Análisis del impacto presupuestario de denosumab para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos en España

Miguel Ángel Seguí · Ignacio Durán · Celia Roldán ·
Itziar Oyagüez · Miguel Ángel Casado ·
Laura Gutiérrez · José Antonio Gasquet · Dolores Isla

Published online: 25 October 2014

© The Author(s) 2014. This article is published with open access at Springerlink.com

Resumen *Objetivos* Evaluar el impacto presupuestario de denosumab para prevenir eventos relacionados con el esqueleto (ERE) en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos desde la perspectiva del Sistema Sanitario español.

Métodos Se comparó un escenario de referencia (100% Zometa® [ácido zoledrónico-AZ]), frente a escenarios futuros con un 10%, 20% y 30% de uso de denosumab (años 2013, 2014 y 2015) considerando la aparición de genéricos de AZ desde el 1 de julio de 2013.

Se incluyeron los costes farmacológicos, de administración, de monitorización y de manejo de los ERE. Los costes de administración y monitorización se imputaron únicamen-

te en dosis no concomitantes con quimioterapia intravenosa. El coste de manejo de los ERE se basó en la incidencia observada en los ensayos pivotaes de denosumab.

La población objetivo se calculó considerando la prevalencia de metástasis óseas y los pacientes tratados con bifosfonatos y AZ.

Los datos epidemiológicos y los costes unitarios (€ de 2013) se obtuvieron de literatura y de bases de datos nacionales.

Resultados El coste medio anual/paciente fue de 6.382 €, 8.071 € y 6.817 € para denosumab, AZ y AZ genérico, respectivamente. Para una población estimada de 12.043 pacientes en España, el coste anual fue de 97,2 millones de euros (escenario de referencia). Considerando una introducción de denosumab del 10%, 20% y 30%, los costes anuales serían de 88,4; 81,1 y 80,5 millones de euros, lo cual supondría ahorros de 8,8 (2013), 16,1 (2014) y 16,7 (2015) millones de euros.

Conclusiones Considerando el precio publicado de los medicamentos, el uso de denosumab en lugar de AZ podría generar ahorros al Sistema Sanitario Español.

Palabras clave Denosumab · Impacto presupuestario · Oncología

M.Á. Seguí
Servicio de Oncología, Corporación Sanitaria Parc Taulí, Instituto Oncológico del Vallés, Barcelona, España

I. Durán
Unidad Gestión Clínica Oncología Integral, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

C. Roldán · I. Oyagüez (✉) · M.Á. Casado
Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia, S.L.,
C\ Joaquín Rodrigo nº 4, I, 28224 Pozuelo de Alarcón, Madrid,
España
e-mail: ioyaguez@porib.com

L. Gutiérrez
Departamento de Farmacoeconomía, Amgen S.A., Barcelona, España

J.A. Gasquet
Departamento Médico, Amgen S.A., Barcelona, España

D. Isla
Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Abstract *Objective* To assess the budget impact of denosumab in the treatment of patients with bone metastases (BM) from solid tumours in the prevention of skeletal-related events (SREs) from the perspective of the Spanish Healthcare System.

Methods A reference scenario (100% Zometa® [zoledronic acid-ZA]) was compared against future scenarios that considered 10%, 20% and 30% use of denosumab (years 2013,

2014 and 2015) and the availability of generic ZA from July 1st 2013. Drug costs, administration costs, monitoring costs and SRE management costs were considered. Administration and monitoring costs were estimated based on the number of annual administrations. Such costs were only considered in doses not concomitant to intravenous chemotherapy. To assess SRE management costs, SRE rates from denosumab pivotal trials were used. Target population estimates were based on BM prevalence and the use of bisphosphonates and ZA treatment. Epidemiological data and unit costs were obtained from the literature and national databases.

Results Mean annual cost per patient was €6,382, €8,071 and €6,817 for denosumab, ZA and generic ZA, respectively. For a target population of 12,043 patients, the total annual cost was 97.2 million euros (reference scenario). Considering an introduction of 10%, 20% of 30% for denosumab, total annual costs would be 88.4, 81.1 and 80.5 million euros. This resulted in savings of 8.8, 16.1 and 16.7 million euros in 2013, 2014 and 2015, respectively.

Conclusions At public prices, the use of denosumab instead of ZA would be expected to generate savings for the Spanish Healthcare System.

Keywords Denosumab · Budget impact · Neoplasm

Introducción

El cáncer constituye uno de los principales problemas de salud pública a los que se enfrenta el Sistema Nacional de Salud [1]. A pesar del incremento de supervivencia de los pacientes oncológicos observado en los últimos años, los tumores malignos constituyen la segunda causa de muerte en España [2].

