

# EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN LA PREVENCIÓN DE EVENTOS RELACIONADOS CON EL ESQUELETO EN PACIENTES CON METÁSTASIS ÓSEAS DE TUMORES SÓLIDOS

**IP-03-014-045**



**Marzo 2014**



La siguiente evaluación se elaboró a solicitud de la Dirección General de la Salud, con el fin de decidir la incorporación de **denosumab (Prolia®)** para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos de al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

La información contenida en este documento tiene como principal objetivo apoyar la toma de decisión sobre el ingreso de estos medicamentos al FTM en el contexto del Sistema Nacional Integrado de Salud. Este informe no sustituye las decisiones clínicas consideradas en pacientes específicos, por lo que además no interviene en guías o pautas de práctica clínica.

Fecha de publicación: Marzo 2014.

Este informe incluye la evidencia científica publicada hasta el día 27/11/2013.

Expediente de solicitud de incorporación: 2040/2013.

**Declaración de conflictos de interés.** Los autores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a [des@msp.gub.uy](mailto:des@msp.gub.uy)

<b>Autor:</b>	Nicolás González Vacarezza	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
<b>Supervisor Científico:</b>	Alicia Alemán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública
<b>Coordinación General:</b>	Ana Pérez Galán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
<b>Edición del documento:</b>	Lucía M. Mussio	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.

**Derechos de autor ©.** Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.

### ¿Cómo citar este informe?

**González-Vacarezza N, Alemán A, Pérez Galán A.** *Eficacia y seguridad de denosumab en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos.* IP-03-014-045, Marzo 2014. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria, Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.

## CONTENIDO

<b>RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>6</b>
Descripción de la tecnología evaluada.....	7
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>7</b>
Objetivo general.....	7
Objetivos específicos.....	7
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>8</b>
Estrategia.....	8
Tipo de publicaciones.....	8
Población.....	8
Intervenciones.....	8
Método de búsqueda.....	8
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>8</b>
Revisiones sistemáticas.....	8
Eficacia.....	9
Seguridad.....	11
Calidad de vida.....	11
Evaluaciones de tecnologías sanitarias y evaluaciones económicas.....	11
<b>CONSIDERACIONES FARMACOECONÓMICAS.....</b>	<b>12</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>12</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>14</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>15</b>
<b>CONTENIDO.....</b>	<b>2</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
Descripción de la tecnología evaluada.....	8
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>8</b>
Objetivo general.....	8
Objetivos específicos.....	8
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>9</b>

Estrategia.....	9
Tipo de publicaciones.....	9
Población.....	9
Intervenciones.....	9
Método de búsqueda.....	9
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>9</b>
Revisiones sistemáticas.....	9
Eficacia.....	10
Seguridad.....	12
Calidad de vida.....	12
Evaluaciones de tecnologías sanitarias y evaluaciones económicas.....	12
<b>CONSIDERACIONES FARMACOECONÓMICAS.....</b>	<b>13</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>13</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>15</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>16</b>

## RESUMEN

**Introducción.** En determinados tipos de cáncer es frecuente que se diagnostiquen metástasis a nivel óseo. La incidencia de metástasis óseas varía entre 23% y 84% dependiendo del sitio del tumor primario, siendo particularmente frecuentes en pacientes con cáncer de importante incidencia como mama, próstata o pulmón. Este tipo de metástasis genera efectos negativos relevantes en la salud del paciente y su calidad de vida dado que afecta la homeostasis ósea, resultando en un mayor riesgo de hipercalcemia, compresión de la médula espinal o de la raíz del nervio, fractura patológica e incluso produciendo dolor. Las alternativas terapéuticas incluyen el zoledronato, pamidronato, ibandronato y denosumab. En nuestro país se encuentra incluido en el FTM el pamidronato, no estando incluidos el zoledronato, ibandronato y denosumab.

La empresa GLAXOSMITHKLINE Uruguay S.A. ha solicitado el ingreso del denosumab al FTM (Exp. N° 2040/2013), para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos.

**Objetivos.** Asesorar sobre la inclusión de denosumab en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM), para la indicación de uso solicitada.

**Métodos.** Se realizó una búsqueda en bases electrónicas de revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y guías de práctica clínica, con la finalidad de elaborar un informe de respuesta rápida.

