

ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA

Descripción, carga de enfermedad, tratamiento
y consumo de recursos

2013



ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA

Descripción, carga de enfermedad, tratamiento
y consumo de recursos

2013

José L. García López
Hospital Universitario Ramón y Cajal

Luis Quecedo Gutiérrez
Fundación Gaspar Casal

Juan E. del Llano Señarís
Fundación Gaspar Casal

Álvaro Hidalgo Vega
Universidad de Castilla La Mancha

DMO - ESP - AMG - 320 - 2013 - May - P. Fecha de elaboración: julio 2013

AMGEN



DESCARGO DE RESPONSABILIDAD:

Los puntos de vista y opiniones expresados en esta revisión son propias de los autores y no muestran la posición oficial de promotores, agencias de evaluación, industria farmacéutica, pacientes, especialistas, ni de instituciones públicas.

Edición: Fundación Gaspar Casal

© Fundación Gaspar Casal

ISBN: 978-84-695-8656-3

Depósito Legal: M-27413-2013

Imprime:

V.A. Impresores, S.A.

ÍNDICE

I. DESCRIPCIÓN Y CARGA DE ENFERMEDAD	7
I.I. Descripción del problema de salud	7
I.II. Epidemiología del cáncer en España	9
I.III. Epidemiología de las metástasis óseas	12
I.IV. Complicaciones óseas de la enfermedad metastásica. Eventos relacionados con el esqueleto (ERE)	13
II. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA	17
III. MANEJO DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS Y SUS COMPLICACIONES	21
III.I. Tratamientos farmacológicos disponibles	22
III.II. Recomendaciones nacionales e internacionales	25
III.III. Uso de bifosfonatos en España. Práctica clínica	28
III.IV. Limitaciones de los tratamientos actuales	30
IV. IMPACTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA SOBRE EL CONSUMO DE RECURSOS SANITARIOS: REVISIÓN DE LA LITERATURA	35
IV.I. Material y métodos	36
IV.II. Resultados	38
IV.III. Discusión	62
IV.IV. Conclusiones	74
V. ANÁLISIS DE LAS APORTACIONES DE LOS GRUPOS DE DISCUSIÓN SOBRE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA	77
V.I. Resumen	77
V.II. Método.....	78
V.III. Análisis	79
V.IV. Conclusiones	100
VI. HOJA DE RUTA DEL MANEJO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA	105
VI.I. Visión	105
VI.II. Objetivo.....	105

VI.III. Análisis del “GAP”	105
VI.IV. Hoja de ruta: Plan estratégico	107
VII. REFERENCIAS	115

I

DESCRIPCIÓN Y CARGA DE LA ENFERMEDAD

I.I. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD

La afectación ósea metastásica es el resultado de la extensión de las células cancerosas desde el órgano de origen de la proliferación tumoral o tumor primario al hueso. Esto se produce tras un conjunto de fenómenos facilitados por las propias células tumorales y por el favorable medio de crecimiento y progresión con el que se encuentran estas células tumorales en el hueso (Theariault 2012).

Unos pocos tipos tumorales son los principales responsables de la mayor parte de la carga de enfermedad ósea metastásica que encontramos entre los pacientes con cáncer. El cáncer de próstata, el cáncer de mama y el cáncer de pulmón constituyen los tipos tumorales más prevalentes con metástasis óseas (Patel 2011). Otros tumores como el mieloma, el cáncer de vejiga, de riñón, de tiroides y el melanoma son tumores con elevada tendencia a la diseminación ósea, aunque con menor prevalencia.

La afectación ósea metastásica es causante de graves y devastadoras complicaciones que comprometen tanto la calidad de vida como la supervivencia esperable de los pacientes con cáncer. Las principales complicaciones son el dolor óseo, hipercalcemia, las fracturas patológicas y las compresiones medulares (Patel 2011). El adecuado control o paliación de estas complicaciones debe realizarse con tratamientos farmacológicos, radioterapéuticos o quirúrgicos.

El desarrollo de metástasis óseas y de sus complicaciones en la evolución de los distintos tipos tumorales, ocasiona un consumo de recursos sanitarios que va elevándose desde la aparición de las metástasis óseas y aumenta más si se

producen esas complicaciones (Pockett, 2010). Este consumo está asociado no sólo al tratamiento específico de la enfermedad cancerosa, sino también a la prevención de los eventos o complicaciones óseas, y al tratamiento de estas complicaciones una vez que se producen, ambulatoriamente o incluyendo los costes de la hospitalización si ésta es precisa para el mejor control de la enfermedad.

Los avances en el conocimiento de la biología de las metástasis óseas han permitido el descubrimiento de diferentes dianas terapéuticas sobre las que actuar para reducir el impacto sobre la calidad de vida, la mortalidad y por supuesto, el impacto económico de la extensión ósea de la enfermedad cancerosa.

- ♦ La extensión ósea de la enfermedad es facilitada por las propias células tumorales y por el medio, células y citoquinas, que encuentran en el hueso (Theriault 2012).
- ♦ El cáncer de próstata, mama y pulmón son los principales responsables de la afectación ósea (Patel 2011).
- ♦ El desarrollo de metástasis óseas ocasiona un consumo elevado de recursos sanitarios (Pockett 2010).

A continuación, mostraremos cuál es la carga de enfermedad metastásica ósea esperable en España de acuerdo a la mejor evidencia científica disponible, cuáles son las formas de tratamiento empleadas, su eficacia y cuál es el impacto económico que tiene este problema de salud, así como las consecuencias económicas de su control mediante la prevención y el tratamiento de los eventos relacionados con la afectación ósea.

I.II. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN ESPAÑA

El grupo español CIBERESP publicó en 2010 una estimación de la incidencia y mortalidad por cáncer proyectada hasta el año 2012 basada en los datos de población por sexo, edad y año entre 1986 y 2006 del Instituto Nacional de Estadística (INE), en los registros poblacionales españoles y en la base de datos EUROCARE (www.eurocare.it). Estos investigadores utilizando el método estadístico MIAMOD (*Mortality-Incidence Analysis Model*) estiman que se producirán unas 102.639 muertes por cáncer en 2012, con un mayor número de varones (60%) y se diagnosticarán más de 208.000 nuevos casos de cáncer este mismo año; las tasas crudas de incidencia serán superiores en hombres, 482 casos vs 463 casos por 100.000 en mujeres. Los autores estiman que en 2012 se detectarán unos 34.000 nuevos casos de cáncer colorrectal, 30.000 nuevos casos de cáncer de próstata, 27.000 nuevos casos de cáncer de mama y 24.500 de cáncer de pulmón. Las figuras 1, 2, 3 y 4 muestran las estimaciones de incidencia (línea superior) y de mortalidad por cáncer (línea inferior), basadas en los casos observados (puntos sobre las líneas), globalmente por sexos y para los distintos tipos tumorales desde 1981 hasta 2012 en España (Sánchez, 2010).

FIGURA 1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD PROYECTADAS PARA TODOS LOS CÁNCERES POR SEXOS (SÁNCHEZ 2010)

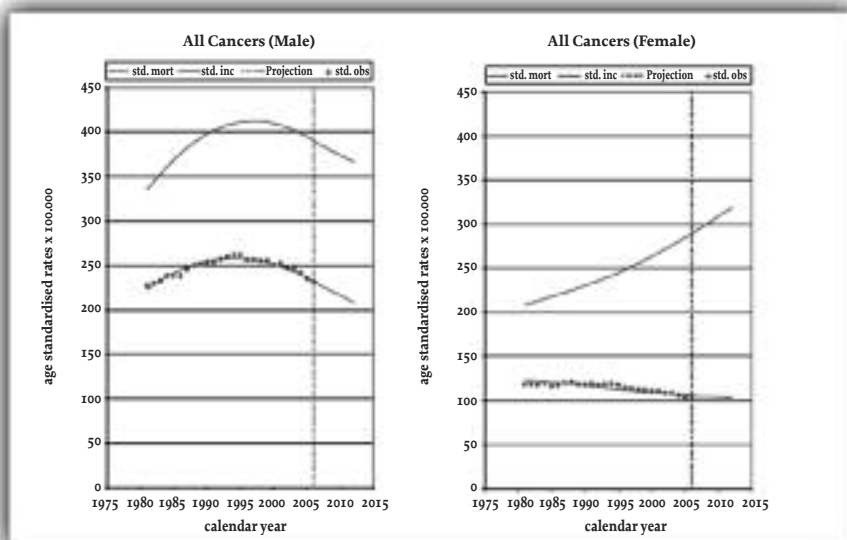


FIGURA 2. INCIDENCIAS Y MORTALIDAD PROYECTADAS DEL CÁNCER DE COLON-RECTO POR SEXOS (SÁNCHEZ 2010)

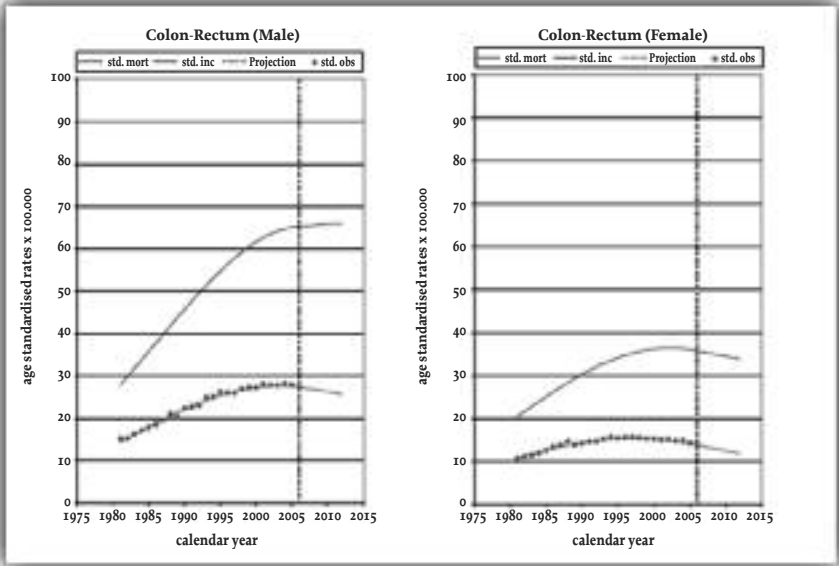


FIGURA 3. INCIDENCIAS Y MORTALIDAD PROYECTADAS DEL CÁNCER PULMÓN POR SEXOS (SÁNCHEZ 2010)

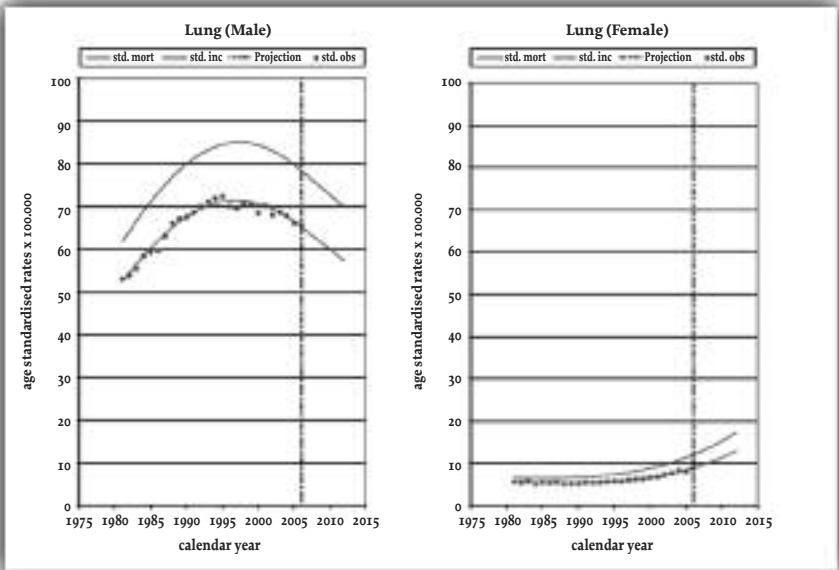
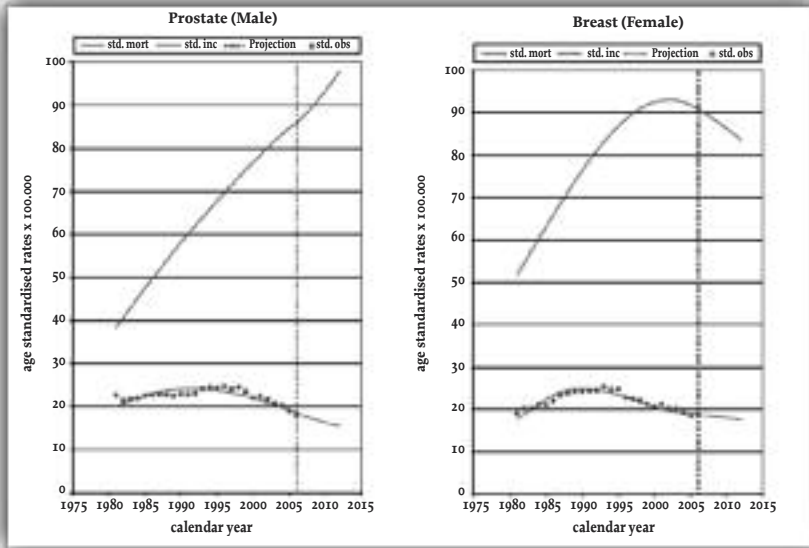


FIGURA 4. INCIDENCIAS Y MORTALIDAD PROYECTADAS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA Y DE MAMA (SÁNCHEZ 2010)



La estimación muestra un descenso de la mortalidad por todos los tipos tumorales con mayor incidencia, excepto para el cáncer de pulmón en mujeres, y proyecta un importante aumento de la incidencia en el cáncer de próstata en España hasta 2012. Esto hace pensar en la existencia de un mayor número de pacientes de diagnóstico reciente o en evolución con riesgo de diseminación ósea de la enfermedad.

- ♦ El grupo español CIBERESP estima 102.639 muertes por cáncer en 2012, sí como un descenso global de la mortalidad, excepto para el cáncer de pulmón en mujeres (Sánchez 2010).
- ♦ Se estima una incidencia de 30.000 nuevos casos de cáncer de próstata, 27.000 de cáncer de mama y 24.500 de cáncer de pulmón (Sánchez 2010).
- ♦ La prevalencia a 5 años es de 92.904 casos de cáncer de próstata, 91.039 de cáncer de mama y 24.404 casos de cáncer de pulmón (GLOBOCAN 2008).

Según los datos más actualizados de GLOBOCAN, proyecto de la *International Agency for Research on Cancer* de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que tiene como objetivo proporcionar las estimaciones actuales de incidencia

y mortalidad de los principales tipos de cáncer para todos los países del mundo, los tumores más prevalentes en España son el cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal y cáncer de vejiga (tabla 1). El cáncer de próstata es el que mayor número de casos presenta con 92.904 pacientes (prevalencia a 5 años) seguido del cáncer de mama y del colorrectal con 91.039 y 79.436 casos respectivamente (GLOBOCAN 2008).

TABLA 1. PREVALENCIA DE LOS TUMORES MÁS FRECUENTES EN ESPAÑA

Tipo de tumor.	Prevalencia a 5 años*	
	Número de casos	(%)
Cáncer de próstata	92.904	17,5
Cáncer de mama	91.039	17,2
Cáncer colon-recto	79.436	15,0
Cáncer de vejiga	44.575	8,4
Cáncer de pulmón	24.404	4,6
* Datos obtenidos de GLOBOCAN 2008.		

I.III. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS

El esqueleto es considerado el órgano donde con más frecuencia se produce la diseminación metastásica del cáncer, siendo el cáncer de mama y de próstata en los que se muestra con mayor prevalencia. Estos dos tumores ocasionan más del 80% de la enfermedad ósea metastásica y son los responsables, por lo tanto, de una parte significativa de la morbilidad asociada a esta extensión de la enfermedad (Coleman 2001).

Las metástasis óseas constituyen una complicación frecuente en el cáncer (Coleman 2004). La frecuencia de esta complicación varía significativamente entre los distintos tipos de tumor. Entre el 65-75% de los pacientes con cáncer de mama y cáncer de próstata metastásicos desarrollarán metástasis óseas. Para los pacientes con cáncer de vejiga la incidencia es del 40% y del 30-40% para los pacientes con cáncer de pulmón (Coleman 2001, Kinnane 2007). La tabla 2 muestra cuál es la incidencia esperable de extensión ósea de la enfermedad metastásica por tipo tumoral, la estimación de la prevalencia en España a 5 años según los datos de GLOBOCAN 2008 y la supervivencia esperable de la enfermedad avanzada con afectación ósea (modificado de Kinnane 2007).

TABLA 2. INCIDENCIA DE ENFERMEDAD ÓSEA METASTÁSICA, PREVALENCIA Y SUPERVIVENCIA POR TIPO TUMORAL

Tipo Tumoral	Incidencia de metástasis óseas (%)*	Prevalencia en España a 5 años (miles de casos)*	Supervivencia del cáncer avanzado con metástasis óseas (meses)
Mieloma	70-95	6,8	6-54
Mama	65-75	91	20-24
Próstata	65-75	92,9	12-53
Melanoma	14-45	14,2	6-9
Vejiga	40	44,5	16
Pulmón	30-40	24,4	9-12
Renal	20-25	13	12

*Kinnane 2007. * Datos obtenidos de GLOBOCAN 2008.*

La enfermedad avanzada con extensión tumoral en el hueso ocasiona una elevada morbilidad. La localización más frecuente es el esqueleto axial, y sin tratamiento, un paciente tendrá al menos un evento relacionado con esa afectación ósea.

I.IV. COMPLICACIONES ÓSEAS DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA. EVENTOS RELACIONADOS CON EL ESQUELETO (ERE)

Estas complicaciones incluyen dolor óseo, hipercalcemia, fracturas patológicas y compresiones medulares, como consecuencia de las cuales pueden ser necesarias cirugías paliativas que tengan como objetivo estabilizar la columna u otra región ósea afectada por la invasión tumoral (Coleman 2001). El dolor óseo, en ocasiones muy intenso e incapacitante, precisará analgésicos, tratamientos locales especializados y/o irradiaciones paliativas (Rubens 1998); en otras ocasiones, la cirugía será necesaria no sólo para estabilizar una lesión patológica, sino para el control del dolor. Otra causa de impotencia funcional severa es la compresión medular; puede ocasionar trastornos de esfínteres e incluso déficits motores o sensitivos de diferente grado, a veces irreversibles si la descompresión quirúrgica o la radioterapia no llegan a tiempo de corregirlos. Estos daños funcionales afectan significativamente a la calidad de vida de los pacientes y aumentan su mortalidad (Yong 2009) (Nørgaard 2010).

Cuando sólo se consideran las fracturas patológicas, la compresión medular y aquellas complicaciones óseas de la enfermedad metastásica que obligan a un tratamiento quirúrgico y/o radioterápico se habla de “eventos relacionados con el esqueleto” (ERE) (FDA 2007). Esta definición de ERE es la misma que se utilizó en los estudios de registro de aquellas alternativas terapéuticas dirigidas a su prevención. La hipercalcemia, en ocasiones incluida por algunos autores en la definición de ERE (Coleman 2006) (Henk 2012) se consideró un evento potencialmente reversible y por lo tanto no es considerada como parte de esta variable compuesta de eficacia en los ensayos y en las guías de tratamiento de la enfermedad.

Aunque el riesgo difiere entre los distintos tipos de tumores, aproximadamente un 50-70% de los pacientes con metástasis óseas sufrirán ERE si no reciben tratamiento preventivo (Saad 2002) (Coleman 2004) (Rosen 2004) (Kohno 2005). El riesgo es elevado en pacientes con cáncer metastásico de vejiga (Zaghloul 2010), riñón (Yokomizo 2010), y mama (Lipton 2000).

En ausencia de tratamiento, el 64% de los pacientes con cáncer de mama metastásico en hueso experimentarán al menos un ERE durante el primer año, siendo 7 meses la mediana de tiempo para experimentar el primer evento (Lipton 2000). Para los pacientes con cáncer de próstata metastásico óseo el riesgo estimado de presentar un ERE sin tratamiento preventivo es de un 49% (Saad 2004) a los 24 meses; mientras que para los pacientes con cáncer de pulmón u otros tumores sólidos es del 49% al 69% en los 21 primeros meses (Rosen 2004) (Hirsh 2004). La mediana para presentar el primer evento en la rama de placebo de estos estudios es 321 días (Saad 2004), 155 días (Rosen 2004) y de 106 días (Hirsh 2004), respectivamente.

Con frecuencia los pacientes no experimentan un único ERE aislado. Los pacientes que experimentan un ERE presentan un mayor riesgo de sufrir otros eventos óseos (Major 2002) (Kaminski 2004) (Lipton 2007).

Los ERE pueden aumentar significativamente la carga de la enfermedad con consecuencias devastadoras para la calidad de vida de los pacientes (Weinfurt 2005) (Stopeck 2010) (Henry 2010) (Fizazi 2011) (Botteman 2011).

Las **fracturas patológicas** no sólo causan dolor sino que también provocan impotencia funcional afectando las actividades diarias de los pacientes. Según

la localización de la fractura, estos eventos pueden asociarse a alteraciones en la función respiratoria (Rubens 1998), inestabilidad espinal y/o una grave discapacidad y restricción de la movilidad y funcionalidad en estos pacientes (Coleman 2006).

La **compresión medular** se produce debido al colapso vertebral o a la presión que realiza la masa tumoral en crecimiento y se considera una emergencia médica (Rubens 1998) (Coleman 2006). El estrechamiento de los espacios donde se ubica la médula espinal o la distorsión de los tejidos nerviosos por la infiltración tumoral causan inicialmente, debilidad motora que puede conducir rápidamente a una parálisis irreversible. Otros efectos comunes incluyen déficits sensoriales como las parestesias, hipoestesias y anestesia. Muchos pacientes también experimentan retención urinaria e incontinencia (Rubens 1998) (Coleman 2006). El síntoma centinela es el dolor intenso y el objetivo del diagnóstico es adelantarse a la sintomatología neurológica. Una vez iniciada la clínica neurológica, el tratamiento debe iniciarse precozmente con esteroides, y un tratamiento descompresivo radioterápico y/o quirúrgico (Loblaw 1998).

- ◆ Los eventos relacionados con el hueso (ERE) considerados en ensayos como objetivos a prevenir o retrasar son: las fracturas patológicas, la compresión medular, el uso de cirugía ósea y el uso de radioterapia sobre el hueso (FDA 2007).
- ◆ El 50-70% de los pacientes con metástasis óseas presentarán un ERE en ausencia de tratamiento (Saad 2002) (Coleman 2004) (Rosen 2004) (Kohn 2005).
- ◆ Los ERE ocasionan un impacto muy negativo en la calidad de vida del paciente (Weinurt 2005) (Stopeck 2010) (Henry 2010) (Fizazi 2011) (Botteman 2011).
- ◆ Los ERE provocan un importante consumo de recursos sanitarios: principalmente hospitalarios (Pocket 2010).
- ◆ El coste medio de los ERE es variable, siendo en España la compresión medular (7.903 €) y las fracturas vertebrales (6.968 €) los más costosos por episodio, debido a mayores necesidades de hospitalización (Hechmati 2013).

La **radioterapia ósea** se utiliza para el tratamiento agresivo del dolor debilitante, para tratar o prevenir las fracturas patológicas y para tratar o prevenir la compresión de la médula espinal. Tiene efectos secundarios potenciales con impacto en la calidad de vida de los pacientes, como aquellos mediados por el aumento del edema ligado a la necrosis postradioterapia, que puede condicionar un aumento paradójico del dolor óseo inicial (Loblaw 2007) o la mielosupresión (Hellmann 1998). Dependiendo del fraccionamiento de dosis empleado pueden ser precisas un número variable de visitas para tratar la compresión de la medula espinal.

La **cirugía ósea** se utiliza para prevenir y tratar las fracturas patológicas, estabilizando y favoreciendo el restablecimiento de la función, además de buscar un mejor control del dolor. Pero la cirugía, en pacientes con enfermedad avanzada y una situación clínica deteriorada, tendrá más riesgos; estos se traduce en un aumento del riesgo de morbilidad peri-operatoria (Loblaw 2007) y de la mortalidad, la cual se ha estimado cercana al 7,9% (Katzner 2002).

Además del impacto negativo de los ERE en la calidad de vida de los pacientes, éstos llevan asociadas una serie de implicaciones económicas que agravan significativamente la carga económica de esta enfermedad sobre el sistema sanitario. Un estudio recientemente publicado sobre la carga hospitalaria en España asociada a las metástasis óseas y al manejo de ERE, observó que los pacientes con cáncer de mama, próstata y pulmón que desarrollaron metástasis óseas o ERE tenían estancias hospitalarias más largas (9-11 días y 12-18 días, respectivamente) que los pacientes con cáncer que no presentaban estas complicaciones (6-11 días) (Pocket 2010). Otro estudio observacional desarrollado por Hechmati *et al* (Hechmati 2013) evaluaron los costes asociados al manejo de los ERE en cuatro países europeos en los que se incluía España (Alemania, Italia, Reino Unido y España). Los resultados del estudio mostraron que para todos estos países los ERE suponían una elevada carga económica para los sistemas sanitarios. Los días de hospitalización fueron en todos los casos el principal inductor de costes, aunque también se identificaron otros recursos asociados como visitas ambulatorias, intervenciones quirúrgicas, estancias en instalaciones de cuidados prolongados y las visitas de sanitarios a domicilio. No se observaron diferencias en cuanto al consumo de recursos y costes asociados al manejo ERE entre los distintos tumores. En España el ERE con mayor coste asociado fue la compresión medular estimándose un coste medio por evento de 7.903€ (en euros del 2010) seguido de la fractura vertebral que supuso un coste medio de 6.968€ por evento (en euros 2010). En todos los ERE, los costes por hospitalización supusieron más del 60% de los costes asociados al manejo de ERE en España, superando el 90% en el caso de las fracturas vertebrales y no vertebrales (Hechmati 2013).

Por lo tanto, prevenir y retrasar los ERE en los pacientes con cáncer es importante ya que puede permitir reducir la carga de las hospitalizaciones y la utilización de recursos costosos para el sistema sanitario español.

II

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA

La diseminación a distancia de las células tumorales y el desarrollo de metástasis en otros órganos es un proceso que comienza con fenómenos ligados a la angiogénesis; esta formación de nuevos vasos no sólo facilita el soporte nutricional del tumor sino también la vía para la migración de las células tumorales. Las células tumorales deben ser capaces de sobrevivir en el torrente sanguíneo para llegar al hueso. Una vez allí, deben tener capacidad para comportarse como las células hematopoyéticas, pudiendo migrar hacia el interior del hueso gracias a propiedades de quimiotaxis, todo ello facilitado por moléculas de adhesión. Al llegar al órgano diana las metástasis crecerán si el microambiente del tejido diana es el adecuado.

El tejido óseo es un microambiente muy apropiado para el crecimiento de las metástasis. La gran cantidad de factores de crecimiento, moléculas de adhesión y citoquinas que están mediando en el proceso fisiológico de remodelación ósea, son el mejor sustrato para el crecimiento de las células tumorales (Theriault 2012).

Los distintos tipos de tumores metastatizan en el hueso produciendo intensas lesiones destructivas u osteolíticas, o lesiones con formación de hueso u osteoblásticas, o con más frecuencia, ambas. Las células tumorales secretan una amplia variedad de proteínas que interactuarán con las células presentes en la médula ósea induciendo diferenciación, reclutamiento y activación de osteoblastos y osteoclastos. A su vez, durante el proceso de destrucción ósea, factores de crecimiento y calcio ionizado de la matriz ósea son liberados actuando sobre las células tumorales para activarlas en la estimulación de osteoblastos y osteoclastos. De este modo se mantiene el círculo vicioso de resorción ósea y progresión tumoral en las metástasis óseas (Weillbaeher 2011).

La fisiopatología subyacente de las metástasis óseas, con independencia del tipo de tumor primario y de su imagen radiológica, corresponde a un aumento localizado de la tasa patológica de remodelado óseo, incluyendo un aumento de la actividad de los osteoclastos (Roodman 2004) (Yonou 2004). Esta actividad puede ser demostrada en la histología (Roudier 2008) y por los niveles elevados de los marcadores séricos de resorción ósea (Demers 2003). Estudios clínicos y experimentales han demostrado que la resorción ósea también está aumentada en las metástasis osteoblásticas. De hecho, niveles elevados de marcadores de resorción ósea, como el N-telopéptido (NTX), se encuentran en metástasis osteoblásticas de cáncer de próstata y se asocian a una mayor morbilidad y mortalidad (Coleman 2005).

Los osteoclastos, adheridos a la matriz ósea por integrina $\alpha_v\beta_3$, secretan ácido, collagenasas y proteasas que desmineralizan la matriz ósea y degradan las proteínas de la matriz extracelular. El factor estimulante de colonias de macrófagos (*M-CSF*) y el ligando del receptor del activador del factor nuclear kappa-B (*RANKL*), son importantes factores de crecimiento que mantienen la osteoclastogénesis y son producidos primariamente por los osteoblastos (Weilbaeher 2011).

FIGURA 5. CICLO DE DESTRUCCIÓN ÓSEA EN PACIENTES CON METÁSTASIS ÓSEAS
(MUNDY 2002; ROODMAN 2004)

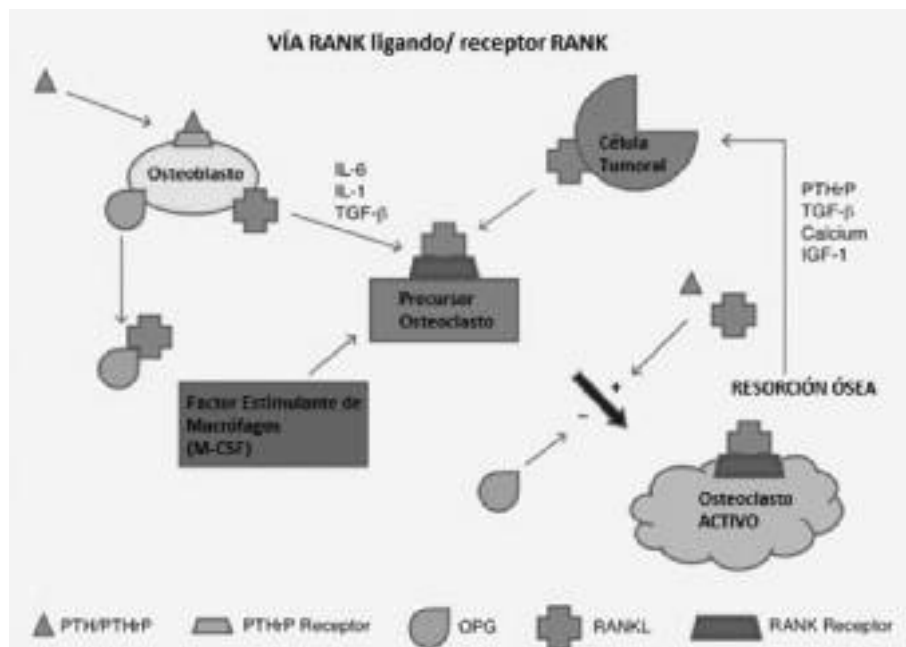


Diversos estudios han demostrado que las células tumorales interactúan dentro del hueso estimulando finalmente el sistema del receptor del activador del factor nuclear kappa-B (RANK) con el ligando del RANK (RANKL), lo que conduce a la destrucción ósea inducida por cáncer (figura 5). Los osteoblastos son una fuente de RANKL estimulada por factores liberados por las propias células tumorales (como el péptido relacionado con la paratohormona, *PTHrP*). El ligando del RANK (RANKL) se une al RANK sobre la superficie de los osteoclastos y sus precursores, y actúa como un factor esencial en la formación, activación y supervivencia de los osteoclastos, responsables de la resorción ósea (Lacey 1998) (Yasuda 1998) (Burgess 1999). El ligando del RANK es inhibido por la osteoprotegerina (OPG), una glucoproteína secretada por los osteoblastos que se une al ligando del RANK e impide su unión a RANK en los osteoclastos. La expresión coordinada de la osteoprotegerina y el ligando del RANK regula la resorción y la densidad ósea controlando la vía de señalización RANK en los osteoclastos (Lacey 1998). Como consecuencia de la resorción ósea mediada por osteoclastos nuevos factores de crecimiento (IGF1, TGF- β) liberados facilitarán el crecimiento y progresión de las células tumorales que a su vez facilitarán la producción de RANKL (figura 6).

- ◆ El tejido óseo es un microambiente muy apropiado para el crecimiento de las metástasis. La gran cantidad de factores de crecimiento, moléculas de adhesión y citoquinas que están mediando en el proceso fisiológico de remodelación ósea, son el mejor sustrato para el crecimiento de las células tumorales (Theriat 2012).
- ◆ Las células tumorales secretan una amplia variedad de proteínas que interactuarán con las células presentes en la médula ósea induciendo diferenciación, reclutamiento y activación de osteoblastos y osteoclastos (Weilbaecher 2011).
- ◆ A su vez, durante el proceso de destrucción ósea, factores de crecimiento y calcio ionizado de la matriz ósea son liberados actuando sobre las células tumorales para activarlas en la estimulación de osteoblastos y osteoclastos (Weilbaecher 2011).
- ◆ Los osteoblastos son una fuente de RANKL estimulada por factores liberados por las propias células tumorales (como *PTHrP*) (Lacey 1998) (Yasuda 1998) (Burgess 1999).
- ◆ El ligando del RANK (RANKL) se une al RANK sobre la superficie de los osteoclastos y sus precursores, y actúa como un factor esencial en la formación, activación y supervivencia de los osteoclastos (Lacey 1998) (Yasuda 1998) (Burgess 1999).

En diferentes modelos experimentales de metástasis óseas en los que se ha evaluado el uso de un antagonista del ligando del RANK sobre el remodelado óseo patológico, se han observado un control de los efectos ligados a la osteolisis asociada al tumor y una disminución significativa de la carga tumoral del

FIGURA 6. EL CÍRCULO VICIOSO MEDIADO POR RANKL Y RANK EN LAS METÁSTASIS ÓSEAS
(THIERIAULT 2012)



esqueleto (Zhang 2001) (Zhang 2003) (Rodman 2008) (Canon 2008). Por otra parte, estudios en células tumorales de cáncer de mama de ratón con expresión de receptores de progesterona han mostrado que expresan RANKL y que el tratamiento con inhibidores de RANKL inhiben su crecimiento, lo cual pone de manifiesto el potencial de estos inhibidores del RANKL (González-Suárez 2010). Debido al papel central que tiene el ligando del RANK en la destrucción ósea inducida por el cáncer, estudios sobre modelos experimentales muestran que la inhibición del ligando del RANK con osteoprotegerina, puede tener el potencial de producir una reducción mayor de la resorción ósea patológica que la llevada a cabo por los bifosfonatos inhibiendo la actividad osteoclastica (Morony 2005).

Las consecuencias clínicas de este aumento de la actividad de los osteoclastos asociada con la remodelación patológica ósea en las metástasis óseas son los eventos relacionados con el esqueleto (ERE), a los que previamente se ha hecho referencia y cuyo control es el objetivo del tratamiento farmacológico, quirúrgico y/o radioterápico en los pacientes con metástasis óseas.

III

MANEJO DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS Y SUS COMPLICACIONES

El tratamiento de las metástasis óseas tiene como objetivo disminuir la morbilidad asociada al daño esquelético producido por la infiltración tumoral, mediante la prevención o el retraso en la aparición de las complicaciones esqueléticas. Como hemos indicado previamente estos eventos relacionados con el esqueleto (ERE) son las fracturas patológicas, la compresión de la médula espinal, y todas aquellas complicaciones óseas que por la debilidad ósea provocada por la infiltración tumoral ósea o por el dolor hagan necesarios la cirugía ósea o los tratamientos con radioterapia (NICE 2012).

