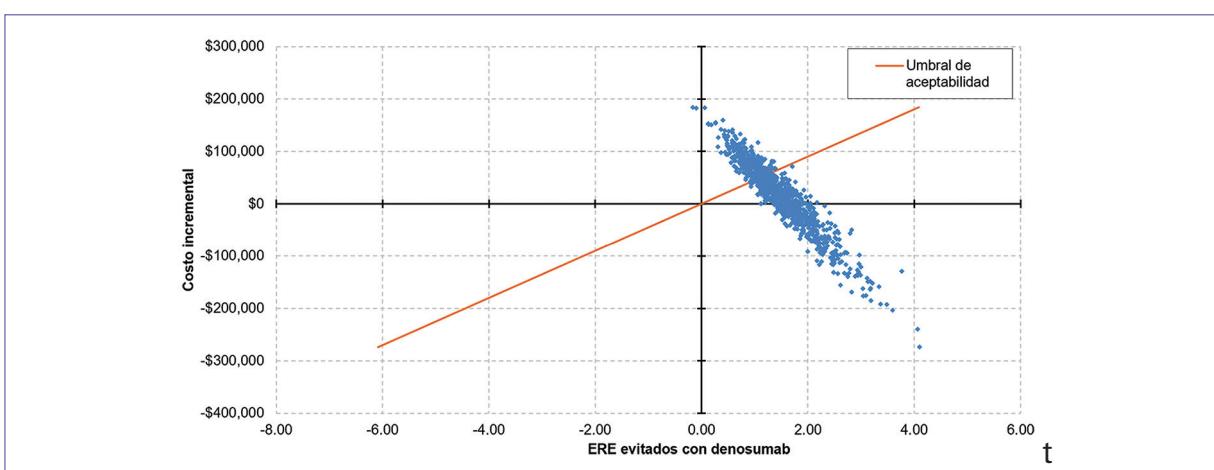


Figura 3. Diagrama de dispersión de costo-efectividad incremental para ERE: denosumab vs. Mix AZ/No trt.*
*Umbral de aceptabilidad igual a \$45,000 por ERE adicionalmente evitado. Todos los valores monetarios se expresan en pesos mexicanos.

AZ: ácido zoledrónico; ERE: eventos relacionados con el esqueleto; No trt: sin tratamiento.

que el denosumab ofrece una reducción del riesgo de ERE y un mayor tiempo vivido en SLP con respecto al Mix AZ/No trt. El incremento en costos asociado con la adquisición de denosumab puede compensarse en buena parte por los ahorros

derivados con la prevención de ERE y porque los pacientes en SLP incurren generalmente en menos costos de tratamiento antimieloma que aquellos que ya han progresado. Aunado a lo anterior, el denosumab no requiere de infusiones intravenosas para su

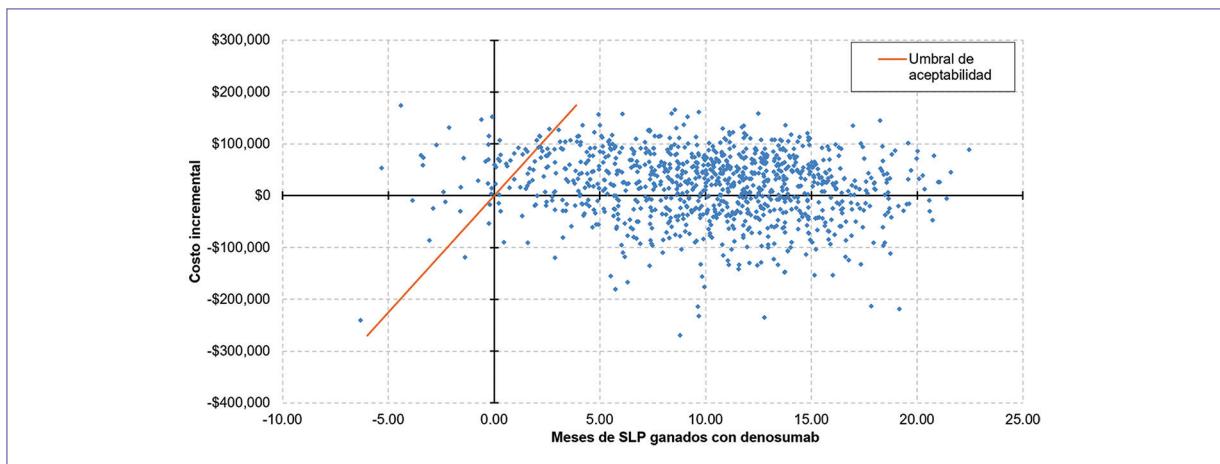


Figura 4. Diagrama de dispersión de costo-efectividad incremental para meses vividos en SLP: Denosumab vs. Mix AZ/No trt.*

*Umbral de aceptabilidad igual a \$45,000 por mes de vida en SLP adicionalmente ganado. Todos los valores monetarios se expresan en pesos mexicanos.