Según la *International Agency for Research on Cancer* de la Organización Mundial de la Salud, los tumores más prevalentes en España son los cánceres de mama, próstata, pulmón y colorrectal.

Las metástasis son complicaciones importantes asociadas a fases avanzadas del cáncer, localizadas con frecuencia en tejido óseo especialmente en pacientes con cáncer de mama y próstata, de los cuales un 70% desarrollará metástasis óseas (MO) [3].

Como consecuencia del aumento patológico de destrucción de tejido óseo asociado a esta complicación [4], los pacientes pueden sufrir fracturas patológicas, compresión de médula espinal, cirugía ósea y radioterapia, que son conocidos como “eventos relacionados con el esqueleto” (ERE) [5]. Estos eventos tienen un importante impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes [3, 4] y su manejo se asocia a un considerable coste [6] y consumo de recursos sanitarios [2].

En la actualidad el tratamiento de las MO está orientado al manejo del dolor y la prevención de los ERE [3]. Desde la

década de 1990, los bifosfonatos constituyen el tratamiento de elección en esta indicación, siendo el ácido zoledrónico (AZ) el más utilizado en España (93,1% de los pacientes) [7]. Sin embargo, a pesar del tratamiento con bifosfonatos, un 34% de los pacientes continúa experimentando al menos un ERE durante el primer año de tratamiento [8].

Recientemente, el anticuerpo monoclonal denosumab (XGEVA®) ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento como un fármaco con un mecanismo de acción novedoso para la prevención de los ERE en pacientes con MO de tumores sólidos [9].

Su eficacia y seguridad fueron evaluadas respecto a las de AZ en varios estudios de comparación directa (*head-to-head*) realizados sobre pacientes con cáncer de mama, próstata, mieloma múltiple y otros tumores sólidos [10–12]. Los resultados de estos estudios demostraron una mayor eficacia de denosumab en la prevención y un retraso de la aparición de los ERE en pacientes con tumores sólidos. En pacientes sin dolor o con dolor leve (puntuación de 0–4 en el *Brief Pain Inventory Short Form*) denosumab retrasó la progresión a dolor moderado o grave (>4 puntos) en aproximadamente dos meses más que AZ (RR = 0,83 [IC del 95%: 0,76–0,92]; $p = 0,0002$) [13]. El análisis integrado de los resultados de seguridad de los tres ensayos [14] mostró un número de acontecimientos adversos (AA) similar con las distintas opciones terapéuticas, si bien la toxicidad renal y las reacciones de fase aguda fueron más frecuentes en el grupo de pacientes tratados con AZ, mientras que el grupo con denosumab presentó una tasa de hipocalcemia mayor que la del grupo con AZ. La osteonecrosis mandibular fue poco frecuente y no se observaron diferencias significativas entre los tratamientos ($p = 0,13$).

El objetivo del presente análisis fue evaluar la repercusión presupuestaria de utilizar denosumab en sustitución de AZ para la prevención de los ERE en pacientes con MO de tumores sólidos desde la perspectiva del Sistema Sanitario.

Métodos y diseño

El modelo empleado para este análisis se realizó con el programa Excel® 2007 siguiendo las recomendaciones internacionales para el desarrollo de este tipo de evaluaciones [15].

Población objetivo

La población objetivo englobó los pacientes con MO de cáncer de mama, próstata y otros tumores sólidos, que actualmente reciben tratamiento para la prevención de los ERE con AZ en España.

El cálculo de población se realizó a partir de las estimaciones de la población adulta española para el 2012 del Instituto Nacional de Estadística. Como población de referencia

para la cohorte de pacientes con cáncer de mama se consideró la población de mujeres de edad >18 años; para el cáncer de próstata, la población de hombres de edad >18 años y para otros tumores sólidos, la población total de edad >18 años.

El número de pacientes con MO de cáncer de mama, próstata y otros tumores sólidos se calculó aplicando a cada población de referencia las cifras de prevalencia de 41,4 por 100.000 mujeres con MO de cáncer de mama, 48,1 por 100.000 hombres con MO de cáncer de próstata y 18,8 por 100.000 habitantes con MO de otros tumores sólidos, estimadas a partir de datos de la literatura científica [16]. De la población resultante, se consideró que únicamente el 68%, 52% y 39% de los pacientes con cáncer de mama, próstata y otros tumores sólidos, respectivamente, reciben tratamiento con bifosfonatos [16], y de éstos, según los datos de un estudio observacional realizado en España, el 93,1% recibiría AZ [7].