La afectación ósea metastásica ocasiona un importante deterioro de la calidad de vida del paciente asociado a un mayor o menor grado de dependencia, motivado por el dolor mal controlado y/o la impotencia funcional secundaria al propio dolor o a las complicaciones óseas ocasionadas por la progresión de la enfermedad oncológica.

El manejo del paciente con metástasis óseas debe atender el tratamiento de la enfermedad de base, y los tratamientos de soporte de la morbilidad asociada a la afectación ósea, que incluyen:

- Tratamiento sintomático del dolor óseo: principalmente el mejor tratamiento analgésico basado en los diferentes niveles de la OMS en función de la intensidad del mismo, los corticoesteroides, los agentes modificadores del hueso (bifosfonatos y denosumab también pueden contribuir a paliar el dolor) e incluso tratamientos con radiofármacos, radioterápicos o quirúrgicos paliativos (Cassinello 2012).
- Tratamiento preventivo de los eventos óseos: los agentes modificadores del hueso representados en estos momentos por los bifosfonatos y anticuerpos monoclonales como el denosumab son los principales fármacos

indicados en la prevención de estos eventos; incluso algunos tratamientos quirúrgicos ortopédicos pueden indicarse previniendo inestabilidades o fracturas patológicas (Cassinello 2012).

- Tratamiento de los eventos óseos: una vez producidos, además de prevenir segundos eventos con los agentes modificadores del hueso, la cirugía y la radioterapia ósea son las principales formas de tratamiento (Cassinello 2012).

III.I. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DISPONIBLES

Como anteriormente se ha indicado, el manejo de las metástasis óseas, además del tratamiento del dolor óseo con diferentes analgésicos, antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, incluye otras formas de tratamiento, tales como la cirugía, la radioterapia, los radiofármacos y los agentes modificadores del hueso o terapias antirresortivas entre las que se encuentran los bifosfonatos y el denosumab (Vicent 2006, Cassinello 2012).

Estos agentes modificadores del hueso son los responsables de la prevención de los eventos óseos relacionados con la infiltración tumoral del hueso. Los bifosfonatos son los agentes que se estudiaron primero, y junto con denosumab son los únicos agentes actualmente disponibles.

Los bifosfonatos pueden ser divididos en dos tipos: aquellos que contienen nitrógeno (por ejemplo el ibandronato, el pamidronato y el ácido zoledrónico) y los que no contienen nitrógenos (por ejemplo, el clodronato). Los bifosfonatos conteniendo nitrógeno tienen una mayor potencia anti-resortiva ósea. Todos los tipos de bifosfonatos inhiben la actividad de los osteoclastos a través de la inhibición de las enzimas dependientes de adenosín trifosfato (ATP). Además, aquellos que contienen nitrógeno, pueden actuar como quelantes extracelulares del calcio, estabilizando la matriz ósea y potencialmente evitando las fracturas patológicas (Bouganin 2011). El objetivo primario de los bifosfonatos es prevenir los ERE, aunque también pueden jugar un papel secundario en el manejo del dolor óseo (NICE 2012) y constituyen la terapia más utilizada en la práctica clínica (Coleman 2005) (Guenther 2011) (Loretta 2012), principalmente, aquellos administrados por vía intravenosa (Aapro 2008) (Horwich A 2009) (Carlson 2012). En la Tabla 3 se muestran los cuatro bifosfonatos aprobados en Europa para tratar las metástasis óseas (tabla 3).

TABLA 3. BIFOSFONATOS APROBADOS EN EUROPA PARA EL TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS EN PACIENTES CON CÁNCER AVANZADO

	Ácido zoledrónico	Pamidronato	Ibandronato	Clodronato
Nombre comercial:	Zometa®	Aredia®	Bondronat®	Bonefos®
Indicación: Cáncer de mama Cáncer de próstata Otros tumores sólidos Mieloma múltiple Neoplasias malignas osteolíticas	✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓	✓	✓
Vía de administración	IV*	V*	IV* y oral	Oral
Dosis:	4 mg (al menos en 15 minutos) cada 3-4 semanas	90 mg (al menos en 2 horas) cada 3-4 semanas	IV*: 6 mg (al menos en 15 minutos) cada 3-4 semanas. Oral: 50 mg diario	1.600 mg cada día, puede aumentar a 3.200 cada día
Ajuste de dosis por fallo renal:	✓	✓	✓	✓
No utilizar si ClCr es menor que:	30 ml/minuto	30 ml/minuto	---	Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave
*IV: intravenoso ClCr: aclaramiento de creatinina. Tabla elaborada a partir de la información extraída de las fichas técnicas de los siguientes productos Zometa (FT Zometa®); Aredia (FT Aredia®); Bondronat (FT Bondronat®); Bonefos (FT Bonefos®).				

El ácido zoledrónico es el bifosfonato que presenta la base de evidencia más completa en cuanto a su eficacia en el retraso de la aparición de los ERE y en la reducción del dolor (Rosen 2001) (Rosen 2003) (Saad 2002) (Rosen 2004) (Saad 2004) (Kohn 2005). En la actualidad es el único bifosfonato de administración intravenosa que está indicado en todos los tipos de tumores sólidos (FT. Zometa®). El efecto secundario más frecuente de Zometa® (observado en más de uno de cada diez pacientes) es la hipofosfatemia (bajos niveles de fosfato en la sangre). También se han descrito hipomagnesemias e hipocalcemias tras el tratamiento (FT. Zometa®). Debe monitorizarse y controlarse la función renal, habiéndose descrito daños renales asociados a su uso en situaciones de deshidratación, así como ajustar su dosis en caso de insuficiencia renal instaurada. Se han descrito casos de osteonecrosis mandibular, dolores osteoar-

- ◆ El tratamiento de la enfermedad metastásica ósea incluye el tratamiento del dolor, la prevención y el tratamiento de los ERE (Cassinello 2012).
- ◆ Estos agentes modificadores del hueso son los responsables de la prevención de los eventos óseos relacionados con la infiltración tumoral. Los bifosfonatos son los agentes que se estudiaron primero, y junto con denosumab son los únicos agentes actualmente disponibles (Cassinello 2012).
- ◆ El ácido zoledrónico es el bifosfonato que presenta la base de evidencia más completa en cuanto a su eficacia en el retraso de la aparición de los ERE y en la reducción del dolor. Es el único bifosfonato de administración intravenosa que está indicado en todos los tipos de tumores sólidos (F.T. Zometa®).
- ◆ La unión de denosumab con gran afinidad y especificidad al RANKL, impide que la interacción del RANKL/RANK se produzca y provoca la reducción del número y la función de los osteoclastos, lo que no sólo disminuye la resorción ósea y sino también la destrucción ósea inducida por el cáncer (Zhang 2001) (Zhang 2003) (Rodman 2008) (Canon 2008).

ticulares y fracturas atípicas de fémur asociados a la administración de ácido zoledrónico (F.T. Zometa®).

Denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido en una línea celular de mamíferos (CHO) mediante tecnología del ADN recombinante (F. T. Xgeva®). Se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, impidiendo la activación de su receptor, RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos. El RANKL se expresa como una proteína soluble o transmembrana. El RANKL es esencial para la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, el único tipo de célula responsable

de la resorción ósea. Al impedir la interacción del RANKL/RANK se inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical. El aumento de la actividad osteoclástica, estimulada por el RANKL, es un mediador clave de la destrucción ósea en la enfermedad ósea metastásica. La unión de denosumab con gran afinidad y especificidad al RANKL, impide que la interacción del RANKL/RANK se produzca y provoca la reducción del número y la función de los osteoclastos, lo que no sólo disminuye la resorción ósea y sino también la destrucción ósea inducida por el cáncer (Zhang 2001) (Zhang 2003) (Rodman 2008) (Canon 2008).

En 2010, denosumab (F.T. Prolia®, solución inyectable en jeringa 60 mg) fue autorizado para su uso en dos indicaciones: el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas, tras demostrar que reducía significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera; y en el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión

hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas. En hombres con cáncer de próstata sometidos a supresión hormonal, Prolia® reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales. La dosis recomendada es de 60 mg subcutáneo cada 6 meses (FT. Prolia®).

En Agosto de 2011, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios autoriza el uso de denosumab como medicamento de diagnóstico hospitalario para la indicación de prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos. La dosis recomendada es de 120 mg subcutáneos administrados una vez cada 4 semanas (FT. Xgeva®).

Las reacciones adversas observadas durante el desarrollo clínico de denosumab (tres estudios fase III y uno fase II) fueron consideradas como muy frecuentes ($> 1/10$): la disnea y la diarrea; como frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$): hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperhidrosis, extracción dental y la osteonecrosis mandibular; como poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$): hipersensibilidad al fármaco y la celulitis; y finalmente como raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$), la fractura atípica de fémur y la reacción anafiláctica (FT. Xgeva®).

III.II. RECOMENDACIONES NACIONALES E INTERNACIONALES

Actualmente existen varias guías de ámbito internacional sobre el uso de agentes modificadores del hueso para prevenir o retrasar los ERE: Guía de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) en cáncer de mama (Kyle 2007) (Basch 2007) (Van Poznak 2011), guías de práctica clínica de la red de *National Comprehensive Cancer Centers* en Estados Unidos (*National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) en las principales patologías (cáncer de mama, próstata y de pulmón no microcítico) (Mohler 2012) (Carlson 2012) (Ettinger 2012), guías de la *European Association of Urology* (EAU) en cáncer de próstata (Heidenreich 2012), guía de la Asociación Americana de Urología (AUA) en cáncer de próstata (Cookson 2013), guías de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) en cáncer de mama, próstata y manejo del dolor onco-génico (Horwich 2009) (Cardoso 2011) (Ripamonti 2011) y la guía de la *International Society of Geriatric Oncology* (SIOG) para el manejo de pacientes con cáncer de mama (Biganzoli 2012).

- Guías de ASCO: recomiendan el tratamiento con agentes modificadores del hueso (denosumab, pamidronato o ácido zoledrónico) en pacientes con cáncer de mama y evidencia de metástasis óseas (Kyle 2007) (Basch 2007) (Van Poznak 2011).
- Guías de la NCCN: recomiendan denosumab, ácido zoledrónico o pamidronato en cáncer de mama (recomendación categoría 1); denosumab o ácido zoledrónico en cáncer de próstata resistente a castración (recomendación categoría 1) y denosumab o bifosfonatos en el caso de cáncer de pulmón no microcítico (Mohler 2012) (Carlson 2012) (Ettinger 2012).
- Guías de la EAU recomiendan en el tratamiento paliativo del cáncer de próstata resistente a castración con metástasis óseas el uso de bifosfonatos (ácido zoledrónico) o denosumab para prevenir complicaciones óseas o retrasar/prevenir los ERE (recomendación categoría A) (Heidenreich 2012).
- Guía de la AUA: indica que los clínicos deberían ofrecer un tratamiento preventivo (suplementos de calcio, vitamina D, etc.) de los ERE para aquellos pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) (Recomendación; nivel de evidencia C). Los clínicos pueden elegir entre denosumab o ácido zoledrónico cuando seleccionen un tratamiento preventivo de los ERE en pacientes con CPRC con metástasis ósea (Opción; nivel de evidencia C) (Cookson 2013).
- Guías de la ESMO recomiendan el uso de bifosfonatos en pacientes con metástasis de cáncer de mama y de próstata resistente a castración (Cardoso 2011) (Ripamonti 2011).

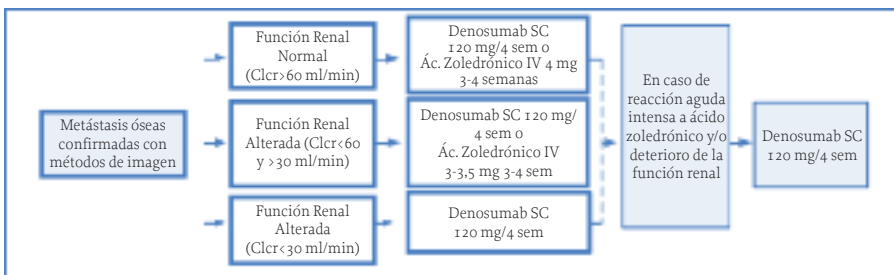
Debido a la reciente aparición de denosumab, no todas las guías incluyen recomendaciones sobre el uso de este fármaco, sin embargo las guías clínicas para cáncer de mama, cáncer de próstata y cáncer de pulmón de la NCCN (Mohler 2012) (Carlson 2012) (Ettinger 2012), las guías de ASCO para el tratamiento del cáncer de mama (Van Poznak 2011), la actualización de las recomendaciones para el tratamiento de pacientes de edad avanzada con cáncer de mama de la SIOG (Biganzoli 2012), así como la guía de la EAU y AUA para pacientes con CPRC (Heidenreich 2012, Cookson 2013), incluyen y recomiendan el uso de denosumab en pacientes con metástasis óseas. Las guías clínicas

no posicionan de forma explícita a denosumab como alternativa preferente a los bifosfonatos, sin embargo, algunas ponen de manifiesto que aspectos como la vía de administración y la ausencia de efectos tóxicos sobre la función renal, pueden suponer una ventaja frente a los bisfosfonatos (Biganzoli 2012), y otras sugieren una posible mayor eficacia de denosumab (Cardoso 2011) (Heidenreich 2012) (Mohler 2012). En España en estos momentos, podemos destacar dos guías que contemplan el manejo de la afectación metastásica ósea:

- La Guía de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) publicada en el mes de julio de 2012 y que revisa el manejo de la afectación ósea por tumores sólidos (Cassinello 2012).
- La Guía del Grupo Español de Oncología Genitourinaria (SOGUG) en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración publicada en septiembre de 2012 (Climent 2012).

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) revisa el tratamiento de las metástasis óseas en tumores sólidos. En la figura 7 se muestra el algoritmo de recomendaciones para el uso de agentes moduladores óseos según la función renal y las reacciones adversas que se produzcan.

FIGURA 7. ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA
(Guía SEOM, Cassinello 2012)



En dicha guía, denosumab se establece claramente como la alternativa terapéutica de mayor eficacia a la hora de prevenir el número total de ERE y de retrasar o prevenir la aparición del primer ERE (Cassinello 2012). Esta guía también hace recomendaciones acerca del manejo de pacientes con una fun-

ción renal comprometida. Los autores recomiendan en los pacientes que estén siendo tratados con bifosfonatos intravenosos y con función renal deteriorada, la monitorización sistemática de los niveles de creatinina, ajustes de la dosis según la función renal del paciente, aumento del tiempo de infusión del bifosfonato e incluso el cambio de opción terapéutica para sustituirla por un agente modificador de hueso sin efectos sobre la función renal como denosumab (Cassinello 2012).

La Guía del Grupo Español de Oncología Genitourinaria (SOGUG) en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración indica en sus recomendaciones que denosumab ha mostrado ser mejor que ácido zoledrónico en la prevención de ERE y representa una opción de tratamiento potencial sin efecto sobre la función renal, ni necesidad de monitorización (Climent 2012).

III.III. USO DE BIFOSFONATOS EN ESPAÑA: PRÁCTICA CLÍNICA

USO DE BIFOSFONATOS EN ESPAÑA PARA EL TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS ÓSEAS

En España los bifosfonatos constituyen el tratamiento de elección en los pacientes con tumores sólidos y metástasis óseas (Durán 2012). Aproximadamente un 68%, un 52% y un 39% de los pacientes con metástasis óseas de cáncer de mama, próstata y otros tumores sólidos respectivamente reciben tratamiento preventivo con bifosfonatos (Durán 2012).

Entre los bifosfonatos, el ácido zoledrónico es con diferencia el más utilizado; ejemplo de esto son algunas series en las que más del 90% de los pacientes con metástasis óseas en tratamiento con bifosfonatos están recibiendo ácido zoledrónico (Rodríguez-Penín 2010).

FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN

El ácido zoledrónico se puede administrar según ficha técnica cada 3 o 4 semanas (FT Zometa®). El número de administraciones anuales de este fármaco está por lo tanto en función del uso de cada pauta en práctica clínica. Según un estudio observacional realizado sobre la población de 10 hospitales del

norte de España: un 60,2% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico recibían el tratamiento cada 4 semanas, un 36,4% cada 3 semanas y un 3,4% cada 6 semanas (figura 8). El promedio de administraciones anuales de ácido zoledrónico resultante fue de 14,47 por paciente (Rodríguez-Penín 2010).

FIGURA 8. FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN DEL ÁCIDO ZOLEDRÓNICO SEGÚN PRÁCTICA CLÍNICA EN ESPAÑA

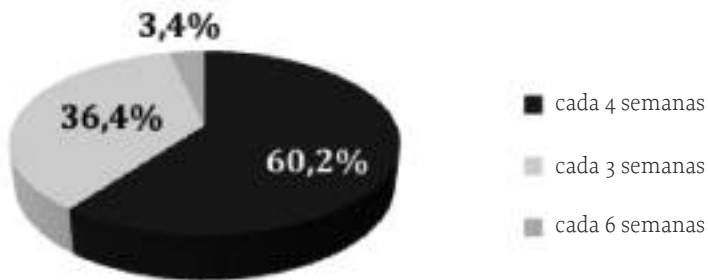


Gráfico elaborado a partir de los datos del estudio Rodríguez-Penín et al 2010.

Este uso de ácido zoledrónico en práctica clínica coincide con el descrito por otros investigadores. Durán et al observaron que la pauta más utilizada era cada 4 semanas en el 66,2% de los pacientes con cáncer de mama, el 56,4% en los pacientes con cáncer de próstata y el 54,2% en pacientes con otros tumores sólidos. Un 31,0%, un 43,1% y un 43,2% respectivamente recibían tratamiento cada 3 semanas y el porcentaje restante recibía otras pautas (Durán 2012).

BIFOSFONATO COINCIDENTE CON QUIMIOTERAPIA

Con frecuencia, los bifosfonatos se administran junto con otra medicación intravenosa para la enfermedad de base de estos pacientes. Un estudio observacional realizado con población española evaluó la frecuencia con la que se producía esta sincronización del ácido zoledrónico con otra quimioterapia. El porcentaje de administraciones que coincidía fue de 35,80% para pacientes con cáncer de mama metastásico, del 31,60% de los pacientes con cáncer de próstata, del 47,4% para los pacientes con otros tumores sólidos y el 44,9% para aquellos con mieloma múltiple (Anglada 2012) (figura 9).

FIGURA 9. SINCRONIZACIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DE ÁCIDO ZOLEDRÓNICO CON QUIMIOTERAPIA EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TUMOR



Gráfica realizada a partir de datos de Anglada et al 2012.

DURACIÓN DE TRATAMIENTO

La SEOM en su guía clínica para el manejo de los pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos recomienda un tratamiento mínimo de 2 años completos pudiendo prolongarse según criterio del clínico (Cassinello 2012). En estudios retrospectivos observacionales se muestra como la principal causa de cese del tratamiento es la muerte o un deterioro clínico severo por progresión de la enfermedad, menos frecuente por toxicidad y no aparecían nuevos ERE como causa de salida del tratamiento (14,6% de los pacientes no seguían en tratamiento, 15 pacientes fueron por muerte o deterioro clínico severo, 1 por toxicidad y ninguno por nuevo ERE) (Rodríguez-Penín 2010).

III.IV. LIMITACIONES DE LOS TRATAMIENTOS ACTUALES

EFICACIA

A pesar de que el tratamiento con bifosfonatos ha sido capaz de reducir significativamente el número y el tiempo hasta el primer ERE, entre un 30% y 39% de los pacientes con tumores sólidos y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico sufrieron un ERE entre los 12 y 24 meses de seguimiento según estudios clínicos de ácido zoledrónico frente a placebo (Saad 2002) (Saad 2004) (Rosen 2004) (Kohn 2005).

TOXICIDAD

Los bifosfonatos están asociados a reacciones adversas que pueden ser graves y alterar las pautas de tratamiento. Las principales son:

- D Toxicidad renal:** Los bifosfonatos intravenosos se eliminan por vía renal y se asocian con toxicidad renal (FT Zometa®) (FT Aredia®) (FT Bonefos®) (FT Bondronat®). Según ficha técnica un 2,3% de los pacientes que reciben ácido zoledrónico presentan disfunción renal. Sin embargo, la información procedente de estudios clínicos y observacionales sugiere que el deterioro de la función puede ser más frecuente, presentándose en un 11%-17% de los pacientes en los ensayos clínicos (Novartis, Zometa® 2009) y en al menos un 24% de los pacientes con cáncer de próstata incluidos en una revisión retrospectiva realizada en los Estados Unidos (Oh 2007).

Por tanto, la función renal debe ser monitorizada antes de cada dosis en los pacientes que reciben ácido zoledrónico (FT Zometa®).

Esta característica de los bifosfonatos es particularmente limitante si tenemos en cuenta que el uso de fármacos con toxicidad renal potencial es relativamente común en pacientes con cáncer metastásico (por ejemplo, cisplatino, AINEs, etc.); datos retrospectivos de una cohorte con cáncer de mama avanzado del Reino Unido (n=98) que recibían ácido zoledrónico mostró que un 33% tenían insuficiencia renal cuando se inició el tratamiento (Houston 2010). Por tanto, el ácido zoledrónico se debe utilizar con precaución cuando se combina con otros fármacos nefrotóxicos (FT Zometa®).

- D Reacciones de fase aguda:** Entre el 10% y el 30% de los pacientes que reciben bifosfonatos intravenosos pueden experimentar reacciones a la infusión tras la primera administración de su tratamiento. Estas reacciones se manifiestan con síntomas similares a la gripe y que incluyen fiebre, escalofríos, enrojecimiento, dolor de huesos y/o artralgias y mialgias (Drake 2008). Las reacciones de fase aguda pueden ser graves y limitar el tratamiento (Tanvetyanon 2006).

LIMITACIÓN DEL USO

El ácido zoledrónico, el pamidronato y el clodronato no están recomendados para su uso en pacientes con insuficiencia renal grave (FT Zometa®) (FT Aredia®) (FT Bonefos®). El único bifosfonato que podría usarse en este colectivo es el ibandronato, aunque éste sólo está indicado en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas (FT Bondronat®).

Por otro lado, en el caso de pacientes en los cuales la función renal se ve dañada durante el tratamiento, el tratamiento con ácido zoledrónico podría interrumpirse de forma temporal o definitiva, dependiendo de la recuperación final de la función renal (Tanvetyanon 2006), pudiendo quedar estos pacientes sin alternativa terapéutica para prevenir las complicaciones de las metástasis óseas.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Los bifosfonatos intravenosos habitualmente se administran en ámbito hospitalario.

Para los pacientes con cáncer y metástasis óseas que reciben tratamiento con quimioterapia in-

- ♦ Aproximadamente un 68%, un 52% y un 39% de los pacientes con metástasis óseas de cáncer de mama, próstata y otros tumores sólidos respectivamente reciben tratamiento preventivo con bifosfonatos (Durán 2012).
- ♦ Entre los bifosfonatos, el ácido zoledrónico es con diferencia el más utilizado; en algunas series llega a más del 90% de los pacientes con metástasis óseas que reciben bifosfonatos (Rodríguez-Penín 2010).
- ♦ La SEOM en su guía clínica para el manejo de los pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos recomienda un tratamiento mínimo de 2 años completos pudiendo prolongarse según criterio clínico (Cassinello 2012).
- ♦ A pesar de que el tratamiento con bifosfonatos ha sido capaz de reducir significativamente el número y el tiempo hasta el primer ERE, entre un 30% y 39% de los pacientes con tumores sólidos y metástasis óseas tratados con ácido zoledrónico sufrieron un ERE entre los 12 y 24 meses de seguimiento clínico (Saad 2002, Saad 2004, Rosen 2004, Kohne 2005).
- ♦ La toxicidad renal y las reacciones agudas son las toxicidades más frecuentes (FT. Zometa®).
- ♦ Está restringido el uso de bifosfonatos en pacientes con insuficiencia renal (FT. Zometa®, Aredia®, Bonefos®).
- ♦ Además de costes económicos, la administración de estos fármacos se asocia a un considerable consumo de tiempo por parte de personal sanitario, pacientes y cuidadores (Barret-Lee 2007, Oglesby 2009).
- ♦ Para muchos de estos medicamentos se recomienda una monitorización de la función renal y vigilar los parámetros metabólicos como las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio (FT. Zometa®, Aredia®, Bondronat®, Bonefos®).
- ♦ La adherencia al tratamiento con ácido zoledrónico en mujeres españolas con cáncer de mama metastásico es de tan sólo un 32,5% de las pacientes analizadas, las cuales mantuvieron una frecuencia de administración óptima del tratamiento cada 3-4 semanas en un periodo de 2 años (De la Haba 2011).

travenosa la administración de un bifosfonato intravenoso supone incrementar el tiempo en el hospital de día entre 15 minutos y más de 2 horas (FT Zometa®) (FT Aredia®) (FT Bondronat®).

Para los pacientes con cáncer y metástasis óseas en los que la administración de ácido zoledrónico no está sincronizada con la quimioterapia (el paciente no recibe quimioterapia o la recibe por vía oral), la administración de ácido zoledrónico supone que el paciente tenga que acudir al hospital de día exclusivamente a recibir este tratamiento (Barrett-Lee 2007), lo cual puede suponer unos costes indirectos (pérdidas de productividad) e intangibles (en términos de sufrimiento emocional) muy importantes para los pacientes con cáncer avanzado (Barrett-Lee 2007).

En cualquier caso, la administración intravenosa de los bifosfonatos supone un coste importante para el Sistema Nacional de Salud (Informe Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía 2011).

Además de costes económicos, la administración de estos fármacos se asocia a un considerable consumo de tiempo por parte de personal sanitario, pacientes y cuidadores (Barrett-Lee 2007) (Oglesby 2009).

En un estudio llevado a cabo en pacientes con metástasis óseas de cáncer de mama en el Reino Unido, la duración media de la visita para la administración de ácido zoledrónico fue de 1 hora y 38 minutos (Barrett-Lee 2007). El 77% de los pacientes visitaron el hospital solamente para recibir tratamiento con bifosfonatos. En un estudio prospectivo del tipo *time-and-motion* realizado en Estados Unidos, se observó que el tiempo medio dedicado a la administración de ácido zoledrónico en pacientes con metástasis óseas de cáncer de mama y próstata metastásico alcanzaba los 60,0 minutos en aquellos pacientes que no recibían quimioterapia simultáneamente y 139,9 minutos en aquellos pacientes que recibían quimioterapia intravenosa de forma concomitante al ácido zoledrónico (Oglesby 2009).

De manera adicional al tiempo empleado en la administración intravenosa, hay que considerar el tiempo dedicado a la monitorización de estos pacientes. Para muchos de estos medicamentos se recomienda una monitorización de la función renal y vigilar los parámetros metabólicos habituales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio, fosfato y magnesio. (FT Zometa®, FT Aredia®, FT Bonefos®, FT Bondronat®).

ADHERENCIA

Datos retrospectivos de práctica clínica en los Estados Unidos sugieren que sólo un 44% de los pacientes con metástasis óseas secundaria a cáncer de mama persisten con el tratamiento con ácido zoledrónico en un curso de más de 180 días (6-8 dosis) (Hatoum 2009).

Un reciente estudio observacional retrospectivo llevado a cabo en España examinó la adherencia al tratamiento con ácido zoledrónico en mujeres españolas con cáncer de mama metastásico. Tan sólo un 32,5% de las pacientes analizadas mantuvieron una frecuencia de administración óptima del tratamiento cada 3-4 semanas durante el segundo año, y un 50% el primer año (dosis óptima: > 12 dosis durante el año) (De la Haba 2011).

De todo ello se desprende que son necesarios tratamientos más eficaces, menos tóxicos y más eficientes, que puedan ser fácilmente administrados a un amplio rango de pacientes en los que hayan demostrado estar indicados.

IV

IMPACTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA SOBRE EL CONSUMO DE RECURSOS SANITARIOS: REVISIÓN DE LA LITERATURA

Hasta este momento se ha mostrado cuál es la importancia de la enfermedad metastásica ósea, en términos de incidencia y prevalencia, en función de los principales tumores responsables, y en términos de morbilidad en los pacientes con diagnóstico de cáncer, expresada como frecuencia de eventos esqueléticos relacionados (ERE) o complicaciones de la enfermedad ósea. También se han mostrado cuáles son los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la extensión a distancia, infiltración, mantenimiento y progresión de la enfermedad ósea metastásica, como método para identificar potenciales dianas terapéuticas. Así también se ha mostrado cuál es el manejo terapéutico actual, considerando los fármacos disponibles, las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas internacionales y nacionales, y las limitaciones que el tratamiento plantea en relación con las características funcionales de los pacientes (por ejemplo, en situaciones de fallo renal, etc.), en relación con su adherencia a los mismos, con las formas de administración de los fármacos empleados, con su toxicidad, limitaciones de uso descritas en ficha técnica y por supuesto, con su eficacia.

Pero la enfermedad metastásica ósea supone un gran impacto sobre los pacientes que se traduce en un importante consumo de recursos sanitarios para la sociedad. La situación económica actual, con un escenario de reducción en los recursos sanitarios disponibles, obliga a una valoración exhaustiva del impacto económico que tiene esta afectación ósea y a identificar como objetivo adicional, cuáles pueden ser las alternativas terapéuticas más eficaces y coste-efectivas para reducir la morbilidad asociada, basándonos para ello en la revisión crítica de las mejores pruebas científicas disponibles en la literatura.

IV.1. MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizan aquellos estudios publicados cuya población se compone de adultos con tumores sólidos y enfermedad metastásica ósea con el objetivo de conocer el impacto que sobre los recursos sanitarios tienen las metástasis óseas (MO) y los posibles eventos relacionados con el esqueleto (ERE). Se localizan además, aquellos trabajos con la mejor evidencia científica que comparen las diversas terapias farmacológicas con denosumab y que evalúen en sus resultados aspectos de eficacia y seguridad y costes relacionados o no con la calidad de vida.

Se utilizan las bases de datos Medline (OVID), Embase, NHSeed, Cochrane Central y DARE, para aquellos estudios de mayor calidad, revisiones sistemáticas de la literatura y ensayos clínicos aleatorizados y controlados, para evaluar eficacia, y estudios observacionales, evaluación económica o descriptivos de costes publicados entre los años 2005 y el 2012. La estructura de la estrategia de búsqueda incluyen los siguientes descriptores tanto en texto libre como controlado, incluyendo los filtros metodológicos para la localización específica de los tipos de estudios mencionados. Los descriptores expuestos se adaptaron para su utilización en el resto de bases de datos seleccionadas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyen todos aquellos estudios que describen el impacto global o la carga financiera sobre los recursos sanitarios de un país de la enfermedad metastásica ósea en cualquiera de los diferentes tumores sólidos, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón y mieloma múltiple. Se analizan además aquellos estudios, ensayos clínicos aleatorizados y controlados que evalúan la eficacia y seguridad del denosumab frente a bifosfonatos, así como los trabajos comparativos sobre coste efectividad y utilidad entre ambos.

Estrategia de búsqueda Ovid Medline

1. metastatic bone disease.mp. or metastas\$ bone.m_titl. or metastases bone.m_titl. or skeletal-related events.m_titl. or *Bone Neoplasms/ or bone lesion.mp. or \$lytic lesion.mp. or "\$lytic lesion*".m_titl. or skeletal-related events.mp. /

2. "zoledron*".m_titl. or pamidron*.mp. or *Diphosphonates/ or RANK Ligand/ or denosumab.mp.
3. 1 and 2
4. *"Costs and Cost Analysis"/ or *Economics, Pharmaceutical/ or Cost-Benefit Analysis/ or cost-utility.mp. or cost-effectiveness.mp. or *Economics, Medical/ or *"Cost of Illness"/ Burden disease.mp./financial burdem.mp. /health utilisation resources: (83
5. *"Quality of Life"/ or Quality-Adjusted Life Years/ or qaly\$.m_titl. or SF-36.m_titl. or eq-5d.m_titl.
6. Health Resources/ or health utilisation resources.mp./ burden disease.mp./Health Care Costs/ or Health Expenditures/ or economic burden.mp. /medical care cost.mp./ hospital burden.mp. or Hospitalization/
7. limit 3 to (clinical trial, all or controlled clinical trial or meta analysis or randomized controlled trial)
8. 1 and 6
9. 1 and 2 and (4 or 5)
10. limit 8 /9to yr="2005 - 2013"

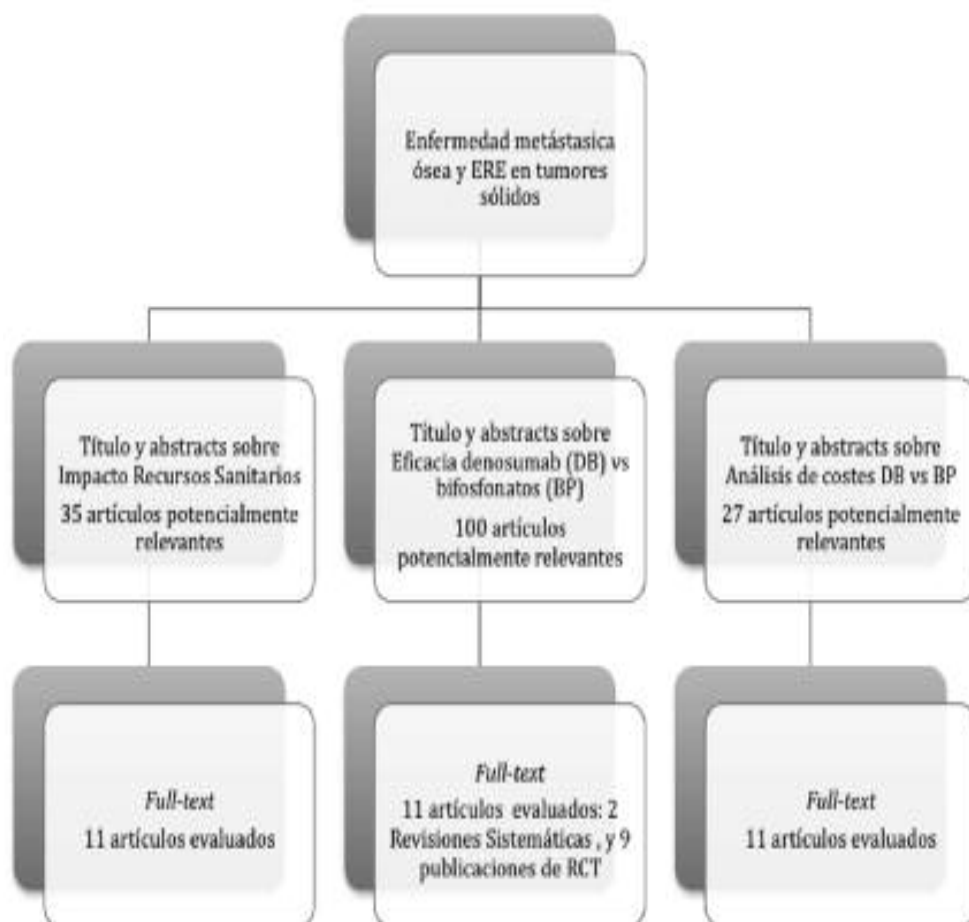
IV.II. RESULTADOS

Para establecer la pertinencia o no de los estudios, se analizan mediante una lectura rápida de título y abstract 160 artículos, los cuales se adscribieron, según el área de interés, a uno de los tres grupos siguientes:

1. Artículos sobre el impacto económico o carga de enfermedad sobre los recursos sanitarios.
2. Estudios sobre la eficacia de las diferentes alternativas farmacológicas frente al denosumab (DB).
3. Trabajos de evaluación económica, coste efectividad y utilidad del denosumab frente a otros bifosfonatos (BP).