**Resultados.** El tratamiento con denosumab retrasa el tiempo hasta el primer evento relacionado al esqueleto (ERE) y reduce el riesgo de ocurrencia de ERE comparado con zoledronato en pacientes con metástasis óseas en cáncer de mama, sin diferencias significativas respecto al tratamiento con pamidronato. Si se considera el riesgo del primer y subsecuentes ERE, denosumab reduce en forma significativa este riesgo respecto a zoledronato y pamidronato. En el mismo sentido, el denosumab logra atrasar en 3,9 meses el inicio de desarrollo de dolor moderado a severo respecto a los pacientes tratados con zoledronato. Por otro lado, la evidencia no muestra diferencias significativas entre estos tratamientos considerando la morbilidad esquelética, y ninguno de éstos logra incrementar el tiempo de sobrevida de los pacientes respecto al mejor tratamiento soporte.

En cáncer de próstata, denosumab resultó ser más eficaz que el zoledronato en aumentar el tiempo hasta el primer ERE con una diferencia de medianas entre tratamientos de 3,6 meses. Este resultado sigue siendo significativo si se considera el primer y subsecuentes ERE. En el mismo sentido, el denosumab retrasa el inicio de desarrollo de dolor moderado a severo en 0,9 meses respecto al zoledronato. En este tipo de cáncer el pamidronato no cuenta con evidencia clínica. En metástasis óseas provenientes de otros tumores sólidos, denosumab presenta resultados que no difieren significativamente respecto a los anteriores en la comparación con zoledronato.

**Consideraciones Farmacoeconómicas.** El costo del tratamiento anual con denosumab por pacientes es de \$U 234.338 (equivalente a USD 10.500). El tratamiento con zoledronato tiene un costo anual por paciente de \$U 10.363 (USD 462) sin impuestos considerando el precio de venta al público. Este mismo costo anual para el tratamiento con pamidronato es de \$U 4.500 (USD 200).

**Discusión.** Si bien el tratamiento con denosumab ha mostrado ser superior al zoledronato en los tres grupos de pacientes, estos beneficios no se traducen en una mejora en la calidad de vida de los pacientes. Posiblemente, esto puede deberse a que el retardo temporal de determinados eventos medidos en los estudios clínicos y en las magnitudes indicadas, no resulta en un impacto clínico significativo para el paciente.

Por otro lado, los diferentes perfiles de seguridad del zoledronato y el denosumab hacen que éste último sea más adecuado en pacientes con insuficiencia renal u en otros pacientes que por otros motivos no puedan recibir tratamiento con bifosfonatos. Como contraparte, la hipocalcemia y en menor medida la osteonecrosis mandibular puede hacer que el tratamiento con denosumab no sea tolerado.

La evidencia clínica incluida en este informe debe considerarse en el contexto de la cobertura de fármacos que actualmente dispone nuestro sistema de salud. En este sentido, la alternativa terapéutica disponible en el FTM es el pamidronato, el cual presenta evidencia clínica únicamente en metástasis ósea de cáncer de mama. En este grupo de pacientes, la evidencia indirecta muestra que el denosumab presenta beneficios incrementales limitados respecto al pamidronato. En los restantes grupos de pacientes, la evidencia directa compara denosumab respecto al zoledronato, siendo éste último un fármaco no incluido en el FTM.

En cuanto a los beneficios del tratamiento con denosumab y su costo, la evaluación del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) deja en claro que este tratamiento puede ser incluido en el Sistema de Salud del Reino Unido únicamente bajo una reducción del precio del medicamento. Esto parece tener relación con la información de costos para nuestro país, donde el tratamiento con denosumab es entre 20 y 50 veces más costoso que el tratamiento con zoledronato y pamidronato. Vinculado a lo anterior, la falta de resultados favorables respecto a una mejora de la calidad de vida de los pacientes tratados con denosumab, parece estar mostrando un escenario de baja probabilidad de que este fármaco pueda ser considerado como una alternativa costo-efectiva para nuestro país respecto al tratamiento con bifosfonatos y en particular respecto al pamidronato. Incluso, en los pacientes que no es adecuado el tratamiento con bifosfonatos y que por lo tanto reciben tratamiento soporte, el denosumab para ser menos costo-efectivo.

**Conclusiones.** Si bien el tratamiento con denosumab ha demostrado ser superior al zoledronato para los tres grupos de pacientes (cáncer de mama, próstata y otros tipos de tumores sólidos), éste último fármaco no está incluido en el FTM. Por otro lado, el beneficio adicional limitado que produce el tratamiento con denosumab respecto al pamidronato en pacientes con cáncer de mama y el incremento del costo del

tratamiento en 50 veces, no parece indicar que esta estrategia pueda ser costo-efectiva para nuestro país sin una reducción significativa del precio del medicamento.