Alternativas terapéuticas

Las alternativas consideradas en el análisis fueron AZ (4 mg por vía intravenosa administrado cada 3, 4 o 6 semanas) [7, 17], y denosumab (120 mg por vía subcutánea administrado cada 4 semanas) [9].

Estos dos fármacos fueron comparados de forma directa en tres ensayos clínicos que incluyeron más de 5.700 pacientes con cáncer de mama [10], próstata [11] y otros tumores sólidos y mieloma múltiple [12]. Puesto que denosumab no tiene indicación en mieloma múltiple, para la tercera cohorte de pacientes estudiada en el presente trabajo se utilizaron datos de un análisis post-hoc que excluyó los pacientes con mieloma múltiple [18].

Existen otros bifosfonatos autorizados para la prevención de los ERE en España: pamidronato, ibandronato y clodronato. Sin embargo, no se incluyeron en el análisis al ser su uso muy limitado [7] y al no disponer de ensayos que comparasen de forma directa estos fármacos con denosumab.

Horizonte temporal, perspectiva y recursos considerados

El análisis se desarrolló con un horizonte temporal de 3 años, desde la perspectiva del Sistema Sanitario español e incluyó los recursos derivados del tratamiento farmacológico, la administración, la monitorización y el manejo de los ERE.

El análisis comparó un *escenario de referencia* (año 2012) donde todos los pacientes son tratados con AZ y unos *escenarios futuros* para los años 2013, 2014 y 2015, donde la introducción paulatina de denosumab, en un 10%, 20% y 30% respectivamente en cada año, supondría una reducción equivalente en el uso de AZ.

Número de administraciones anuales

Los costes farmacológicos, de administración y de monitorización se calcularon en función del número de administraciones anuales. Atendiendo a la posología recomendada en la ficha técnica (cada 4 semanas) se establecieron 13 administraciones anuales para denosumab [9]. Dado que AZ puede administrarse cada 3 o 4 semanas [17], el número de administraciones se estimó en función de las pautas observadas en la práctica clínica española (60,2% cada 4 semanas, 36,4% cada 3 semanas y 3,4% cada 6 semanas) [7], con lo que se obtuvo un promedio de 14,47 administraciones anuales.

Recursos necesarios para la administración

Puesto que la administración intravenosa de AZ requiere material específico y personal cualificado [17], se optó por considerar como coste asociado, el de la administración por personal de enfermería de fármacos de menos de dos horas de perfusión.

Según la ficha técnica, la administración subcutánea de denosumab debe realizarse bajo la responsabilidad de un profesional sanitario [9]. En este análisis el coste unitario considerado para cada administración de denosumab fue el de servicios por aplicación de inyectables por personal de enfermería.

Recursos necesarios para la monitorización

Para la monitorización de las terapias se asumió la realización de un análisis de calcio y creatinina en cada administración de AZ y un análisis de calcio en cada administración de denosumab, puesto que este fármaco no se ha asociado con toxicidad renal.

Sincronización con quimioterapia intravenosa

Puesto que muchos de los pacientes oncológicos acuden al hospital de día para recibir la quimioterapia de tratamiento de su enfermedad de base y realizarse los análisis y pruebas correspondientes, se consideró adecuado asumir un uso adicional de recursos sanitarios únicamente en aquellas dosis de denosumab o AZ que no se administren de forma concomitante con quimioterapia intravenosa. La proporción de dosis no concomitantes con quimioterapia intravenosa (64,2% en cáncer de mama, 68,4% en cáncer de próstata y 52,6% en otros tumores sólidos) se obtuvo de un estudio observacional realizado en población española [19].

Incidencia anual de ERE

Los ERE considerados fueron los siguientes: fractura patológica, compresión de médula espinal, radioterapia y cirugía

Tabla 1 Incidencia anual de eventos relacionados con el esqueleto y distribución por tipo según lo observado en los ensayos clínicos pivotaes que compararon denosumab con ácido zoledrónico [20]

	Cáncer de mama	Cáncer de próstata	Otros tumores sólidos
Tasa anual de ERE			
Ácido zoledrónico	0,63	0,95	0,94
Denosumab	0,49	0,77	0,80
<i>Rate Ratio</i> (Denosumab sobre ácido zoledrónico)	0,77	0,82	0,85
Distribución de los ERE por tipo			
Fractura patológica	58,2%	26,8%	31,4%
Radioterapia ósea	35,4%	66,1%	57,5%
Cirugía ósea	4,7%	1,5%	6,2%
Compresión de médula espinal	1,7%	5,6%	5,0%

Tabla 2 Costes unitarios (€ de 2013)