En la figura 10 se recoge el diagrama de flujo de los estudios seleccionados; los estudios rechazados lo fueron en su mayoría por no cumplir los criterios de inclusión, duplicidad de muestra y/o estudio o no recoger medidas en unidades monetarias, o resultados no pertinentes.

FIGURA 10. DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS



En los tres anexos adjuntos se muestran las tablas resumen de los 33 artículos seleccionados.

ANEXO I. EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE EL IMPACTO EN LOS RECURSOS SANITARIOS DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA OSEA (EMO)

Autor	Tipo estudio, participantes	Tipo tumor	Intervención
Delea TE 2006 (A)	Estudio observacional retrospectivo revisando la base de datos de un aseguramiento privado en Estados Unidos (US) (Constella Health Strategies Private Benefit Plan Database). 534 pacientes identificados, 55% con uno o más eventos relacionados con el esqueleto (ERE).	Cáncer de pulmón (CPL) con metástasis óseas (EMO).	-Comparación de costes acumulados entre pacientes que presentan ERE y aquellos que no lo presentan.
Delea TE 2006 (B)	Estudio observacional retrospectivo procedente de bases de datos de aseguradoras de U.S. 617 pacientes identificados, 52% con uno o más ERE.	Cáncer de mama (CM) con metástasis óseas (EMO).	-Comparación de costes acumulados entre pacientes que presentan ERE y aquellos que no lo presentan.
Schulman KL 2007	Estudio descriptivo de costes y prevalencia de enfermedad metastásica ósea (EMO) en Estados Unidos (US) sobre base de datos de la base Thomson Medstat Market Scan Research. Total 396.200 pacientes.	Pacientes con diagnóstico de cáncer entre 2000 y 2004.	-Comparación de costes médicos directos de la enfermedad metastásica ósea en los pacientes con cáncer frente a aquellos sin EMO. -Prevalencia de enfermedad metastásica ósea.
Chung K 2008	Estudio observacional descriptivo de carga de enfermedad metastásica ósea (EMO) y ERE sobre registro CHKS de hospitalizaciones en Inglaterra, Gales, Escocia e Irlanda del Norte entre 1999-2006.	Cáncer de mama (CM) y cáncer de próstata (CP).	-Caracterizar la carga de la EMO: Comparación de costes medios de hospitalización, incidencia de admisiones, y estancias medias de pacientes con EMO con pacientes con EMO+ERE.

Resultados	Otros resultados	Conclusión
-Gastos acumulados en 24 meses en función de supervivencia por Kaplan-Meier: \$27,982 (IC95%, \$15,921- \$40,625) mayor en ERE (\$59,391, IC95%, \$48,642- \$70,314) que en pacientes no-ERE (\$31,409, IC95%, \$25,745- \$37,884) ($p<0,001$). -Coste estimado de ERE: \$9,840 (IC95%, \$7,625- \$11,374).	Costes ajustados por la supervivencia entre los grupos: diferencia 22,162\$ (ERE 55,655\$ versus no ERE 33,493\$).	-Los costes de los ERE en pacientes con cáncer de pulmón y metástasis óseas son superiores claramente a aquellos pacientes sin ERE.
-Gastos acumulados en 60 meses en función de supervivencia por Kaplan-Meier: \$48,173 (IC95%, \$19,068- \$77,684) mayor en ERE (\$115,542, IC95%, \$94,899- \$135,919) que en pacientes no-ERE. -Coste estimado de ERE \$13,940 (IC95%, \$11,240- \$16,856).	Desglose de los costes con ERE: 50% coste por radioterapia, 22% por fracturas, 20% cirugía ósea, y el resto 8% a otros ERE. Costes de hospitalización constituye el 59%, las consultas 22%, cuidados ambulatorios 12% y otros 8%. Al utilizar bifosfonatos (BP) la diferencia entre los dos grupo es similar: \$49,674 vs \$48,113.	-Los costes de los ERE en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas son superiores claramente a aquellos pacientes sin ERE.
-Costes medios: EMO 75.329\$ No EMO 31.382\$. -Costes incrementales (mediante modelo de regresión de costes de pacientes con EMO vs control, para todos los cánceres): 44.442\$ ($p<0,001$).	Prevalencia de cáncer en US: 4.861.987 casos/año, y 5.3% con EMO (256.137 pacientes).	-El coste nacional está estimado en 12,6 billones de \$, que es el 17% del coste directo médico total (74 billones \$) del Instituto Nacional de la Salud en US; lo que sugiere que la enfermedad metastásica ósea es un importante determinante del gasto global en oncología.
-Costes medios: CM con EMO £2215 CM con EMO+ERE £4158 CP con EMO £1871 CP con EMO+ERE £3618 -Estancias Medias: CM con EMO 24 días CM con EMO+ERE 40 días CP con EMO 28 días CP con EMO+ERE 43 días	-Incidencia admisiones en 3 años por EMO vs EMO+ERE (CIE9, 174 y 185)/1000 admisiones: CM con EMO 71.7/1000 CM con EMO+ERE 9.2/1000 CP con EMO 163.5/1000 CP con EMO+ERE 18.6/1000.	-En Reino Unido, en general, los pacientes con cáncer de mama o cáncer de próstata y EMO y ERE consumen más recursos hospitalarios que los pacientes con EMO.

ANEXO I (CONT.). EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE EL IMPACTO EN LOS RECURSOS SANITARIOS DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA OSEA (EMO)

Autor	Tipo estudio, participantes	Tipo tumor	Intervención
Lage MJ 2008	Estudio observacional descriptivo sobre datos de pacientes de una base de datos de un plan de aseguramiento en US desde 2000-2005.	Cáncer de próstata (CP) con EMO.	-Costes medios anuales asociados a ERE.
Pockett RD 2010	Estudio observacional descriptivo sobre la base de datos de hospitalización de IASIST: Conjunto Mínimo Básico de Datos en España entre 2000-2006. 28162 pacientes.	Cáncer de mama (CM), pulmón (CPL) y próstata (CP).	-Caracterizar la carga de la EMO: Comparación de costes medios de hospitalización, incidencia de admisiones, y estancias medias de pacientes con EMO con pacientes con EMO+ERE.
Günter O 2011	Estudio observacional descriptivo de utilización de recursos asociados a la aparición de ERE en pacientes con metástasis óseas, en 5 países europeos: Austria, República Checa, Polonia, Suecia y Suiza. 658 pacientes incluidos con al menos un ERE.	Cáncer de mama , pulmón, próstata y mieloma, con EMO y con ERE. De los 658 pacientes: 36% mama, 13% pulmón, 27% próstata y 25% mieloma.	-Evaluación retrospectiva en historias clínicas del uso de recursos de pacientes 3,5 meses antes y 3 meses después del ERE: ingresos, visitas ambulatorias y procedimientos.
Durán I 2011	Estudio observacional, prospectivo, sobre uso de recursos sanitarios en España en pacientes con distintos tipos de tumores que desarrollan ERE. 93 pacientes incluidos.	Cáncer de mama (31), próstata (21) y pulmón (41), con ERE (se excluyen mielomas).	-Evaluación prospectiva del consumo de recursos tras un ERE (hasta 90 días antes): hospitalización, visitas externas, a urgencias y procedimientos. -Seguimiento medio: C. mama 6,9 meses, C. pulmón 2,6 meses, 4,6 meses en c. próstata.

Resultados	Otros resultados	Conclusión
-Coste medio anual de los ERE por paciente: 12.469\$ (10007\$-14871\$) Contribución de tipos de ERE en este coste medio: 47% a radioterapia (5.930\$).	-Coste medios por paciente con más de un ERE (26.384\$) es superior a aquellos con un único ERE (8.484\$).	-En pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas en US el coste medio anual por paciente de los ERE es de 12.469\$.
-Costes medios ingreso por diagnóstico: CM 2374€ CM con EMO 3515€ CM con EMO+ERE 3757€ CPL 4994€ CPL con EMO 4227€ CPL con EMO+ERE 4298€ CP 3194€ CP con EMO 3180€ CP con EMO+ERE 3585€ -Estancias Medias: Cáncer 6-11 días EMO 9-11 días EMO+ERE 12-18 días	-Incidencia admisiones en 3 años por EMO vs EMO+ERE (CIE9, 174 y 185)/1000 admisiones: CM con EMO 95/1000 CM con EMO+ERE 211/1000 CPL (♂) con EMO 153/1000 CPL (♂) con EMO+ERE 260/1000 CPL (♂) con EMO 179/1000 CPL (♂) con EMO+ERE 259/1000 CP con EMO 163/1000 CP con EMO+ERE 150/1000	-Los pacientes con cáncer presentan progresivamente un mayor consumo de recursos al desarrollar EMO y posteriormente ERE. -Prevenir los ERE puede disminuir el número de ingresos, las estancias medias y reducir costes en los pacientes con cáncer.
-Estancia media hospitalaria por ERE (media de aumento hospitalizaciones sobre pacientes sin ERE): Austria 16.4 días (IC95%, 13.1-19.8)(1 más), Rep Checa 11.4 días (IC95%, 8.0-14.8) (0,8 más), Polonia 10.9 días (IC95%, 8.8-13.0) (0,9 más), Suecia 13.4 días (IC95%, 9.3-17.4) (0,8 más) y Suiza 17.2 días (IC95%, 13.6-20.7) (0,9 más).	-Incremento de procedimientos por país y ERE: Austria 10.9(IC95%, 9.5-12.2), R. Checa 6.9(IC95%, 5.6-8.2), Polonia 4.4(IC95%, 3.7-5.0), Suecia 4.7(IC95%, 3.9-5.6) y Suiza 10.1(IC95%, 8.8-11.4) -Aumento medio de visitas ambulatorias por país y por ERE: Austria 3.8(IC95%, 2.7-4.9), R. Checa 4.7(IC95%, 3.5-6.0), Polonia 1.1(IC95%, 0.7-1.5), Suecia 1.3(IC95%, 0.7-1.8) y Suiza 5.2(IC95%, 4.0-6.5)	-Los datos indican que los ERE generan un incremento de 0,8-1 ingresos, y una duración total media de la estancia media de 10,9-17,2 días. -A su vez relacionado con incremento de procesos y visitas ambulatorias. -Por tanto la reducción del número de ERE con nuevos agentes farmacológicos podría reducir la carga y aumentar los recursos en los Sistemas Sanitarios europeos.
-Hospitalización por tumor tras ERE: 25% c. mama y c.próstata; > 40% pulmón. -Hospitalización por tipo ERE: 100% cirugía ósea(CO), >70% compresión medular (CMO), >45% fracturas patológicas (FP) y 15% radioterapia ósea (RO). -Estancia media según tipo de ERE: >25 días FP, >20 días RO, > 20 días CMO, > 5 días CO.	-Visitas ambulatorias según tipo ERE: > 70% RO, > 60% FP, > 30% CMO, > 20% CO. - Procedimientos similares por ERE. - Visitas a urgencias infrecuentes.	-Todos los tipos de ERE se asociaron a hospitalizaciones y visitas ambulatorias. - Se observó una hospitalización más frecuente en los pacientes con c. de pulmón. - Los patrones de utilización de RS dependen de las características de cada ERE. -Prevenir los ERE puede reducir la carga de las hospitalizaciones y como consecuencia los costes del Sistema Nacional de Salud.

ANEXO I (CONT.). EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE EL IMPACTO EN LOS RECURSOS SANITARIOS DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA (EMO)

Autor	Tipo estudio, participantes	Tipo tumor	Intervención
Hagiwara M 2012	Estudio observacional, retrospectivo, sobre consumo de recursos de dos planes de aseguramiento en US (Bases de datos de Thomson MedStat MarketScan Commercial Claims y Encounters) desde 2002 a 2011. 22.709 pacientes con c. de mama y EMO; 11941 con > 1 ERE.	Cáncer de mama (CM) con EMO y ERE.	-Evaluación de frecuencia de ERE por tipo de ERE en hospitalización o ambulatorios; estudio de costes. -5.809 pacientes cumplían criterios (ERE en los últimos 90 días, CM con EMO y ERE); presentaron 7.617 ERE en una media de seguimiento de 17,2 meses.
Hagiwara M 2013	Estudio observacional, retrospectivo, sobre el consumo de recursos con o sin ERE de pacientes con dos planes de aseguramiento en US (The Thomson Reuters MarketScan Commercial Claims y Encounters, y Medicare) de 2002 a 2008. 215.702 pacientes con CP, 8.608 CP y EMO, 4.105 CP, EMO y ERE. 1.365 pacientes se incluyen. 786 (58%) > 1 ERE; 579 (42%) sin ERE.	Cáncer de próstata (CP) con enfermedad metastásica ósea (EMO) con o sin ERE. Criterios exclusión: Pacientes > 90 años, < 12 meses de EMO, < de 1 mes desde diagnóstico de ERE, > 1 cáncer, excluido CP.	-Estudio descriptivo de la frecuencia de ERE en los pacientes con CP y EMO. Estudio mediante modelo de regresión de la relación entre la aparición de la EMO, los ERE y los costes asociados. -Media de seguimiento de 14,2 meses.
Hechmati G 2013	Estudio observacional, prospectivo, sobre los costes asociados con los ERE en Alemania, Italia, España y Reino Unido. 478 pacientes incluidos, con 893 ERE ocurridos hasta 97 días antes.	Tumores sólidos o mieloma múltiple con EMO.	-Evaluación prospectiva de los ERE tras su inclusión en el estudio y de sus costes asociados. -Seguimiento de 18-21 meses.

Resultados	Otros resultados	Conclusión
-Distribución de tipos de ERE (total 7.617) que provocan hospitalización (1.724 h)/ cuidados sin ingreso (5.893 s.i.): Compresión medular (CMO) 83h/33s.i. Cirugía ósea (CO) 145h/ 46s.i. Radioterapia ósea (RO) 658h/ 6525s.i. Fractura patológica (FP) 838h/ 552s.i.	-Costes medios/tipo ERE: CMO (h/s.i.) 102.205\$/ 11.920\$ CO (h/s.i.) 77.235\$/ 11.652\$ RO (h/ s.i.) 40.397\$/ 11.110\$ FP 58.416\$/ 10.700\$.	-Pacientes con CM, EMO y ERE son frecuentes y se asocian a altos costes y hospitalizaciones. -Los pacientes hospitalizados con FP y los pacientes en tratamiento con RO ambulante constituyen la mayor parte de la carga de la EMO con ERE en los pacientes con CM. -Tratamientos que previenen estos ERE pueden reducir costes.
-Incidencia de ERE por tipo: RO 49,7%, 679 pacientes FP 17,4%, 238 pacientes CO 7,8%, 107 pacientes CMO 2,8%, 38 pacientes -Mediana de tiempo hasta primer ERE: 8 meses tras EMO y 14 meses hasta la RO. -Incidencia de 1º ERE: 0,487 / persona/ año.	-Costes medios totales de los cuidados de salud por persona y año: CP sin EMO: 23.047\$ CP + EMO: 43.251\$ CP+EMO+ERE: 60.162\$ -Costes de hospitalización: CP sin EMO: 3.696\$ CP + EMO: 8.391\$ CP+EMO+ERE: 13.790\$ -Costes visitas sin ingreso: CP sin EMO: 13.304\$ CP + EMO: 27.213\$ CP+EMO+ERE: 36.946\$	-CP con EMO está asociada a un aumento global del coste en recursos sanitarios. -Terapias preventivas pueden retrasar la aparición de la EMO, impactando positivamente el los costes de la Unidad.
478 pacientes con 893 ERE con tumores sólidos, distribuidos: -Radiación ósea (RO): 585 (66%) -Fracturas patológicas (FP): 157 (17%), 109 fracturas patológicas no vertebrales (FPnv), 48 fracturas vertebrales (FV) -Cirugías óseas (CO): 90 (10%) -Compresión medular (CMO): 61 (7%)	-Coste medio por tipo ERE y país (Reino Unido, Alemania, Italia, España): FPnv: 2.254€, 1.720€, 2.087€, 3209€ FV: 1.015€, 2.124€, 2.142€, 6.968€ RO: 704€, 1.694€, 2.461€, 2.378€ CMO: 12.802€, 5.847€, 4.884€, 7.903€ CO: 7.447€, 9.407€, 3.348€, 4.263€.	-Todos los ERE están asociados con elevados costes, condicionados principalmente por las estancias hospitalarias. -La prevención de los ERE puede ayudar a reducir la carga financiera de los distintos sistemas de Salud.

ANEXO 2. EVIDENCIA CIENTÍFICA QUE EVALÚA LA EFICACIA DE DENOSUMAB (DB) EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA

Autor	Tipo estudio, participantes	Tipo tumor	Objetivo, Intervención y Seguimiento
Body JJ 2006	Ensayo clínico aleatorizado y controlado (RCT), doble ciego y multicéntrico en dos fases: una de escalada de dosis y otra de dosis paralelas. 29 mujeres con c. de mama y 25 pacientes (14 hombres y 11 mujeres) con mieloma múltiple fueron incluidos.	Cáncer de mama con EMO (CM) (n=29) y mieloma múltiple (MM) con lesiones líticas (n=25). No descrito BP previos.	Evaluación de seguridad y eficacia de denosumab en dos fases: -Fase de escalada de dosis: aleatoriza 3:1 a recibir pamidronato 90 mg o DB 0,1 mg/kg. Tras confirmar seguridad se aleatorizó 3:1 escalando dosis a 0,3 mg/kg, 1 mg/kg y 3 mg/kg. - Fase de dosis paralelas -Seguimiento 84 días.
Lipton A 2007	RCT, fase II, ciego a dosis y frecuencia de administración de DB, frente a bifosfonatos I.V. (BP) en Norteamérica, Australia y Europa. 255 pac incluidos.	Cáncer de mama con enfermedad metastásica ósea. Sin terapia previa con BP.	-Evaluación de eficacia (sobre la resorción ósea) y seguridad con diferentes dosis de DB y frecuencia. -Seguimiento 56 semanas (24 primeras sem en tratamiento).
Fizazi K 2009	RCT, fase II, en 26 centros entre Europa y Norteamérica del efecto de DB vs BP en pacientes con EMO tras tratamiento con BP. 111 pacientes incluidos.	Cáncer de mama, próstata, mieloma múltiple y otros tumores sólidos no pulmón (útero, cervix, estómago, colon, tiroides y de origen desconocido).	-Evaluar eficacia (sobre resorción ósea) del uso de DB 180 mg/4 semanas o 180 mg/12 semanas durante 25 semanas vs BP i.v. cada 4 semanas en pacientes previamente tratados con BP. -Seguimiento hasta 57 semanas.

Resultados	Otros resultados	Conclusión
Eficacia sobre metabolismo óseo (medición niveles urinarios de NTx): -CM: DB a dosis 0,1 mg/kg retorna a nivel basal en día 21; a 3 mg/kg permanece suprimido hasta el día 84; a dosis intermedias supresión aproximada a 3 mg/kg. - Pamidronato 90 mg tiene el nadir en 3 días pero los niveles retornan al basal en 28 días. -MM:Niveles basales inferiores a pacientes con CM; patrón de respuesta a DB y pamidronato similar.	Seguridad y tolerabilidad: -Buena tolerancia de DB. -Evento adverso más frecuente : fatiga en pacientes con CM (25% DB y 40% pamidronato) y astenia en pacientes con MM (20% en cada grupo de tratamiento).	-DB fue efectivo en disminuir los marcadores de resorción ósea rápidamente y por un periodo de tiempo prolongado (84 días) en pacientes con CM y MM. -DB fue bien tolerado.
Metabolismo óseo: -Reducción > 65% en los niveles relativos de N-telopéptido urinario(uNTx/Cr): 74%DB vs 63%BP. - Mediana tiempo hasta reducción > 65% uNTx/Cr: 13 días DB (IC95%, 10-29) vs 29 días BP (IC 95%, 9-86). -Simulación de Monte Carlo con 2000 pacientes: A dosis 120 mg/4 sem, 95% alcanzan 90% supresión de niveles uNTx/Cr; a dosis de 30 mg/4 sem, 87% alcanzan ese efecto.	Seguridad: -Similar incidencia de eventos adversos totales (90% DB vs 93% BP) y de eventos adversos serios (15% DB vs 21% BP) entre DB y BP. -Eventos adversos relacionados con los tratamientos: 19% DB vs 30% BP.	- DB y BP reducen los niveles de uNTx/Cr de forma similar. - La incidencia de eventos adversos es similar entre las dos cohortes (DB vs BP); pequeñas diferencias en el tipo de eventos: náuseas y fatiga más frecuentes con DB, mientras que fiebre, artralgias y astenia más frecuente en la cohorte de BP.
Eficacia: -uNTx<50 en semana 13ª (objetivo primario): 49 de 69 pacientes en DB (71%; IC95%, 59%-81%) vs 10 de 35 pacientes (29%; IC95%, 15%-46%) en brazo de BP IV (p< 0,001) -uNTx<50 en semana 25ª: 64% (IC95%, 51%-75%) con DB vs 37% (IC95%, 22%-55%) con BP IV.	Seguridad: -Eventos adversos fueron similares en frecuencia entre las dos ramas (96%DB vs 97%BP) -Eventos adversos serios fueron similares: 51% con DB vs 54% con BP. Objetivos secundarios: -ERE durante las 25 semanas de tratamiento: 1º ERE en rama DB fue del 8% (6/71) y del 17% en rama BP (6/35).	-En este estudio DB obtuvo una mayor supresión de uNTx/Cr que BP IV, medido como nº de pacientes con uNTX/Cr<50 en semana 13º. -El efecto de DB fue rápido y sostenido, independiente del nivel basal de uNTx y del tipo de tumor. -Las frecuencias y tipos de eventos adversos fueron similares en las dos ramas de tratamiento y por tipos tumorales. - La incidencia de ERE fue del 8% of 73 pacientes en DB y del 17% en pacientes en BP.

ANEXO 2 (CONT.). EVIDENCIA CIENTÍFICA QUE EVALÚA LA EFICACIA DE DENOSUMAB (DB) EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA

Autor	Tipo estudio, participantes	Tipo tumor	Objetivo, Intervención y Seguimiento	
Body JJ 2010	RCT, fase II, del efecto de denosumab en pacientes con o sin previa administración de BP, basado en estudios Lipton 2007 y Fizazi 2009. 255 pacientes sin BP previos vs 111 con uso de BP previos.	Cáncer de mama (CM), de próstata (CP), mieloma múltiple y otros tumores sólidos (excluyendo pulmón) con EMO.	-Evaluación de eficacia y seguridad de DB en pacientes sin BP previos vs aquellos con BP previos a las dosis de los estudios Lipton 2007 y Fizazi 2009. -Seguimientos a 25 semanas.	
Stopeck AT 2010	RCT fase III, doble ciego, con doble placebo, del uso de DB vs ácido zoledrónico (ZA) en 322 centros en Europa, India, Australia, Japón, Norteamérica, Sudamérica y Sudáfrica, para la prevención de los ERE en pacientes con CM y EMO. 2.046 pacientes aleatorizados (1.020 con ZA y 1.026 con DB).	Cáncer de mama con EMO. No tratamiento previo con BP para la EMO.	-Evaluación del tiempo al primer ERE en estudio con DB 120 mg s.c. y placebo i.v. frente a ZA 4 mg i.v. y placebo s.c., cada 4 semanas. -Diseño de no inferioridad para el objetivo primario. -Objetivo secundario superioridad en el tiempo hasta el 1ºERE y hasta 1º y siguientes. -Evaluación de seguridad de las intervenciones. -Seguimiento: 34 meses.	

Resultados	Otros resultados	Conclusión
Eficacia: -Medianas de porcentaje de cambio (reducción) de uNTX/Cr en semana 25^o (objetivo primario): Sin BP previos: - 75% con DB vs - 71% con BP. -Con BP previos: - 80% con DB vs - 56% con BP. -Resultados similares en CM y CP.	Seguridad: La incidencia de eventos adversos y eventos adversos en relación con los tratamientos fueron similares entre los dos grupos. Objetivos secundarios: -Primer ERE durante las 25 semanas: - Sin BP previos: 12% con DB y 16% con BP IV. - Con BP previos: 8% en el grupo DB vs 17% BP IV.	-DB reduce los marcadores de resorción ósea estudiados en los dos estudios independientemente del tratamiento previo con BP, del tipo de tumor y de la incidencia previa o no de ERE. -Los efectos de DB en pacientes tratados previamente con BP sobre la resorción ósea son más evidentes que con BP. -Los eventos adversos son similares en todos los grupos en incidencia y tipos. La introducción de denosumab en pacientes previamente tratados con BP no condiciona una toxicidad diferente.
Eficacia: -Objetivo primario: DB retrasó más el primer ERE comparado con ZA, pudiéndose aceptar la hipótesis de no inferioridad (HR 0,82; IC95%, 0,71-0,95; p<0,001 no inferioridad). - Objetivos secundarios: -Tiempo hasta aparición 1^o ERE: DB retrasa significativamente más que ZA el 1^o ERE (HR 0,82; IC95%, 0,71-0,95; p=0,01 superioridad). -Tiempo hasta el 1^o ERE y siguientes: DB retrasa significativamente más que ZA el 1^o ERE y siguientes (RR 0,77; IC95%, 0,66-0,89; p=0,001 superioridad).	Objetivos secundarios: -Cociente de morbilidad ósea (n^o ERE por paciente y por n^o de pacientes en riesgo de ERE): DB reduce significativamente más el cociente de morbilidad ósea (0,45 vs 0,58 ERE/paciente y año con DB y ZA respectivamente; p=0,004) -Supervivencia y Progresión de enfermedad sin diferencias entre grupos. Seguridad: -Proporción de eventos adversos serios fue similar entre los grupos. -Algunas toxicidades podrían ser diferentes entre DB y ZA en un análisis exploratorio: ZA con más fiebre, artralgias, dolor óseo, fracaso renal e hipercalcemia; DB con más dolor dental (no osteonecrosis mandibular) e hipocalcemia.	-Este estudio demuestra que DB mensual s.c. retrasa más significativamente la aparición del 1^o ERE. - DB retrasa significativamente más la aparición del 1^o ERE y de los siguientes que ZA. - La toxicidad renal y las reacciones agudas son más frecuentes en el grupo de ZA.

ANEXO 2 (CONT.). EVIDENCIA CIENTÍFICA QUE EVALÚA LA EFICACIA DE DENOSUMAB (DB) EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA

Autor	Tipo estudio, participantes	Tipo tumor	Objetivo, Intervención y Seguimiento
Fizazi K 2011	RCT, fase III, doble ciego, con placebos, comparando DB vs ZA, en 342 centros en todo el mundo, previniendo ERE en pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas. 1904 pacientes incluidos, 950 DB vs 951 BP.	Cáncer de próstata resistente a la castración. No exposición previa a BP.	-Evaluación del tiempo al primer ERE en estudio con DB 120 mg s.c. y placebo i.v. frente a ZA 4 mg i.v. y placebo s.c., cada 4 semanas. -Diseño de no inferioridad para el objetivo primario. -Objetivo secundario superioridad en el tiempo hasta el 1ºERE y hasta 1º y siguientes. -Evaluación de seguridad de las intervenciones. -Seguimiento: 41 meses.
Henry DH 2011	RCT, fase III, doble ciego y con doble placebo, multicéntrico, estratificado según tipo de tumor, ERE previos, y quimioterapia previa. 1776 pacientes aleatorizados (886 DB vs 890 ZA).	Tumor sólido con EMO y mieloma múltiple con afectación ósea (excluidos c.de próstata y mama). No previa administración de BP.	-Evaluación del tiempo al primer ERE en estudio con DB 120 mg s.c. y placebo i.v. frente a ZA 4 mg i.v. y placebo s.c., cada 4 semanas. -Diseño de no inferioridad para el objetivo primario. -Objetivo secundario superioridad en el tiempo hasta el 1ºERE y hasta 1º y siguientes. -Evaluación seguridad intervenciones. -Seguimiento: 34 meses.

	Resultados	Otros resultados	Conclusión
	Eficacia: -Objetivo primario: DB retrasó más el primer ERE comparado con ZA, pudiéndose aceptar la hipótesis de no inferioridad (HR 0,82; IC95%, 0,71-0,95; p=0,0002 no inferioridad). Objetivos secundarios: -Tiempo hasta aparición 1º ERE: DB retrasa significativamente más que ZA el 1º ERE (HR 0,82; IC95%, 0,71-0,95; p=0,008 para superioridad). -Tiempo hasta el 1º ERE y siguientes: DB retrasa significativamente más que ZA el 1º ERE y siguientes (RR 0,82; IC95%, 0,71-0,94; p=0,004 superioridad).	Seguridad: -Total eventos adversos sin diferencias: DB 97% vs ZA 97%. -Eventos adversos serios: DB 63% vs ZA 60%. - Hipocalcemia DB 13% vs ZA 6%, p<0.0001. -Osteonecrosis mandibular 2% DB vs 1% ZA; dif. n.s. Otros objetivos secundarios: -No diferencias en supervivencia global o en progresión de la enfermedad. - Distribución de tipo ERE similar; DB 36% pacientes con ERE detectado vs BP 41%.	- Este estudio muestra resultados de superioridad de DB retrasando la aparición de ERE frente a ZA: tanto para el 1º ERE, como para el 1º y los siguientes. - Muestra una toxicidad general similar, salvo mayor hipocalcemia DB que ZA.
	Eficacia: -Objetivo primario: DB retrasó más el primer ERE comparado con ZA, pudiéndose aceptar la hipótesis de no inferioridad (HR 0,84; IC95%, 0,71-0,98; p=0,0007) Objetivos secundarios: -Tiempo hasta aparición 1º ERE: DB no demuestra una reducción significativa frente a ZA para superioridad (p= 0,06) -Tiempo hasta el 1º ERE y siguientes: DB no retrasa significativamente más que ZA el 1º ERE y siguientes (RR 0,90; IC95%, 0,77-1,04 P=0,14, superioridad).	Seguridad: -Total eventos adversos sin diferencias: DB 95,8% vs ZA 95,9%. -Eventos adversos serios: DB 63% vs ZA 66%. - Hipocalcemia: DB 10,8% vs ZA 5,8%. -Reacciones agudas tras tratamiento: DB 6,9% vs ZA 14,5%, p<0,001 -Osteonecrosis mandibular 1,3% DB vs 1,1% ZA a 3 años. Otros objetivos secundarios: -No diferencias en supervivencia global o en progresión de la enfermedad.	-En este estudio se demuestra que DB no es inferior a ZA en el retraso en la aparición del 1º ERE en pacientes con diferentes tumores sólidos y EMO, y mieloma múltiple (no mama ni próstata). - No se observaron diferencias en tolerabilidad, salvo más hipocalcemia con DB y más reacción aguda con la administración de ZA.

ANEXO 2 (CONT.). EVIDENCIA CIENTÍFICA QUE EVALÚA LA EFICACIA DE DENOSUMAB (DB) EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA

Autor	Tipo estudio, participantes	Tipo tumor	Objetivo, Intervención y Seguimiento
Lipton A 2012	Estudio pre-planeado, combinado de los tres ensayos (Stopeck 2010, Fizazi 2011, Henry 2011) fase III, pivotaes, para evaluar la eficacia y seguridad de DB frente a ZA. 5732 pacientes aleatorizados (2866 DB vs 2866 ZA).	Cáncer de mama con EMO, cáncer de próstata con EMO, resistente a castración y otros tumores sólidos y mieloma múltiple con EMO. No previa administración de BP para la EMO.	-Evaluación del tiempo al primer ERE en estudio con DB 120 mg s.c. y placebo i.v. frente a ZA 4 mg i.v. y placebo s.c., cada 4 semanas. -Diseño de no inferioridad para el objetivo primario. -Objetivo secundario superioridad en el tiempo hasta el 1º ERE y hasta 1º y siguientes. -Evaluación seguridad intervenciones. -Seguimiento estudios individuales (Stopeck 2010, Fizazi 2011, Henry 2011).
Martin M 2012	Evaluación de objetivos pre-planeados sobre ERE y calidad de vida de los participantes en el estudio de Stopeck et al 2010: RCT fase III, doble ciego, con doble placebo, del uso de DB vs ácido zoledrónico (ZA) en 322 centros en Europa, India, Australia, Japón, Norteamérica, Sudamérica y Sudáfrica, para la prevención de los ERE en pacientes con CM y EMO. 2.046 pacientes aleatorizados (1.020 con ZA y 1.026 con DB).	Cáncer de mama con EMO. No tratamiento previo con BP para la EMO.	Evaluación de objetivos preplaneados: -Proporción de pacientes con ERE; Tiempo a primera RO o al primer ERE o a hipercalcemia tumoral. -Evaluación de calidad de vida relacionada con la salud. Intervención: Ver Stopeck et al 2010. Seguimiento: 17 meses mediana de tiempo en estudio; 34 meses es el tiempo entre el primer paciente entró en el estudio y el fin del estudio.

Resultados	Otros resultados	Conclusión
Eficacia: -Objetivo primario: DB reduce significativamente el riesgo del 1º ERE en estudio comparado con ZA, (HR 0,83; IC95%, 0,76-0,90; $p < 0,001$, para no inferioridad y superioridad) Mediana a 1º ERE: DB 27,66 meses (24,21-no alcanzado) vs ZA 19,45 meses (18,53-21,42) Objetivos secundarios: -DB reduce significativamente el riesgo de múltiples ERE comparado con ZA, (RR 0,82, IC95% 0,75-0,89; $p < 0,001$) - El efecto de DB se mantuvo por tipo de ERE (estadísticamente significativo el efecto en FP y RO) y dependiendo si el paciente tenía ERE previo o no.	Seguridad: -Total eventos adversos sin diferencias: DB 96,2% vs ZA 96,8%. -Eventos adversos serios sin diferencias: DB 56,3% vs ZA 57,1%. - Hipocalcemia grado 3 y 4 mayor con DB: DB 3,7% vs ZA 1,7%. -Reacciones agudas más frecuentes con ZA: DB 8,7% vs ZA 20,2%. -Osteonecrosis mandibular sin diferencias: DB 1,8% vs ZA 1,3%. -Toxicidad renal mayor con ZA: DB 9,2% vs ZA 11,8%. Otros objetivos secundarios: -No diferencias en supervivencia global o en progresión de la enfermedad.	-Este análisis combinado de 5732 pacientes muestra que DB tiene significativamente más eficacia que ZA en la prevención de ERE. -DB retrasa en más de 8 meses la aparición del 1º ERE en la EMO y mantiene la superioridad previniendo los siguientes ERE frente a ZA. -DB produce menor riesgo de toxicidad renal y reacciones agudas (tipo "flu like"). -DB se asoció a un riesgo mayor de hipocalcemia, pero la mayor parte fue asintomática y no requirió tratamiento. (se recomienda en todos los estudios la administración de suplementos de calcio y vitamina D) -No hubo diferencias en el riesgo de osteonecrosis mandibular.
Eficacia: -Proporción de 1º ERE por rama: DB 315 ERE en 1065 pacientes/año; ZA 372 ERE en 1040 pacientes/año. RAR 6%, NNT 16. -Proporción de 1º ERE y siguientes por rama: DB 660 ERE en 1353 pacientes/año; ZA 853 en 1353 pacientes/año; RAR 14%, NNT 7. -RO: Incidencia del primer tratamiento con radioterapia ósea (RO) con DB 12% y con ZA 16%. Tiempo a 1º RO es prolongado significativamente con DB frente a ZA (HR 0,74; IC95%, 0,59-0,94, $p = 0,012$). -DB reduce significativamente el riesgo de desarrollar un ERE o hipercalcemia tumoral frente a ZA (HR 0,82; IC95%, 0,70-0,95, $p = 0,007$).	Calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL): (Beneficio si > 5 puntos de aumento en FACT-G score); "score FACT-G" basal de 74 en ambos grupos. -DB muestra una mejora de HRQoL en un 10% de los pacientes durante un periodo de 18 meses (34% DB vs 31% ZA) -DB un 7% menos de pacientes con deterioro en HRQoL que en grupo en tratamiento con ZA -Mejoría en HRQoL con DB independientemente del nivel basal de dolor.	-En este estudio DB redujo el riesgo de complicaciones óseas independientemente de la variable de interés considerada y de los antecedentes de ERE de los pacientes. -DB disminuyó la proporción de 1º ERE en el estudio, los primeros y siguientes, el riesgo de RO y de hipercalcemia tumoral frente a ZA. -DB mejora la HRQoL de los pacientes con cáncer de mama y EMO frente a ZA.