Por lo tanto, se recomienda evaluar la inclusión de otros bifosfonatos (principalmente zoledronato e ibandronato) al FTM para esta indicación de uso, previo a considerar la inclusión del denosumab. Por otro lado, no se recomienda realizar una evaluación costo-efectividad de la inclusión de denosumab en esta indicación de uso, hasta que no surja nueva evidencia clínica o información económica que favorezca una reducción en la relación costo-beneficio incremental.

## INTRODUCCIÓN

En determinados tipos de cáncer es frecuente que se diagnostiquen metástasis a nivel óseo. La incidencia de metástasis óseas varía entre 23% y 84% dependiendo del sitio del tumor primario, siendo particularmente frecuentes en pacientes con cáncer de importante incidencia como mama, próstata o pulmón **Fuente especificada no válida.** Este tipo de metástasis genera efectos negativos relevantes en la salud del paciente y su calidad de vida dado que afecta la homeostasis ósea, resultando en un mayor riesgo de hipercalcemia, compresión de la médula espinal o de la raíz del nervio, fractura patológica e incluso produciendo dolor **Fuente especificada no válida. Fuente especificada no válida.** Estos eventos ocurren con una frecuencia de 3 a 6 meses, lo que incluso puede contribuir en forma significativa a la muerte del paciente. Esto queda evidenciado en que aproximadamente un 70% de los pacientes con cáncer de mama o próstata que mueren, presentan evidencia de metástasis ósea **Fuente especificada no válida.**

En cuanto al pronóstico, el tiempo de sobrevida de los pacientes con cáncer de mama con metástasis ósea presentan una sobrevida a 5 años significativamente menor a los pacientes sin metástasis óseas **Fuente especificada no válida.**, si bien esto no sucede para otros tipos de cáncer primario. En el mismo sentido, un estudio realizado en Holanda que evaluó, entre otras variables, el tiempo de sobrevida en 2.652 pacientes pediátricos con y sin metástasis ósea, concluyó que el tiempo de sobrevida es menor en los pacientes que presentaron este tipo de metástasis. Además, dentro de los pacientes con metástasis ósea un 67% experimentaron eventos relacionados al esqueleto en un tiempo de seguimiento de 1,1 año **Fuente especificada no válida.**

Respecto al impacto económico, un estudio realizado en Estados Unidos evaluó el incremento en costos asistenciales directos generados por los eventos relacionados al esqueleto en pacientes con cáncer de próstata avanzado. El análisis que incluyó 1.856 pacientes con y sin eventos, concluyó que los pacientes que presentan al menos un evento generan un gasto asistencial incremental de USD 29.696 respecto a los que no presentaron eventos **Fuente especificada no válida.**

Para un número importante de pacientes la metástasis ósea es una condición de salud crónica que cuenta con un número creciente de tratamientos. En cáncer de mama con metástasis ósea, la guía de práctica clínica del *National Comprehensive Cancer Network* indica como alternativas terapéuticas el zoledronato, pamidronato y denosumab. Estos tratamientos tienen como objetivo la prevención de fracturas, dolor óseo, compresión de médula espinal e hipercalcemia **Fuente especificada no válida.** En pacientes con cáncer de próstata con metástasis ósea, se recomienda el tratamiento con zoledronato o denosumab para la prevención de eventos relacionados al esqueleto **Fuente especificada no válida.** Si bien existen estas recomendaciones, un estudio de registro que incluyó 1.193 pacientes con cáncer de mama, pulmón o



próstata con metástasis ósea, concluyó que existe un importante nivel de subtratamiento de esta población de pacientes con bifosfonatos **Fuente especificada no válida.**

En nuestro país se encuentra incluido en el FTM el pamidronato, no estando incluidos el zoledronato, ibandronato y denosumab.

La empresa GLAXOSMITHKLINE Uruguay S.A. ha solicitado el ingreso del denosumab al FTM (Exp. N° 2040/2013), para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos. Éste fármaco es un anticuerpo monoclonal humano IgG2 que se une al ligando RANK, impidiendo la activación de su receptor RANK en la superficie de los precursores de los osteoclastos, lo que inhibe la resorción ósea (Tabla 2).