Coste farmacológico [21]	
Denosumab. XGEVA® (120 mg, 1 vial de 1,7 ml, solución) (PVL-deducción del 7,5% + IVA)	281,87 €
Ácido zoledrónico. Zometa® (4 mg, 1 vial del 5 ml, solución perfusión) (PVL-deducción del 7,5% + IVA)	246,63 €
Ácido zoledrónico genérico (4 mg, 1 vial de 5 ml, solución perfusión) (PVL + IVA)	159,97 €
Coste de administración [22]	
Denosumab. Coste por inyección subcutánea (<i>administración de inyectables y curas por parte del personal de enfermería</i>)	14,58 €
Ácido zoledrónico. Coste por infusión (<i>administración de fármacos de menos de 2 horas de perfusión por parte de personal de enfermería</i>)	135,03 €
Coste de monitorización [22]	
Análisis de calcemia	7,17 €
Análisis de creatinina sérica	6,43 €
Coste asociado al manejo de ERE [23]	
Fractura patológica	5.113,27 €
Radioterapia ósea	2.579,90 €
Compresión de médula espinal	8.574,34 €
Cirugía ósea	4.625,00 €
Coste asociado al manejo de acontecimientos adversos	
Toxicidad renal [22]	6.647,70 €
Hipocalcemia [22]	3.922,46 €
Osteonecrosis mandibular (calculado a partir de recursos identificados por un panel de expertos)	3.272,71 €

ósea. La tasa anualizada de ERE por tipo de tumor, y la distribución por tipo de ERE, se obtuvieron de los tres ensayos clínicos que comparan denosumab con AZ [10–12, 20] (Tabla 1).

Costes unitarios

Los costes incluidos en el análisis se expresan en euros (€) del año 2013 (Tabla 2). Los costes farmacológicos se calcularon con el precio de venta del laboratorio (PVL) [21] y se aplicaron las deducciones establecidas en el Real Decreto-Ley 8/2010 y el IVA correspondiente.

El coste farmacológico de AZ se calculó en base al PVL de Zometa® (marca original de AZ) hasta el 30 de junio de 2013. En el periodo posterior, a partir del 1 de julio del 2013 se consideró el coste de AZ genérico publicado en la base de datos nacional de costes BOTplus [21]. No obstante, teniendo en cuenta los posibles descuentos comerciales que se pueden realizar sobre los precios publicados, se decidió variar este coste en un análisis de sensibilidad en el que se representó el escenario más desfavorable posible para denosumab y se consideró un coste farmacológico para AZ de 0,00 €.

Tabla 3 Incidencia anual de acontecimientos adversos y distribución por tipo según lo observado en los ensayos clínicos pivotaes que compararon denosumab con ácido zoledrónico

Acontecimientos adversos	Denosumab		Ácido zoledrónico	
	Tasa por paciente y por año*	Distribución**	Tasa por paciente y por año*	Distribución**
Toxicidad renal	0,057	0,469	0,052	0,650
Hipocalcemia		0,234		0,115
Osteonecrosis mandibular		0,297		0,236

*Tasa para los tres eventos estudiados calculada con el número de eventos totales por paciente y por año de seguimiento obtenido de los tres ensayos pivotaes de denosumab

**Calculado en función del número de eventos por paciente y por año de seguimiento obtenido de los tres ensayos pivotaes de denosumab

Tabla 4 Población objetivo y pacientes tratados con denosumab durante los tres años del análisis

	Población objetivo*	Escenarios futuros: pacientes tratados con denosumab		
		Año 2013 (10% de denosumab)	Año 2014 (20% de denosumab)	Año 2015 (30% de denosumab)
Cáncer de mama	5.096	510	1.019	1.529
Cáncer de próstata	4.355	436	871	1.307
Otros tumores sólidos**	2.592	259	518	778
Total	12.043	1.205	2.408	3.614

*Pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos tratados con ácido zoledrónico

**Incluye cáncer colorrectal, renal y de pulmón

Los costes unitarios de los recursos sanitarios no farmacológicos se obtuvieron de bases de datos de costes sanitarios locales [22] y los costes asociados al manejo de cada ERE se extrajeron de un estudio observacional realizado en España [23].

Coste anual por paciente

El coste anual por paciente tratado con denosumab, Zometa® y AZ genérico se calculó en base a la media de coste ponderada según el número de pacientes en cada tipo de tumor.

Análisis de sensibilidad

Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos comparando el coste anual por paciente de denosumab con el de AZ genérico. El impacto en el coste de tratamiento anual por paciente de modificar el valor de los parámetros asociados a mayor incertidumbre se evaluó variando los costes de administración y monitorización ($\pm 50\%$), el coste asociado al manejo de los ERE ($\pm 20\%$), la proporción de administraciones no concomitantes con quimioterapia intravenosa (0% y 100%) y la frecuencia de administración de AZ (cada 4 semanas o cada 3 semanas en el 100% de los pacientes).