ANEXO 2 (CONT.). EVIDENCIA CIENTÍFICA QUE EVALÚA LA EFICACIA DE DENOSUMAB (DB) EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA

Autor	Tipo estudio, participantes	Tipo tumor	Objetivo, Intervención y Seguimiento
Ford JA 2012	Revisión Sistemática de la literatura y “Network Meta-analysis”(NMA) para comparar indirectamente denosumab a otros bifosfonatos y los mejores cuidados de soporte. 8 ensayos clínicos aleatorizados incluidos en síntesis cuantitativa.	Cáncer de mama con EMO (4 estudios) , próstata con EMO (2 estudios) y otros tumores sólidos con EMO, incluyendo el cáncer de pulmón (2 estudios).	Evaluación comparativa indirecta de la eficacia de denosumab frente a diferentes bifosfonatos (pamidronato, PM y ácido zoledrónico, ZA), y de todos ellos frente a los mejores cuidados de soporte utilizando sólo placebo como tratamiento (BSC).
Peddi P 2013	Revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad de denosumab en la EMO. 6 ensayos aleatorizados fueron inclídos, 6142 pacientes.	Pacientes con metástasis óseas.	Evaluación de la eficacia de DB frente a BP, con los siguientes objetivos: -Primario: Incidencia y tiempo a primer ERE; supervivencia global y progresión de la enfermedad. -Secundarios: Dolor, evaluado como tiempo a mejora o empeoramiento; HRQoL; Marcadores de resorción ósea; -Seguridad: Eventos adversos. -Seguimiento: propio de los estudios.

	Resultados	Otros resultados	Conclusión
	Eficacia (NMA): -Tiempo a 1º ERE por tumor: CM (HR, IC 95%): DB vs ZA 0,82 (0,71–0,95); DB vs PM 0,73 (0,56–0,94); DB vs BSC 0,46 (0,29–0,72); ZA vs BSC 0,56 (0,36–0,86) CP (HR, IC95%): DB vs ZA 0,82 (0,71–0,95); DB vs BSC 0,56 (0,40–0,77); ZA vs BSC 0,68 (0,50–0,91) Otros tumores sólidos (HR, IC 95%): DB vs ZA 0,79 (0,62–0,99); DB vs BSC 0,30 (0,11–0,82); ZA vs BSC 0,37 (0,14–1,01)	Eficacia (NMA): -Tiempo a 1º ERE y siguientes por tumor: CM (RR, IC 95%): DB vs ZA 0,77 (0,66–0,89); DB vs PM 0,62 (0,48–0,80); DB vs BSC 0,45 (0,28–0,72); ZA vs BSC 0,59 (0,37–0,91) CP (RR, IC95%): DB vs ZA 0,82 (0,71–0,94); DB vs 0,53 (0,39–0,72); ZA vs BSC 0,64 (0,48–0,85) Otros tumores sólidos (RR, IC 95%): DB vs 0,83 (0,67–1,03); DB vs BSC 0,61 (0,39–0,97); ZA vs BSC 0,74 (0,49–1,10)	-Este NMA muestra que DB es significativamente superior reduciendo el riesgo del 1º ERE frente a ZA, PM Y BSC. -Este NMA también muestra que DB es significativamente superior reduciendo el riesgo del 1º ERE y siguientes en cáncer mama con EMO frente a ZA, PM y BSC. - En cáncer de próstata con EMO muestra que DB es significativamente superior reduciendo el riesgo del 1º ERE y siguientes frente a ZA y BSC. -En otros tumores sólidos con EMO (no mama ni próstata) es significativamente superior a BSC, pero no mostraba diferencias estadísticamente significativas frente a ZA.
	Eficacia: -Primario: Significativamente menor incidencia de ERE con DB frente a BP (RR 0,84, IC95%, 0,80–0,88) y mayor retraso en la aparición del 1º ERE con DB frente a BP (HR 0,83; IC95%, 0,75–0,90). No diferencias en supervivencia global, ni en progresión de la enfermedad entre rama de DB y BP (HR 0,98, IC95%, 0,9–1; RR 1, IC95%, 0,95–1) -Secundario: Retraso significativo del empeoramiento del dolor con DB frente a BP (HR 0,84; IC95%, 0,77–0,91) Reducción significativa en marcadores de resorción ósea (medida como media de reducción de uNTx/Cr y fosfatasa alcalina sérica específica del hueso) con DB frente a todos los BP (zoledronato, pamidronato, ibandronato): -14,9 y -6,5 ($p < 0,0001$), y frente sólo a zoledronato: -12,5 ($p=0,001$) y -7,6 ($p<0,0001$)	Seguridad: -No diferencias significativas entre ramas de DB y BP en el riesgo de eventos adversos grado 3, de eventos que requieren hospitalización, de nuevos cánceres, de infecciones y de osteonecrosis mandibular. -Aumento significativo del riesgo con BP frente a DB de reacciones adversas que facilitan la discontinuación del tratamiento, reacciones agudas tras el tratamiento y fallo renal. -Aumento significativo del riesgo con DB frente a BP de desarrollar hipocalcemia.	-En esta revisión DB reduce significativamente la incidencia de ERE y retrasa la aparición del 1º ERE durante el tratamiento frente al uso de BP. -No hay diferencias en supervivencia ni en progresión de la enfermedad. -DB muestra un mayor efecto sobre la resorción ósea en las pruebas de laboratorio realizadas en los ensayos. -DB muestra un menor riesgo de reacciones agudas y de fallo renal, y un aumento del riesgo de hipocalcemia. No hay diferencias en el riesgo de osteonecrosis mandibular.

ANEXO 3. EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE ESTUDIOS ECONÓMICOS QUE COMPARAN DB FRENTE OTRAS TERAPIAS FARMACOLÓGICAS

Autor	Tipo estudio, participantes	Tipo tumor	Objetivo, Intervención y Seguimiento
Northridge K 2011	Estudio de evaluación del impacto presupuestario en 3 años, de denosumab (DB) vs ácido zoledrónico (ZA) desde la perspectiva del financiador en US(moneda \$, 2010).	Cáncer de mama y de próstata con EMO.	-Comparación de costes de uso de DB y ZA, asumiendo que 66% pacientes con c. mama y 48% próstata recibirán terapia antiresortiva. Tasa de ERE/paciente-año considerada proveniente de ensayos, en c. de mama: 0,488 DB, 0,631 ZA; en c. próstata 0,746 DB vs 0,947 ZA.
Bell MJ 2011	Estudio del impacto presupuestario al modificar el uso de ZA por DB en un plan de aseguramiento desde la perspectiva del financiador. 688 con pacientes con metástasis óseas. Costes en \$, 2010.	Tumores sólidos con metástasis óseas.	Modelización de Markov de horizonte temporal de 3 años de un hipotético plan de cuidados para 106 pacientes y 688 pacientes con tumor sólido y metástasis óseas. Dos opciones: ZA solamente y DB limitado a segunda línea en paciente con fallo de ZA.
Lothgren M 2011	Estudio de evaluación económica (análisis coste-efectividad y coste-utilidad) en función de los RCT que comparan DB vs ZA en pacientes on EMO en Holanda. Costes en €, 2010.	Cáncer de mama con EMO, próstata con EMO y tumores sólidos con EMO, no mieloma.	-Evaluación con modelización Markov con tres estados : 1.-en tratamiento, 2.-sin tratamiento y 3.-fallecido. -Horizonte temporal de esperanza de vida y discontinuación según los ensayos. -Perspectiva pagador. -Tasa de descuento 4%; QALY en 1,5% de acuerdo con guías locales.

Resultados	Otros resultados	Conclusión
-Coste incremental por paciente y mes, entre el año 1º y el 3º es: C. de mama: 0,02\$, 0,04\$ y 0,05\$ (total 0,11\$); c. de próstata: 0,01\$, 0,02\$, y 0,03\$ (total 0,06\$).	La edad más joven en cáncer de mama suponía un mayor coste incremental, comparado con el coste incremental en cáncer de próstata.	El impacto real en US de la utilización de DB debería ser modesto y dependiente de la prevalencia y de los patrones de utilización.
-Escenario ZA solo los costes fueron de 10.8 millones \$ por año. -En el caso de DB acceso restringido el coste es de 11.4 millones \$ año. Permitir el acceso a DB se asocia a un coste de 11.4, 11.6 y 11.7 millones de \$ en los años 1,2 y 3 respectivamente.	-Coste incremental de añadir DB es de 69\$, 94\$ y 115\$ por paciente tratado con ZA y mes.	-Con un coste de adquisición de cerca del doble de ZA, el uso restringido de DB añade considerables costes en el manejo del paciente. -El incremento de los beneficios debe establecerse antes de considerar su incorporación al plan de cuidados.
-DB se asoció a menor incidencia ERE, mayor QALY, menores costes por ERE, menores costes de la administración, pero un mayor coste de la medicación y los costes globales.	-RCEI por ERE evitado: CM 1.644€, CP 3.475€ Y tumores sólidos 690€. -RCEI por QALY ganado: CM 26.524€, CP 44.622€ y tumores sólidos 11.660€.	-DB es de eficacia superior a ZA con menor riesgo de ERE durante la esperanza de vida del paciente. -RCEI por ERE evitado de DB y por QALY ganado están debajo de los umbrales de aceptación habituales en los Sistemas Nacionales de Salud.

ANEXO 3 (CONT.). EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE ESTUDIOS ECONÓMICOS QUE COMPARAN DB FRENTE OTRAS TERAPIAS FARMACOLÓGICAS

Autor	Tipo estudio, participantes	Tipo tumor	Objetivo, Intervención y Seguimiento
Xie J 2011	Estudio de evaluación económica (análisis coste efectividad y coste-utilidad) comparando el uso de DB vs ZA en pacientes con c.r de próstata y EMO, basado en el RCT de Fizazi K 2011 y desarrollado en US. Costes en \$, 2010.	Cáncer de próstata refractario a tratamiento hormonal y metástasis óseas.	-Evaluación con modelización Markov con nueve estados de salud. Cada ciclo 13 semanas. -Horizonte temporal de 1 año y 3 años. -Perspectiva del pagador. -Tasa de descuento para costes y efectividad del 3%.
Xie J 2012	Estudio de evaluación económica (análisis coste efectividad) comparando el uso de DB frente a ZA en pacientes con cáncer de mama y EMO, basado en el RCT de Stopeck AT 2010 y desarrollado en US. Costes en \$, 2011.	Cáncer de mama avanzado con metástasis óseas.	-Evaluación con modelización Markov con 11 estados de salud. Cada ciclo 4 semanas. -Horizonte temporal de 1 año. -Perspectiva del pagador. -Tasa de descuento no descrita.
Snedecor SJ 2012	Estudio de evaluación económica (análisis coste efectividad y coste-utilidad) comparando el uso de DB frente a ZA en pacientes con cáncer de mama y EMO, basado en el RCT de Stopeck AT 2010 y desarrollado en US. Costes en \$, 2010.	Cáncer de mama con metástasis óseas.	-Evaluación con modelización Markov con 8 estados de salud. Cada ciclo 1 mes. -Horizonte temporal de 27 y 60 meses. -Perspectiva del pagador. -Tasa de descuento para costes y QALY del 3%.
Stopeck A 2012	Estudio de evaluación económica (análisis coste efectividad y coste-utilidad) comparando el uso de DB frente a ZA en pacientes con cáncer de mama, próstata y pulmón con EMO en US.	Cáncer de mama, de próstata y de pulmón no células pequeñas con metástasis óseas.	-Evaluación con modelización Markov. -Perspectiva del pagador en US. -Tasa de descuento para costes y QALY del 3%.

Resultados	Otros resultados	Conclusión
-RCEI de DB vs ZA por ERE evitado a 1 año: 71.027\$. -RCEI de DB vs ZA por ERE evitado a 3 años: 51.319\$.	-DB se asocia con un coste incremental por QALY ganado al año de 3,91 millones \$. - DB se asocia con un coste incremental por QALY ganado a los 3 años de 2,77 millones \$.	-Aunque DB ha demostrado efectos beneficiosos en la prevención y demora de los ERE frente a ZA, es una opción más costosa de la perspectiva del pagador en U.S. -El modelo fue muy sensible a los costes de las drogas y al tiempo hasta el 1º ERE.
- RCEI de DB frente a ZA por ERE evitado al año: 114.628\$. RCEI de DB frente a ZA por fractura patológica evitada al año: 290.136\$.	-Análisis de sensibilidad: El modelo es muy robusto en cuanto a los eventos adversos, pero muy sensible al tiempo hasta el 1º ERE y en función del coste de los fármacos.	-Este estudio muestra que DB se asocia a una RCEI para evitar un ERE al año frente a ZA que está encima de los umbrales de aceptabilidad.
-RCEI de DB frente a ZA en pacientes con cáncer de mama y enfermedad metastásica ósea es de 697.499\$ por QALY ganado con un horizonte temporal de 27 meses. -RCEI de DB frente a ZA con un horizonte temporal de 60 meses es de 195.670\$ por QALY ganado.	-RCEI es muy sensible a los precios, al horizonte temporal y a las asunciones sobre el efecto de los ERE en calidad de vida: RCEI (con reducción 50% en genéricos de ZA) a 27 meses: 1.340.901\$/QALY RCEI (con reducción 50% en genéricos de ZA) a 60 meses: 447.390\$/QALY.	-Este estudio muestra que el tratamiento con DB frente a ZA en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas se asocia a una RCEI por encima del umbral de aceptabilidad en US desde la perspectiva del pagador, concluyendo los autores que DB en este escenario es coste-inefectivo.
-Coste por QALY ganado con DB vs ZA en cáncer de próstata 49.405\$, en mama 78.915\$ y en pulmón 67.931\$. -Coste por ERE evitado: 8.567\$ en cáncer de próstata, 13.557\$ mama y 10.513\$ en pulmón.	-Los resultados son muy sensibles a los costes de los fármacos y a la incidencia de ERE.	-En este estudio DB frente al uso de ZA en pacientes con EMO y cáncer de mama, de próstata y de pulmón es coste-efectivo.

ANEXO 3 (CONT.). EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE ESTUDIOS ECONÓMICOS QUE COMPARAN DB FRENTE OTRAS TERAPIAS FARMACOLÓGICAS

Autor	Tipo estudio, participantes	Tipo tumor	Objetivo, Intervención y Seguimiento	
Lothgren M 2012 (A)	Estudio de evaluación económica comparando el uso de DB frente a ZA en pacientes con cáncer de próstata con EMO en Suecia, Suiza y Portugal.	Cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas.	-Evaluación con modelización Markov con 3 estados de salud. -Perspectiva del pagador en Suecia, Suiza y Portugal. -Tasa de descuento para costes y QALY del 3%.	
Lothgren M 2012 (B)	Estudio de coste/paciente e impacto presupuestario comparando el uso de DB frente a ZA en pacientes con tumores sólidos y EMO (no mama ni próstata) en Suecia y Portugal.	Tumores sólidos con metástasis óseas.	-Evaluación del coste por paciente y año, y estimación del impacto presupuestario en pacientes con tumores sólidos y EMO que inician tratamiento preventivo con DB vs ZA en Suecia y Portugal. -Horizonte temporal de 1 año.	
Lothgren M 2012 (C)	Estudio de evaluación económica comparando el uso de DB frente a ZA en pacientes con cáncer de mama con EMO en Suecia, Suiza y Portugal.	Cáncer de mama con metástasis óseas.	-Evaluación con modelización Markov con 3 estados de salud. -Perspectiva del pagador en Suecia, Suiza y Portugal. -Tasa de descuento para costes y QALY del 3%.	
Snedecor SJ 2013	Estudio de evaluación económica (análisis coste efectividad y coste-utilidad) comparando el uso de DB frente a ZA en pacientes con cáncer de próstata y EMO en US.	Cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis óseas.	-Evaluación con modelización Markov. -Horizonte temporal 27 meses. -Perspectiva del pagador en US. -Tasa de descuento para costes y QALY del 3%.	

Abreviaturas: BP, bifosfonatos, BSC, mejores cuidados de soporte, CIEg, clasificación internacional de enfermedades, CM, cáncer de mama, CMO, compresión medular, CO, cirugía, FPnV, fractura no vertebral, FV, fractura vertebral, h, hospitalización, HR, hazard ratio, HRQoL, calidad de vida relacionada con la salud, IC, intervalo de confianza, IV, intravenoso, PM, pamidronato, RAR, reducción absoluta del riesgo, RCEI, ratio de coste-efectividad incremental, RCT, ensayo controlado y aleatorizado, RO, radioterapia ósea, RR, riesgo relativo.

Resultados	Otros resultados	Conclusión
- DB muestra resultados dominantes frente a ZA: Menos ERE, más QALY y menos costes. -Incremento QALY ganado DB vs ZA: 0,042. -Costes ahorrados por paciente 2946€ en Suecia, 7555€ en Suiza y 1053€ en Portugal.	-Los resultados muestran robustez en el análisis de sensibilidad. -La probabilidad de conseguir ahorro en costes con DB es de 1 en Suecia y Suiza, y de 0,95 en Portugal.	-El póster de este estudio muestra que DB es dominante frente a ZA y se asocia a un menor riesgo de ERE, mayor QALY y mayor ahorro de costes que ZA en Suecia, Suiza y Portugal.
- Coste por paciente y año con ZA, en Suecia 9.691€ y en Portugal 7.848€. -Costes ahorrados al cambiar a DB, en Suecia 1.823€ y en Portugal 797€.	-En 1000 pacientes el paso a DB supondría un ahorro estimado de 1,8M € en Suecia y 0,8M € en Portugal. -El análisis de sensibilidad confirma la robustez de los resultados.	-DB se asocia a más bajos costes por paciente que ZA. -El cambio de ZA a DB se traduciría en mayor ahorro de costes en los Sistemas Sanitarios de Suecia y Portugal.
- DB muestra resultados dominantes frente a ZA: Menos ERE, más QALY y menos costes. -Incremento QALY ganado DB vs ZA: 0,044. -Costes ahorrados por paciente 4.705€ en Suecia, 12.484€ en Suiza y 1333€ en Portugal.	-Los resultados muestran robustez en el análisis de sensibilidad. -La probabilidad de conseguir ahorro en costes con DB es de 1 en Suecia y Suiza, y de 0,98 en Portugal.	-El póster de este estudio muestra que DB es dominante frente a ZA y se asocia a un menor riesgo de ERE, mayor QALY y mayor ahorro de costes que ZA en Suecia, Suiza y Portugal.
-DB resultó ser dominante frente a ZA, con menor ERE estimados (-0,241; 1,036 vs 1,277), mayor QALY ganados (0,0074; 0,9306 vs 0,9232) y menos costes relacionados con ERE (-2.340\$; 8.824\$ vs 11.164\$); aunque mostró mayores costes de fármaco y totales.	-Coste por QALY ganado con DB vs ZA en cáncer de próstata fue de 1.058.741\$. -Los resultados son robustos en el análisis de sensibilidad.	-En este estudio los autores concluyen que el análisis es limitado porque se tuvo que estimar más allá de la información de los ensayos. -Los autores indican que los resultados muestran que el coste incremental por QALY ganado está encima de los umbrales aceptables en US.

gía ósea, CP, cáncer de próstata, CPL, cáncer de pulmón, DB, denosumab, EMO, enfermedad metastásica ósea, ERE, evento relacionado con el esqueleto, FP, fractura patológica, moso, MM, mieloma múltiple, NMA, "network metaanalysis", NNT, número necesario a tratar para evitar un evento adicional, QALY, calidad de vida ajustada por años de vida riesgo relativo, s.i., sin ingreso, uNTx/Cr, niveles relativos de N-telopéptido urinario, US, Estados Unidos de América.

IV.III. DISCUSIÓN

¿CUÁL ES EL IMPACTO QUE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA TIENE SOBRE LOS RECURSOS SANITARIOS?

La revisión de la literatura, buscando el impacto que provoca sobre el consumo de recursos sanitarios la enfermedad metastásica ósea, detecta estudios observacionales que coinciden en el sentido de la estimación (anexo 1). En todos los estudios se observa un aumento del consumo conforme aumenta la carga de enfermedad metastásica ósea y como consecuencia de la aparición de complicaciones o eventos relacionados con el esqueleto (ERE).

Delea *et al* (Delea 2006) estiman que los costes de hospitalización suponen el 59% de los costes asociados a los ERE; por este motivo, algunos autores deciden evaluar las estancias medias en hospitalización como medida indirecta del coste de la enfermedad, con ayuda de los registros de altas hospitalarias (Conjunto Mínimo Básico de Datos, CMBD). Pockett *et al* (Pockett 2010) revisando el CMBD español entre 2000 y 2006 muestran como la estancia media del enfermo con cáncer (mama, pulmón y próstata) es inferior (6-11 días) en ausencia de metástasis óseas, y se prolonga cuando el paciente tiene enfermedad metastásica en hueso (9-11 días) y todavía más si aparecen ERE (12-18 días). Durán *et al* comprueban en su estudio en España con 93 pacientes, que el 25% de los ERE por cáncer de mama y próstata precisan hospitalización, así como más del 40% de los ERE por cáncer de pulmón (Durán 2011). Estos mismos autores comprueban que la estancia media varía entre los diferentes tipos de ERE: más de 25 días para fracturas vertebrales, más de 20 días cuando se requería radioterapia ósea, más de 20 días si el ingreso era por compresión medular y cuando era por cirugía ósea, más de 5 días. Chung *et al* revisan la carga que ocasiona la enfermedad metastásica ósea provocada por cáncer de mama y cáncer de próstata en el Reino Unido (Chung 2008); comprueban que la aparición de un ERE prolonga la estancia media tanto en cáncer de mama (40 días vs 24 días sin ERE) como en cáncer de próstata (43 días vs 28 días sin ERE). Gunter *et al* revisan en su estudio en 5 países centroeuropeos el impacto sobre las hospitalizaciones en pacientes con metástasis óseas observando 0,8-1 hospitalizaciones más de media por ERE frente a las pacientes que no desarrollan un ERE y una estancia media por ERE entre 10,9-17,2 días (Günter 2011).

Se ha estimado cuál puede ser el coste incremental que la enfermedad metastásica ósea tiene en el paciente con cáncer. Schulman *et al* revisando una base de datos de 396.200 pacientes con cáncer entre 2000 y 2004 en Estados Unidos comprueban que el coste incremental medio de la enfermedad metastásica ósea, entre los distintos tipos de tumor, es de 44.442\$ ($p < 0,001$) (Schulman 2007). El coste medio anual de estos pacientes con metástasis óseas era de 75.329\$ frente a los 31.382\$ sin extensión ósea. Pocket *et al* comprueban cuáles son los costes medios en función de la existencia de enfermedad metastásica ósea (EMO) o no en los ingresos de los pacientes con cáncer de mama (2.374€ vs 3.515€ con EMO), cáncer de próstata (3.194€ vs 3.180€ con EMO) y cáncer de pulmón (4.994€ vs 4.227€ con EMO) en España (Pockett 2010).

PERO, ¿CUÁL ES EL COSTE ASOCIADO A LA APARICIÓN DE UN EVENTO RELACIONADO CON EL ESQUELETO (ERE)?

Aunque los estudios que utilizan bases de datos estadounidenses muestran una estimación de costes de los ERE superior a los que utilizan datos europeos, todos ellos coinciden en el aumento de los costes que supone la aparición de un ERE. De este modo, Delea *et al* indican en sus estudios de 2006 que el coste estimado de ERE en los pacientes con cáncer de pulmón es de 9.840\$ (IC95%, 7.625\$-11.374\$) y de 13.940\$ (IC95%, 11.240\$-16.856\$) en la pacientes con cáncer de mama (Delea 2006, A y B). Chunk *et al* comparan los costes medios de hospitalización en el Reino Unido de los pacientes con cáncer de mama (CM) y cáncer de próstata (CP) con metástasis óseas en presencia o no de un ERE (CM con EMO 2.215£, con ERE 4.158£; CP con EMO 1.871£, con ERE 3.618£), objetivando un aumento de los costes al aparecer la complicación ósea (Chunk 2008). Lage *et al*, también evaluaron los costes medios asociados al tratamiento de los ERE en los pacientes con cáncer de próstata entre el 2000 y el 2005, obteniendo unos costes medios anuales de 12.469\$ (10.007\$-14.871\$) (Lage 2008). Hagiwara *et al* con datos obtenidos de planes de aseguramiento de Estados Unidos y publicados en 2012 muestran cuál es el impacto de los ERE en costes de hospitalización y en cuidados sin ingreso (Hagiwara 2012, Hagiwara 2013); de ese modo, comunican costes de hospitalización por tipo de ERE en las pacientes con cáncer de mama que se encuentran entre los 40.397\$ (cuando el evento es la radioterapia con ingreso sobre el hueso) y 102.205\$ (cuando el ERE que provoca el ingreso es la compresión medular); en estas mismas pacientes los costes medios de los cuidados sin ingresos esta-

ban en el rango de 10.700\$-11.920\$; en los pacientes con cáncer de próstata y EMO los costes medios de hospitalización alcanzan desde los 8.391\$ hasta los 13.790\$ por episodio si se produce un ERE; los cuidados sin ingreso suben desde los 27.213\$ a los 36.946\$ cuando los pacientes atendidos tenían un ERE. En España, en 2010, Pockett *et al* estiman los costes medios del primer ingreso por ERE en pacientes tratados entre 2000 y 2006 con diagnósticos de cáncer de mama, pulmón y próstata, siendo 3.757€, 4.298€ y 3.585€ respectivamente (Pockett 2010). En unos rangos similares se sitúa la estimación hecha por Hechmati *et al* en 2013, quienes estudiaban los costes medios por tipo de ERE en el Reino Unido, Alemania, Italia y España mostrando costes medios entre 2.087€-4.884€ en Italia, 1.694€-9.407€ en Alemania, 704€-12.802€ en Gran Bretaña y 2.378€-7.903€ en España (Hechmati 2013). Estos costes aumentan el consumo de recursos en todos los sistemas sanitarios, con impactos muy similares en toda Europa, pero inferiores a las estimaciones estadounidenses.

Hoy en día diferentes fármacos han demostrado ser eficaces retrasando la aparición de estos ERE. Tanto los bifosfonatos como el denosumab pueden reducir el riesgo de aparición de estos ERE y como consecuencia de ello, los costes asociados a sus cuidados.

¿CUÁL ES LA OPCIÓN TERAPÉUTICA DISPONIBLE MÁS EFICAZ RETRASANDO LA APARICIÓN DE LOS ERE: DENOSUMAB O BIFOSFONATOS?

Los estudios aleatorizados iniciales que compararon el uso de denosumab con bifosfonatos, eran estudios fase II (Body 2006, Lipton 2007, Fizazi 2009, Body 2010) que tenían como objetivo principal comparar el efecto diferente que tienen estos fármacos sobre la resorción ósea, y esto lo hicieron mediante la medición de marcadores séricos de resorción, principalmente el N-telopéptido en orina (uNTx); estos estudios compartían como objetivo primario, comparar la toxicidad de las intervenciones y como objetivo secundario, el efecto preventivo sobre los ERE. Body *et al* en 2006 mostraron como el uso de denosumab en pacientes con cáncer metastásico óseo de mama o mieloma comparado con el uso de pamidronato, presentaba un efecto similar sobre la resorción ósea reduciendo los niveles de uNTx. Mientras que pamidronato mostraba el nadir de uNTx a los tres días y recuperaba los niveles basales a los 28 días, denosumab a dosis de 3 mg/kg producía un descenso de los niveles de

uNTx que duraba 84 días. Los dos fármacos fueron bien tolerados, siendo la fatiga el evento adverso más frecuente en ambas ramas de tratamiento en las pacientes con cáncer de mama y la astenia en los pacientes con mieloma (Body 2006). Lipton *et al* en 2007 mostraron, utilizando diferentes dosis de denosumab cada 4 o 12 semanas, y comparando con el uso de bifosfonatos intravenosos en pacientes de cáncer de mama con metástasis óseas (sin tratamiento previo con bifosfonatos), que la supresión de la resorción ósea (reducción $> 65\%$ en el cociente uNTx/Cr en 74% de los pacientes con DB y 63% con bifosfonatos) y los eventos adversos asociados (90% con denosumab vs 93% con bifosfonatos) no eran diferentes entre las dos formas de tratamiento (Lipton 2007). Fizazi *et al* en 2009 estudian el efecto de las dos alternativas en pacientes con diferentes tumores sólidos con metástasis óseas (no pulmón), previamente tratados con bifosfonatos; estableciendo como objetivo de eficacia alcanzar niveles de uNTx < 50 en la semana 13^o, demuestran diferencias significativas a favor del mayor efecto de denosumab frente a bifosfonatos reduciendo los niveles de este marcador de resorción ósea (71% de los pacientes con denosumab vs 29% de los pacientes con bifosfonatos, $p < 0,001$). Estos autores confirman que la frecuencia de eventos adversos es similar entre las dos ramas de tratamiento (96% con denosumab vs 97% con bifosfonatos) a pesar del uso previo de bifosfonatos (Fizazi 2009). Body *et al* en 2010, basado en los estudios de Lipton 2007 y Fizazi 2009 estudia el efecto de denosumab en pacientes con tumores sólidos y enfermedad metastásica ósea (no se incluyó pulmón) que habían recibido o no tratamiento previo con bifosfonatos; los resultados demostraron que denosumab reduce la resorción ósea independientemente del tratamiento previo con bifosfonatos; incluso en pacientes que habían tenido una respuesta reducida a estos últimos, denosumab era capaz de reducir los niveles de uNTx/Cr (medianas de porcentaje de reducción de niveles de uNTx/Cr: sin bifosfonatos previos, -75% con denosumab vs -71% con bifosfonatos; con bifosfonatos previos, -80% con denosumab vs -56% con bifosfonatos). En este estudio se demuestra también que la incidencia de eventos adversos es similar en las dos ramas de tratamiento, y que la introducción de denosumab tras bifosfonatos no añade un mayor riesgo de eventos adversos (Body 2010).

En las pacientes con cáncer de mama metastásico, Stopeck *et al* en 2010 demostraron que denosumab mensual (120 mg) retrasa la aparición del primer ERE más que el ácido zoledrónico mensual (4 mg) (HR 0,82; IC95%, 0,71-0,95; $p < 0,001$ no inferioridad; $p = 0,01$, superioridad), así como el primero y los si-

guientes ERE (RR 0,77, IC95%, 0,66-0,89; $p=0,001$, superioridad). La mediana de tiempo hasta el primer ERE fue de 26,4 meses con ácido zoledrónico y no se alcanzó con denosumab. Los autores evaluaron como objetivo secundario el cociente de morbilidad ósea (número de ERE por paciente, dividido por el número de pacientes en riesgo de ERE por año); la comparación entre los dos brazos muestra un cociente de morbilidad ósea significativamente menor en los tratados con denosumab frente al ácido zoledrónico (0,45 eventos por paciente al año con denosumab vs 0,58 eventos por paciente al año con ácido zoledrónico, $p=0,004$). En el estudio no se demostraron diferencias en supervivencia, ni en progresión de la enfermedad. La toxicidad no fue muy diferente entre las dos ramas de tratamiento, destacando la toxicidad renal y las reacciones agudas en relación con el ácido zoledrónico y la hipocalcemia con denosumab (Stopeck 2010).

En pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, sin tratamiento previo con bifosfonatos, Fizazi *et al* en 2011 evalúan la eficacia de denosumab frente a ácido zoledrónico con un diseño similar al estudio de Stopeck 2010 (ensayo aleatorizado, doble ciego, internacional, multicéntrico, con las dos ramas con placebos para enmascarar la diferente forma de administración de las dos alternativas terapéuticas; diseño, para un objetivo primario de evaluar el tiempo hasta el primer ERE, de no inferioridad y secundario de superioridad). Estos autores demuestran un retraso significativo en la aparición del primer ERE con el uso de denosumab comparado con ácido zoledrónico (HR 0,82, IC95%, 0,71-0,95; $p=0,0002$, no inferioridad; $p=0,008$, superioridad); también demuestran un retraso significativo del primero y siguientes ERE con denosumab frente a ácido zoledrónico (RR 0,82, IC95%, 0,71-0,94; $p=0,004$, superioridad). Estos resultados se obtienen con una incidencia global de eventos adversos similar entre las dos ramas (denosumab 97% vs ácido zoledrónico 97%); se objetiva una mayor frecuencia de hipocalcemia con denosumab (denosumab 13% vs ácido zoledrónico 6%, $p<0,0001$); el ácido zoledrónico provocó con mayor frecuencia reacciones agudas en los primeros tres días tras el tratamiento (denosumab 8% vs ácido zoledrónico 18%); y se objetivó una baja frecuencia de osteonecrosis mandibular (denosumab 2% vs ácido zoledrónico 1%; diferencias n. s.) (Fizazi 2011).

Henry *et al* en 2011, en pacientes con mieloma múltiple o con otros tumores sólidos con metástasis óseas (excepto mama y próstata), con un diseño similar a los anteriores ensayos (Stopeck 2010, Fizazi 2011), demostraron no inferio-

ridad de denosumab frente a ácido zoledrónico retrasando la aparición del primer ERE (HR 0,84, IC95%, 0,71-0,98, $P=0,0007$, no inferioridad). No pudieron demostrar de forma estadísticamente significativa la superioridad de denosumab retrasando el primer ERE, o el primero y los siguientes ERE frente a ácido zoledrónico. No se demostraron tampoco diferencias en supervivencia ni en progresión de la enfermedad entre las dos ramas de tratamiento del estudio. Los autores estudiaron el efecto de denosumab retrasando el primer ERE frente a ácido zoledrónico estratificando por tipo tumoral, mostrando en los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico una HR de 0,84 (IC95%, 0,64-1,10; $p=0,2$), en el resto de tumores sólidos una HR de 0,79 (IC95%, 0,62-0,99; $p=0,04$), mostrando el efecto favorable de denosumab retrasando los ERE, y en los 180 pacientes con mieloma una HR de 1,03 (IC95%, 0,68-1,57; $p=0,89$). Al igual que ocurrió en los dos ensayos anteriormente comentados, no hubo diferencias en la incidencia global de eventos adversos, ni de eventos adversos serios entre los dos brazos (Global: denosumab 95,8% vs ácido zoledrónico 95,9%; Eventos serios: denosumab 63% vs ácido zoledrónico 66%). Sí se demostró un mayor riesgo de reacciones agudas tras el tratamiento con zoledrónico frente a denosumab (denosumab 6,9% vs ácido zoledrónico 14,5%), un mayor riesgo de hipocalcemia con denosumab (denosumab 10,8% vs ácido zoledrónico 5,8%) y similar riesgo de osteonecrosis mandibular con ambas intervenciones (denosumab 1,3% vs ácido zoledrónico 1,1%). A pesar de reducir las dosis de inicio de ácido zoledrónico a un 17,3% de los pacientes con aclaramientos de creatinina por debajo de 60 ml/min, y a un 8,9%, por elevaciones de creatinina durante el tratamiento, un 10,9% de los pacientes que recibieron ácido zoledrónico presentaron toxicidad renal, frente al 8,3% de los pacientes con denosumab, a los que no hubo que reducir las dosis (Henry 2011).