### ***Descripción de la tecnología evaluada***

Fármaco	<b>Denosumab</b>
Nombre comercial	<b>PROLIA®</b>
Forma farmacéutica	<b>Solución inyectable</b>
Presentación	<b>Envase con 1 jeringa prellenada con 1 mL</b>
Vía de administración	<b>Subcutánea</b>
Laboratorio	<b>GLAXOSMITHKLINE URUGUAY S.A.</b>
N° de registro	<b>43342</b>

Por lo tanto, el objetivo principal es comparar la eficacia y seguridad del denosumab respecto al pamidronato. Si bien zoledronato e ibandronato no están incluidos en la cobertura, se incluyó evidencia secundaria respecto a estos dos fármacos.

A los efectos de esta evaluación fueron considerados tres grupos de metástasis óseas según el tumor primario: cáncer de mama, cáncer de próstata y otros tumores sólidos.

## **OBJETIVOS**

### ***Objetivo general***

Asesorar sobre la inclusión de denosumab en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM), para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos.

### **Objetivos específicos**

Evaluar la evidencia secundaria sobre la eficacia y seguridad comparativa entre denosumab, pamidronato, zoledronato e ibandronato en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto, en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos.

## **METODOLOGÍA**

### **Estrategia**

Se realizó una búsqueda en bases electrónicas de revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y guías de práctica clínica, con la finalidad de elaborar un informe de respuesta rápida.

### **Tipo de publicaciones**

Revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías y evaluaciones económicas.

### **Población**

Pacientes con metástasis ósea de tumores sólidos.

### **Intervenciones**

Denosumab 120 mg administrado cada 4 semanas mediante inyección subcutánea.

Pamidronato 90 mg intravenoso cada 3 o 4 semanas.

Zoledronato 4 mg intravenoso cada 3 o 4 semanas o en dosis reducidas en pacientes con insuficiencia renal.

Ibandronato 6 mg intravenoso cada 3 o 4 semanas o en dosis reducidas en pacientes con insuficiencia renal, o 50 mg vía oral por día.

### **Método de búsqueda**

Se realizó una búsqueda en PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)), La Biblioteca Cochrane accediendo por la Biblioteca Virtual en Salud (<http://cochrane.bvsalud.org>) y en la base Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/>).

Los términos de búsqueda fueron: *denosumab, prolia, xgeva, AMG 162, bone, metastases, breast cáncer, prostate cáncer, solid tumors, skeletal related event*. Las búsquedas fueron realizadas el 28/02/2014.

## **RESULTADOS**

## **Revisiones sistemáticas**

De las revisiones sistemáticas y meta-análisis identificados en las búsquedas fueron incluidas tres publicaciones. La revisión de Ford y colaboradores **Fuente especificada no válida.** realizó un *network meta-analysis* que comparó la eficacia de denosumab, zoledronato, pamidronato y el mejor tratamiento soporte en el tratamiento de pacientes con metástasis óseas en cáncer de mama, próstata y otros tumores sólidos. Esta revisión formó parte de un informe de evaluación de tecnología, que incluyó además una evaluación económica, publicada por Ford y colaboradores **Fuente especificada no válida.** Este trabajo se vincula directamente con la guía del *National Institute for Health and Care Excellence* del Reino Unido que evaluó denosumab en la misma indicación de uso que este informe **Fuente especificada no válida.** La revisión de Wong y colaboradores **Fuente especificada no válida.** evaluó la eficacia y seguridad de los bifosfonatos y denosumab en pacientes con metástasis óseas en cáncer de mama. La revisión de Yuen y colaboradores **Fuente especificada no válida.** evaluó la eficacia y seguridad de los bifosfonatos en pacientes con metástasis óseas en cáncer de próstata.

## **Eficacia**

### **Metástasis óseas en cáncer de mama.**

Considerando la evidencia directa en cáncer de mama, el tratamiento con denosumab aumenta significativamente el tiempo hasta el primer evento relacionado al esqueleto (ERE<sup>1</sup>) comparado con zoledronato (HR: 0,82 IC95% [0,71-0,95]<sup>2</sup>) y placebo, no habiendo diferencias significativas respecto a pamidronato. Respecto al riesgo del primer y subsecuentes ERE durante el estudio, denosumab mostró una reducción significativa del riesgo respecto a zoledronato (HR: 0,77 IC95% [0,66-0,89]) y pamidronato (HR: 0,62 IC95% [0,48-0,80]). No fue realizada esta misma comparación respecto al ibandronato, debido a diferencias en los estudios que no hacen adecuada la aplicación de esta metodología de comparación **Fuente especificada no válida.**