Adicionalmente se evaluó un escenario en el que se consideraron las tasas anuales de ERE observadas en práctica

clínica [24], un escenario en que se consideró un precio neto para AZ igual a 0,00 € y otro que incluyó el coste de manejo de los AA asociados a denosumab y AZ. Los AA incluidos fueron los de toxicidad renal, hipocalcemia y osteonecrosis mandibular por su relevancia clínica y económica. Con el fin de obtener tasas más estables, y puesto que la incidencia de estos eventos es relativamente baja, las tasas y la proporción de cada tipo de AA se estimaron a partir de datos agregados de los tres ensayos clínicos [10, 11, 18] (Tabla 3).

Resultados

El número estimado de pacientes tratados con AZ para la prevención de los ERE en el año 2012 en España fue de 12.043 (Tabla 4). En el escenario de referencia, el tratamiento con Zometa® supone para el Sistema Sanitario un coste medio de 7.633 € anuales por paciente con cáncer de mama, 8.473 € por paciente con cáncer de próstata y 8.257 € por paciente con otros tumores sólidos (Fig. 1). Estas cifras suponen una inversión total de 38,9 millones de euros anuales en cáncer de mama, 36,9 millones de euros en cáncer de próstata y 21,4 millones de euros en otros tumores sólidos, considerando el número de pacientes de cada tumor estimado en el 2012.

Figura 1 Coste medio anual por paciente según el tipo de tumor en función del tratamiento utilizado. CM: cáncer de mama; CP: cáncer de próstata; OTS: otros tumores sólidos. * Coste medio ponderado para cada tratamiento según el número de pacientes tratado en cada tumor

Tabla 5 Ahorro estimado en el tratamiento de los pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos, por tipo de tumor y año

Cáncer de mama	Año 2013	Año 2014	Año 2015	Total 3 años
Tratamiento farmacológico	-2.826.742 €	-5.014.644 €	-4.326.916 €	-12.168.302 €
Administración y monitorización	-611.117 €	-1.222.233 €	-1.833.350 €	-3.666.700 €
Tratamiento de los ERE	-314.214 €	-628.429 €	-942.643 €	-1.885.286 €
Total	-3.752.074 €	-6.865.306 €	-7.102.909 €	-17.720.289 €
Cáncer de próstata	Año 2013	Año 2014	Año 2015	Total 3 años
Tratamiento farmacológico	-2.415.711 €	-4.285.474 €	-3.697.747 €	-10.398.932 €
Administración y monitorización	-556.422 €	-1.112.843 €	-1.669.265 €	-3.338.529 €
Tratamiento de los ERE	-273.129 €	-546.257 €	-819.386 €	-1.638.772 €
Total	-3.245.261 €	-5.944.574 €	-6.186.398 €	-15.376.233 €
Otros tumores sólidos	Año 2013	Año 2014	Año 2015	Total 3 años
Tratamiento farmacológico	-1.437.778 €	-2.550.619 €	-2.200.818 €	-6.189.215 €
Administración y monitorización	-254.672 €	-509.343 €	-764.015 €	-1.528.029 €
Tratamiento de los ERE	-139.887 €	-279.775 €	-419.662 €	-839.325 €
Total	-1.832.337 €	-3.339.738 €	-3.384.495 €	-8.556.569 €
Total tumores sólidos	Año 2013	Año 2014	Año 2015	Total 3 años
Tratamiento farmacológico	-6.680.231 €	-11.850.737 €	-10.225.481 €	-28.756.449 €
Administración y monitorización	-1.422.210 €	-2.844.420 €	-4.266.629 €	-8.533.259 €
Tratamiento de los ERE	-727.231 €	-1.454.461 €	-2.181.692 €	-4.363.383 €
Total	-8.829.672 €	-16.149.617 €	-16.673.802 €	-41.653.091 €

El coste anual total estimado para el escenario de referencia fue de 97,2 millones de euros y de 88,4; 81,1 y 80,1 millones de euros para los años 2013, 2014 y 2015, respectivamente.

Los resultados del análisis de impacto presupuestario en un escenario futuro desglosado por tipo de tumor se detallan en la Tabla 5. Los ahorros observados en los escenarios futuros durante los años 2013, 2014 y 2015 respectivamente (8,8

[9,1%]; 16,2 [18,3%] y 16,7 [20,6%] millones de euros) son consecuencia tanto de la introducción de denosumab como de la reducción del precio de AZ. Los ahorros debidos exclusivamente a la introducción de denosumab se estimaron en 2,0; 4,1 y 6,1 millones de euros para los años 2013, 2014 y 2015, y supondrían un ahorro total de 12,2 millones de euros (12,56%) tras los 3 primeros años de comercialización (Tabla 6).