El diseño homogéneo de los ensayos de Stopeck 2010, Fizazi 2011 y Henry 2011 permitió a Lipton et al el análisis combinado, planeado previamente, de los efectos de denosumab frente a ácido zoledrónico en los pacientes incluidos en estos estudios (5.732 pacientes, con diagnóstico de cáncer de mama, cáncer de próstata resistente a castración, mieloma múltiple u otros tumores sólidos; todos los pacientes con afectación metastásica ósea). Manteniendo los mismos objetivos que en los ensayos primarios, demuestra que denosumab reduce significativamente el riesgo del primer ERE comparado con ácido zoledrónico (HR 0,83, IC95% 0,76-0,90; $p<0,001$ para no inferioridad y superioridad). También demuestra que denosumab reduce significativamente el riesgo del primer

ERE y siguientes frente a ácido zoledrónico (RR 0,82, IC95%, 0,75-0,89; $p < 0,001$). En cuanto a la seguridad de los dos brazos, no hay diferencias entre ellos en la incidencia global de eventos adversos, ni en los eventos adversos serios; se confirma la existencia de una mayor incidencia de hipocalcemia con denosumab, mayor riesgo de reacciones agudas y de toxicidad renal con ácido zoledrónico, e igual riesgo de osteonecrosis mandibular en ambos tratamientos (Lipton 2012).

Martín *et al* comunican los resultados comparativos y pre-planeados, obtenidos a partir del ensayo de Stopeck 2010 en relación con algunas variables de eficacia relevantes: proporción de pacientes con ERE, tiempo a primera radioterapia ósea o hasta hipercalcemia e impacto en calidad de vida de las intervenciones. Los autores mostraron que denosumab reduce el número de primeros ERE por paciente-año frente a ácido zoledrónico (reducción absoluta del riesgo del 6%, NNT 16), y que también reduce el riesgo del primer y de los siguientes ERE (reducción absoluta del riesgo 14%, NNT 7). Denosumab retrasa de forma estadísticamente significativa la radioterapia ósea frente al uso de ácido zoledrónico (HR 0,74, IC95%, 0,59-0,94, $p = 0,012$). Denosumab también demuestra ser eficaz retrasando la aparición de un ERE o hipercalcemia tumoral frente al uso de ácido zoledrónico (HR 0,82, IC95%, 0,70-0,95; $p = 0,007$). Este estudio consigue demostrar que denosumab mejora en un 10% de los pacientes la calidad de vida relacionada con la salud frente a ácido zoledrónico, medida como elevación > 5 puntos en el “FACT-G score” durante un periodo de 18 meses (Martín 2012).

La revisión sistemática de la literatura realizada por Ford *et al* para llevar a cabo un “network meta-analysis” que comparase de forma indirecta la eficacia de denosumab frente a distintos bifosfonatos y frente a los mejores cuidados de soporte, objetivó 8 ensayos clínicos aleatorizados a evaluar en la síntesis cuantitativa. Cuatro de ellos en cáncer de mama, dos en cáncer de próstata y otros dos en tumores sólidos (no mama ni próstata) incluyendo el cáncer de pulmón. Este “network meta-analysis” demuestra que denosumab es significativamente superior reduciendo el riesgo del primer ERE frente a ácido zoledrónico, pamidronato y los mejores cuidados de soporte (o placebo) en todos los tumores. En cáncer de mama denosumab es significativamente superior a ácido zoledrónico, pamidronato y los mejores cuidados de soporte reduciendo el riesgo del primer y los siguientes ERE; en cáncer de próstata resistente a la castración y metastásico en hueso, denosumab es superior significativamente

a ácido zoledrónico y los mejores cuidados de soporte retrasando el primero y siguientes ERE; en los tumores sólidos metastásicos en hueso (no mama, ni próstata) DB es significativamente superior a los mejores cuidados de soporte retrasando la aparición del primer y de los siguientes ERE, pero no frente a ácido zoledrónico (Ford 2012).

Peddi *et al* publican los resultados de una nueva revisión sistemática con 6.142 pacientes incluidos, mostrando los efectos de denosumab reduciendo la incidencia de ERE frente a bifosfonatos (RR 0,84; IC95%, 0,80-0,88) y retrasando la aparición del primer episodio de ERE (HR 0,83; IC95%, 0,75-0,90). No se encontraron diferencias en supervivencia (HR 0,98; IC95%, 0,9-1). En este estudio se demuestra un retraso significativo del empeoramiento del dolor con denosumab frente a los bifosfonatos (HR 0,84, IC95%, 0,77-0,91). En cuanto a la seguridad de las intervenciones estudiadas, no se objetivaron diferencias significativas entre ramas de denosumab y bifosfonatos en el riesgo de eventos adversos grado 3, de eventos que requerían hospitalización, de nuevos cánceres, de infecciones y de osteonecrosis mandibular. Sí se demuestra un aumento significativo del riesgo con bifosfonatos frente a denosumab en relación con las reacciones adversas que facilitan la discontinuación del tratamiento, reacciones agudas tras el tratamiento y fallo renal. Denosumab demostró frente a bifosfonatos un aumento significativo del riesgo de desarrollar hipocalcemia (Peddi 2013).

En esta revisión se ha puesto de manifiesto el importante consumo de recursos sanitarios que ocasiona la enfermedad metastásica ósea y la aparición de ERE, así como la mayor eficacia demostrada por denosumab retrasando la aparición de los eventos óseos con respecto al ácido zoledrónico en los diferentes tipos tumorales, pero, ¿consigue ser este tratamiento coste-efectivo al reducir y/o retrasar las complicaciones de la enfermedad metastásica ósea?

Tras la aprobación de denosumab por la FDA en 2010, diferentes autores presentaron estimaciones sobre el impacto presupuestario de la inclusión de denosumab en los planes de aseguramiento en US. Northridge *et al* presentan un estudio de evaluación del impacto presupuestario del uso de denosumab en lugar de zoledrónico en pacientes con cáncer de mama y de próstata con afectación ósea metastásica. Lo realiza desde la perspectiva del financiador, en US y en dólares de 2010. Lleva a cabo la comparación de costes asumiendo un 66% de pacientes con cáncer de mama recibiendo tratamiento y un 48%

de los pacientes con cáncer de próstata; se consideraron las tasas de ERE por paciente y año de los ensayos clínicos publicados. El coste incremental por paciente y mes con el uso de denosumab entre el año 1º y 3º es por tumor: cáncer de mama 0,02\$, 0,04\$ y 0,05\$ (total 0,11\$) y en cáncer de próstata 0,01\$, 0,02\$ y 0,03\$ (total 0,06\$). Los autores concluyen que el impacto real de la utilización de denosumab en Estados Unidos debería ser modesto, pero dependiente de la prevalencia del problema de salud y de los patrones de utilización (Northridge 2011). Bell et al presentan en forma de póster el impacto presupuestario esperable en Estados Unidos para cubrir un hipotético plan de salud a 1 millón de ciudadanos, de los cuales 688 pacientes presentarían tumores sólidos con metástasis óseas, y a los que se les pautaría los moduladores de la resorción ósea con dos criterios: sólo ácido zoledrónico o añadiendo denosumab en segunda línea tras fallo del ácido zoledrónico. Los autores estiman un coste anual de 10,8 millones de dólares en la primera situación y que se incrementaría hasta los 11,4 millones de dólares si se introduce el denosumab en segunda línea. Los costes al año, dos años y tres años serían de 11,4, 11,6 y 11,7 millones de dólares respectivamente. El coste incremental por paciente y mes al añadir denosumab frente a ácido zoledrónico es de 69\$, 94\$ y 115\$. Los autores ponen de manifiesto en sus conclusiones que las diferencias en el coste de adquisición del fármaco añaden un considerable impacto presupuestario (Bell 2011).

Desde la perspectiva del pagador, con una tasa de descuentos del 3% y también en el sistema sanitario estadounidense, Stopeck et al realizan un análisis de coste-efectividad y coste-utilidad en pacientes con cáncer de mama, de próstata y de pulmón no células pequeñas, todos ellos con afectación metastásica ósea. Los costes incrementales con el uso de denosumab para evitar un ERE eran 8.567\$ en cáncer de próstata, 13.557\$ en cáncer de mama y 10.513\$ en cáncer de pulmón no microcítico. Estos autores estiman, para el uso de denosumab frente a ácido zoledrónico en estos tumores, una ratio de coste-efectividad incremental por calidad de vida ajustada por año de vida ganado (QALY) en pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración hormonal de 49.405\$, de 78.915\$ en cáncer de mama avanzado con metástasis óseas y de 67.931\$ en cáncer de pulmón no microcítico con afectación ósea. Estos resultados son muy sensibles a los costes de los fármacos y a la incidencia de los ERE. Los autores concluyen que denosumab es coste-efectivo frente al uso de ácido zoledrónico en pacientes con cáncer de mama, de próstata y de pulmón no células pequeñas, todos ellos con afectación metastásica ósea (Stopeck 2012).

Revisando los estudios de evaluación económica presentados sobre el uso de denosumab en Estados Unidos, considerando sólo costes directos y desde la perspectiva del pagador, Xie *et al* presentan los resultados de un análisis coste-efectividad del uso de denosumab frente a ácido zoledrónico en pacientes con cáncer de próstata resistentes a castración hormonal. Con horizontes de 1 y 3 años, la razón de coste-efectividad incremental (RCEI) por ERE evitado del uso de denosumab frente a ácido zoledrónico es de 71.027\$ y 51.319\$ respectivamente. En las curvas de aceptabilidad dependientes de si las cantidades dispuestas a pagar fueran 70.000\$, 50.000\$ ó 30.000\$, las estimaciones fueron coste-efectivas en un 49,5%, 17,5% o 0,3% al año y 79%, 49,8% o 4,1% a los tres años (Xie 2011). Snedecor *et al* realizan también en el mismo tipo de pacientes con cáncer de próstata, un análisis de coste-efectividad con un horizonte temporal de 27 meses, desde la perspectiva del pagador en Estados Unidos y con tasas de descuento para costes y para la calidad de vida ajustada por año de vida ganado (QALY) del 3%. Denosumab muestra mejores resultados frente a ácido zoledrónico, en menor frecuencia de ERE estimada, más QALY ganados y menores costes asociados a los ERE; pero muestra mayores costes en relación con el fármaco y totales. El coste por QALY ganado con denosumab vs ácido zoledrónico fue de 1.058.741\$. Los autores concluyen que los resultados obtenidos muestran que el coste incremental con el uso de denosumab por QALY ganado están encima de los umbrales aceptables en Estados Unidos (Snedecor 2013).

Xie *et al* también desde la misma perspectiva, con un horizonte temporal de 1 año, pero en pacientes con cáncer de mama avanzado con metástasis óseas, estiman que el valor de la ratio de coste-efectividad incremental por ERE evitado de denosumab frente a ácido zoledrónico es de 114.628\$ y de 290.136\$ para evitar una fractura. El modelo es muy sensible a los costes de los fármacos y al efecto de retraso hasta el primer ERE. En este caso los autores concluyen que el uso de denosumab no es coste-efectivo frente a ácido zoledrónico por su alto coste de adquisición (Xie 2012). Snedecor *et al* presentan en 2012 los resultados de un análisis de coste-utilidad en el mismo tipo de pacientes que el estudio anterior, estimando una ratio de coste-efectividad incremental por año de vida ganado con calidad de vida (RCEI por QALY ganado) de 697.499\$, con un rango de 192.472\$ a 1.340.901\$ tras los análisis de sensibilidad. El coste lo sitúan los autores fuera de lo considerado coste-efectivo en Estados Unidos, cuyo límite estaría por debajo de los 50.000\$-100.000\$ de RCEI/ QALY (Snedecor 2012).

Entre los estudios publicados también existen evaluaciones hechas en Europa. Lothgren et al presentan los resultados del análisis de coste-efectividad y coste-utilidad desde la perspectiva del pagador en Holanda. Los valores de RCEI por ERE evitado eran de 3.475€ en cáncer de próstata metastásico en hueso con resistencia a la castración, 1.644€ en cáncer de mama metastásico y 690€ en otros tumores sólidos; las estimaciones de RCEI por QALY ganado eran de 44.622€ en cáncer de próstata, 26.524€ en cáncer de mama y 11.660€ en otros tumores sólidos. Los autores concluyen que el denosumab tiene unas ratios de coste-efectividad incremental adecuadas para su uso en la prevención de las complicaciones óseas de la enfermedad metastásica en estos tumores (Lothgren 2011). Lothgren et al presentan en 2012 en forma de póster una evaluación económica comparando el uso de denosumab frente a ácido zoledrónico en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas en Suecia, Suiza y Portugal. Realizando un modelo de Markov con tres estados, desde la perspectiva del pagador y con unas tasas de descuento del 3%, estiman un incremento de QALY ganado con denosumab vs ácido zoledrónico de 0,042, y unos costes ahorrados por paciente en Suecia de 2.946€, en Suiza de 7.555€ y en Portugal de 1.053€. La probabilidad estimada de conseguir ahorro en los costes con el uso de denosumab frente a ácido zoledrónico era de 1 para Suecia y Suiza, y de 0,95 para Portugal (Lothgren 2012,A). El mismo grupo de investigadores presentan en la misma reunión, también en forma de póster un estudio con igual diseño pero dirigido a evaluar el uso de denosumab frente a ácido zoledrónico en pacientes con cáncer de mama metastásico en hueso. El incremento de QALY ganado con denosumab vs ácido zoledrónico es de 0,044, y los costes ahorrados por paciente con el uso de denosumab fueron en Suecia de 4.705€, en Suiza de 12.484€ y en Portugal de 1.333€. En este estudio la probabilidad estimada de conseguir ahorro era de 1 en Suecia y Suiza y de 0,98 en Portugal (Lothgren 2012, B). Lothgren et al también presentan en la misma reunión de 2012 un estudio de costes por paciente y año, y una estimación del impacto presupuestario con el uso de DB frente a ZA en pacientes con tumores sólidos y metástasis óseas en Suecia y Portugal. Con un horizonte temporal de 1 año, los costes por paciente y año con el uso de ácido zoledrónico eran de 9.691€ en Suecia y de 7.848€ en Portugal. El coste ahorrado estimado al cambiar a denosumab en Suecia era de 1.823€ y de 797€ en Portugal. En un escenario de 1000 pacientes en tratamiento supondría un importante ahorro para esos sistemas nacionales de salud, estimado en 1,8M€ en Suecia y en 0,8M€ en Portugal (Lothgren 2012,C).

El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE 2012) publica en octubre de 2012 la guía de uso de denosumab para la prevención de los eventos relacionados con el hueso en tumores sólidos. Recoge los datos de eficacia y de coste-efectividad evaluados críticamente, haciendo recomendaciones de uso de denosumab: 1.1. El denosumab se recomienda como una opción para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fracturas patológicas, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de cáncer de mama y de tumores sólidos distintos de mama y de próstata si: se considera indicación para bifosfonatos y el fabricante proporciona denosumab con el descuento acordado en el plan de acceso de los pacientes; 1.2. El denosumab no se recomienda para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes adultos con metástasis óseas de cáncer de próstata; 1.3. Los adultos con metástasis óseas de tumores sólidos que actualmente reciben denosumab para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto, en los que no se recomienda su uso de acuerdo con 1.1 y 1.2 deben ser capaz de continuar con el tratamiento hasta que ellos y sus médicos consideren oportuno parar. Puesto que NICE considera que en la práctica clínica el comparador para denosumab en cáncer de próstata con metástasis óseas son los mejores cuidados de soporte (al no estar recomendado el uso de bifosfonatos), el valor de RCEI obtenido no les permite recomendar su uso en estos pacientes.

En contraste con esta recomendación del NICE, la Agencia Canadiense de Evaluación de fármacos y nuevas Tecnologías emite un Common Drug Review realizado por el Comité Experto Canadiense en Drogas (CDEC), donde recomienda denosumab en la prevención de las complicaciones óseas en los pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración hormonal, en función de la información sobre eficacia y coste-efectividad de los estudios publicados (Denosumab, CDEC, 2011).

En España la Guía Farmacoterapéutica de los Hospitales de Andalucía en Julio de 2012 (Denosumab, Informe Génesis 2012) considera la inclusión de denosumab para el tratamiento de los pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos con recomendaciones, en función de los estudios publicados y del estudio de costes incrementales realizado por los autores considerando como precio de denosumab para los cálculos, el más bajo de la Unión Europea en ese momento (actualmente el precio en España es inferior). Estas recomendaciones específicas son: Se considera el uso de denosumab en pacientes con cáncer de

mama, próstata y cáncer de pulmón no microcítico, que cumplan las siguientes características: mayores de 18 años, deben tener al menos una metástasis ósea, función orgánica adecuada, albúmina ajustada por concentración de calcio de 2.0-2.9 mmol/L, PS 0, 1 o 2, pacientes que no hayan tomado previamente bisfosfonatos para el tratamiento de las metástasis óseas, pacientes que no presenten procesos dentales invasivos, cirugía dental u oral, osteonecrosis de la mandíbula u osteomielitis, con esperanza de vida > de 6 meses, con fracaso de terapia hormonal previa definido por el aumento de la concentración del antígeno prostático de 0,4 g/L (sólo para cáncer de próstata), con concentración de testosterona en suero < 1,72 nmol/L (sólo para cáncer de próstata), y pacientes que no presenten problemas con los niveles de calcio. En pacientes que sufran insuficiencia renal grave (ClCr < 30 mL/min), dado que los bisfosfonatos están contraindicados, se puede considerar el uso de denosumab siempre que esté indicado. En pacientes con otros tumores sólidos y metástasis óseas (excluyendo mama, próstata y pulmón), se considera el uso de denosumab solamente en aquellos pacientes en los que los bisfosfonatos no se toleren o estén contraindicados: pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 mL/min). En los pacientes que no cumplan los criterios anteriores y tengan indicación para el uso de bisfosfonatos o denosumab, el uso de un fármaco concreto podría depender de criterios de eficiencia, teniendo en cuenta el precio de los fármacos en ese momento, las características de cada uno de los fármacos y la gestión de los servicios implicados.

IV.IV. CONCLUSIONES

La enfermedad metastásica ósea ocasiona un importante consumo de recursos sanitarios; este consumo es provocado en un 59% por los costes de la hospitalización (Delea 2006, B), ya que sólo la aparición de metástasis óseas aumenta la estancia media de los distintos tumores (de 6-11 días a 9-11 días) y por supuesto, los eventos relacionados con el hueso (ERE) la incrementan mucho más (12-18 días de media) (Pocket 2010). Medido el impacto en unidades monetarias de la afectación ósea en los pacientes con cáncer, y asumiendo las diferencias de costes entre diferentes sistemas sanitarios, en Estados Unidos llegamos a observar un coste medio de más del doble del esperado en ausencia de metástasis óseas (Schulman 2007). Los costes medios de la hospitalización de la enfermedad metastásica ósea en España dependen del tipo tumoral y son de 3.515€ en el cáncer de mama, 4.994€ en cáncer de

pulmón y 3.194€ en cáncer de próstata (Pockett 2010). La aparición de un ERE condiciona un mayor consumo de recursos sanitarios, tanto en Estados Unidos (ejemplos de coste medio estimado por ERE en cáncer de pulmón 9.840\$, en cáncer de mama 13.940\$, y en cáncer de próstata 12.469\$) como en Europa (coste medio en Reino Unido en cáncer de mama 4.158£ y en cáncer de próstata 3.618£; en España en cáncer de mama 3.757€, en cáncer de pulmón 4.298€ y en cáncer de próstata 3.585€) (Delea 2006, A y B, Lage 2008, Chung 2008, Pockett 2010).

Los ensayos controlados y aleatorizados entre las opciones de tratamiento farmacológico disponibles demuestran que denosumab retrasa significativamente más la aparición del primer episodio de evento óseo (HR 0,82; IC95%, 0,71-0,95; $p<0,001$ no inferioridad; $p=0,01$, superioridad), y del primero y siguientes (RR 0,77, IC95%, 0,66-0,89, $p=0,001$ superioridad) que el ácido zoledrónico en las pacientes con cáncer de mama metastásico (Stopeck 2010); en este grupo de pacientes denosumab, además de reducir el riesgo de ERE, demuestra una mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud comparando con los resultados en calidad de vida de las pacientes en tratamiento con ácido zoledrónico (Martín 2012). En los pacientes con cáncer de próstata con metástasis óseas resistentes a la castración hormonal se obtienen resultados similares con el uso de denosumab frente a zoledrónico retrasando la aparición del primer ERE (HR 0,82, IC95%, 0,71-0,95; $p=0,0002$ no inferioridad; $p=0,008$, superioridad), y del primero y siguientes (RR 0,82, IC95%, 0,71-0,94; $p=0,004$) (Fizazi 2011). Cuando se comparó en un ensayo aleatorizado denosumab a ácido zoledrónico en pacientes con tumores sólidos (excepto mama y próstata), junto a los pacientes con mieloma, se demostró no inferioridad retrasando el primer ERE (HR 0,84, IC95%, 0,71-0,98; $p=0,0007$, no inferioridad) (Henry 2011).

El análisis pre-planeado de los tres ensayos anteriores con igual diseño, combinados y realizado por Lipton et al incluyendo los 5.732 pacientes con tumores sólidos y metástasis óseas, demuestra que denosumab reduce significativamente el riesgo del primer ERE comparado con zoledrónico (HR 0,83, IC95%, 0,76-0,90; $p<0,001$), y del primero y los siguientes (RR 0,82, IC95%, 0,75-0,89; $p<0,001$) (Lipton 2012).

Las dos revisiones sistemáticas presentadas en este estudio (Ford 2012, Peddi 2013), coinciden en el mayor efecto del denosumab frente al ácido zoledrónico

previniendo la aparición de eventos óseos entre los pacientes con tumores sólidos y metástasis óseas.

Los efectos secundarios son muy similares entre todos los estudios y entre las dos ramas de tratamiento, produciendo ambos tipos de tratamiento cuadros de osteonecrosis mandibular sin diferencias significativas. Sólo es destacable, globalmente, una mayor frecuencia de hipocalcemia con denosumab y de daño renal y de reacciones agudas tras la administración de ácido zoledrónico (Peddi 2013).

Las evaluaciones económicas que se desprenden de la revisión de la literatura muestran diferentes resultados dependiendo del país o del sistema sanitario donde se desarrollen y también de la perspectiva desde la que se haga la evaluación (se echan de menos estudios desde la perspectiva de la sociedad); son muy sensibles al precio de denosumab y a la cuantificación de los efectos esperados de la prevención de los ERE en los modelos planteados. De ahí que se publiquen resultados de ratios de coste-efectividad incremental por ERE evitado o por QALY con denosumab frente a ácido zoledrónico no coste-efectivos (Xie 2012, Snedecor 2012, Snedecor 2013) y otras dirigidas al mismo tipo de pacientes que sí son coste-efectivos (Lothgren 2011, Stopeck 2012).

De acuerdo a los estudios identificados en esta revisión, serían necesarios estudios de coste-efectividad o coste-utilidad en España, teniendo en cuenta por parte de los productores, la sensibilidad al precio de los modelos y por parte de los autores de los mismos, las diferencias que plantean las perspectivas desde donde se puede plantear el análisis.

V

ANÁLISIS DE LAS APORTACIONES DE LOS GRUPOS DE DISCUSIÓN SOBRE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA

V.I. RESUMEN

La enfermedad metastásica ósea produce un gran impacto sobre los pacientes oncológicos, sobre su entorno familiar y es causante de un gran consumo de recursos sanitarios y sociales. Aunque los tratamientos actuales que buscan el control de las complicaciones derivadas de la enfermedad, como los bifosfonatos, han mejorado significativamente la calidad de vida de los pacientes, no han logrado evitar esas complicaciones, con el impacto negativo que tienen en la evolución de la enfermedad.

Denosumab, un fármaco con una diana terapéutica específica es la alternativa actual a los bifosfonatos. Aunque los ensayos muestran una mayor o igual eficacia dependiendo del tipo tumoral, mejor tolerancia y mayor facilidad de uso, existen diferencias en las evaluaciones que hacen de los estudios, los agentes que participan en el proceso de asistencia a los pacientes con enfermedad metastásica ósea.

El objetivo de este estudio con “*focus groups*” es delimitar esas coincidencias y diferencias, recogiendo las aportaciones complementarias de cada uno de los representantes y analizándolas, poder establecer una perspectiva global de la situación actual en la que se encuentra el manejo de la enfermedad metastásica ósea.

V.II. MÉTODO

Se seleccionó un grupo de expertos en función de su papel en el proceso que supone la asistencia al paciente con enfermedad metastásica ósea; de este modo formaron parte representantes de los principales agentes que influyen en el proceso de asistencia: pacientes, médicos especialistas en oncología, urología y en cuidados paliativos, enfermería, expertos en farmacoeconomía y de las agencias evaluadoras de nuevas tecnologías, farmacéuticos y miembros de la administración, como responsables de planes asistenciales y responsables de compras de productos farmacéuticos. Las visiones del problema eran complementarias y podrían enriquecer la discusión. Todos ellos habían tenido la oportunidad de evaluar el informe con la revisión de la literatura. Se les plantearon preguntas que fueron contestando durante la discusión en los grupos. Las reuniones tuvieron lugar el 11 de febrero y 18 de febrero de 2013, participando en las mismas los siguientes expertos:

Álvaro Hidalgo, Profesor Titular de Fundamentos del Análisis Económico, Universidad de Castilla-La Mancha.

Gerardo Cajaraville, Jefe de Servicio de Farmacia, Fundación Onkologikoa de San Sebastián y Presidente de la Fundación GEDEFO, SEFH.

Antonio Sarria, Director de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del ISCIII.

Begoña Barragán, Presidenta de GEPAC.

Alberto Alonso Babarro, Especialista en Cuidados Paliativos, Hospital Universitario La Paz.

Miguel Martín, Jefe de Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Gregorio Marañón.

Javier Cassinello, Jefe de Sección Oncológica, Hospital Universitario de Guadalajara.

Pedro Serrano, Jefe del Servicio de Evaluación y Planificación, Servicio Canario de Salud.

Javier Muñoz, Enfermería Oncológica, Hospital del Henares.

Bernardo Valdivieso, Director de Planificación, Hospital La Fe de Valencia.

Pilar Garrido, Jefe de Sección Oncológica, Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

Nieves Martín, Directora Técnica de Farmacia en la Junta de Castilla y León.

Encarnación Cruz, Subdirectora Gral. De Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos de la Comunidad de Madrid.

Juan Ignacio Martínez, Urólogo, Médico adjunto Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda.

Julio García Comesaña, Coordinador de la Estrategia Gallega contra el Cáncer.

Juan Morote, Jefe de Servicio de Urología, Hospital Vall d'Hebrón (remitió sus comentarios por correo electrónico).

Tras las reuniones, donde se grabaron las conversaciones, se procedió a la transcripción de las cintas y posterior envío a los participantes para la aprobación de los literales. El análisis de las aportaciones se expone a continuación.

V.III. ANÁLISIS DE LOS COMENTARIOS DE LOS GRUPOS

VALORACIÓN DEL IMPACTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA SOBRE LOS PACIENTES, Y LOS RECURSOS SANITARIOS

Hay consenso sobre la importancia del impacto de la enfermedad metastásica ósea sobre el paciente. El dolor óseo es el aspecto que más importa a pacientes y profesionales. Hay también acuerdo en cuanto a que el dolor es el síntoma asociado a la peor visión que se tiene del cáncer.

“Si hiciéramos una encuesta a los pacientes, ésta es una de las cuestiones que más les inquieta. El cáncer tiene una historia y un entorno muy concreto, y la información se transmite a veces por conocidos y yo creo que a un porcentaje alto de pacientes las metástasis óseas y el dolor

óseo es lo que más les da miedo; en ese sentido creo que es un aspecto fundamental, que los problemas que les ocasiona, a parte de ese miedo a todas esas situaciones invalidantes, no sólo son de él, sino de la familia.” (Julio García)

“... es un problema que está ahí y además cualquiera que ha oído hablar de cáncer lo relaciona con el dolor de la afectación ósea...” (Antonio Sarria)

“Desde bajas médicas, dolor, sobre todo dolor, incapacidad para moverse, necesidad de asistencia por tercera personas, cuidadores,... Fundamentalmente dolor, que es lo que más preocupa al paciente, y le ocasiona incapacidades y dependencia.” (Begoña Barragán)

Por otra parte, y como consecuencia de ese dolor óseo se producirá impotencia funcional secundaria y ésta condiciona el deterioro en la calidad de vida del paciente con metástasis óseas. Esta es la variable que globalmente mejor mostraría el impacto de la enfermedad sobre los pacientes, aunque hay acuerdo también en que es difícil de medir.

“... la mayoría de los dolores difíciles son dolores óseos; la mayoría, porque el dolor neuropático también es difícil, pero es menos frecuente que el dolor óseo. Además el dolor óseo, el gran problema que produce es la impotencia funcional y claro,... la calidad de vida del paciente se reduce totalmente. En esa situación es muy difícil tratar el dolor y la impotencia funcional...” (Alberto Alonso Babarro)

“..., principalmente el impacto lo enfoco en la calidad de vida del paciente. Es decir, si yo prevengo un evento con un tratamiento (el que sea) y el paciente está libre de enfermedad o de progresión de enfermedad durante un tiempo, creo que eso va a repercutir en una mejor calidad de vida para el paciente. Es decir, el paciente se va a encontrar mejor, va a hacer sus actividades, incluso puede pensar en seguir trabajando” (Javier Muñoz)

“La enfermedad metastásica genera un empeoramiento sustancial en la calidad de vida, eventos relacionados con el esqueleto, gran morbilidad y reducción en esperanza de vida.” (Juan Morote)

“La aparición de una fractura patológica, o la necesidad de cirugía o radioterapia, tiene un impacto muy importante en la calidad de vida de los pacientes.” (Javier Cassinello)

“La calidad de vida es muy importante. Es el elemento relevante en este tema y yo tampoco he visto este aspecto en los estudios.” (Nieves Martín)

“..., es complejo metodológicamente evaluar el impacto individual del fármaco en calidad de vida.” (Pilar Garrido)

Los especialistas plantean diferencias entre la situación previa, la actual y el futuro de los pacientes con metástasis óseas, y también entre las distintas fases por las que pasa el paciente. En cuanto a la situación actual, los especialistas están de acuerdo en destacar la clara mejoría de la situación clínica de las pacientes con cáncer de mama metastásico en hueso desde que se introdujeron los bifosfonatos.

“... el problema de las metástasis óseas en el pasado era devastador, hasta hace unos quince años con la aparición del clodronato. Las enfermas se rompían un brazo, luego una pierna, la cadera, luego una vértebra, y la verdad es que el clodronato, luego el pamidronato y más recientemente el ácido zoledrónico, más cómodo, cambiaron radicalmente esto... Hace años, cuando ibas a explorar a una paciente con enfermedad metastásica ósea y la cogías el brazo, era horroroso, sus huesos eran como cristal; y eso el clodronato lo ha cambiado. Obviamente no lo ha curado, ni va a evitar todos los eventos, pero los retarda mucho y son más escasos.” (Miguel Martín)

“Yo comparto lo que habéis planteado y he vivido lo que ha supuesto el zoledronato cambiando la realidad de los enfermos con enfermedad metastásica ósea...” (Javier Cassinello)

En cuanto al futuro, plantean un posible aumento de la prevalencia del problema, porque hay otros grupos de pacientes donde la enfermedad metastásica ósea puede impactar, como son las mujeres con cáncer de pulmón metastásico.

“... a partir de ahora vamos a ver con más frecuencia, cáncer de pulmón metastásico en mujeres, con afectación ósea y en edades más jóvenes, lo que supone una mayor carga familiar...” (Pilar Garrido)

También describen situaciones clínicas distintas que por las que pasan los pacientes en las diferentes fases de la enfermedad, que condicionan diferentes objetivos terapéuticos porque los efectos sobre el paciente también están diferenciados; ejemplo claro de esto son los pacientes con cáncer de próstata metastásico óseo asintomáticos, sintomáticos y los pacientes al final de la enfermedad.

“...el impacto en la calidad de vida del paciente depende mucho de en qué fase de la enfermedad esté. Hay un volumen de pacientes muy importante con la enfermedad ósea en fase asintomática, donde es mayor el impacto del diagnóstico,... cuando la enfermedad metastásica ósea es sintomática el dato fundamental es el dolor, y luego, el pequeño último grupo de pacientes con enfermedad que ya habéis comentado todos, y que tienen eventos óseos, ya sean con fracturas patológicas o compresiones medulares, suelen estar en la última fase de la enfermedad en la que se requiere un manejo multidisciplinar y una asignación de recursos mucho más amplia.” (Juan Ignacio Martínez)

Se entiende también la enfermedad metastásica ósea como una enfermedad que afecta al entorno familiar y provoca unos costes elevados al Sistema Sanitario, si además se asocia a los tratamientos específicos de la enfermedad oncológica de base.

“... Es un problema de salud que tiene un impacto importante. Es importante el impacto que tiene esta enfermedad para el paciente y su entorno.” (Pedro Serrano)

“Aunque yo no soy clínico, creo que la enfermedad metastásica ósea tiene unos costes muy importantes para el paciente; impacta considerablemente sobre su calidad de vida; y lo que ha quedado claro es que no sólo impacta sobre la calidad de vida del paciente, sino también sobre su entorno, principalmente el entorno familiar. Por otro lado, el impacto que tiene sobre los recursos sanitarios es muy importante porque añade costes a una patología como es la oncológica con tratamientos, que suelen ser bastante costosos.” (Álvaro Hidalgo)

“... Siempre que un paciente progresa porque aparecen metástasis óseas o tiene la primera recaída, además de los tratamientos sintomáticos, lo que empiezas es el tratamiento sistémico...” (Pilar Garrido)

“... Todos los eventos relacionados con la enfermedad ósea, además de incapacitantes sobre los pacientes causan sobrecarga de los cuidadores, y sobreuso de los recursos sanitarios y sociales, públicos y privados. Lo que conlleva, añadido a la incapacidad del paciente, sobrecostes para familias y sistema...” (Bernardo Valdivieso)

“...el impacto es muy relevante en recursos sanitarios...muy relevante respecto al grado de dependencia...” (Juan Morote)

DISCUSIÓN SOBRE LOS OBJETIVOS DE EFICACIA QUE DEBEN PEDIRSE A LOS FÁRMACOS QUE ACTÚAN EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA

Existe acuerdo en que la variable más relevante sería la reducción absoluta en el número de eventos relacionados con el esqueleto.

“... en un tiempo de supervivencia determinado, cuántos eventos tienen en condiciones normales y cuántos eventos tienen con un tratamiento o con otro...” (Nieves Martín)

“... Lo importante aquí es conocer la disminución en el número de eventos, pero también de qué eventos estamos hablando...” (Encarnación Cruz)

También existe acuerdo sobre la relevancia de conocer los efectos secundarios de los tratamientos y a qué pacientes les pueden ocurrir con mayor frecuencia, para poder prevenirlos, si esto es posible.

“...hay que controlar los posibles efectos adversos que tienen estos fármacos, porque pueden deteriorar la calidad de vida de los pacientes” (Encarnación Cruz)

“Yo como clínica lo que pediría es saber quién va a ser el que va a hacer la osteonecrosis mandibular...” (Pilar Garrido)

Existe una gran variabilidad en la valoración de los umbrales de resultado para considerar a las intervenciones como eficaces, principalmente si se considera como variable de resultado el tiempo de retraso en la aparición

del evento óseo. De este modo, los expertos participantes tienen posicionamientos claramente diferenciados: los pacientes con un mínimo retraso piensan que el efecto es relevante; la posición de enfermería, probablemente por su cercanía al paciente es muy similar al planteamiento de éstos; en cambio, los especialistas plantean como clínicamente relevantes diferentes tiempos de corte entre 6 meses y 12 meses; los responsables de productos sanitarios de las instituciones no encuentran suficiente el retraso para tomar decisiones y necesitan más información para decidir sobre la eficacia; además consideran el retraso en la aparición de los eventos una variable intermedia menos relevante clínicamente; en el caso de los profesionales de paliativos, reclaman fármacos potentes que contribuyan también al control del dolor, pero rápidos previniendo los primeros y segundos eventos.