AZ: ácido zoledrónico; No trt: sin tratamiento; SLP: supervivencia libre de progresión.

administración, lo que representa otra fuente de ahorro en comparación con el uso de AZ. A pesar de que no existe un umbral de aceptabilidad estándar para las medidas de costo-efectividad analizadas, las RCEI calculadas para denosumab frente al Mix AZ/No trt son relativamente bajas (\$13,942 por ERE evitado y \$1,893 por mes extra vivido en SLP), lo que permite sugerir que se trata de una intervención costo-efectiva. De hecho, al multiplicar 1,893 por 12 se obtiene el equivalente al costo por un año de vida en SLP (\$22,716), cifra muy por debajo de un potencial umbral de aceptabilidad definido por el valor del producto interno bruto per cápita proyectado para 2020 en México (\$176,203)³⁴. Hay que añadir que la prevención de ERE representa un desenlace valioso en sí mismo^{3,12-15}, y que la SLP constituye una medida subrogada que goza de amplia aceptación^{35,36}.

El considerar al denosumab como potencialmente costo-efectivo resulta consistente con las publicaciones de Raje et al.²⁰ y Terpos et al.²¹. No obstante, existen ciertas diferencias metodológicas entre nuestro análisis y los estudios referidos. Por un lado, la medida de desenlace en los estudios publicados fue el número de años de vida ajustados por calidad, mientras que en el análisis de México debido a la falta de información sobre preferencias por estados de salud a nivel local no fue posible implementar ese tipo de análisis. Por otra parte, la proporción de pacientes con insuficiencia renal grave fue mayor en nuestro modelo (21.1%, basado en Qian et al.¹⁸), que

en el caso base de Raje et al.²⁰, quienes aplicaron solo un 10%. Los propios autores referidos mencionan que posiblemente el 10% fue demasiado conservador y evaluaron un escenario con 25%, dando lugar a mejores resultados para el denosumab²⁰. El comparar al denosumab contra un escenario mixto obedece a que en la práctica cotidiana se presentan pacientes con y sin insuficiencia renal grave, por lo que en condiciones reales el grupo de interés para la comparación está integrado por un subgrupo que efectivamente es candidato y, de hecho, recibe AZ y otro subgrupo en el que dicho agente está contraindicado y no lo recibe. Terpos et al.²¹ no incluyeron como tal un escenario mixto, sino que la comparación del caso base consistió en denosumab vs. AZ y añadieron un escenario donde el denosumab fue comparado exclusivamente contra No trt, ejemplificando así la contraindicación al AZ. En su análisis, el denosumab fue dominante (p. ej., menos costoso y más efectivo vs. No trt)²¹, situación que también ocurriría en México si se utilizara un enfoque similar al descrito. El análisis de supervivencia con punto temporal de referencia a 15 meses fue evaluado como caso base en nuestro estudio, mientras que en las otras dos publicaciones^{20,21} apareció como escenario en el análisis de sensibilidad.

La totalidad de participantes del ensayo clínico pivotal contaba con al menos una lesión lítica ósea documentada al inicio del estudio¹⁰. En consecuencia, la población objetivo de nuestro modelo se definió conforme a tal criterio de

inclusión. Sin embargo, según las guías internacionales vigentes¹²⁻¹⁵, el estándar de cuidado en todos los pacientes con MM recién diagnosticado que inician tratamiento antimieloma es recibir concurrentemente TDH, incluso en ausencia de lesiones osteolíticas evidentes.

El estudio aquí desarrollado presenta varias limitaciones. Por un lado, como en cualquier evaluación económica se tuvo que recurrir a ciertos supuestos. Por ejemplo, se asignó la misma curva de SG a denosumab, AZ y No trt, lo cual parece conservador dada las ventajas de denosumab con respecto a la frecuencia de ERE y en el tiempo vivido en SLP. Por otra parte, para poder evaluar un horizonte temporal amplio fue necesario efectuar extrapolaciones a largo plazo, por lo que las estimaciones específicas deben tomarse con cierta cautela. No obstante, los análisis de sensibilidad sobre la duración del horizonte temporal y la selección de distribución para modelar SLP mostraron que las conclusiones son robustas. Otra limitación por tomar en cuenta es que, mientras la efectividad asignada al AZ proviene de un ensayo clínico que empleó la formulación de patente, el análisis de costos utiliza el precio de la formulación genérica. Una menor efectividad o un mayor riesgo de eventos adversos de la formulación genérica produciría mejores resultados a favor del denosumab. De igual forma, en el análisis de costos se asumió que las dosis de AZ se administran cada cuatro semanas. En la vida real, aquellos pacientes que reciben AZ cada tres semanas incurren en mayores costos de adquisición y administración, por lo que las estimaciones de costos para AZ aquí presentadas podrían estar ligeramente subestimadas. En contraparte, y considerando al esquema trimestral de AZ equivalente al mensual³⁷, habría una sobreestimación en los costos de adquisición y administración de AZ aquí presentados con respecto a los costos de esos rubros en aquellos pacientes que recibieran el tratamiento cada 12 semanas en lugar de cada cuatro. En todo caso, la modificación del intervalo de aplicación de AZ tiene un efecto insignificante sobre los resultados farmacoeconómicos, pues la suma del costo de adquisición y administración de AZ representa tan solo 1% de los costos totales del Mix AZ/No trt calculados en el caso base.