Tabla 6 Ahorro estimado en el tratamiento de los pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos, según el motivo de ahorro

	Escenario actual (100% AZ)	Año 2013 (10% denosumab)	Año 2014 (20% denosumab)	Año 2015 (30% denosumab)
Coste Total	97.198.413 €	88.368.742 €	81.048.796 €	80.524.611 €
Ahorro total		-8.829.672 € (9,1%)	-16.149.617 € (16,6%)	-16.673.802 € (17,2%)
Ahorro debido a denosumab		-2.034.309 € (2,1%)	-4.068.618 € (4,2%)	-6.102.928 € (6,3%)
Ahorro debido a la introducción de genéricos de AZ		-6.795.362 € (7,0%)	-12.080.999 € (12,4%)	-10.570.874 € (10,9%)

AZ: ácido zoledrónico

Los resultados de los análisis de sensibilidad expresados en coste anual por paciente se representan en la Fig. 2. El parámetro con mayor influencia sobre los resultados fue la variación del coste farmacológico, seguido de la proporción de administraciones concomitantes con quimioterapia intravenosa, los costes de administración y la pauta posológica de AZ. El uso de tasas de ERE de la práctica clínica supuso un aumento del coste medio anual por paciente del 35,5% y 39,5% en los pacientes con cáncer de mama y de próstata tratados con denosumab, y del 42,4% y 48,0% para los pacientes con cáncer de mama y de próstata tratados con AZ. El escenario más favorable para denosumab (ahorro de 1.389,10 € por paciente y año) se observó en los pacientes con cáncer de próstata cuando se utilizó la tasa de ERE de la práctica clínica, y el más desfavorable (coste adicional de 2.142,09 € por paciente y año) se observó en pacientes con otros tumores sólidos cuando se consideró un precio neto de AZ de 0,00 €.

Discusión

Denosumab se ha evaluado en tres ensayos clínicos en comparación con AZ, en los que se ha demostrado su superioridad en eficacia y un perfil de seguridad similar. Según los resultados obtenidos, denosumab supondría ahorros para el Sistema Sanitario español de hasta 1,57 millones de euros a los tres años de su introducción.

Considerando el coste original de AZ (Zometa®), denosumab supuso un ahorro de 1.689 € anuales por paciente. Cuando se consideró el coste de AZ genérico publicado, denosumab se asoció a ahorros de 435 € anuales por paciente. En el caso extremo de que el coste farmacológico de AZ se considerase cero, el coste incremental de denosumab sería de 1.880 € al año por paciente.

Los avances en las terapias oncológicas han hecho que la supervivencia de estos pacientes aumente en los últimos años [25]. Esta situación, unida al envejecimiento de la población, ha hecho que la demanda de recursos sanitarios por

parte de estos pacientes esté aumentando de forma progresiva, especialmente en los países desarrollados [26]. Además, se ha observado que los pacientes con MO suponen un coste incremental para el Sistema Sanitario frente a los pacientes sin MO, que es mayor en aquellos pacientes que sufren ERE [2]. Por otro lado, hay que considerar que la población de estudio son pacientes para los que en la actualidad no hay cura y, por tanto, los recursos deben ser evaluados en ese contexto. Todo esto subraya la necesidad de realizar análisis farmacoeconómicos, como el que se ha desarrollado en el presente trabajo, que consideren la calidad de vida de los pacientes, para procurar que éstos reciban el mejor tratamiento disponible, a la vez que se garantiza el mejor uso de los recursos disponibles en nuestra sociedad.

Este es el primer estudio de impacto presupuestario que analiza las consecuencias asociadas al uso de denosumab en la prevención de los ERE en pacientes con MO de tumores sólidos en España. La introducción de terapias innovadoras para el tratamiento del cáncer suele asociarse a costes adicionales [27, 28]. En este trabajo, sin embargo, a pesar de tratarse de una terapia para el tratamiento del cáncer con un mecanismo de acción innovador, se concluye que esta terapia podría generar ahorros para el Sistema Sanitario.

Como en todos los estudios de modelización, los resultados obtenidos están sujetos a una serie de limitaciones. Las dificultades asociadas al cálculo del porcentaje de uso de una nueva alternativa terapéutica y su proyección a un horizonte temporal futuro, hacen que la estimación de esta variable constituya una de las limitaciones habituales en estos análisis. Otra posible limitación derivaría del uso de fuentes secundarias para la determinación de datos como el número de pacientes actualmente tratado con AZ, el número de administraciones anuales, y los costes asociados a la monitorización y la administración de estos fármacos. Lo ideal sería que estos datos se obtuvieran de forma prospectiva en el marco de estudios de evaluación económica de carácter pragmático o naturalístico a largo plazo y en condiciones similares a las de la práctica clínica, como es el caso de los costes asociados a los ERE utilizados en este trabajo [23].