“Yo lo tengo clarísimo; no es lo mismo si el cáncer lo tiene otro o lo tienes tú. En mi caso lo veo clarísimo; tres meses bienvenidos sean;... porque al final en tres meses de la vida de una persona, bueno esto suelen ser medias, unos menos y otros más, se pueden hacer muchas cosas.” (Begoña Barragán)

“Yo creo que con tres meses que se retrase un evento óseo es suficiente... En un paciente con una supervivencia corta, tenerle tres meses con calidad de vida es aceptable.” (Javier Muñoz)

“...no obstante a partir de seis meses parece ya muy relevante...” (Juan Morote)

“... retrasar las complicaciones doce meses...” (Bernardo Valdivieso)

“Volviendo a la pregunta sobre a partir de cuánto tiempo el retraso de los eventos te parece significativo, yo me sentiría cómodo a partir de 12 meses.” (Pedro Serrano)

“Depende del pronóstico del paciente; no es lo mismo para el paciente seis, doce que veinticuatro meses; depende del pronóstico y del tipo de tumor. En el caso del cáncer de próstata con supervivencias prolongadas con enfermedad metastásica asintomática, el objetivo es mantener esta situación.” (Juan Ignacio Martínez)

“En cáncer de pulmón, en aquellas pacientes con mutaciones específicas que podrían tener supervivencias mayores, seis meses sería un buen resultado.”(Pilar Garrido)

“... a mí que lo retrase un mes, no creo que importe. No he visto, aunque seguro que está, la intensidad de esa disminución... Estamos haciendo una aproximación a lo que sería el resultado final. Aunque el primer evento puede ser el relevante, estamos hablando de una variable intermedia.”(Encarnación Cruz)

“...En esa situación con un pronóstico de vida de meses, se necesita el fármaco más potente, que ayude en el menor tiempo posible al control del dolor óseo y evite nuevos eventos...”(Alberto Alonso Babarro)

Otra variable en la que coinciden varios expertos que debe ser considerada como objetivo principal para determinar la eficacia, es la calidad de vida, y a igualdad de eficacia, para tomar decisiones de incorporación del fármaco, los costes.

“... no se puede responder desde mi punto de vista porque le faltan dos cosas importantísimas: una es como afecta a la calidad de vida o los efectos secundarios y otra cuánto cuesta. Hasta el punto de que si el nuevo fármaco beneficiase en calidad de vida o desde el punto de vista económico o ambos, yo estaría dispuesto a utilizarlo por cero meses. O hasta por un mes menos, si la calidad de vida es mucho mejor.”(Gerardo Cajaraville)

“Quedan dos dudas: hemos tenido en cuenta el contexto de la enfermedad, como ya recogías en la introducción, información sobre calidad de vida, cáncer, dolor, pero a estos datos y hoy más que nunca, debe ir vinculados el parámetro de costes que también ha aparecido. Esto supuestamente mejora, pero, ¿a qué costes? Y esto aunque puede estar suficientemente estudiado, no lo está desde la perspectiva social.”(Pedro Serrano)

“Sería interesante evaluar sobre todos para los pacientes asintomáticos, otros impactos como los costes de hospital de día. En la enfermedad metastásica ósea asintomática que es la situación con más volumen

de enfermos, en esta situación los pacientes están meses, e incluso años. La posibilidad de un tratamiento que no le obliga a acudir al hospital, reduce los costes tradicionales...” (Javier Muñoz)

“Dependiendo del estado clínico del paciente. Desde la posición del planificador también se necesitaría una información económica, porque también depende del coste. Planificar sólo un escenario cronológico, para el planificador, no basta. Prolongar tres, seis o nueve meses vinculado a un coste te ayuda a tomar una decisión.” (Pedro Serrano)

Los responsables de productos sanitarios plantean que los estudios de superioridad son la vía más apropiada para introducirse en el mercado, siempre que la eficacia compense la toxicidad de los tratamientos y entendiendo que es precisa una mayor experiencia clínica a parte de los ensayos clínicos, para clarificar la toxicidad esperable del fármaco en cuestión. Los estudios de no inferioridad deberían ir asociados a una mejoría en la tolerancia, comodidad para el paciente y/o menores costes. Aunque el valor de los costes en la decisión puede ser diferente para los clínicos.

“Intentando tener un mismo lenguaje, en el ensayo clínico ¿en qué dato te fijarías?” (Pilar Garrido)

“Buscaría estudios de superioridad.” (Encarnación Cruz)

“A igual precio, el que fuera de no inferioridad desde un punto de vista de comodidad para el paciente, ¿no os parece suficiente?” (Pilar Garrido)

“Al final lo que condiciona que el producto se apruebe y salga al mercado es la eficacia, la seguridad y la calidad, no siendo inferior al comparador... Puede tener ventajas de administración, pero lo que hay que ver también es qué coste tienen esas ventajas.” (Nieves Martín)

“... Como clínico si es igual y es más cómodo, bienvenido sea. Si el coste es elevado, tiene su valor, pero si en un estudio de no inferioridad, es más seguro, más cómodo, como clínico puede ser suficiente.” (Pilar Garrido)

Se plantea desde los responsables de productos sanitarios la necesidad de establecer normas de uso de los medicamentos, para evitar la variabilidad clínica fruto de la extrapolación de los clínicos fuera de las condiciones de autorización, sin tener en cuenta los potenciales efectos secundarios. A este motivo hay que añadir, por la situación económica actual, la evaluación del impacto presupuestario que pueda tener el fármaco como otra razón para establecer esas normas. El clínico toma decisiones con mucha incertidumbre, siempre buscando el beneficio del paciente, pero con poco control de lo que ocurre sobre el Sistema Sanitario.

“Cuando un fármaco demuestra que disminuye los eventos relacionados en un tipo de pacientes, el trasladar esto a otro tipo de pacientes donde no se ha demostrado tiene sus riesgos, y a veces los clínicos sólo ven esa parte de utilidad.” (Encarnación Cruz)

“Un escenario complicado, porque yo creo que el que haya poca información epidemiológica no nos exime de lo que está planteando Encarna de forma reiterada. Seamos conscientes de las variaciones, incluso entre profesionales de un mismo hospital, que llevan a cabo sobre un mismo asunto.” (Pedro Serrano)

“En este momento con la situación que tenemos en el sistema público, los costes generales de abrir todos los días los tenemos cubiertos, lo que tenemos es un problema de impacto presupuestario.” (Nieves Martín)

“No es un problema de evaluación económica del fármaco, sino de impacto presupuestario, que no es lo mismo y se tiende a confundir.” (Encarnación Cruz)

“Los clínicos encuentran insuficientes ayudas y de insuficiente calidad para tomar sus decisiones con certeza, y tienen que tapar huecos lo mejor que pueden, siempre en beneficio del paciente, pocas veces en beneficio complementario del sistema, y muy pocas veces con resultados, ni siquiera los propios resultados que genera el propio clínico.” (Pedro Serrano)

Hay acuerdo en que son necesarios estudios post-comercialización que evalúen de nuevo el fármaco, dando respuesta a preguntas sobre la eficiencia de

uso, sobre toxicidades tardías, sobre reglas de parada, etc.; información que podría influir en los sistemas de financiación.

“... habitualmente los recursos van dirigidos a valorar la superioridad de un fármaco y no a valorar cuanto debe durar un tratamiento, puesto que va en contra de los intereses del laboratorio. Por ello, los investigadores y las agencias deberían ser los principales interesados en realizar estos estudios...” (Pilar Garrido)

“La eficiencia no se ha podido medir. Nosotros todas las decisiones las tomamos en términos de eficacia. Eficiencia es en la vida real del fármaco. Una cosa razonable sería que se aprobase transitoriamente el fármaco, y pasado un tiempo hacer un estudio muy serio en algún hospital de referencia, para evaluar en condiciones reales de uso la eficiencia del fármaco. Tú sabes lo que ocurre en el ensayo, pero luego puede o no ser así en la vida real.” (Miguel Martín)

“... con un control más cercano de lo que está pasando en los pacientes, y que debiera influir en los sistemas de financiación. Si tenemos un sistema que permite realizar un seguimiento de los pacientes, conoceremos y evaluaremos mejor qué estamos pagando por las cosas.” (Antonio Sarria)

VALORACIÓN DE LA DISPOSICIÓN A PAGAR POR PARTE DE LOS EXPERTOS

Existe un acuerdo común sobre las dificultades para establecer una cantidad, viviendo y habiendo vivido en un Sistema Nacional de Salud donde hay poca percepción de coste, aunque lo paguemos entre todos. Por otra parte, se plantea que ese límite deben establecerlo las instituciones responsables de la autorización y fijación de precios.

“Esta pregunta, en el contexto español, es complicada de contestar.” (Miguel Martín)

“Bueno, está bien, que lo pongan mal, bien o regular, pero que lo hagan las administraciones. Pero, yo como paciente o familiar es una

pregunta que no nos cabe en la cabeza por el sistema sanitario en el que nos movemos.” (Begoña Barragán)

“Esa pregunta de cuánto estás dispuesto a pagar, en nuestra sociedad, es impensable hacerla.” (Nieves Martín)

“... ¿cómo vas a poner a un clínico frente a un paciente a tomar esa decisión? Esa decisión debe venir dada desde arriba.” (Encarnación Cruz)

A pesar de que los expertos en farmacoeconomía de los grupos aclaran el concepto y plantean como un posible umbral los treinta mil euros por año de vida ganado con calidad de vida, no existe acuerdo entre los ponentes de los grupos y existe mucha variabilidad en cuanto a la estimación, y en cuanto al valor que se da a este concepto.

“Un paciente tendría una disponibilidad a pagar, en función de unas características, distinta a la que podría tener un clínico o un farmacéutico. El traer aquí la pregunta, es intentar ver qué consideramos, desde un punto de vista social, que sería el valor de eficiencia para un tipo de medicamento.” (Álvaro Hidalgo)

“Mi opinión es que no debe ser para un fármaco sino que debe ser general, es decir, cuánto estás dispuesto a pagar por ganar un año con calidad (AVAC); que es el parámetro que se utiliza en todas las evaluaciones económicas. Esto para un fármaco de este tipo, cuya ganancia se va a basar sólo en el componente de calidad, no en el de supervivencia te puede poner en una situación más difícil. En España se manejan los treinta mil euros por AVAC, y a mí esa cifra me parece aceptable. Ganar un año de vida con calidad a ese precio, yo creo que hay que pagarlo. Y también estoy de acuerdo con NICE de duplicar esa cifra si estamos hablando de fármacos del final de la vida.” (Gerardo Cajaraville)

“La cifra de treinta mil euros se planteó en el 2002; desde entonces han pasado 11 años y el coste de la vida ha cambiado. Yo plantearía un umbral similar general ajustado al momento, en torno a cuarenta mil y en aquellas situaciones cercanas al final de la vida, valoraría subir ese

umbral en función del beneficio que aporte el fármaco.” (Álvaro Hidalgo)

“Yo estaría dispuesto a pagar mucho menos.” (Antonio Sarria)

“...El sueldo de un cuidador remunerado y/o el coste de una residencia asistida.” (Bernardo Valdivieso)

“...a priori seis mil euros parecería atractivo...” (Juan Morote)

“... es lo que se está utilizando ahora, en lugar de otros métodos más transparentes. Además el tema de la disponibilidad a pagar depende mucho de las sociedades, no todas las sociedades pagan lo mismo; genera una inequidad mundial. En cualquier caso no sabría decir porque no tengo la seguridad del efecto.” (Encarnación Cruz)

ANÁLISIS DE LA EFICACIA, TOXICIDAD Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE DENOSUMAB FRENTE A LOS BIFOSFONATOS EN FUNCIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Existe acuerdo mayoritario sobre la reducción significativa del riesgo de eventos óseos que produce denosumab frente a los bifosfonatos en cáncer de mama metastásico y en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

“... si se refiere a la comparación de denosumab con zoledrónico hay estudios randomizados, planificados prospectivamente que incluyen seis mil enfermas, con un poder bestial para definir el problema, probablemente mayor de lo que era necesario porque se plantearon hacer un diseño de no inferioridad primero para no correr ningún riesgo; aunque luego realmente fueron superiores. Esos estudios se diseñaron para ser analizados de forma conjunta al final; cuando se hace al análisis global no hay ninguna duda de que denosumab reduce el número de eventos iniciales, reduce el número de eventos totales, y hay evidencia de mejora en la calidad de vida. En el estudio que publicamos en Clinical Cancer Research se demuestra que denosumab fue superior que zoledronato manteniendo la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama” (Miguel Martín)

“...es un fármaco que ha demostrado en tres ensayos clínicos, al menos en dos superioridad. Considerando los resultados globalmente, el valor del hazard ratio se sitúa alrededor de 0,83. Esto supone una reducción del riesgo del 17% frente a la alternativa anterior. En segundo lugar, el perfil de seguridad quizás también más favorable, con el único matiz de la osteonecrosis, que podría ser un tema a matizar; pero es un fármaco más fácil de manejar porque no hay que administrarlo en hospital de día. En cuanto a los problemas renales, yo creo que en la clínica no es realmente un problema pero obliga a un montón de controles; en nuestra experiencia obliga a la organización, pero hay pocos pacientes que no puedan recibir el tratamiento por esto.” (Gerardo Cajaraville)

“...Disminuyen el número total, por lo que sí evitan.” (Pilar Garrido)

“...Siguiendo el desarrollo del producto, en los fases III se han incluido un número muy grande de pacientes intentando cubrir las preguntas que los ensayos de zoledrónico habían dejado un poco menos resueltas. Yo creo que los datos son bastante sólidos... yo conozco sólo la próstata, pero la solidez de los resultados de denosumab es altísima. Podemos revisar aspectos económicos o de utilidad, pero los resultados son muy sólidos.” (Juan Ignacio Martínez)

“... Retrasan y disminuyen el número.” (Javier Muñoz)

“... A la vista de los ensayos denosumab es superior en cáncer de mama y cáncer de próstata en términos de eficacia, en la forma de administración, y más si tenemos en cuenta el precio actual.” (Javier Cassinello)

La discrepancias en los grupos se producen por la diferente valoración de las variables de interés presentadas: reducción absoluta del número de eventos e impacto en calidad de vida como finales versus el retraso en la aparición de los eventos como intermedias.

“...A lo mejor si se puede llegar a esa conclusión, pero desde luego tiene que ver más con la calidad de vida del paciente que con la supervivencia. La calidad de vida es muy importante...” (Nieves Martín)

“...Estamos hablando de disminución de eventos. No en cuánto hay que retrasar los eventos...Es una variable intermedia, porque si se retrasa al final habrá menos eventos.. He echado de menos los NNT. Sólo en un ensayo aparecen y las diferencias del NNT entre zoledrónico y denosumab son muy pequeñas.” (Encarnación Cruz)

“...Son esperanzadores, pero todavía no hay resultados concluyentes que consoliden el avance terapéutico...” (Bernardo Valdivieso)

El denosumab, aunque puede producir también efectos adversos como la osteonecrosis de mandíbula, no produce alteraciones renales que obliguen a la monitorización. Los expertos recomiendan que si se administran suplementos de calcio y vitamina D, tampoco son precisas las medidas de control de la hipocalcemia. La vía de administración subcutánea es una ventaja competitiva frente a los bifosfonatos.

“...Yo creo que si les das suplementos de calcio y vitamina D, no es necesario. El problema es que en los estudios los suplementos eran recomendables, no eran obligatorios. Cuando se han administrado de forma obligatoria en los estudios de extensión, no se ven hipocalcemias.” (Miguel Martín)

“... El problema del zoledronato es que al día siguiente el paciente está con “gripe”, fiebre, escalofríos, con malestar, con mialgias, tienen que ocupar sitio en hospital de día, y ponerse el tratamiento en una vena, desagradable para los pacientes porque les recuerda a la quimioterapia. Tener una vía subcutánea de administración, para mí es algo que cambia por completo la percepción del paciente sobre el tratamiento.” (Miguel Martín)

“...el tema de las osteonecrosis mandibular es un tema muy complicado de analizar, porque la frecuencia es un algo superior con denosumab que con zoledrónico, pero realmente en uno de los estudios cuyo objetivo era la comparación entre denosumab y zoledrónico las diferencias fueron de 1,8% frente a 1,2%.” (Miguel Martín)

“Es un efecto de clase; todo fármaco que actúe sobre la matriz ósea tiene ese efecto en la mandíbula; lo tiene zoledrónico, y lo hemos vistos con otros

bifosfonatos... Es un problema que hay que conocerlo bien, y prevenirlo bien, principalmente con ayuda de la higiene dental.”(Javier Cassinello)

“... la posibilidad de darlo ambulatorio, por vía subcutánea mensual, que se puede poner el paciente en su casa o en el centro de salud, es una ventaja clarísima.”(Javier Muñoz)

En cuanto a la adherencia, hay acuerdo en que la administración hospitalaria la puede aumentar, a la vez que aumenta la comunicación oncólogo-farmacéutico que va a revertir positivamente en el mejor cuidado del paciente.

“... Precisamente en Madrid esto se valoró mucho; de hecho el margen de estos fármacos es muy pequeño, y cuesta llevarlo al hospital. Pero son fármacos con toxicidades muy elevadas. Permite una mayor comunicación entre el farmacéutico que dispensa y el oncólogo.”(Encarnación Cruz)

“... ¿Y si se administra en el hospital? Para no tener que ir al centro de salud, porque allí habrá quien vaya y quien no vaya.”(Begoña Barragán)

“...El único problema que veo ahí, son los pacientes que no están cerca del hospital; por lo demás, en el hospital vamos a preferir el circuito del hospital.”(Gerardo Cajaraville)

El denosumab es un fármaco diseñado frente a una diana terapéutica, que proporciona un efecto más específico, con menos efectos secundarios e interacciones, y abre la puerta a nuevos caminos para el control de la enfermedad metastásica ósea, como indican estudios, que deberán ser confirmados, en cáncer de próstata de alto riesgo.

“...denosumab es un medicamento de diana, que va a su sitio de acción, mientras el zoledrónico tiene un mecanismo de acción más burdo; es un medicamento producido mediante ingeniería genética actuando sobre una diana específica, a diferencia del zoledronato que muestra múltiples interacciones y toxicidades, como ocurre en el riñón.”(Miguel Martín)

“... Por otro lado, es también importante poner de manifiesto algo que puede salir en la discusión y es lo que aporta el denosumab, no sólo re-

trasando la aparición de eventos óseos, o la comodidad por su forma de administración, sino la sugerencia de prevenir el desarrollo de metástasis en pacientes con cáncer de próstata; hay un estudio del Dr. Smith que demuestra que en pacientes con cáncer de próstata de muchísimo riesgo, el uso de denosumab frente a placebo ha logrado aumentar el tiempo hasta la aparición de las metástasis.” (Javier Cassinello)

DISCUSIÓN SOBRE LA INCORPORACIÓN DE DENOSUMAB A LOS HOSPITALES EN FUNCIÓN DE LOS DATOS DE EFICACIA Y ECONÓMICOS DISPONIBLES

Existe un acuerdo mayoritario entre los expertos que han participado en los grupos de discusión sobre la necesidad de incorporar denosumab al hospital, en función de diferentes características:

- ▶ En función de su eficacia, y facilidad de uso:

“... se ha hablado ya de lo que es la enfermedad metastásica ósea, del impacto que tiene en la calidad de vida de las personas y por tanto un fármaco que ha resultado ser superior en eficacia, bienvenido sea y totalmente a favor de su inclusión, por supuesto”. (Begoña Barragán)

“... Estoy totalmente convencido que es un paso adelante para tratar una patología compleja, invalidante, con problemática cara y que debe abrirse ya para los hospitales; creo que incluso su precio es muy razonable y aunque vengan los bifosfonatos genéricos ya es difícil sustraerse a los beneficios de este fármaco, en cuanto a la eficacia, conveniencia y facilidad de uso.” (Javier Cassinello)

“... desde el punto de vista de la atención al final de la vida aporta mucho la rapidez con la que se produce el beneficio; los efectos a corto plazo son necesarios y además el que retrase la aparición de un segundo evento es importante; el efecto y su potencia con respecto al control del dolor creo que también es importante; por último, los pacientes con insuficiencia renal, que no son muy frecuentes al principio de la evolución de la enfermedad, sí lo son al final... la administración subcutánea permite un seguimiento más sencillo en domicilio.” (Alberto Alonso Babarro)

“... Yo si introduciría el fármaco. En el hospital de día siempre hay sobrecarga; si yo quito tiempo de uso de los sillones lo puedo dedicar a otro paciente”. (Javier Muñoz)

“... En cuanto a la aprobación del fármaco en el hospital, yo lo incorporaría; pero si se tiene que tomar un planteamiento intermedio los pacientes con insuficiencia renal y aquellos con dolor, son los que se beneficiaban claramente en los ensayos clínicos. Si tuviera que hacer algún tipo de selección lo que haría es darlo a los pacientes que más se pudieran beneficiar, como primera medida; pero desde luego que lo aprobaría.” (Juan Ignacio Martínez)

- Partiendo de su eficacia y tolerabilidad, en función del paso en innovación que supone, pudiendo abrir la puerta a nuevos avances en el conocimiento del fármaco, de la enfermedad y avanzar hacia el descubrimiento de otros potenciales beneficios:

“...es una propuesta de innovación, ha permitido conocer la fisiología de las metástasis óseas de una manera tan profunda que abrirá la puerta a nuevas terapias y también ha abierto la puerta a nuevas aplicaciones de estos medicamentos; de hecho hay un estudio abierto que intenta valorar el efecto que tienen previniendo las metástasis”. (Miguel Martín)

“... es un fármaco que aporta innovaciones sustanciales y beneficiosas a un precio razonable, y con efectos secundarios equivalentes, lo que te dice la lógica es que hay que introducirlo...habría que hacerlo de una forma ordenada, para poder conocer qué beneficio aporta y en ese caso que la experiencia nos permita detectar si aparece algo, no sólo sorprendentemente negativo sino también sorprendentemente positivo” (Antonio Sarria)

- En función de la evaluación económica, con una alta sensibilidad al precio:

“...Yo solamente decir que desde el punto de vista farmacoeconómico, el impacto económico que tiene el fármaco sería negativo, por lo que ahorraría costes...” (Álvaro Hidalgo)

“... En este momento está claro; de hecho hay una evaluación hecha por Andalucía, utilizando un precio de Eslovenia porque todavía no se conocía el precio con el que iba a salir, donde es más barato. Ese es el escenario actual, ¿cuál será el escenario dentro de seis meses o dentro de un año? No lo sé...” (Gerardo Cajaraville)

“... sí, desde el punto de vista de eficacia, y el problema es el precio; es una vía de administración más cómoda, no tiene el problema de la insuficiencia renal, ..., pero a un precio que fuera como el ácido zoledrónico, que ahora se queda sin patente, poco estaríamos discutiendo.” (Pilar Garrido)

“... Está claro que es una opción, que las guías clínicas lo contemplan y la administración subcutánea presenta más comodidad; esto es evidente, y yo creo que es una cuestión de precio.” (Encarnación Cruz)

“... A nivel individual si yo tengo una cosa y vienes a ofrecerme otra que cuesta más, yo no la cambio. ¿Cómo la cambio?, o son muy evidentes las ventajas que me trae o al menos compite en precio.” (Julio García)

Esta alta sensibilidad al precio suscita el debate entre los expertos en cuanto a tres aspectos diferenciados:

- La fijación del precio en sí: Se debate sobre su importancia, cómo se hace y cómo se debería hacer. Se deberían incluir resultados de la práctica clínica en la discusión sobre la financiación de la nueva tecnología; esto, tras la aprobación del fármaco en función del beneficio en eficacia demostrado.

“... En este sentido, uno de los problemas que tenemos en España es que los sistemas de fijación de precios de la Autoridades son muy opacos. Pero en la situación actual, según sea ese precio, podemos tener una ausencia de recursos...” (Antonio Sarria)

“... Ahora los precios de los medicamentos no se ponen por lo que cuestan, se ponen por lo que estamos dispuestos a pagar. Pero eso no es lógico y así está pasando con todos los medicamentos que están saliendo en los últimos años. Estamos en unos costes inasumibles. Porque no se ponen por lo que valen...” (Encarnación Cruz)

“... Y posiblemente tenemos que introducir en los mecanismos de financiación, instrumentos que no sean sólo el pagar por la pastilla o por la medicación específica, pagar por servicios o pagar de otra manera. La innovación hay que pagarla de otra manera; creo que eso también es muy importante. El incentivo a veces es perverso y facilita para la industria el escenario de “necesito hacer muchas más cosas” frente a “necesito hacerlas mejor...” (Antonio Sarria)

- ¿Cuál es el método más apropiado para poder decidir sobre su aprobación? Se pone en contraposición las fortalezas y debilidades de las evaluaciones económicas (estudios de coste-efectividad o coste-utilidad) frente a los estudios de incrementos de costes e impacto presupuestario.

“... Una cosa que me gustaría cuestionar es la necesidad de hacer un estudio de evaluación económica en este momento; yo creo que ahora no tiene sentido. Estamos ante un fármaco más eficaz, con un perfil de toxicidad algo favorable y con costes bastante similares. La situación de dominancia parece clara. Pero, en un momento de mayor competencia, estaría bien tener un modelo para poder conocer el impacto... Claro que aquí está el matiz de la pérdida de patente, éste es el problema; el problema es que va a pasar cuando zoledronato pierda la patente y aparezcan los genéricos. De nuevo habrá que hacer un abordaje desde el punto de vista del análisis económico.” (Gerardo Cajaraville)

“... Yo necesitaría más información. Yo al principio he dicho que hay aspectos, (el aumento de la eficacia que tú dices que está muy claro, yo no he sabido verlo), pero para mí son importantes, como son los incrementos de costes, y el impacto presupuestario, que no he sabido ver.” (Nieves Martín)

“... Yo creo que no tengo la información que necesito para tomar esa decisión... Deberíamos hacer un esfuerzo para introducir en la evaluación económica esos resultados finales; y a mí sí me gustaría abrir la puerta a este fármaco si su coste-efectividad o su coste-utilidad fuera más atractivo que la competencia, que no es un método que la industria use para fijar el precio. Es ver con el análisis de sensibilidad en qué escenarios esta molécula se transforma en más coste-efectiva de todo lo que hay y tratar de desplazar del mercado a la competencia.” (Pedro Serrano)

“... Tienes evaluaciones económicas con resultados dispares. ¿Qué credibilidad te va a dar, de lo que nos has mandado, la variabilidad en la evaluación económica? ¿Y qué diferencia hay con la capacidad presupuestaria? Puede salir cincuenta mil, pero luego el impacto presupuestario...” (Encarnación Cruz)

“... Es bastante habitual que estos estudios de coste-utilidad sean muy contextuales y estén muy sometidos a la situación específica de donde se plantean; y no solamente por los costes, sino también por los elementos organizativos asociados a la práctica clínica...” (Antonio Sarria)

“... en Europa no es sólo un problema de costes, sino de cómo se fijan los precios, de cómo estamos organizados. Se puede tirar más de una evaluación hecha en Europa, sea NICE o una agencia sueca, que de una hecha en Estados Unidos. La práctica asistencial puede ser muy distinta en unos sitios y en otros...” (Álvaro Hidalgo)

“... Pero, éste es un primer paso y luego el impacto presupuestario es un segundo. El primero es clave porque te dice si este producto debe ocupar un espacio sacando a otros; esto a un financiador le tranquiliza, a un clínico podría tranquilizarlo, pero la industria no utiliza esta sistemática.” (Pedro Serrano)

- ¿Dónde o quienes deben tomar las decisiones? Se plantea la preocupación de cómo decisiones descentralizadas están contribuyendo a la inequidad y cuáles podrían ser las soluciones. Entre ellas se habla de los informes de posicionamiento terapéutico como un camino hacia la reducción de diferencias entre las Comunidades.

“...Yo, en eso totalmente de acuerdo; pero eso deja al albur de la capacidad de negociación individual, probablemente, ni siquiera de cada comisión de farmacia, entiendo que de cada jefe de servicio de farmacia, y con perdón a mí no me parece justo... No me parece justo que sea la capacidad de influencia del farmacéutico, o su capacidad de negociación, o que tú como clínico tengas que decirle a un paciente que en la farmacia de tu hospital no esté disponible un fármaco que tenga la indicación aprobada, ajustados a ficha técnica...” (Pilar Garrido)

“...como ciudadano no puede ser que tengas una prescripción diferente en cada centro...” (Pilar Garrido)

“... ¿Y no crees que lo primero debe ser la negociación de los precios?... Directamente no, pero indirectamente puedes ayudar, y las sociedades también... Teniendo un planteamiento claro de cómo estamos, qué costes tiene y que carga económica tienen cada una de las decisiones...” (Nieves Martín)

“... Pero no el clínico a nivel individual; tú delante de un paciente no puedes estar diciendo: yo no puedo darle... porque en la farmacia de mi hospital no está...” (Pilar Garrido)

“... aunque el médico tiene una responsabilidad y no pueda colocarla toda en las autoridades, pero es cierto que las autoridades tienen que apoyar y respaldar a los clínicos. Y no lo están haciendo...” (Pedro Serrano)

“...El médico tiene que sentirse respaldado a la hora de tomar decisiones...” (Juan Ignacio Martínez)

“... Por lo menos conocer lo que nos cuestan las cosas y lo que estamos dispuestos a financiar entre todos. Independientemente de que en Sanidad o en cualquier otro terreno de política pública el único criterio válido no es el económico; el clínico debe establecer cuáles son las alternativas terapéuticas, cuál es la necesidad que tienen los pacientes, y sobre todo cuál va a ser el retorno que vamos a obtener desde el punto de vista social...” (Álvaro Hidalgo)

“... Probablemente una de las formas de alcanzarlo, no es por la vía de recortar las prestaciones o de que en cada hospital se haga una cosa, porque a los pacientes les están volviendo locos. Esto de que en un hospital pongan un tratamiento y en el de al lado otro, o que en una Comunidad uno y en otra no, no puede ser.” (Begoña Barragán)

“...Lo que no puede pasar es que como paciente, dependiendo de la Comunidad en la que vivas tengas dos prescripciones diferentes y dentro de la Comunidad también diferentes...” (Pilar Garrido)

“... se ha llegado al acuerdo de establecer el informe de utilidad y uso terapéutico, que va a ser un dictamen único nacional, que va a decir si un medicamento se aprueba o no y para todas las Comunidades.”
(Miguel Martín)

V.IV. CONCLUSIONES

EN REFERENCIA A LA ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA

Hay consenso sobre la importancia del impacto de la enfermedad metastásica ósea sobre el paciente. El dolor óseo es el aspecto que más importa a pacientes y profesionales. Hay también acuerdo en cuanto a que el dolor es el síntoma asociado a la peor visión que se tiene del cáncer.

Por otra parte, y como consecuencia de ese dolor óseo se producirá impotencia funcional secundaria y ésta condiciona el deterioro en la calidad de vida del paciente con metástasis óseas. Esta es la variable que globalmente mejor mostraría el impacto de la enfermedad sobre los pacientes, aunque hay acuerdo también en que es difícil de medir.

Los especialistas plantean diferencias entre la situación previa, la actual y el futuro de los pacientes con metástasis óseas, y también entre las distintas fases por las que pasa el paciente. En cuanto a la situación actual, los especialistas están de acuerdo en destacar la clara mejoría de la situación clínica de los pacientes con cáncer de mama metastásico en hueso desde que se introdujeron los bifosfonatos.

En cuanto al futuro, plantean un posible aumento de la prevalencia del problema, porque hay otros grupos de pacientes donde la enfermedad metastásica ósea puede impactar, como son las mujeres con cáncer de pulmón metastásico. También describen situaciones clínicas distintas por las que pasan los pacientes en las diferentes fases de la enfermedad; ejemplo claro de esto son los pacientes con cáncer de próstata metastásico óseo asintomáticos, sintomáticos y los pacientes al final de la enfermedad.

Se entiende también la enfermedad metastásica ósea como una enfermedad que afecta al entorno familiar y provoca unos costes elevados al Sistema Sa-

nitario, si además se asocia a los tratamientos específicos de la enfermedad oncológica de base.

EN REFERENCIA A LOS OBJETIVOS DE EFICACIA QUE DEBEN PEDIRSE A LOS FÁRMACOS QUE ACTÚAN EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA:

Existe acuerdo en que la variable más relevante sería la reducción absoluta en el número de eventos relacionados con el esqueleto.

También existe acuerdo sobre la relevancia de conocer los efectos secundarios de los tratamientos y a qué pacientes les pueden ocurrir con mayor frecuencia, para poder prevenirlos, si esto es posible.

Existe una gran variabilidad en la valoración de los umbrales de resultado para considerar a las intervenciones como eficaces, principalmente si se considera como variable de resultado el tiempo de retraso en la aparición del evento óseo. De este modo, los expertos participantes tienen posicionamientos claramente diferenciados: los pacientes con un mínimo retraso piensan que el efecto es relevante; la posición de enfermería, probablemente por su cercanía al paciente es muy similar al planteamiento de éstos; en cambio, los especialistas plantean como clínicamente relevantes diferentes tiempos de corte entre 6 meses y 12 meses; los responsables de productos sanitarios de las instituciones no encuentran suficiente el retraso para tomar decisiones y necesitan más información para decidir sobre la eficacia; además consideran el retraso en la aparición de los eventos una variable intermedia menos relevante clínicamente; en el caso de los profesionales de paliativos, reclaman fármacos potentes que contribuyan también al control del dolor, pero rápidos previniendo los primeros y segundos eventos.

Otras variables en la que coinciden varios expertos que debe ser considerada como objetivo principal para determinar la eficacia, es la calidad de vida, y a igualdad de eficacia, para tomar decisiones de incorporación del fármaco, los costes.

Los responsables de productos sanitarios plantean que los estudios de superioridad son la vía más apropiada para introducirse en el mercado, siempre que la eficacia compense la toxicidad de los tratamientos y entendiendo que

es precisa una mayor experiencia clínica a parte de los ensayos clínicos, para clarificar la toxicidad esperable del fármaco en cuestión. Los estudios de no inferioridad deberían ir asociados a una mejoría en la tolerancia, comodidad para el paciente y/o menores costes. Aunque el valor de los costes en la decisión puede ser diferente para los clínicos.

Se plantea desde los responsables de productos sanitarios la necesidad de plantear normas de uso de los medicamentos, para evitar la variabilidad clínica fruto de la extrapolación de los clínicos fuera de las condiciones de autorización, sin tener en cuenta los potenciales efectos secundarios. A este motivo hay que añadir, por la situación económica actual, la evaluación del impacto presupuestario que pueda tener el fármaco como otra razón para establecer esas normas. El clínico toma decisiones con mucha incertidumbre, siempre buscando el beneficio del paciente, pero con poco control de lo que ocurre sobre el Sistema Sanitario.

Hay acuerdo en que son necesarios estudios post-comercialización que evalúen de nuevo el fármaco dando respuesta a preguntas sobre la eficiencia de uso, sobre toxicidades tardías, sobre reglas de parada, etc.; información que podría influir en los sistemas de financiación.

EN REFERENCIA A LA VALORACIÓN DE LA DISPOSICIÓN A PAGAR POR PARTE DE LOS EXPERTOS

Existe un acuerdo común sobre las dificultades para establecer una cantidad, viviendo y habiendo vivido en un Sistema Nacional de Salud donde hay poca percepción de coste, aunque lo paguemos entre todos. Por otra parte, se plantea que ese límite deben establecerlo las instituciones responsables de la autorización y fijación de precios.