Conforme a la perspectiva del análisis solo se evaluaron los costos directos médicos. De haber incorporado los costos indirectos asociados con pérdidas de productividad laboral por ERE o progresión de la enfermedad, los resultados habrían favorecido aun más al denosumab.

Dentro de las áreas de oportunidad para investigaciones futuras se plantea que es deseable acceder a información detallada sobre preferencias por estados de salud relacionados con los diferentes tipos de ERE y con las distintas etapas de la historia natural del MM en México. Ello permitiría contar con análisis de costo-utilidad, complementarios a los actuales de costo-efectividad, logrando así mayor grado de comparabilidad con respecto a publicaciones internacionales. Asimismo, sería fundamental disponer de información adicional sobre uso de recursos y patrones de tratamiento, tanto en lo que se refiere al manejo de los ERE como a la atención integral del MM en nuestro país. Finalmente, es importante señalar que el denosumab y el AZ pertenecen a distintas clases de tratamiento antirresortivo y, por lo tanto, no son intercambiables desde un punto de vista terapéutico.

Conclusiones

En pacientes con MM, el denosumab representa una intervención costo-efectiva frente al Mix AZ/No trt.

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. 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

- Silbermann R, Roodman GD. Myeloma bone disease: Pathophysiology and management. *J Bone Oncol.* 2013;2(2):59-69.
- Kim C, Bhatta S, Cyripen L, Fonseca R, Hernandez RK. Incidence of skeletal-related events among multiple myeloma patients in the United States at oncology clinics: Observations from real-world data. *J Bone Oncol.* 2018;14:100215.
- O'Donnell EK, Raje NS. Myeloma bone disease: pathogenesis and treatment. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2017;15(4):285-95.
- Fragola M. Patient-reported outcomes and assessment of quality of life: A focus on multiple myeloma. *J Adv Pract Oncol.* 2020;11(5):513-20.
- Thorsteinsdottir S, Gislason G, Aspelund T, Sverrisdottir I, Landgren O, Turesson I, et al. Fractures and survival in multiple myeloma: results from a population-based study. *Haematologica.* 2020;105(4):1067-73.
- 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.
- Body JJ, Pereira J, Sleeboom H, Maniadakis N, Terpos E, Acklin YP, 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.
- Ashcroft J, Duran I, Hoefeler H, Lorusso V, Loeffner D, Campioni M, et al. Healthcare resource utilisation associated with skeletal-related events in European patients with multiple myeloma: Results from a prospective, multinational, observational study. *Eur J Haematol.* 2018;100(5):479-87.
- Bhowmik D, Hines DM, Intorcia M, Wade RL. Economic burden of skeletal-related events in patients with multiple myeloma: analysis of US commercial claims database. *J Med Econ.* 2018;21(6):622-8.
- Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):370-81.
- Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):CD003188.
- Anderson K, Ismailia N, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, Ogaily MS, et al. Role of bone-modifying agents in multiple myeloma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(8):812-18.
- Coleman R, Hadji P, Body JJ, Santini D, Chow E, Terpos E, et al.; ESMO Guidelines Committee. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2020;31(12):1650-63.
- Terpos E, Zamagni E, Lentzsch S, Drake MT, García-Sanz R, Abildgaard N, et al.; Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. Treatment of multiple myeloma-related bone disease: recommendations from the Bone Working Group of the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021;22(3):e119-e130.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines. Multiple myeloma (version 7, 2021) [Internet]. National Comprehensive Cancer Network [consultado: 22 junio 2021]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance G, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd edition. Reino Unido: Oxford University Press; 2005.
- 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; diciembre 2017.
- Qian Y, Bhowmik D, Bond C, Wnag S, Colman S, Hernandez RK, et al. Renal impairment and use of nephrotoxic agents in patients with multiple myeloma in the clinical practice setting in the United States. *Cancer Med.* 2017;6(7):1523-30.
- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM Thompson®. ZOME-TA® Solución Inyectable [Internet]. México: Diccionario de Especialidades Farmacéuticas PLM Thompson® [consultado: 15 junio 2020]. Disponible en: https://www.medicamentospilm.com/Home/productos/zometa_solucion_inyectable/122/101/10566/162