El tratamiento con denosumab no demostró diferencias significativas respecto al tratamiento con zoledronato o pamidronato respecto a la tasa de morbilidad esquelética, definida como el número de eventos por año. Por otro lado, los pacientes tratados con denosumab presentaron una mediana mayor en el tiempo de desarrollo de dolor moderado a severo respecto a los tratados con zoledronato ( $p < 0,0024$ ), con medianas de 9,7 y 5,8 meses respectivamente (3,9 meses de diferencia) **Fuente especificada no válida.**

Una revisión Cochrane que incluyó bifosfonatos y denosumab en cáncer de mama con metástasis ósea, mostró que el tratamiento con zoledronato y pamidronato son al menos equivalentes en la frecuencia de

<sup>1</sup> La variable de eventos relacionados al esqueleto agrupa la fractura patológica, compresión de la médula espinal y radioterapia o cirugía ósea.

<sup>2</sup> HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza de 95%.

ERE. En tres estudios que incluyeron 3.405 pacientes, denosumab demostró ser más eficaz respecto a zoledronato en reducir el riesgo de ocurrencia de ERE (RR: 0,78 IC95% [0,72-0,85]) **Fuente especificada no válida..**

La misma revisión indica que un estudio aleatorizado y doble ciego que comparó zoledronato respecto a pamidronato y que incluyó un subgrupo de pacientes con cáncer de mama, no mostró diferencias significativas entre los tratamientos en la proporción de pacientes que presentaron ERE (excluyendo hipercalcemia). Este mismo estudio no mostró diferencias significativas entre los grupos de tratamiento respecto al tiempo hasta el primer ERE y morbilidad esquelética (medida como eventos por año). En el subgrupo de pacientes con metástasis lítica, el zoledronato produjo un aumento significativo de aproximadamente 4,5 meses en el tiempo hasta el primer ERE respecto al pamidronato. En el mismo sentido, los resultados muestran una reducción de la tasa de morbilidad esquelética. Este revisión Cochrane concuerda con la evaluación anterior respecto a que los bifosfonatos y denosumab no demostraron un incremento en la sobrevida global de los pacientes **Fuente especificada no válida..**

El tratamiento con pamidronato intravenoso u oral y el tratamiento con ibandronato demostraron una reducción significativa del dolor respecto al tratamiento de soporte. Por otro lado no se identificaron diferencias en esta variable entre grupos de pacientes tratados con zoledronato y pamidronato. Denosumab mostró un aumento significativo en la mediana de tiempo en el desarrollo de dolor moderado a severo respecto a zoledronato ( $p < 0,0024$ ) **Fuente especificada no válida..**

### **Metástasis óseas en cáncer de próstata.**

El tratamiento con denosumab aumenta significativamente el tiempo hasta el primer ERE en el total de pacientes comparado con zoledronato (HR: 0,82 IC95% [0,71-0,95]) con medianas de 20,7 y 17,1 meses respectivamente. Esta diferencia significativa se mantiene en los pacientes sin antecedentes de ERE (HR: 0,80 IC95% [0,67-0,95]). Respecto al riesgo del primer y subsecuentes ERE durante el estudio para el total de pacientes, denosumab mostró una reducción significativa del riesgo respecto a zoledronato (RR<sup>3</sup>: 0,82 IC95% [0,71-0,94]) **Fuente especificada no válida..**

Los pacientes tratados con denosumab presentaron una mediana mayor en el tiempo de desarrollo de dolor moderado a severo respecto a los tratados con zoledronato (HR 0,89 IC95% [0,77-1,04]), con medianas de 5,8 y 4,9 meses respectivamente (0,9 meses de diferencia) **Fuente especificada no válida..** Esta diferencia si bien es estadísticamente significativa, presenta un impacto clínico limitado dado que el aumento del tiempo es de aproximadamente 27 días.

### **Metástasis óseas en otros tumores sólidos.**

<sup>3</sup> RR: riesgo relativo.