Figura 2 Análisis de sensibilidad (coste anual por paciente con denosumab frente a coste anual por paciente con ácido zoledrónico genérico). AZ: ácido zoledrónico, ERE: eventos relacionados con el esqueleto, QT IV: quimioterapia intravenosa

La carencia de estos estudios hizo necesario recurrir a diversas fuentes para poder estimar dichos datos.

En concreto, para la estimación del número medio de administraciones anuales de AZ se asumió como representativa de toda la población nacional la distribución entre las distintas pautas posológicas observada en varios hospitales de Galicia [7], aunque es posible que estas pautas varíen entre distintos centros de diferentes regiones. No obstante, las pautas de dosificación descritas en dicho estudio son similares a las observadas por otro grupo investigador en un único centro de otra región [19]. Además, fue necesario plantear una serie de premisas que, como tales, están sujetas a incertidumbre. El hecho de considerar que la administración y la monitorización no supondrían coste alguno en las dosis administradas junto con quimioterapia intravenosa, podría estar infraestimando estos costes, lo cual supondría un sesgo a favor de AZ ya que los costes asociados a su administración y monitorización son superiores a los de denosumab.

Por otro lado, los costes de administración de denosumab podrían estar sobreestimados al no considerarse la posible autoadministración por parte del paciente [9].

De la misma manera, el número de administraciones anuales de AZ podría estar también sobreestimado, puesto que en la práctica clínica frecuentemente se observan retrasos o reducciones de dosis debidos a la toxicidad renal [17], lo cual podría suponer menores costes farmacológicos y de administración, pero que a su vez podrían asociarse a una menor eficacia y consecuentemente a la infraestimación de la incidencia de ERE y los costes derivados de su manejo, o a menos visitas para los ajustes de dosis y control de la función renal de estos pacientes.

En cuanto al número de ERE considerado para cada alternativa, la tasa utilizada en el análisis incluyó todos los ERE sufridos por los pacientes en los ensayos. Esto podría suponer una sobreestimación de los costes asociados al manejo de estos eventos al no considerarse que algunos ERE podrían ser consecuencia de otros, por ejemplo una intervención quirúrgica consecuencia de una fractura patológica. Por otro lado, el uso de tasas de ERE procedentes de ensayos clínicos realizados en poblaciones con criterios de inclusión restrictivos supondría una infraestimación de la tasa de estos eventos frente a las observadas en condiciones de práctica clínica habitual [24]. Esta premisa subestima el ahorro producido con la introducción de denosumab.

Finalmente, no se han tenido en cuenta parámetros de calidad de vida ni de preferencias de los pacientes, por lo que el presente estudio no considera todo el valor de las diferentes alternativas. En este sentido, denosumab podría evitar que el paciente tuviese que acudir al hospital de día para la administración de su medicación, lo que mejoraría la satisfacción con el tratamiento de estos pacientes [29] a la vez que un ahorro de tiempo y recursos empleados en hospitales de día [30].

A pesar de las limitaciones, las premisas del presente trabajo son conservadoras y los análisis de sensibilidad determinísticos respaldan la robustez de los resultados, en los que el uso de denosumab supuso ahorros en 10 de los 13 escenarios analizados.

En conclusión, los resultados de este estudio evidencian que el uso de denosumab en sustitución de AZ aportaría beneficios clínicos a los pacientes y supondría una reducción de los costes de manejo de los ERE y de los costes de administración y monitorización de la medicación. El impacto presupuestario de su introducción dependerá de cuál sea el precio neto de AZ genérico considerado en el análisis.

Agradecimientos A Ana Ortega Eslava por sus comentarios y aportaciones en las fases iniciales del modelo.

Declaración de publicación preliminar Este trabajo fue presentado parcialmente como presentación tipo póster en la XXXIII edición de las Jornadas de Economía de la Salud, que se celebraron en Santander del 18 al 21 de junio de 2013.