- Raje N, Roodman GD, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Terpos E, et al. A cost-effectiveness analysis of Denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with multiple myeloma in the United States of America. *J Med Econ.* 2018;21(5):525-36.
- Terpos E, Jamotte A, Christodouloupolou A, Campioni M, Bhowmik D, Kennedy L, et al. A cost-effectiveness analysis of denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with multiple myeloma in four European countries: Austria, Belgium, Greece, and Italy. *J Med Econ.* 2019;22(8):766-76.
- Consejo Nacional de Población. Proyecciones de la Población de México y de las Entidades Federativas, 2016-2050. Población a inicio de año [Internet]. México: Consejo Nacional de Población [consultado: 5 junio 2020]. Disponible en: <https://datos.gob.mx/busca/dataset/proyecciones-de-la-poblacion-de-mexico-y-de-las-entidades-federativas-2016-2050/resource/ebd3c8a3-93af-4067-a665-2b006db5714f>
- Compranet. Secretaría de Hacienda y Crédito Público. Claves Adjudicadas en la Compra Consolidada de Medicamentos y Material de Curación, 2.º semestre de 2019 [Internet]. México: Secretaría de Hacienda y Crédito Público. Disponible en: https://www.google.com/search?q=01102019_Claves_Adjudicadas_2019&rlz=1C1GCEB_enUS892US892&ei=XPBY-NePCK21qtsPzOWKyAU&oq=01102019_Claves_Adjudicadas_2019&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EANKBAhBGABQ8ZIBWPGSAWdm-mAFOAXACeACAAxIAXiSAQMwLjGYAQGgAQGgAQKqAQdn3Mtd2l6sAEawAEB&scilient=gws-wiz&ved=0ahUKEwjXraKxjszxAhWtmmoFHCyyAikQ4dUDCA4&uact=5 [consultado: Julio 05, 2021]
- Programa Anual de Adquisiciones, Arrendamientos, Servicios y Obra Pública 2020 en el Instituto Mexicano del Seguro Social [Internet]. México: Instituto Mexicano del Seguro Social [consultado: 18 septiembre 2020]. Disponible en: http://compras.imss.gob.mx/pics/pages/bloqrecursos_base/PAAASOP-IMSS-AGOSTO-2020.zip
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Listado de costos unitarios por nivel de atención médica para 2018 desglosados en operativo (sustitutivo 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.
- Grupos Relacionados con el Diagnóstico: Costo Unitario 2018. Nivel Operativo-Sustitutivo. 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.
- 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 Ortop Mex.* 2016;30(4):176-80.
- Body JJ, Acklin YP, Gunther O, Hechmati G, Pereira J, Maniadakis N, et al. Pathologic fracture and healthcare resource utilisation: A retrospective study in eight European countries. *J Bone Oncol.* 2016;5(4):185-93.
- 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.
- de Moraes Hungria VT, Martínez-Baños DM, Peñafiel CR, Miguel CE, Vela-Ojeda J, Remaggi G, et al. Multiple myeloma treatment patterns and clinical outcomes in the Latin America Haemato-Oncology (HOLA) Observational Study, 2008-2016. *Br J Haematol.* 2020;188(3):383-93.
- Consejo de Salubridad General. Acuerdo por el que el Consejo de Salubridad General emite el Compendio Nacional de Insumos para la Salud al que se refieren los artículos 17 fracción V y 28, 28 Bis, 29, 77 Bis 1 y 222 Bis de la Ley General de Salud. México: Diario Oficial de la Federación, 2020 [consultado: 31 marzo 2021]. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_to_imagen_fs.php?codnota=5592581&fecha=30/04/2020&cod_diario=286461
- Bohsain OJ. Quality of life in patients with multiple myeloma treated with percutaneous vertebroplasty. *Columna/Columna.* 2014;13(1):53-6.
- Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol.* 2016;175(2):252-64.
- Fondo Monetario Internacional. World Economic Outlook Database, October 2020. Mexico: Gross domestic product per capita 2020/current prices/national currency [Internet]. Fondo Monetario Internacional [consultado: 27 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.imf.org/en/Publications/WEO/weo-database/2020/October/weo-report?c=273,&s=NGDPP-C,&sy=2020&ey=2020&ssm=0&sccm=1&scc=0&ssd=1&ssc=0&sic=0&sort=country&dsd=&br=1>
- Cartier S, Zhang B, Rosen VM, Zarotsky V, Bartlett JB, Mukhopadhyay P, et al. Relationship between treatment effects on progression-free survival and overall survival in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of published clinical trial data. *Oncol Res Treat.* 2015;38(3):88-94.
- Holstein SA, Suman VJ, McCarthy PL. Should overall survival remain an endpoint for multiple myeloma trials? *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14(1):31-8.
- 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.