En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, denosumab no mostró diferencias significativas en el tiempo hasta el primer ERE durante el estudio respecto zoledronato, si bien presentó una tendencia favorable. En los pacientes con otros tumores sólidos excluyendo el cáncer de pulmón de células no pequeñas, denosumab presentó una diferencia significativa respecto al zoledronato (HR: 0,79 IC95% [0,62-0,99]). Esta misma comparación realizada para la totalidad de los pacientes con otros tumores sólidos (incluyendo cáncer de pulmón de células no pequeñas), resulta en una diferencia significativa en el tiempo hasta el primer ERE durante el estudio a favor de denosumab respecto al zoledronato (HR: 0,81 IC95% [0,68-0,96]) con medianas de 21,4 y 15,4 meses. Respecto al riesgo del primer y subsecuentes ERE durante el estudio para el total de pacientes, denosumab mostró una importante tendencia favorable aunque no significativa respecto a zoledronato (RR: 0,80 IC95% [0,72-1,00]) **Fuente especificada no válida..**

Los pacientes tratados con denosumab presentaron una mediana mayor en el tiempo de desarrollo de dolor moderado a severo respecto a los tratados con zoledronato (HR 0,81 IC95% [0,66-0,99]), con medianas de 3,7 y 2,8 meses respectivamente (0,9 meses de diferencia) **Fuente especificada no válida..**

Los tres estudios que compararon denosumab versus zoledronato no mostraron diferencias significativas entre grupos para la supervivencia global. Sin embargo, un análisis *ad hoc* con baja potencia estadística del subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas parece indicar una diferencia significativa en favor de denosumab (HR: 0,79; IC95% [0,65-0,95]). Estos mismos estudios no mostraron diferencias significativas entre los grupos para la calidad de vida **Fuente especificada no válida..**

### **Seguridad**

El tratamiento con bifosfonatos presenta generalmente eventos adversos leves y poco frecuentes. Particularmente la toxicidad renal es un aspecto a considerar en el tratamiento con zoledronato intravenoso, el cual parece vincularse con la dosis y el tiempo de infusión, mientras que los eventos gastrointestinales leves son los más frecuentes en el tratamiento con ibandronato **Fuente especificada no válida..**

Los pacientes tratados con denosumab presentaron una mayor frecuencia de hipocalcemia respecto a los tratados con zoledronato (5,5% vs 3,4%; 12,8% vs 5,8%; 10,8% vs 5,8% para los tres estudios). En el mismo sentido pero en menor magnitud el tratamiento con denosumab aumentó la frecuencia de osteonecrosis mandibular (2,0% vs 1,4%; 2,3% vs 1,3%; 1,3% vs 1,1%). Como contraparte los pacientes tratados con denosumab presentaron una menor frecuencia de eventos asociados a insuficiencia renal (10,4% vs 27,3%; 8,4% vs 17,8%; 6,9% vs 14,5%) **Fuente especificada no válida..**

### **Calidad de vida**

Los pacientes con cáncer de mama tratados con ibandronato presentaron una mejora en la calidad de vida respecto al grupo que recibió tratamiento soporte. Los pacientes tratados con pamidronato intravenoso

presentaron una tendencia favorable pero no significativa para la misma comparación, mientras que no presentó diferencias cuando se administra vía oral. Un único estudio que comparó zoledronato respecto a pamidronato ambos vía intravenosa, no mostró diferencias entre grupos en calidad de vida **Fuente especificada no válida.**

### ***Evaluaciones de tecnologías sanitarias y evaluaciones económicas***

La evaluación del NICE concluyó que la evidencia directa sugiere que el tratamiento con denosumab demostró ser más eficaz que el tratamiento con zoledronato en los tres tipos de cáncer (mama, próstata y otros tumores sólidos). Sin embargo, denosumab no demostró ser superior al zoledronato en variables como dolor, sobrevida y calidad de vida. Por otro lado, es una alternativa terapéutica respecto a los otros bifosfonatos disponibles en cáncer de mama. Particularmente, denosumab puede tener un rol relevante como alternativa terapéutica en pacientes con función renal reducida, dado que tienen limitado el tratamiento con bifosfonatos (principalmente zoledronato) **Fuente especificada no válida.**

Respecto a la relación costo y beneficio, el NICE indica que sin un esquema de acceso al paciente el tratamiento con denosumab no es una estrategia costo-efectiva desde la perspectiva del sistema de salud. Incluso dentro de este esquema, en los tres grupos de pacientes (cáncer de mama, próstata y otros tumores sólidos) la estrategia denosumab resulta en una relación costo-efectividad incremental (ICER) por encima de USD 117.000 por año de vida ajustado por calidad (AVAC) comparado al mejor tratamiento soporte. Sin embargo, dentro del esquema de acceso al paciente, el Comité del NICE consideró que el tratamiento con denosumab resulta costo-efectivo respecto al zoledronato u otros bifosfonatos utilizados en cáncer de mama. Particularmente en cáncer de mama, este esquema de acceso logra que denosumab sea una estrategia menos costosa y más efectiva que el zoledronato.