A pesar de que los expertos en farmacoeconomía de los grupos aclaran el concepto y plantean como un posible umbral los treinta mil euros por año de vida ganado con calidad de vida, no existe acuerdo entre los ponentes de los grupos y existe mucha variabilidad en cuanto a la estimación y en cuanto al valor que se da a este concepto.

EN REFERENCIA A LA EVALUACIÓN DE LA EFICACIA, TOXICIDAD Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE DENOSUMAB FRENTE A LOS BIFOSFONATOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS DISPONIBLES

Existe acuerdo mayoritario sobre la reducción significativa del riesgo de eventos óseos que produce denosumab frente a los bifosfonatos en cáncer de mama metastásico y en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

La discrepancias en los grupos se producen por la diferente valoración de las variables de interés presentadas: reducción absoluta del número de eventos e impacto en calidad de vida como variables finales versus el retraso en la aparición de los eventos, como variable intermedia.

En cuanto a la tolerabilidad de denosumab, aunque puede producir también efectos adversos como la osteonecrosis mandibular, no produce alteraciones renales que obliguen a la monitorización. Los expertos recomiendan que si se administran suplementos de calcio y vitamina D, tampoco son precisas las medidas de control de la hipocalcemia. La vía de administración subcutánea es una ventaja competitiva frente a los bifosfonatos.

El denosumab es un fármaco diseñado frente a una diana terapéutica, que proporciona un efecto más específico, con menos efectos secundarios e interacciones, y abre la puerta a nuevos caminos para el control de la enfermedad metastásica ósea, como indican estudios que deberán ser confirmados en cáncer de próstata de alto riesgo.

EN CUANTO A LA INCORPORACIÓN DE DENOSUMAB A LOS HOSPITALES

Existe un acuerdo mayoritario entre los expertos que han participado en los grupos de discusión sobre la necesidad de incorporar denosumab al hospital, en función de diferentes características:

- ▶ En función de su eficacia, y facilidad de uso: se estableció para cáncer de mama y cáncer de próstata metastásicos en hueso.
- ▶ Partiendo de su eficacia y tolerabilidad, en función del paso en innovación que supone, pudiendo abrir la puerta a nuevos avances en el cono-

cimiento del fármaco, de la enfermedad y hacia el descubrimiento de otros potenciales beneficios.

- En función de la evaluación económica, con una alta sensibilidad al precio.

Esta alta sensibilidad al precio suscita el debate entre los expertos en referencia a tres aspectos diferenciados:

- La fijación del precio: Se debate sobre su importancia, cómo se hace y cómo se debería hacer. Aunque es complejo, plantean que se deberían incluir resultados de la práctica clínica en la discusión sobre la financiación de la nueva tecnología, esto, tras la aprobación del fármaco en función del beneficio en eficacia demostrado.
- ¿Cuál es el método más apropiado para poder decidir sobre su aprobación? Se pone en contraposición las fortalezas y debilidades de las evaluaciones económicas (estudios de coste-efectividad o coste-utilidad) frente a los estudios de incrementos de costes e impacto presupuestario. Mientras que los evaluadores de nuevas tecnologías ven necesarios en un primer paso los primeros, tanto para decisores de la administración como decisores clínicos; y ven complementarios los segundos; los responsables de la administración creen que el poder decisorio debe recaer en los segundos.
- ¿Dónde o quienes deben tomar las decisiones? Se plantea la preocupación de cómo decisiones descentralizadas están contribuyendo a la inequidad y cuáles podrían ser las soluciones. Entre ellas se habla de los informes de posicionamiento terapéutico como un camino hacia la reducción de diferencias entre las Comunidades.

Aunque todos los agentes llegan al acuerdo en cuanto al impacto que tiene la enfermedad en los pacientes y en la sociedad, esto no es suficiente para que conseguido un acuerdo en cuanto a la eficacia, tolerabilidad y facilidad de uso de la nueva tecnología, se consiga su incorporación para todos los pacientes del Sistema Nacional de Salud. Las limitaciones se localizan en la diferente forma de interpretar los resultados en salud y el poco valor que se da a las evaluaciones económicas aplicables (estudios de coste-efectividad, de coste-utilidad, etc.), en contraposición con los estudios de costes incrementales y de impacto presupuestario del nuevo fármaco.

VI

HOJA DE RUTA DEL MANEJO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA ÓSEA

VI.I. VISIÓN

Proporcionar al paciente con enfermedad metastásica ósea el mejor control de la enfermedad reduciendo sus complicaciones, con menores efectos secundarios y mayor comodidad de uso.

VI.II. OBJETIVO

Hacer accesible a los pacientes con enfermedad metastásica ósea el mejor tratamiento disponible en este momento.

VI.III. ANÁLISIS DEL “GAP”

- En primer lugar, es necesario describir la situación actual de acceso al mercado de los nuevos medicamentos:
 - Tras la aprobación por la Agencia Europea del Medicamento, en 2006 los fármacos tardaban unos dos años en incorporarse a España; ya entonces a los tres o cinco años había importantes diferencias en términos de volumen e incorporación del fármaco entre las Comunidades Autónomas. En estos momentos la situación ha empeorado. Los factores que ya entonces condicionaban esta situación persisten:
 - Los recursos económicos limitados.
 - La toma de decisiones individuales en cada Comunidad Autónoma.

- Las diferentes decisiones de los Comités de Farmacia.
 - Los informes de evaluación de tecnologías sanitarias.
 - Los niveles variables de inversión en investigación en oncología.
- La estructura descentralizada de España condiciona diferentes criterios de decisión y estructuras responsables de las decisiones en cada Comunidad Autónoma muy distintas; algunas con comités evaluadores y procedimientos claros, y otras con puntos de decisión más descentralizados que dificultan tener criterios homogéneos.
 - Los objetivos y prioridades son diferentes entre las Comunidades dependiendo de su situación política y económica: unas focalizan su esfuerzo en la reducción de los costes y el impacto económico, mientras que otras solicitan datos sólidos para la aprobación, que tengan un retorno en salud.

Por todos estos motivos, si queremos establecer palancas que faciliten al paciente el acceso a la mejor medicación, hay que tener en cuenta los diferentes agentes participantes en la decisión de las instituciones y los diferentes requisitos para el acceso al mercado.

Por otra parte, en breve se espera la difusión de los informes de posicionamiento terapéutico que pueden facilitar la homogeneización de criterios, siempre y cuando haya un acuerdo definitivo de su carácter vinculante para todas las Comunidades y se conozca en qué medida se incluirá o influirá la evaluación económica en el informe.

- El trabajo en los “*focus groups*” reproduce la composición de las diferentes comisiones que participan en la toma de decisiones; su evaluación pone de manifiesto el deseo mayoritario de incorporar denosumab a los hospitales, principalmente por parte de clínicos y pacientes, aunque cuando los resultados son concluyentes, también los agentes evaluadores apoyan la propuesta; todos ellos mostraban acuerdo en la superioridad en eficacia, menores efectos secundarios con similar tasa de osteonecrosis de mandíbula y una clara ventaja en la forma de administración frente al estándar actual, los bifosfonatos. Las discrepancias que pueden plantear barreras para la consecución del objetivo vienen condicionadas por los siguientes factores:

- Diferente interpretación de los resultados de los estudios:
 - Diferente valoración de las variables de los estudios
 - Consideran los resultados no concluyentes
- Diferente valoración de las evaluaciones económicas:
 - Mala valoración de la información que proporcionan:
 - ▲ Dan peso a las debilidades derivadas del contexto y de los modelos sobre los que se basan.
 - ▲ No los utilizan como herramienta comparativa con un umbral de eficiencia
- Focalización en el impacto presupuestario: alta sensibilidad al precio

En este momento, la comercialización de genéricos de ácido zoledrónico puede hacer preciso una evaluación económica que permita establecer el punto de corte de la curva de aceptabilidad para el nuevo fármaco a partir del cual es más coste-efectivo.

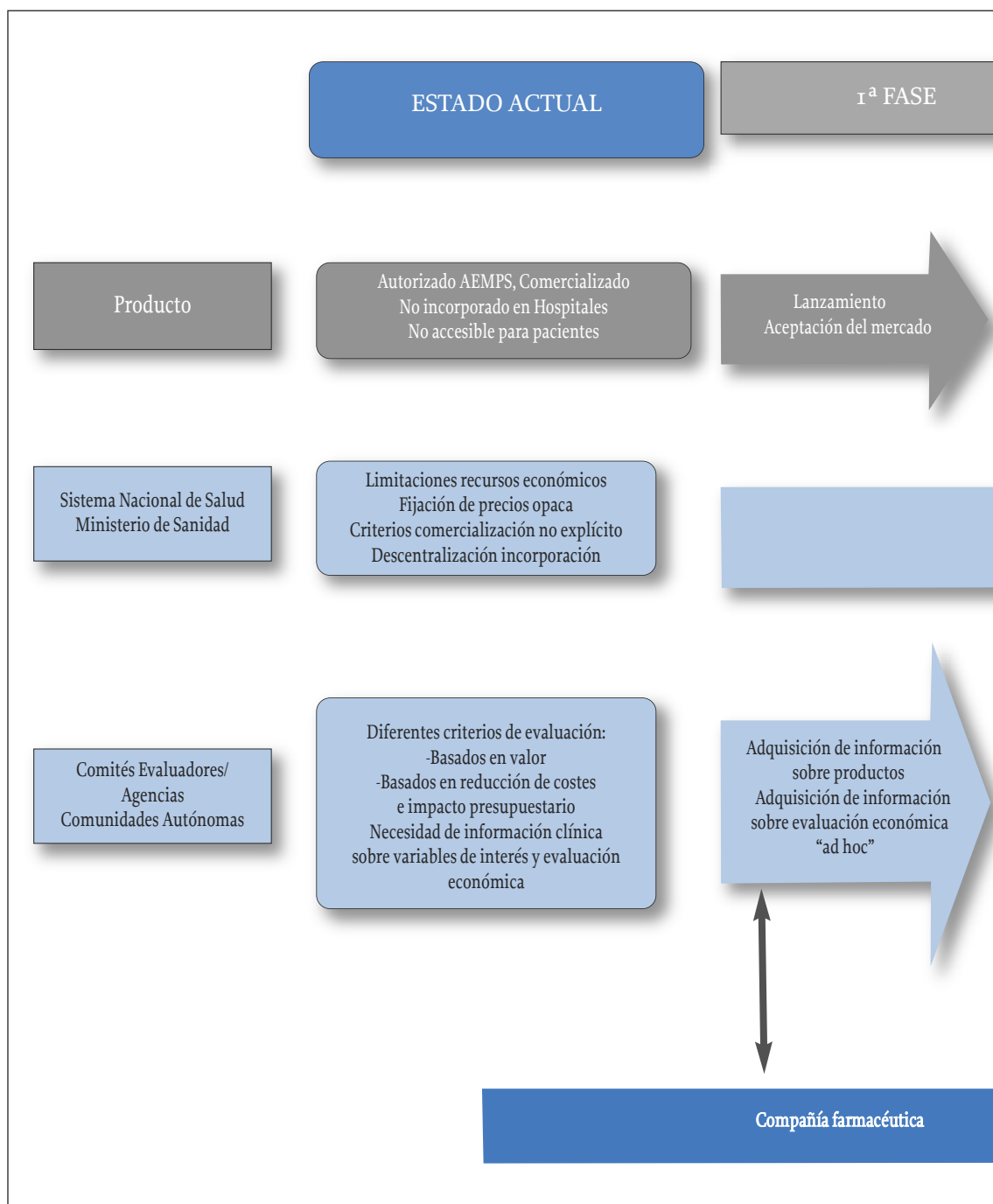
- Entre las aportaciones de los “*focus groups*” que pueden facilitar o al menos influenciar en el acceso al mercado podrían estar:
 - Puesta en marcha de estudios de post-comercialización que valoren eficiencia de uso del fármaco, criterios de parada, toxicidades o efectos no esperados tardíos, etc.
 - Promover las inversiones en investigación clínica, traslacional, etc.
 - Establecimiento de acuerdos/relaciones de colaboración entre decisores, proveedores y financiadores:
 - Establecer relaciones de riesgo compartido con transparencia pueden aumentar la credibilidad y fomentar acuerdos a largo plazo.

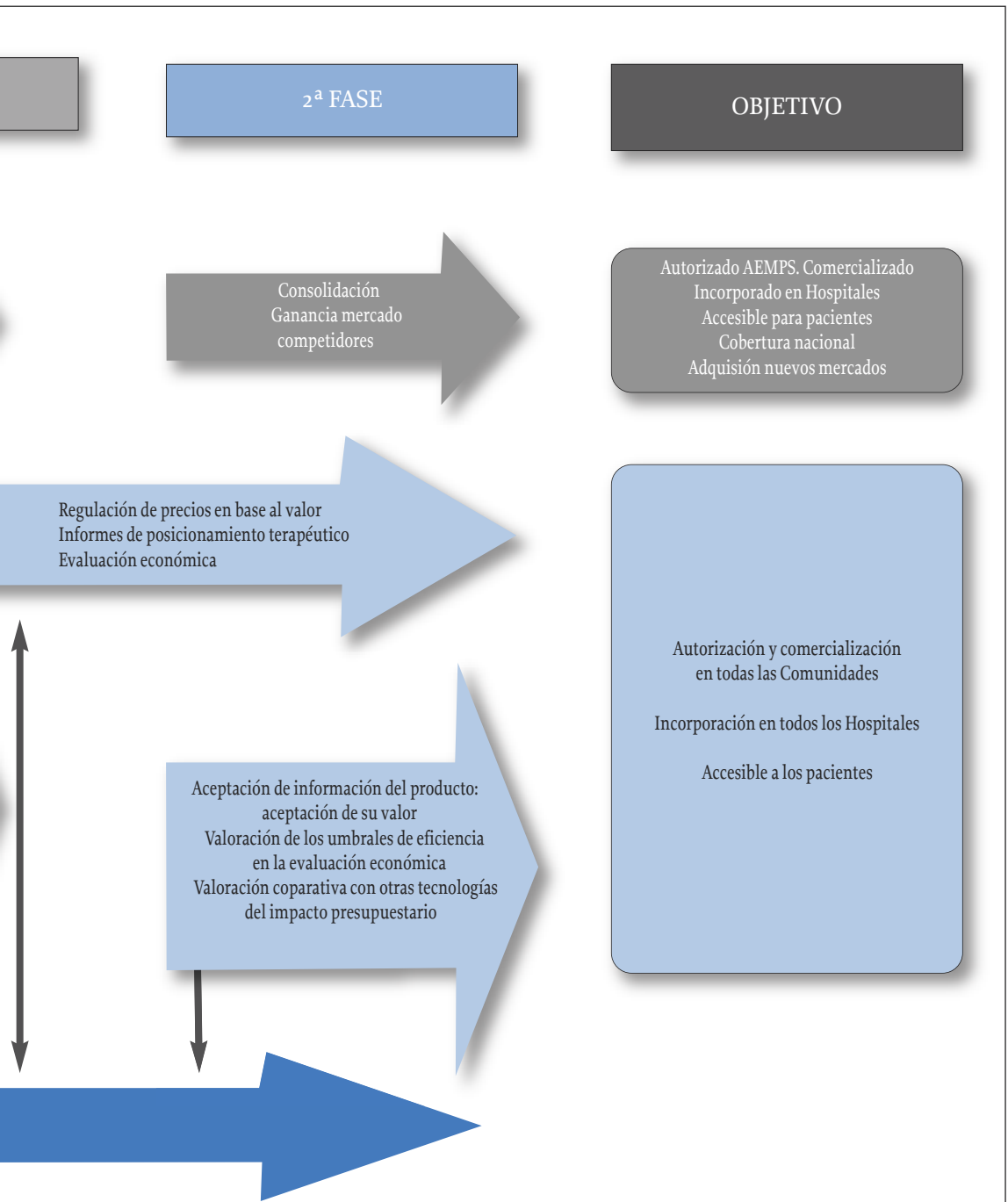
VI.IV. HOJA DE RUTA: PLAN ESTRATÉGICO

Aportaciones de los diferentes agentes para la consecución de los objetivos:

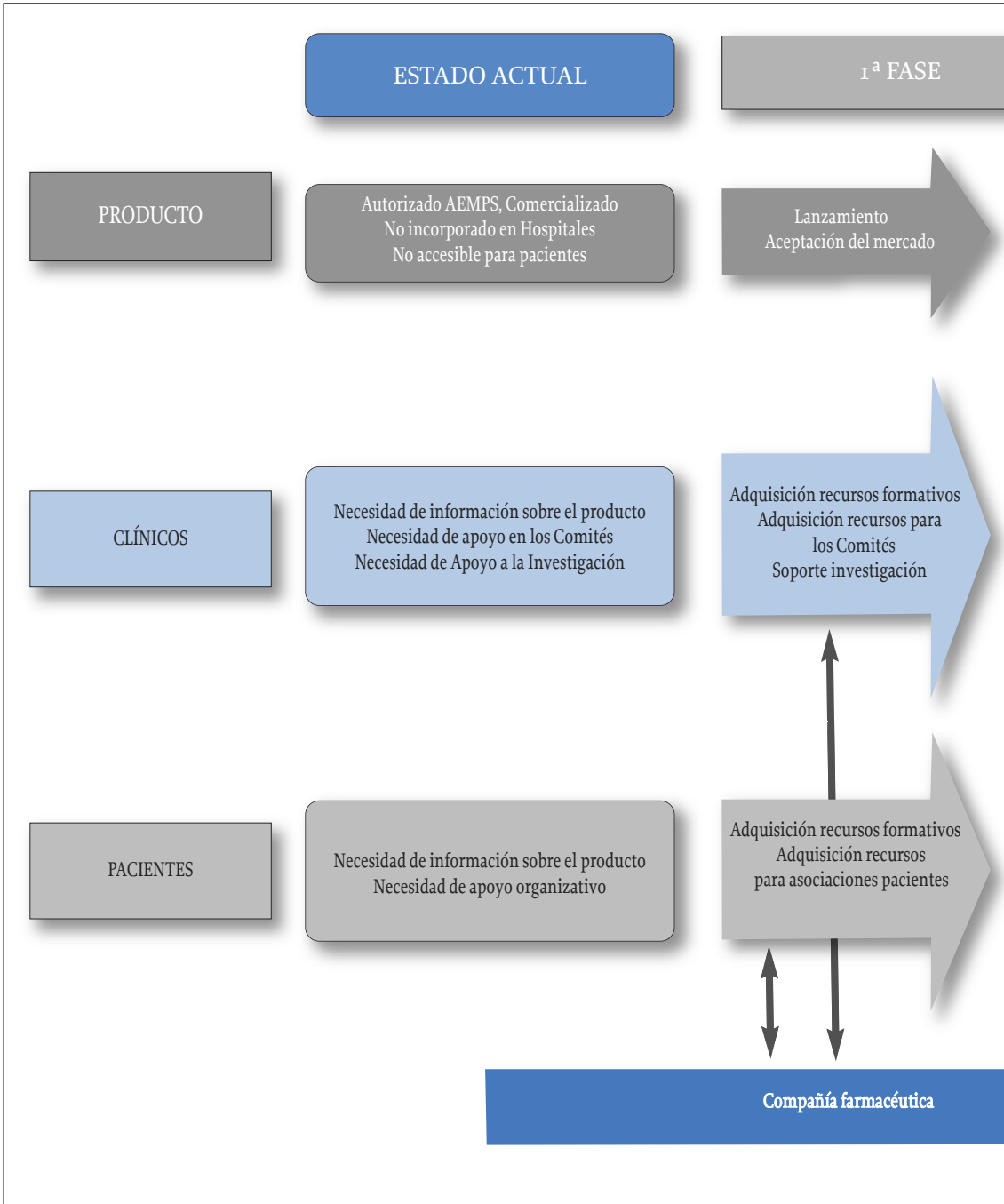
- Esquema 1: Contribuciones de las Instituciones Sanitarias
- Esquema 2: Contribuciones de clínicos y pacientes
- Esquema 3: Contribuciones de las Compañías farmacéuticas

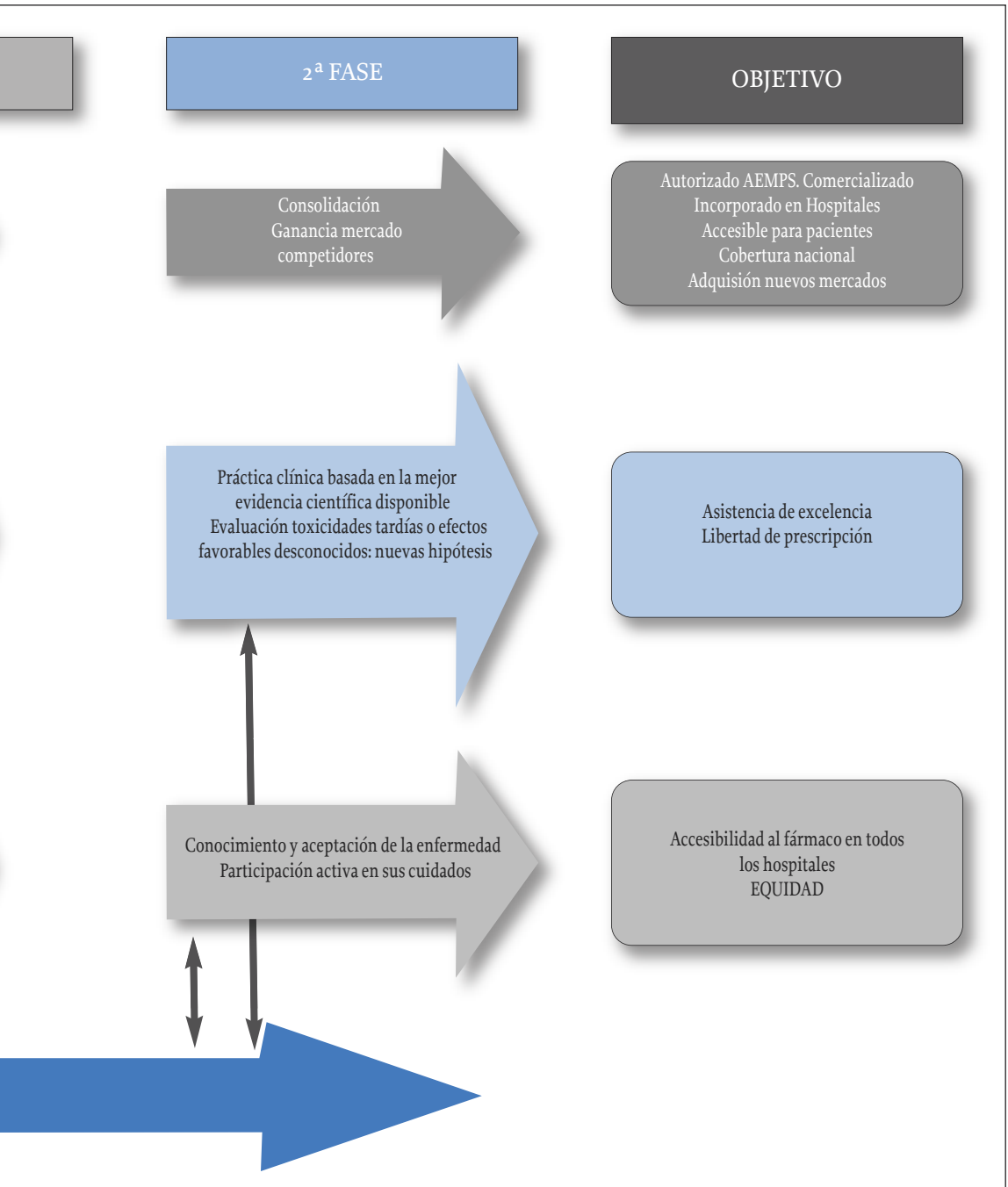
ESQUEMA 1. CONTRIBUCIONES DE LAS INSTITUCIONES SANITARIAS



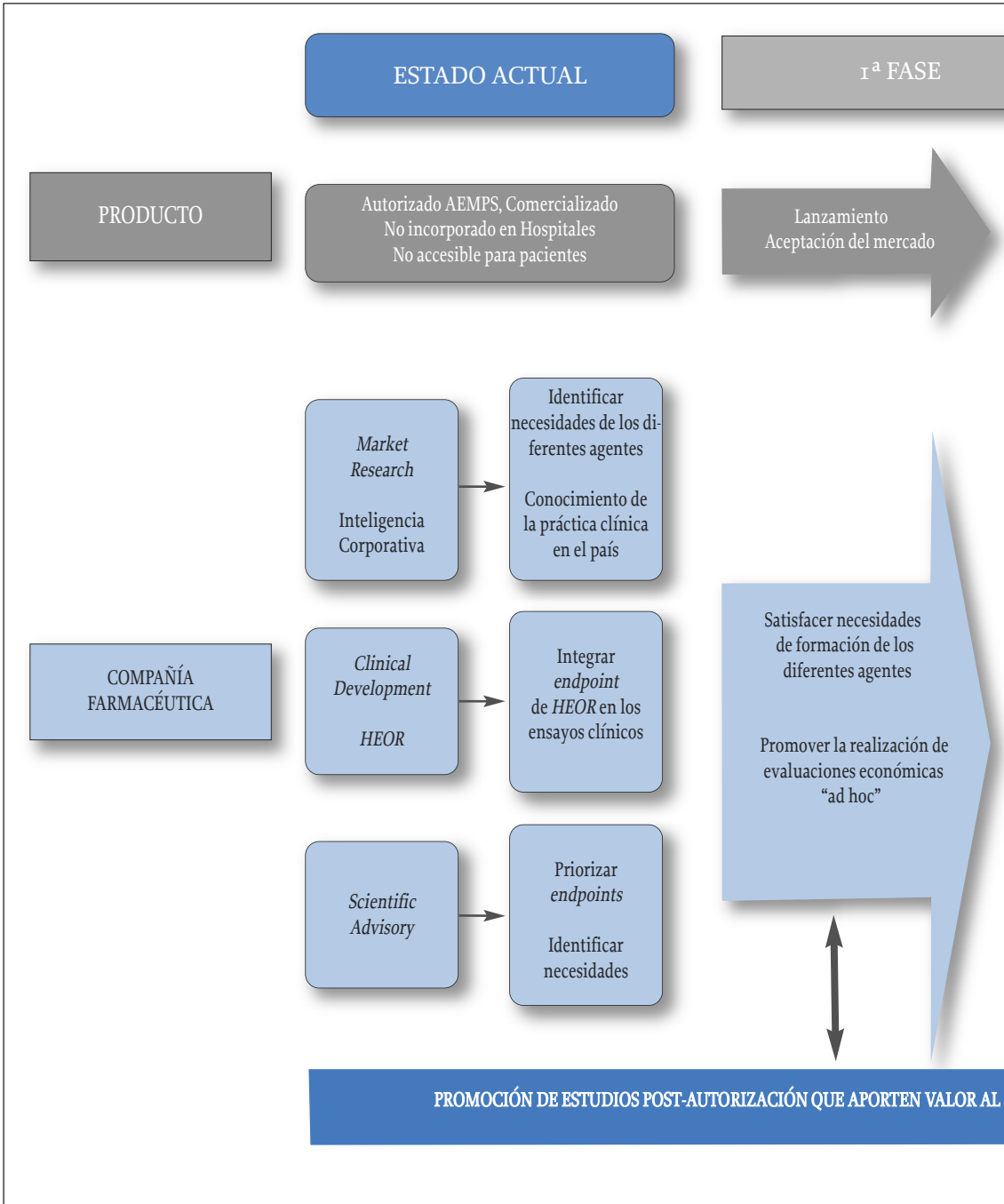


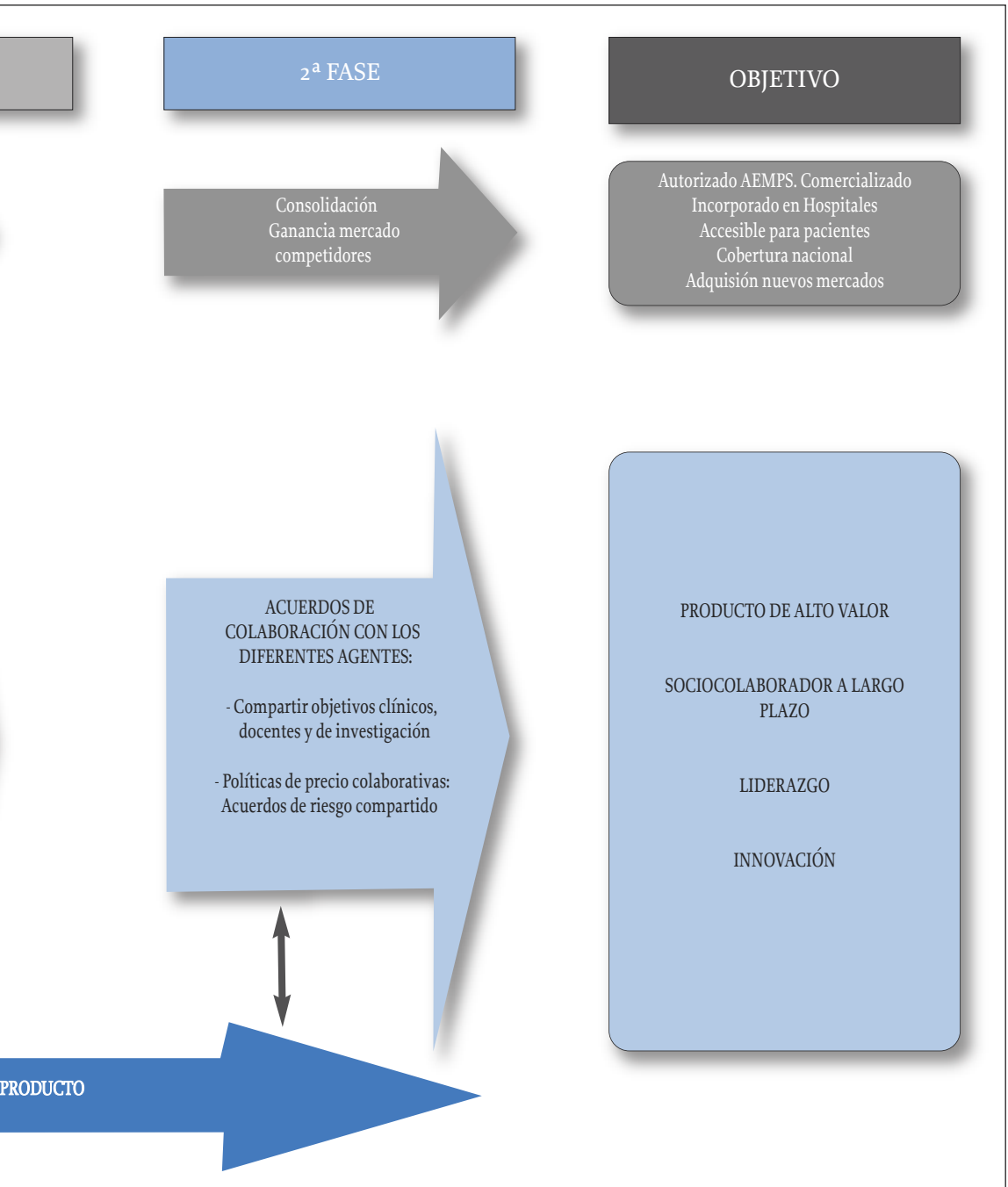
ESQUEMA II. CONTRIBUCIONES DE CLÍNICOS Y PACIENTES





ESQUEMA III. CONTRIBUCIONES DE LAS COMPAÑÍAS FARMACÉUTICAS





VII

REFERENCIAS

- Aapro M**, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008; 19(3): 420-32.
- Anglada-Martínez H**, do Pazo-Oubiña F, Molas-Ferrer G, Estefanell-Tejero A, Riu-Viladoms G, Ribas-Sala J, Creus-Baró N. Prescribing of zoledronic acid in a tertiary outpatient hospital setting. *Int J Clin Pharm*. 2012; 34(6): 832-6.
- Aredia® (pamidronato de sodio). Ficha técnica**. Laboratorios Novartis. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62129&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>. Fecha de acceso 19 de Julio de 2012.
- Barrett-Lee P**, Bloomfield D, Dougherty L, et al., An audit to determine the time taken to administer intravenous bisphosphonate infusions in patients diagnosed with metastatic breast cancer to bone in a hospital setting. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(7): 1575-82.
- Basch EM**, Somerfield MR, Beer TM, Carducci MA, Higano CS, Hussain MH, Scher HI; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on nonhormonal therapy for men with metastatic hormone-refractory (castration-resistant) prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25(33): 5313-8.
- Bekker PJ**, Holloway DL, Rasmussen AS, et al., A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004; 19(7): 1059-66.
- Bell MJ**, Miller JD, Namjoshi M, Russell MW. Comparative budget impact of formulary inclusion of zoledronic acid and denosumab for prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases . *Value in Health* 2011; 14: A159 (PCN27).
- Biganzoli L**, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, Reed M, Ciatto S, Voogd AC, Brain E, Cutuli B, Terret C, Gosney M, Aapro M, Audisio R. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol*. 2012; 13(4): e148-60.

- Body JJ**, Facon T, Coleman RE, Lipton A, Geurs F, Fan M, Holloway D, Peterson MC, Bekker PJ. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2006; 12(4): 1221-8.
- Body JJ**, Lipton A, Gralow J, Steger G, Gao G, Yeh H, Fizazi K. Effects of denosumab in patients with bone metastases with and without previous bisphosphonate exposure. *J Bone Miner Res* 2010; 25(3): 440-6.
- Bondronat® (ácido ibandronico)**. **Ficha técnica**. Laboratorios Novartis. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000101/WC500053170.pdf. Fecha de acceso 19 de Julio de 2012.
- Bonefos® (clodronato disódico)**. **Ficha técnica**. Laboratorios Bayer. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60547&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>. Fecha de acceso 19 de Julio de 2012.
- Botteman MF**, Meijboom M, Foley I, Stephens JM, Chen YM, Kaura S. Cost-effectiveness of zoledronic acid in the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases secondary to advanced renal cell carcinoma: application to France, Germany, and the United Kingdom. *Eur J Health Econ*. 2011; 12(6): 575-88.
- Bouganim N**, Dranitsaris G, Amir E and Clemons M. Optimising the use of bone-targeted agents in patients with metastatic cancers: a practical guide for medical oncologists. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1687-1696.
- Brown JE**, Cook RJ, Major P, Lipton A, Saad F, Smith M, Lee KA, Zheng M, Hei YJ, Coleman RE. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(1): 59-69.
- Burgess TL**, Qian Y, Kaufman S, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *J Cell Biol* 1999; 145(3): 527-38.
- Canon JR**, Roudier M, Bryant R, et al. Inhibition of RANKL blocks skeletal tumor progression and improves survival in a mouse model of breast cancer bone metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2008; 25(2): 119-29.
- Cardoso F**, Fallowfield L, Costa A, Castiglione M, Senkus E; ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011; 22 Suppl 6: vi25-30.
- Carlson RW**. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2012. Disponible en www.nccn.org. Accedido en junio 2012. National Comprehensive Cancer Network, 2012.
- Cassinello Espinosa J**, González Del Alba Baamonde A, Rivera Herrero F, Holgado Martín E. SEOM guidelines for the treatment of bone metastases from solid tumours. *Clin Transl Oncol*. 2012; 14(7): 505-11.
- Cleeland C**, Patrick D, Fallowfield L, von Moos R, Body JJ, Egerdie B, Damyanov D, Qian Y, Braun A, Chung K. 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; Milan, Italy; 8-12 October, 2010. Abstract n° 1248P.