Conflicto de intereses Este estudio ha sido financiado por AMGEN SA.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud. Madrid. 2010. [Citado 09-05-2013]. Disponible en: <http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf>.
2. Pockett RD, Castellano D, McEwan P, et al. The hospital burden of disease associated with bone metastases and skeletal-related events in patients with breast cancer, lung cancer, or prostate cancer in Spain. *Eur J Cancer Care*. 2010;19(6):755–60.
3. Cassinello Espinosa J, González Del Alba Baamonde A, et al. SEOM (Spanish Society of Clinical Oncology). SEOM guidelines for the treatment of bone metastases from solid tumours. *Clin Transl Oncol*. 2012;14(7):505–11.
4. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*. 2001;27(3):165–76.
5. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. [Citado 09-05-2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf>.
6. Hechmati G, Cure S, Gouépo A, et al. Cost of skeletal-related events in European patients with solid tumours and bone metastases: data from a prospective multinational observational study. *J Med Econ*. 2013;16(5):691–700.
7. Rodríguez-Penin I, Lamas MJ, Iglesias-Santamaria A, et al. Retrospective epidemiologic study to evaluate the pattern of use of bisphosphonates in the treatment of bone metastasis in solid tumor cancer patients (REBIUS). *J Clin Oncol*. 2010;28(Suppl):e19667.

8. Kohno N, Aogi K, Minami H, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3314–21.
9. XGEVA® (denosumab). Ficha técnica. [Citado 09-05-2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002173/WC500110381.pdf.
10. 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):5132–9.
11. 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):813–22.
12. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):1125–32.
13. Cleeland C, Patrick D, Fallowfield L, et al. Effects of denosumab vs zoledronic acid on pain in patients with advanced cancer and bone metastases: an integrated analysis of 3 pivotal trials. *ESMO* 35. 2010. Poster n° 1248P. [Citado 09-05-2013]. Disponible en: <http://esmo.poster-submission.com/search/sresult>.
14. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer*. 2012;48(16):3082–92.
15. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices—budget impact analysis. *Value Health*. 2007;10(5):336–47.
16. Durán I, Seguí MA, Isla D, et al. Costes de la prevención de los eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos en España. XXXII edición de las Jornadas de Economía de la Salud 2012; Poster n° P-047. [Citado 09-05-2013]. Disponible en: <http://www.aes.es/jornadas/pdfs/pe/P-047.pdf>.
17. Zometa® (ácido zoledrónico). Ficha técnica. Laboratorios Novartis. Fecha de acceso 9 de mayo 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000336/WC500051730.pdf.
18. Henry DH, von Moos R, Hungria 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 solid tumors. *J Clin Oncol* 2010;28:7s (abstract 9133). [Citado 09-05-2013]. Disponible en: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/9133.
19. Anglada-Martínez H, do Pazo-Oubiña F, Molas-Ferrer G, et al. Prescribing of zoledronic acid in a tertiary outpatient hospital setting. *Int J Clin Pharmacol*. 2012;34(6):832–6.
20. Lothgren M, Cristino J, Lundkvist J, et al. Cost per patient and budget impact prediction of denosumab versus zoledronic acid in prevention of skeletal-related events (SREs) in patients with bone metastases from solid tumours in Portugal and Sweden. 9th Annual HTAi Meeting 2012. Abstract n° 763. [Citado 09-05-2013]. Disponible en: http://www.htai.org/fileadmin/HTAi_Files/Conferences/2012/2012_HTAi_Bilbao_Poster_Presentations.pdf.
21. CGCOF. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Plus WEB. [Citado 09-05-2013]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>.
22. eSalud. Oblikue Consulting. [Citado 09-05-2013]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>.
23. Durán I, Garzón C, Sánchez A, et al. Cost analysis of skeletal-related events in Spanish patients with bone metastases from solid tumours. *Clin Transl Oncol*. 2014;16(3):322–9.
24. Stopeck AT, 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):712–23.
25. EUROSTAT. Defunciones según la causa de muerte. Datos europeos 1995–2009. [Citado 09-05-2013]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do>.
26. Capocaccia R, Colonna M, Corazziari I, et al. Measuring cancer prevalence in Europe: the EUROPREVAL project. *Ann Oncol*. 2002;13(6):831–9.
27. García-San Andrés B, Cajaraville G, Oyagüez I, et al. Impacto presupuestario de trabectedina y doxorubicina liposomal pegilada (DLP) para el tratamiento del cáncer de ovario parcialmente sensible al platino. *PharmacoEcon SRA*. 2012;9(3):83–94.
28. Corral MJ, Clopès A, Navarro M, et al. Impacto presupuestario de los nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer colorectal. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(4):134–6.
29. Chern B, Joseph D, Joshua D, et al. Bisphosphonate infusions: patient preference, safety and clinic use. *Support Care Cancer*. 2004;12(6):463–6.
30. Oglesby A, Sherif B, Odom D, et al. Time and costs associated with preparing and administering zoledronic acid in patients with breast or prostate cancer and metastatic bone disease. *Community Oncol*. 2009;6:494–502.