En pacientes con metástasis ósea de tumores sólidos no incluyendo mama y próstata, la reducción en el precio de denosumab generada por este esquema de acceso logra que sea una alternativa costo-efectiva, con un ICER de aproximadamente USD 26.700 por AVAC comparado con zoledronato **Fuente especificada no válida.** Por lo tanto, debe considerarse que la recomendación realizada por el Comité del NICE fue en el contexto de una reducción del precio del medicamento la cual no se informa.

## **CONSIDERACIONES FARMACOECONÓMICAS**

Según informa GLAXOSMITHKLINE Uruguay S.A. en el expediente N° 2040/2013, el precio sin impuestos por cada vial conteniendo 120 mg de denosumab (PROLIA®) es de \$U 18.026. La posología recomendada para esta indicación es de 120 mg cada 4 semanas, lo que resulta en 13 dosis anuales, y un costo anual de \$U 234.338 (equivalente a USD 10.500).

El tratamiento con zoledronato tiene un costo anual por paciente de \$U 10.363 (USD 462) sin impuestos considerando el precio de venta al público. Este mismo costo anual para el tratamiento con pamidronato es de \$U 4.500 (USD 200).

## DISCUSIÓN

El tratamiento con denosumab retrasa el tiempo hasta el primer ERE y reduce el riesgo de ocurrencia de ERE comparado con zoledronato en pacientes con metástasis óseas en cáncer de mama, sin diferencias significativas respecto al tratamiento con pamidronato. Si se considera el riesgo del primer y subsecuentes ERE, denosumab reduce en forma significativa este riesgo respecto a zoledronato y pamidronato. En el mismo sentido, el denosumab logra atrasar en 3,9 meses el inicio de desarrollo de dolor moderado a severo respecto a los pacientes tratados con zoledronato. Por otro lado, la evidencia no muestra diferencias significativas entre estos tratamientos considerando la morbilidad esquelética, y ninguno de éstos logra incrementar el tiempo de sobrevida de los pacientes respecto al mejor tratamiento soporte. En este grupo de pacientes, el zoledronato no parece ser una alternativa terapéutica que aporte más beneficios que el tratamiento con pamidronato.

En cáncer de próstata, denosumab resultó ser más eficaz que el zoledronato en aumentar el tiempo hasta el primer ERE con una diferencia de medianas entre tratamientos de 3,6 meses. Este resultado sigue siendo significativo si se considera el primer y subsecuentes ERE. En el mismo sentido, el denosumab retrasa el inicio de desarrollo de dolor moderado a severo en 0,9 meses respecto al zoledronato. En este tipo de cáncer el pamidronato no cuenta con evidencia clínica.

En metástasis óseas provenientes de otros tumores sólidos, denosumab presenta resultados que no difieren significativamente respecto a los anteriores en la comparación con zoledronato.

Si bien el tratamiento con denosumab ha mostrado ser superior al zoledronato en los tres grupos de pacientes, estos beneficios no se traducen en una mejora en la calidad de vida de los pacientes. Posiblemente, esto puede deberse a que el retardo temporal de determinados eventos medidos en los estudios clínicos y en las magnitudes indicadas, no resulta en un impacto clínico significativo para el paciente.

Por otro lado, los diferentes perfiles de seguridad del zoledronato y el denosumab hacen que este último sea más adecuado en pacientes con insuficiencia renal u otros pacientes que por otros motivos no puedan recibir tratamiento con bifosfonatos. Como contraparte, la hipocalcemia y en menor medida la osteonecrosis mandibular puede hacer que el tratamiento con denosumab no sea tolerado.

La evidencia clínica incluida en este informe debe considerarse en el contexto de la cobertura de fármacos que actualmente dispone nuestro sistema de salud. En este sentido, la alternativa terapéutica disponible en

el FTM es el pamidronato, el cual presenta evidencia clínica únicamente en metástasis ósea de cáncer de mama. En este grupo de pacientes, la evidencia indirecta muestra que el denosumab presenta beneficios incrementales limitados respecto al pamidronato. En los restantes grupos de pacientes, la evidencia directa compara denosumab respecto al zoledronato, siendo éste último un fármaco no incluido en el FTM.