- Chung A**, Oglesby A, Pockett RD, McEwan P. Hospital burden of disease associated with metastatic bone disease and skeletal-related events in patients with breast cancer and prostate cancer in UK. ISPOR 11th AEC, Athens (Greece) 2008: PCN 54.
- Climent MA**, Piulats JM, Sánchez-Hernández A, Arranz JA, Cassinello J, García-Donas J, González Del Alba A, León-Mateos L, Mellado B, Méndez-Vidal MJ, Pérez-Valderama B. Recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012; 83: 341-52.
- Coleman RE**. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*. 2001; 27(3): 165-76.
- Coleman RE**. Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist* 2004; 9 (Suppl 4): 14-27.
- Coleman RE**, Brown JE. Monitoring Response to Treatment – the Role of Biomarkers. En: Jasmin C, Coleman RE, Coia L, et al, eds. *Textbook of Bone Metastases*. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons; 2005; 105.
- Coleman RE**. Bisphosphonates in breast cancer. *Ann Oncol*. 2005; 16(5): 687-95.
- Coleman RE**. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006; 12(20 Pt 2): 6243S-49S.
- Cookson MS**, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Hussain M, Lin DW, Lowrance WT, Murad MH, Oh WK, Penson DF, Kibel AS. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline. *Urol*. 2013 May 9.
- De la Haba J**, Rodríguez-Lescure A, Baena J.M., et al. Final analysis of dose density with zoledronic acid treatment in metastatic breast cancer patients: ZARAS study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (suppl; abstr 630).
- Delea TE (A)**, McKiernan J, Brandman J, Edelsberg J, Sung J, Raut M y Oster G. Impact of Skeletal Complications on Total Medical Care Costs among Patients with Bone Metastases of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2006; 1: 571-6.
- Delea TE (B)**, McKiernan J, Brandman J, et al. Retrospective study of the effect of skeletal complications on total medical care costs in patients with bone metastases of breast cancer seen in typical clinical practice. *J Support Oncol* 2006; 4: 341-347.
- Demers LM**, Costa L, Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases. *Clin Orthop Relat Res*. 2003; (415 Suppl): S138-47.
- Denosumab, (CDEC) Common Drug Review**. CADTH. Common Drug Review. Notice of CDEC Final Recommendation. CDEC Meeting. October 19, 2011. Revised December 5, 2011. Disponible en: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Xgeva_Nov-18-11_e.pdf.
- Denosumab. Informe Génesis**. Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Informe Génesis v 3.0. 01/07/2012. Disponible como borrador en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#D

- Drake MT**, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83: 1032-1045.
- Durán I**, Lüftner D, Hoefeler H, Hechmati G, Garzón-Rodríguez C, Ashcroft J, Bahl A, Wei R, Thomas E, Lorusso V. Utilización de recursos de sanitario (RS) asociada a eventos relacionadas con el esqueleto (EREs) por tipo de tumor en pacientes con metástasis óseas: resultados para España de un estudio multinacional. XIII Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica, Málaga (España); Octubre 19-21, 2011. Poster nº: 169.
- Durán I**, Garzón C, Sánchez A, García Carbonero I, Pérez García JL, Seguí Palmer MA, Wei R, Restovic G, Gasquet JA, Gutiérrez L. Análisis de costes de los Eventos Relacionados con el Esqueleto en pacientes españoles con metástasis óseas de tumores sólidos. *Gaceta Sanitaria.* 2012.
- Durán I**, Seguí MA, Isla D, Khanna R, Gutiérrez L. 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, Bilbao; 15-18 de mayo; 2012. Poster: P-047. Disponible en: <http://www.aes.es/jornadas/pdfs/pe/P-047.pdf>.
- Ettinger DS**. NCCN Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. Version 2. 2012. Disponible en www.nccn.org. Accedido en junio 2012. National Comprehensive Cancer Network, 2012.
- Fizazi K**, Lipton A, Mariette X, et al. A randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasm after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1564-1571.
- 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: 813-22.
- Ford JA**, Jones R, Elders A, Mulatero C et al., Denosumab for treatment of bone metastases secondary to solid tumours: Systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013; 49: 416-430.
- GLOBOCAN 2008**. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>. Fecha de acceso 28 de mayo de 2011.
- González-Suárez E**, Jacob AP, Jones J, et al. RANK ligand mediates progestin-induced mammary epithelial proliferation and carcinogenesis. *Nature* 2010; 468: 103-107.
- Green JR**. Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist* 2004; 9 (Suppl. 4): 3-13
- Gunther O**, Body JJ, Sleeboom H, Hechmati G, Pereira J, Maniadas N, Terpos E, Acklin YP, Finek J, Mossman T, Von Moos R. Health resource utilisation (hru) associated with skeletal-related events (SREs) in patients with bone metastases (bms): results from a retrospective, multinational european study. *Value in Health* 2011; 14: A455.
- Hagiwara M (A)**, Chung K, Delea TE. Health care utilization and costs associated with skeletal-related events (SREs) in patients with breast cancer (BC) and bone metastases (BMets). *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl 27): abstr 72.

- Hagiwara M (B)**, Delea TE, Saville MW and Chung K. Healthcare utilisation and costs associated with skeletal-related events in prostate cancer patients with bone metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013 Mar; 16(1): 23-7.
- Harvey HA**, Cream LR. Biology of bone metastases: causes and consequences. *Clin Breast Cancer.* 2007 Jul;7 Suppl 1:S7-S13.
- Hatoum HT**, Lin S, Smith MR. Effect of adherence to monthly zoledronic acid treatment on risk and frequency of skeletal complications and follow-up duration in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2009;27(15s): p. abstract 9593. Disponible en http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&cofID=65&abstractID=32549
- Hatoum HT**, Lin SJ, Smith MR, Guo A, Lipton A. Treatment persistence with monthly zoledronic acid is associated with lower risk and frequency of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastasis. *Clin Breast Cancer.* 2011; 11(3): 177-83.
- Hechmati G**, Cure S, Gouépo A, Hoefeler H, Lorusso V, Lüftner D, Durán I, Garzon-Rodríguez C, Ashcroft J, Wei R, Ghelani P, Bahl A. Cost of Skeletal-Related Events in Patients with Bone Metastases to Solid Tumours Based on the Health Resource Utilisation Collected in a Prospective European Multinational Observational Study. *Value in Health* 2011; 14: A455.
- Hechmati G**, Cure S, Gouépo A, Hoefeler H, Lorusso V, Lüftner D, Durán I, Garzón-Rodríguez C, Ashcroft J, Wei R, Ghelani P, Bahl A. 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.
- Heidenreich A**, Bastian PJ, Bellmunt J et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2012.
http://www.uroweb.org/gls/pdf/o8%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf.
- Hellmann RS**, Krasnow AZ. Radionuclide therapy for palliation of pain due to osteoblastic metastases. *J Palliat Med* 1998; 1: 277-83.
- Henk HJ**, Kaura S. Retrospective database analysis of the effect of zoledronic acid on skeletal-related events and mortality in women with breast cancer and bone metastasis in a managed care plan. *J Med Econ.* 2012; 15(1): 175-84.
- 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.
- Hirsh V**, Tchekmedyian NS, Rosen LS, Zheng M, Hei YJ. Clinical benefit of zoledronic acid in patients with lung cancer and other solid tumors: analysis based on history of skeletal complications. *Clin Lung Cancer.* 2004; 6(3): 170-4.
- Horwich A**, Parker C, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009; 20 Suppl 4: 76-8.

Houston S, Grieve RJ, Hickish T, et al. Renal function changes and NHS resource use in breast cancer patients with metastatic bone disease treated with IV zoledronic acid or oral ibandronic acid: a four-centre non-interventional study. *J Med Econ* 2010; 13(1): 162-7.

Informe Guía Farmacoterapeutica de Hospitales de Andalucía. DENOSUMAB en osteoporosis posmenopáusica Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía 2011. Disponible en http://www.safh.org/imagenes/interes/Denosumab%20en%20osteoporosis_borrador2.pdf; fecha de acceso: agosto -2012.

Instituto Nacional de Estadística: INE; Cifras oficiales de población: Revisión del Padrón municipal (Población a 1 de enero de 2011) disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fe260&file=inebase&L=0>; Consultado en marzo 2012.

Kaminski M, Rosen L, Gordon D: Zoledronic acid versus pamidronate in patients with breast cancer and multiple myeloma who are at high risk for skeletal complications. *J Clin Oncol* 2004; 22: 90. Abstract857. Disponible en: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=26&abstractID=4002

Katzer A, Meenen NM, Grabbe F, et al. Surgery of skeletal metastases. *Arch Orthop Trauma Surg* 2002; 122(5): 251-8.

Kinnane N. Burden of bone disease. *European Journal of Oncology Nursing* 2007; 11: S28-S31.

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.

Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5(6): 618-25.

Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, Orlowski RZ, Roodman DG, Twilte P, Anderson K; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2007; 25(17): 2464-72.

Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165-76.

Lacey DL, Tan HL, Lu J, et al. Osteoprotegerin ligand modulates murine osteoclast survival in vitro and in vivo. *Am J Pathol* 2000; 157: 435-48.

Lage MJ, Barber BL, HarrisonD, Jun S. The cost of treating skeletal-related events in patients with prostate cancer. *American Journal of Managed Care.* 2008; 14(5): 317-22.

Lewiecki EM. RANK ligand inhibition with denosumab for the management of osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther* 2006; 6(10): 1041-50.

- Li EC**, Davis LE. Zoledronic Acid: A New Parenteral Bisphosphonate. *Clin Ther* 2003; 25(11): 2669-2708.
- Lipton A**. Bisphosphonates and breast carcinoma: present and future. *Cancer* 2000; 88(12 Suppl): 3033-7.
- Lipton A**. Treatment of bone metastases and bone pain with bisphosphonates. *Support Cancer Ther.* 2007; 4(2): 92-100.
- Lipton A**, Steger GG, Figueroa J, Alvarado C, Solal-Celigny P, Body JJ, de Boer R, Berardi R, Gascon P, Tonkin KS, Coleman R, Paterson AH, Peterson MC, Fan M, Kinsey A, Jun S. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol.* 2007; 25(28): 4431-7.
- Lipton A**. Bone loss prevention in cancer: new developments and perspectives. *Semin Oncol.* 2010; 37 Suppl 1: S1-2.
- 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.
- Loblaw DA** and Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 1998; 16 (4): 1613-1624.
- Loblaw DA**, Perry J, Chambers A, et al. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2028-2037.
- Loblaw DA**, Wu JS, Kirkbride P, et al. Pain flare in patients with bone metastases after palliative radiotherapy—a nested randomized control trial. *Support Care Cancer* 2007; 15(4): 451-5.
- Loftus LS**, Edwards-Bennett S, Sokol GH. Systemic therapy for bone metastases. *Cancer Control.* 2012; 19(2): 145-53.
- Lothgren M**, Bracco A, Lucius B, Northridge K, Halperin M, Macarios D, Chung K, Danese MD. Cost-effectiveness of denosumab versus zoledronic acid (za) for the prevention of skeletal-related events (SRE) in patients with bone metastases from solid tumors in the netherlands. *Value in Health* 2011; 14: A455 (PCN116).
- Lothgren M (A)**, Bracco A, Lundkvist J, Biteeva I, Schwenkglenks M, Cristino J, Pereira J, Halperin M, Macarios D, Chung K, Danese M. Cost-effectiveness of denosumab versus zoledronic acid (za) for the prevention of skeletal-related events (SRE) in patients with bone metastases (bm) from castration-resistant prostate cancer (crpc) in Sweden, Switzerland and Portugal. *Gaceta Sanitaria* 2012; 26(2): 196 (P538).
- Lothgren M (B)**, Bracco A, Lundkvist J, Biteeva I, Schwenkglenks M, Cristino J, Pereira J, Halperin M, Macarios D, Chung K, Danese M. Cost-effectiveness of denosumab versus zoledronic acid (za) for the prevention of skeletal-related events (SRE) in patients with bone metastases from breast cancer in Sweden, Switzerland and Portugal. *Gaceta Sanitaria* 2012; 26(2): 282-283 (P539).

- Lothgren M (C)**, Lundkvistb J, Cristino J, Pereira J, Vrouchou P, Bracco A. Cost per patient and budget impact prediction of denosumab versus zoledronic acid (za) in prevention of skeletal-related events (SRE) in patients with bone metastases (bm) from solid tumours in Sweden and Portugal. *Gaceta Sanitaria* 2012; 26(2): 202-203 (P763).
- Lubsen J**, Hoes A, Grobbee D. Implications of trial results: the potentially misleading notions of number needed to treat and average duration of life gained. *Lancet*. 2000; 356(9243): 1757-9.
- Major PP**, Cook R. Efficacy of bisphosphonates in the management of skeletal complications of bone metastases and selection of clinical endpoints. *Am J Clin Oncol* 2002; 25(6 Suppl 1): S10-8.
- Martin M**, Bell R, Bourgeois H, et al. Bone-Related Complications and Quality of Life in Advanced Breast Cancer: Results from a Randomized Phase III Trial of Denosumab versus Zoledronic Acid. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(17): 4841-4849.
- Miller K**, Fizazi K, Smith M, et al., Benefit of denosumab therapy in patients with bone metastases from castrate-resistant prostate cancer: a number-needed-to-treat (NNT) analysis. Abstract presented at the American Urological Association congress, 14-19 May 2011, Washington DC, USA, 2011. Abstract 648 disponible en: <http://www.aua2011.org/abstracts/process.cfm?title=Prostate+Cancer:+Advanced&searchType=title>
- Mohler JL**. NCCN Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Versión 2, 2012. Disponible en www.nccn.org. Accedido en junio 2012. National Comprehensive Cancer Network, 2012.
- Morony S**, Warmington K, Adamu S, et al. The inhibition of RANKL causes greater suppression of bone resorption and hypercalcemia compared with bisphosphonates in two models of humoral hypercalcemia of malignancy. *Endocrinology* 2005; 146(8): 3235-43.
- Mundy GR**. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(8): 584-93.
- NICE 2012**. Overview – Denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumours.
- Nørgaard M**, Jensen AØ, Jacobsen JB, et al. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *J Urol*. 2010; 184(1): 162-167.
- Northridge K**, Richhariya A, Halperin M, Chung K, Danese MD. Budget impact model of denosumab for skeletal related event (SRE) prevention in patients with breast and prostate cancer. *Value in Health* 2011; 14: A159 (PCN26).
- Oh WK**, Proctor K, Nakabayashi M, et al. The risk of renal impairment in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *Cancer* 2007; 109(6): 1090-6.

- Oglesby A**, Sherif B, Odom D, Leahy M, Qian Y, Time and costs associated with preparing and administering zoledronic acid in patients with breast or prostate cancer and metastatic bone disease. *Community Oncology* 2009; 6(11): 494-505.
- Patel LR**, Camacho D, Shiozawa Y et al. Mechanisms of cancer cell metastasis to the bone: a multistep process. *Future Oncol* 2011; 7(11): 1285-1297.
- Peddi P**, López-Olivo MA, Pratt GF, Suárez-Almazor ME. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews* 2013; 39: 97-104.
- 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.
- Prescribing information. Zometa®** (zoledronic acid) Injection. Disponible en: <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/Zometa.pdf>; fecha de acceso: agosto-2012.
- Prolia®(Denosumab). Ficha técnica.** Laboratorios Amgen. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010052679008/anx_79008_es.pdf
- Real Decreto-ley 8/2010**, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público. BOE de 24 de mayo de 2010:126. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2010/05/24/pdfs/BOE-A-2010-8228.pdf>
- Richardson G**, Ciuleanu TE, Costa L, Gans SJM, Garcia-Sáenz JA, Hirsh V, Hungria V, Krzakowski M, Manegold C, Nahi H, Novello S, Petzer AL, Rader M, Solal-Celigny P, Vadhan-Raj S, Vansteenkiste J, Woll PJ, Ke C, Chung K, Yeh H. Denosumab vs Zoledronic Acid in Patients With Bone Metastases From Solid Tumors Other Than Breast and Prostate Cancers or Multiple Myeloma: A Number Needed to Treat (NNT) Analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29 suppl: abstr 9115.
- Ripamonti CI**, Bandieri E, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011; 22 Suppl 6: vi69-77.
- Rodríguez-Penin**, M. J. Lamas, A. Iglesias-Santamaría, M. Lema, B. Bernárdez, E. González-Pereira, F. Busto, B. Matilla, P. González, S. González-Costas. 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* 28, 2010 (suppl; abstr e19667). Disponible en: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=52476
- Roodman GD**. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med*. 2004; 350(16): 1655-64.
- Rosen LS**, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7(5): 377-87.

- Rosen LS**, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98(8): 1735-44.
- Rosen LS**, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004; 100(12): 2613-21.
- Roudier MP**, Morrissey C, True LD, et al. Histopathological assessment of prostate cancer bone osteoblastic metastases. *J Urol* 2008; 180(3): 1154-60.
- Rubens RD**. Bone metastases - the clinical problem. *Eur J Cancer* 1998; 34(2): 210-3.
- Rubio-Terrés C**, Ordovás Baines JP Pla Poblador R Martínez Nieto C Sánchez Garre MJ Rosado Souvirón MA. por el Grupo de Investigadores del Estudio PRAXIS. Utilización y coste de los modificadores biológicos de la artritis reumatoide en España (estudio PRAXIS). *Farm Hosp* 2006; 30: 78-92.
- Saad F**, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(19): 1458-68.
- Saad F**, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(11): 879-82.
- Saad F**, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 2007; 110(8): 1860-7.
- Saad F**, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH, Barrios CH, Facon T, Senecal F, Fizazi K, Zhou L, Daniels A, Carrière P, Dansey R. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*. 2011; 23(5): 1341-7.
- Sánchez MJ**, Payer T, De Angelis R, et al, for the CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol*. 2010; 21 Suppl 3: iii30-36.
- Schulman KL**, Kohles J. Economic burden of metastatic bone disease in the U.S. *Cancer*. 2007; 109(11): 2334-42. (suppl 3): iii30-iii36.
- Snedecor SJ**, Carter JA, Kaura S. Cost-Effectiveness of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Management of Skeletal Metastases Secondary to Breast Cancer. *Clinical Therapeutics* 2012; 34: 1334-1349.

- Snedecor SJ**, Carter JA, Kaura S, Botteman MF. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Journal of Medical Economics* 2013; 16(1): 19-29.
- Steger GG**, Bartsch R. Denosumab for the treatment of bone metastases in breast cancer: evidence and opinion. *Ther Adv Med Oncol.* 2011; 3(5): 233-43.
- Stopeck A**, Allan Lipton, Jean-Jacques Body, Guenther G. Steger, Katia Tonkin, Richard H. de Boer, Mikhail Lichinitser, Yasuhiro Fujiwara. 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: 5132-5139.
- Stopeck A**, Rader M, Henry D, et al. Cost-effectiveness of denosumab vs zoledronic acid for prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors and bone metastases in the United States. *Journal of Medical Economics* 2012; 15(4): 712-23.
- Theriault RL**, Theriault RL. Biology of Bone Metastases. *Cancer Control* 2012; 19 (2): 92-101.
- U.S. 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. www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf. Fecha de acceso: 28 de marzo de 2011.
- Van Poznak CH**, Temin S, Yee GC, Janjan NA, Barlow WE, Biermann JS, Bosserman LD, Geoghegan C, Hillner BE, Theriault RL, Zuckerman DS, Von Roenn JH; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(9): 1221-7.
- Vicent S**, Luis-Ravelo D, Antón I, et al. Las metástasis óseas del cáncer. *An Sist Sanit Navar* 2006; 29(2): 177-88.
- Villavicencio H**. Quality of life of patients with advanced and metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol.* 1993; 24 Suppl 2: 118-21.
- Vogel CL**, Yanagihara RH, Wood AJ, Schnell FM, Henderson C, Kaplan BH, Purdy MH, Orłowski R, Decker JL, Lacerna L, Hohneker JA. Safety and pain palliation of zoledronic acid in patients with breast cancer, prostate cancer, or multiple myeloma who previously received bisphosphonate therapy. *Oncologist.* 2004; 9(6): 687-95.
- Weilbaecher KN**, Guise TA, McCauley K. Cancer to bone: A fatal attraction. *Nature Review Cancer* 2011; 11: 411-425.
- Weinfurt KP**, Li Y, Castel LD, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 2005; 16(4): 579-84.
- Xgeva®(Denosumab). Ficha técnica.** Laboratorios Amgen. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002173/WC500110381.pdf

- Xie J**, Namjoshi M, Wu EQ, Parikh K, Diener M, Yu AP, Guo A, Culver KW. Economic evaluation of denosumab compared with zoledronic acid in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases. *J Manag Care Pharm.* 2011; 17(8): 621-43.
- Xie J**, Diene M, Sorg R et al. Cost-Effectiveness of Denosumab Compared With Zoledronic Acid in Patients With Breast Cancer and Bone Metastases. *Clinical Breast Cancer* 2012; 12: 247-58.
- Yasuda H**, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3597-3602.
- Yokomizo A**, Koga H, Shinohara N, Miyahara T, Machida N, Tsukino H, Uozumi J, Nishiyama K, Satoh F, Sakai H, Naito S. Skeletal-related events in urological cancer patients with bone metastasis: a multicenter study in Japan. *Int J Urol.* 2010; 17(4): 332-6.
- Yong M**, Jensen AØ, Jacobsen JB, et al. Survival associated with bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: A population-based cohort study in Denmark (1999 - 2007). *J Clin Oncol.* 2009; 27(15S): e22210
- Yonou H**, Ochiai A, Goya M, et al. Intraosseous growth of human prostate cancer in implanted adult human bone: relationship of prostate cancer cells to osteoclasts in osteoblastic metastatic lesions. *Prostate.* 2004; 58(4): 406-13.
- Yu HH**, Tsai YY, Hoffer SE. Overview of diagnosis and management of metastatic disease to bone. *Cancer Control.* 2012; 19(2): 84-91.
- Zaghloul MS**, Boutrus R, El-Hossieny H, Kader YA, El-Attar I, Nazmy M. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. *Int J Clin Oncol.* 2010; 15(4): 382-9.
- Zhang J**, Dai J, Yao Z, Lu Y, Dougall W, Keller ET. Soluble receptor activator of nuclear factor kappaB Fc diminishes prostate cancer progression in bone. *Cancer Res* 2003; 63: 7883-7890.
- Zhang J**, Dai J, Qi Y, et al. Osteoprotegerin inhibits prostate cancer-induced osteoclastogenesis and prevents prostate tumor growth in the bone. *J Clin Invest* 2001; 107(10): 1235-1244.
- Zometa® (ácido zoledrónico). Ficha técnica.** Laboratorios Novartis. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product_Information/human/000336/WC500051730.pdf.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: XGEVA 120 mg solución inyectable. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada vial contiene 120 mg de denosumab en 1,7 ml de solución (70 mg/ml). Denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido en una línea celular de mamíferos (CHO) mediante tecnología del ADN recombinante. Excluyente con efecto conocido. Cada 1,7 ml de solución contiene 78 mg de sorbitol (E420). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Solución inyectable (inyectable). Solución transparente, de incolora a ligeramente amarillenta, que puede contener cantidades residuales de partículas proteicas de inactividad a blancas. **4. DATOS CLÍNICOS.**

4.1 Indicaciones terapéuticas: Prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal, o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos. **4.2 Posología y forma de administración. Posología:** La dosis recomendada de XGEVA es de 120 mg administrada en una única inyección subcutánea una vez cada 6 semanas en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo. Todos los pacientes deben tomar suplementos de al menos 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D diarios, a no ser que presenten hipocalcemia (ver sección 4.4). Pacientes con insuficiencia renal: No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal. La experiencia en pacientes sometidos a diálisis o con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) es limitada (ver sección 4.4) para recomendaciones relacionadas con la monitorización del calcio. Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de denosumab en pacientes con insuficiencia hepática. Pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65): No se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada. **Posología pediátrica:** XGEVA no está recomendado en pacientes pediátricos (edad < 18) ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de XGEVA en estos pacientes. La inhibición del RANKL cuando el RANK (RANKL) en sustratos con animales se ha asociado con la inhibición del crecimiento óseo y con la falta de aparición de la dentición, y estos cambios fueron parcialmente reversibles al suspender la inhibición del RANKL.

Forma de administración: La subcutánea. XGEVA debe ser administrado bajo la responsabilidad de un profesional sanitario. Para consultar las instrucciones de uso, manipulación y almacenamiento, ver sección 6.6. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Hipocalcemia grave sin tratar (ver sección 4.4). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

Suplementos de calcio y vitamina D: Todos los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D, a no ser que presenten hipocalcemia (ver sección 4.4). **Hipocalcemia:** La hipocalcemia preexistente debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con XGEVA. La hipocalcemia puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con XGEVA, y ocurre con mayor frecuencia en los primeros 6 meses de administración. Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) que reciben XGEVA presentan un riesgo más alto de desarrollar hipocalcemia. Se recomienda controlar los niveles de calcio en estos pacientes. Si se produce hipocalcemia durante el tratamiento con XGEVA, puede ser necesario un suplemento de calcio adicional. La hipocalcemia sintomática grave ha sido notificada en el ámbito poscomercialización (incluyendo casos con desenlace mortal) (ver sección 4.8). **Osteonecrosis mandibular:** Han sucedido casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes tratados con XGEVA. En los ensayos clínicos, la incidencia de ONM fue más elevada y mayor duración de la exposición (ver sección 4.8). Los pacientes que desarrollaron ONM en los ensayos clínicos generalmente presentaron factores de riesgo conocidos de ONM, como procedimientos dentales invasivos (p. ej., extracciones dentales, implantes dentales, cirugía oral), una higiene bucal deficiente u otra enfermedad dental preexistente, neoplasias avanzadas, infecciones o tratamientos concomitantes (p. ej., quimioterapia, corticosteroides, inhibidores de la angiotensina, radioterapia en la cabeza y el cuello). En pacientes con patologías dentales o mandibulares activas (desdentados, más arterial se debe considerar la realización de una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo apropiado antes de iniciar el tratamiento con XGEVA. Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar someterse a procedimientos dentales invasivos. Durante el tratamiento con XGEVA, debe mantenerse una buena práctica de higiene bucal. Los pacientes que pueden tener o desarrollar ONM durante el tratamiento con XGEVA deben ser tratados por un médico o cirujano maxilofacial. En estos pacientes, la cirugía dental o odontológica preexistente ONM puede empeorar su estado. Se debe realizar una evaluación del beneficio/riesgo a nivel individual antes de prescribir XGEVA en pacientes con alto riesgo de desarrollar ONM, y en pacientes que han desarrollado ONM durante el tratamiento con XGEVA. **Infecciones cutáneas que provocaron la hospitalización (predominantemente celulitis):** En los ensayos clínicos en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea, se notificaron infecciones cutáneas que requirieron hospitalización (predominantemente celulitis) (ver sección 4.8). Se debe recomendar a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata si presentan signos o síntomas de celulitis.

Fracturas atípicas de fémur: Se han notificado casos de fracturas atípicas de fémur en pacientes tratados con XGEVA (ver sección 4.8). Las fracturas atípicas de fémur pueden ocurrir sin trauma o con trauma leve en la región subtrocanterea y proximal del fémur. Estos eventos se identificaron mediante hallazgos radiográficos específicos. Las fracturas atípicas de fémur también se han notificado en pacientes que presentaron ciertas comorbilidades (p. ej., deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipoparatiroidismo) y con el uso de ciertos fármacos (p. ej., bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también han ocurrido sin tratamiento con terapia antineoplásica. Las fracturas similares notificadas en asociación con bisfosfonatos son a menudo bilaterales; por lo tanto se debe examinar el fémur contralateral en los pacientes tratados con denosumab que hayan sufrido una fractura de la diáfisis del fémur. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con XGEVA en los pacientes con sospecha de fractura atípica de fémur hasta la evaluación del paciente en base a una evaluación individual del beneficio/riesgo. Se debe aconsejar a los pacientes que si experimentan un dolor náusea o inusual en muslo, cadera o ingle durante el tratamiento con XGEVA lo notifiquen. Los pacientes que presentan estos síntomas se deben evaluar para descartar una fractura femoral incompleta. **Otros:** Los pacientes tratados con XGEVA no deben ser tratados concomitantemente con otros medicamentos que contengan denosumab (para indicaciones en osteoporosis). Los pacientes tratados con XGEVA no deberían ser tratados concomitantemente con bisfosfonatos. **Advertencias sobre los excipientes:** Los pacientes con problemas hematológicos como de intolerancia a la fructosa no deben utilizar XGEVA. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otros formas de interacción:** No se han realizado estudios de interacciones. En los ensayos clínicos, XGEVA se ha administrado en combinación con un tratamiento antineoplásico estándar y en sujetos que previamente recibieron radioterapia. No hubo alteraciones clínicamente relevantes en la concentración sérica ni en la farmacodinamia de denosumab (Inhibidor de la vía de señalización de la creatinina, uH/Tc) con la quimioterapia concomitante y/o terapia hormonal o con la exposición previa a bisfosfonatos por vía intravenosa. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia: Embarazo:** No hay datos adecuados sobre el uso de XGEVA en mujeres embarazadas. En un estudio en macacos, que recibieron dosis de denosumab durante el embarazo con exposiciones de AUC 12 veces superiores a la dosis humana, se ha mostrado toxicidad para la reproducción. No está recomendado el uso de XGEVA en mujeres embarazadas ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se anima a las mujeres que quedan embarazadas durante el tratamiento con XGEVA a inscribirse en el programa de Supervisión del Embarazo de Amgen. Los datos de contacto figuran en la sección 6 del prospecto. **Lactancia:** Se desconoce si denosumab se excreta en la leche materna. Los estudios en ratones lactantes indican que la presencia de RANKL durante el embarazo puede interferir en la maduración de las glándulas mamarias alterando la lactancia posterior. La decisión de no amamantar o no seguir el tratamiento con XGEVA debe tomarse teniendo en cuenta las ventajas de la lactancia para el recién nacido/lactante y las ventajas del tratamiento con XGEVA para la mujer. Se anima a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con XGEVA a inscribirse en el programa de Supervisión de la Lactancia de Amgen. Los datos de contacto figuran en la sección 6 del prospecto. **Fertilidad:** No hay datos disponibles del efecto de denosumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no evidenciaron efectos perjudiciales directos o indirectos relativos a la fertilidad. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de XGEVA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas: Resumen de perfil de seguridad:** La seguridad de XGEVA se evaluó en 5.031 pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea y se basó en ensayos clínicos con control activo que examinaron la eficacia y la seguridad de XGEVA en comparación con ácido zoledrónico en la prevención de la aparición de eventos relacionados con el esqueleto. Las reacciones adversas se presentan en la tabla 1. **Lista tabulada de reacciones adversas:** Para clasificar las reacciones adversas notificadas en tres estudios clínicos de fase II y uno de fase III, se

utilizó la convención siguiente (consulte la tabla 1): muy frecuentes $\geq 1/10$, frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$, poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$, raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ y muy raras $< 1/10.000$. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia y clasificación de órganos.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infecciones	Poco frecuentes	Celulitis ¹
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad al medicamento
	Raras	Reacción anafiláctica ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipocalcemia ¹
	Frecuentes	Hipofosfatemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea
	Frecuentes	Extracción dental
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Hipertriosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Osteonecrosis mandibular ¹
	Raras	Fractura atípica de fémur ¹

¹ Ver sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas: Hipocalcemia: En tres ensayos clínicos de fase II con control activo en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea, se notificó hipocalcemia en el 9,6% de los pacientes tratados con XGEVA y en el 3,0% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico. El 2,5% de los pacientes tratados con XGEVA y el 1,2% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico experimentaron una disminución de grado 3 de las concentraciones séricas de calcio. El 0,6% de los pacientes tratados con XGEVA y el 0,2% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico experimentaron una disminución de grado 4 de las concentraciones séricas de calcio (ver sección 4.4). La hipocalcemia sintomática grave ha sido notificada en el ámbito poscomercialización (incluyendo casos con desenlace mortal). Osteonecrosis mandibular (ONM): En los fases de tratamiento primario de tres ensayos clínicos de fase II con control activo en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea, se confirmó ONM en el 1,2% de los pacientes tratados con XGEVA (mediana de exposición de 12,3 meses; rango 0,1 – 40,3) y en el 1,3% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico. Las características clínicas de estos casos fueron similares entre los grupos de tratamiento. La mayoría de los sujetos con ONM confirmada (81% en ambos grupos de tratamiento) tenían antecedentes de extracciones dentales, higien bucal deficiente y/o uso de implantes dentales. Además, la mayoría de los sujetos estaban recibiendo o habían recibido quimioterapia (ver sección 4.4). Los ensayos en pacientes con cáncer de mama o de próstata incluyeron una fase de extensión de tratamiento con XGEVA (mediana de exposición global de 14,9 meses; rango 0,1 – 67,2). La incidencia ajustada por paciente-año de ONM confirmada fue del 1,1% durante el primer año de tratamiento y del 4,1% a partir de entonces. La mediana de tiempo hasta ONM fue de 20,6 meses (rango: 4 – 53). Se excluyeron pacientes con ciertos factores de riesgo identificados de ONM de la participación en los ensayos clínicos. Infecciones cutáneas (predominantemente celulitis) que provocaron la hospitalización se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con XGEVA (0,9%) en comparación con los tratados con ácido zoledrónico (0,1%). En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, se notificaron infecciones cutáneas que provocaron la hospitalización en el 0,4% de las mujeres tratadas con Prolia 160 mg de denosumab cada 6 meses y en el 0,1% de las mujeres tratadas con placebo (ver sección 4.4). Reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el medicamento: En la experiencia poscomercialización, se han notificado eventos de hipersensibilidad (incluyendo en raras ocasiones reacciones anafiláticas, en pacientes que reciben XGEVA). Fracturas atípicas de fémur: En el programa del ensayo clínico, rara vez se notificaron fracturas atípicas de fémur en pacientes tratados con denosumab (ver sección 4.4). **Otras poblaciones especiales:** En un ensayo clínico realizado en pacientes sin cáncer avanzado con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) a en diálisis, se observó que había un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia en ausencia de suplementos de calcio. **4.9 Sobredosis:** No hay experiencia de sobredosis en los ensayos clínicos. XGEVA se ha administrado en estudios clínicos utilizando dosis de hasta 180 mg cada 6 semanas y 120 mg cada semana durante 3 semanas. **5. DATOS FARMACÉUTICOS: 5.1 Lista de excipientes:** Ácido acético glacial*, Hielo de sodio (para ajuste del pH)*, Sorbitol (E420). Agua para preparaciones inyectables. * La solución también de acetato se forma mezclando ácido acético con hidróxido sódico. **5.2 Incompatibilidades:** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **5.3 Período de validez:** 3 años. XGEVA puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un máximo de 30 días en el envase original. Una vez fuera de la nevera, XGEVA debe utilizarse dentro de este plazo de 30 días. **5.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. **5.5 Naturaleza y contenido del envase:** Solución de 1,7 mL en un vial de un solo uso (vial de tipo II) con tapón helado hermético recubierto con fluoropolímero y precinto lumínico con una cápsula de cierre del tipo Nis-off. El tamaño del envase es de uno, tres o cuatro viales. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** La solución de XGEVA debe examinarse visualmente antes de su administración. La solución puede contener cantidades residuales de partículas pequeñas de transición de color blanco. No inyecte la solución si está turbia o descolorida. No agitar vigorosamente. Para evitar molestias en la zona de la administración, antes de inyectar, deje que el vial alcance la temperatura ambiente (hasta 25 °C) antes de inyectarlo y realice la inyección lentamente. Inyecte todo el contenido del vial. Para la administración de denosumab se recomienda utilizar una aguja del calibre 27. No reinserte la aguja en el vial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Amgen Europe B.V., Minorum 7061, NL 4817 ZK Breda, Países Bajos. **8. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta. Diagnóstico hospitalario. **9. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** XGEVA 120 mg solución inyectable. PPV (IVA) 357,67€. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 25 Abril 2013

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

AMGEN

FUNDACION



PARA LA INVESTIGACIÓN Y EL
DESARROLLO DE LA SALUD

www.fgcasal.org