En cuanto a los beneficios del tratamiento con denosumab y su costo, la evaluación del NICE deja en claro que este tratamiento puede ser incluido en el Sistema de Salud del Reino Unido únicamente bajo una reducción del precio del medicamento. Esto parece tener relación con la información de costos para nuestro país, donde el tratamiento con denosumab es entre 20 y 50 veces más costoso que el tratamiento con zoledronato y pamidronato. Vinculado a lo anterior, la falta de resultados favorables respecto a una mejora de la calidad de vida de los pacientes tratados con denosumab, parece estar mostrando un escenario de baja probabilidad de que este fármaco pueda ser considerado como una alternativa costo-efectiva para nuestro país respecto al tratamiento con bifosfonatos y en particular respecto al pamidronato. Incluso, en los pacientes que no es adecuado el tratamiento con bifosfonatos y que por lo tanto reciben tratamiento soporte, el denosumab para ser menos costo-efectivo.

## CONCLUSIONES

Si bien el tratamiento con denosumab ha demostrado ser superior al zoledronato para los tres grupos de pacientes (cáncer de mama, próstata y otros tipos de tumores sólidos), éste último fármaco no está incluido en el FTM. Por otro lado, el beneficio adicional limitado que produce el tratamiento con denosumab respecto al pamidronato en pacientes con cáncer de mama y el incremento del costo del tratamiento en 50 veces, no parece indicar que esta estrategia pueda ser costo-efectiva para nuestro país sin una reducción significativa del precio del medicamento.

Por lo tanto, se recomienda evaluar la inclusión de otros bifosfonatos (principalmente zoledronato e ibandronato) al FTM para esta indicación de uso, previo a considerar la inclusión del denosumab. Por otro lado, no se recomienda realizar una evaluación costo-efectividad de la inclusión de denosumab en esta indicación de uso, hasta que no surja nueva evidencia clínica o información económica que favorezca una reducción en la relación costo-beneficio incremental.



## BIBLIOGRAFÍA

1. **Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T.** The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol.* 2001 Mar;137(3):280-4.
2. **Finlay AY, Coles EC.** The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol.* 1995 Feb;132(2):236-44.
3. **Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE.** The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol.* 2000 May;27(5):1247-50.
4. **Leonard DG, O'Duffy JD, Rogers RS.** Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis. *Mayo Clin Proc.* 1978 Aug;53(8):511-8.
5. **Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, et al.** European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol.* 2006 Oct;155(4):729-36.
6. **Kurd SK, Gelfand JM.** The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Feb;60(2):218-24.
7. **WJ., Taylor.** Impact of psoriatic arthritis on the patient: through the lens of the WHO International Classification of Functioning, Health, and Disability. *Curr Rheumatol Rep.* 2012 Aug;14(4):369-74.
8. **Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM.** Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Sep;41(3 Pt 1):401-7.
9. **Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T.** Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004 Mar;9(2):136-9.
10. **DD., Gladman.** Early psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012 May;38(2):373-86.
11. **Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al.** European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jan;71(1):4-12.
12. **Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al.** Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996 Dec;39(12):2013-20.
13. **Langley RG, Ellis CN.** Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Oct;51(4):563-9.
14. **(NICE)., National Institute of Health and Clinical Excellence.** Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis. *NICE technology appraisal guidance 199.* August 2010.
15. **Rodgers M, Epstein D, Bojke L, Yang H, Craig D, Fonseca T, et al.** Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2011 Feb;15(10):i-xxi, 1-329.
16. **Devlin N, Parkin D.** Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ.* 2004 May;13(5):437-52.
17. **Roy S, Madhavan SS.** Making a case for employing a societal perspective in the evaluation of Medicaid prescription drug interventions. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(4):281-96.

18. **Krol M, Brouwer W, Rutten F.** Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics*. 2013 Jul;31(7):537-49.
19. **B., Jönsson.** Ten arguments for a societal perspective in the economic evaluation of medical innovations. *Eur J Health Econ*. 2009 Oct;10(4):357-9.
20. **Health, Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in and 2006.** Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3rd Edition]. *Disponible en: <http://www.cadth.ca/>*.
21. **Health Information and Quality Authority. Ireland, 2010.** Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies in Ireland. *Disponible en: <http://www.hiqa.ie/>*.
22. **Department of Economics and Public Health Assessment. Haute Autorité de Santé. 2012, France.** Choices in Methods for Economic Evaluation. *Disponible en: [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)*.