

SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
DIVISIÓN DE PLANIFICACIÓN SANITARIA
DEPARTAMENTO EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS Y SALUD BASADA EN EVIDENCIA

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE COSTO-EFECTIVIDAD

Guía de Práctica Clínica Cáncer de Mama en personas de 15 años y más 2019

PREGUNTA: EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA RH (+) POSTMENOPÁUSICAS TRATADAS ¿SE DEBE “USAR BIFOSFONATOS O MODIFICADORES DEL METABOLISMO ÓSEO (PAMIDRONATO/IBANDRONATO/ACIDO ZOLEDRÓNICO/DENOSUMAB)” EN COMPARACIÓN A “NO USAR”?

Uno de los factores a considerar para formular una recomendación en Guías de Práctica Clínica con la metodología “*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*” es la relación entre la efectividad y los costos de las intervenciones a evaluar.

BÚSQUEDA DE EVALUACIONES ECONÓMICAS

Para determinar si la evidencia de costo-efectividad de las tecnologías sanitarias era necesaria se aplicaron los siguientes criterios en conjunto con el equipo de expertos:

- Mucha variabilidad en la práctica clínica.
- Incertidumbre relevante respecto a costo efectividad de intervenciones evaluadas.
- Cambio en práctica clínica acarrea altos beneficios en términos de salud.
- El cambio en la práctica clínica puede tener un impacto relevante en costos y el presupuesto del sistema de salud.

La búsqueda consideró estudios de costo-efectividad y revisiones sistemáticas de evaluaciones de costo-efectividad se debe usar bifosfonatos o modificadores del metabolismo óseo (pamidronato/ibandronato/ácido zoledrónico/denosumab) en comparación a no usar en mujeres con cáncer de mama RH (+) postmenopáusicas tratadas. Se identificaron términos MESH y términos de texto libre asociados a la población. La búsqueda consideró estudios publicados en inglés y español, en las siguientes bases de datos: MEDLINE, EMBASE, COCHRANE, GOOGLE, BRISA y en el National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Ver detalle en Anexo 1 “*Términos de Búsqueda y Resultados de la búsqueda*”.

SÍNTESIS DE EVIDENCIA SEGÚN PREGUNTA

Una vez ejecutada la búsqueda, se evaluaron los títulos y resúmenes de los estudios encontrados y se seleccionaron las evaluaciones económicas que utilizaran como método la costo-utilidad y costo-efectividad. Luego de realizadas las búsquedas en todas las bases de datos y remover todos los duplicados, se obtuvieron en total 58 estudios, de los cuales 45 se excluyeron después de la revisión de títulos y abstracts. Por ende, se procedió a la lectura a texto completo de 13 artículos (1–13), de los cuales 10 se eliminaron, principalmente, por no responder a la pregunta de investigación formulada o no corresponden a una evaluación económica completa. Por ende, se consideraron 3 artículos para su presentación en este informe. Luego se realizó la extracción de datos de los estudios y se evaluó la calidad mediante la herramienta CHEERS (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards).

Ver detalle en Anexo 2 *“Extracción de datos”*

RESUMEN DE LA EVIDENCIA SELECCIONADA

Estudio	Limitaciones	Incremental			Incertidumbre	Valoración del estudio
Ito et al. (2012) (9) 1: No intervención. 2: Un screening de densidad mineral ósea (BMD) y bifosfonatos selectivos en mujeres con osteoporosis y osteopenia. 3: Anual BMD y bifosfonatos selectivos en mujeres con osteoporosis y osteopenia. 4: Bifosfonatos universales.	Se indica que la principal limitación del estudio es que BMD es un outcome subrogado para el riesgo de fractura.	Costos Estrategia 2 par osteoporosis versus Estrategia 1: \$ 1.084 Estrategia 3 para osteoporosis versus estrategia 2 para osteoporosis \$ 692 Estrategia 2 para osteopenia versus Estrategia 3 para osteoporosis \$40 Estrategia 3 para osteopenia versus estrategia 3 para osteoporosis \$1.105 Estrategia 4 versus estrategia 3 para	Efectos Estrategia 2 par osteoporosis versus Estrategia 1 0,0092 QALYs Estrategia 3 para osteoporosis versus estrategia 2 para osteoporosis 0,0112 Estrategia 2 para osteopenia versus Estrategia 3 para osteoporosis - 0,0033 Estrategia 3 para osteopenia versus Estrategia 3 para osteoporosis 0.0086 QALY Estrategia 4 versus estrategia 3	Costo-efectividad Estrategia 2 para osteoporosis dominada por estrategia 1. ICER de \$ 87.300 por QALY para estrategia 3 para osteoporosis versus estrategia 2 Estrategia 3 para osteopenia dominada por estrategia 3 para osteoporosis ICER de \$129.300/QALYS de estrategia 3 para osteopenia versus estrategia 3 para osteoporosis ICER de \$ 283.600/QALY de estrategia 4	Los resultados son sensibles a la edad de iniciación de terapia AI, tipo de bifosfonatos y beneficio potencial adyuvante de bifosfonatos intravenosos.	El estudio cumple con los elementos más relevantes de los criterios de calidad metodológica de CHEERS. Dado lo anterior, el caso base sugiere que la estrategia más costo efectiva BMD anual screening seguido por bifosfonatos seleccionados. No se realiza análisis detallando el bifosfonato utilizado.

		osteopenia \$ 3.222	para osteopenia \$ 0,0114 QALY	versus estrategia 3 para osteopenia		
NICE 2018 (14) 1. No tratamiento 2. Ácido Zoledrónico 3. Ibandronato 4. Clodronato disódico	Se indica que análisis de costo efectividad no es del todo robusto debido a la carencia de evidencia clínica de alta calidad.	Costos Ácido Zoledrónico versus no tratamiento: £ 248 Ibandronato versus no tratamiento -£ 2.421 Clodronato disódico versus no tratamiento - £ 793	Efectos Ácido Zoledrónico versus no tratamiento: 0,18 QALYs Ibandronato versus no tratamiento 0,03 QALY Clodronato disódico versus no tratamiento 0,20 QALY	Costo Efectividad Ácido Zoledrónico presenta un ICER de £ 1.395 /QALY al compararse con no tratamiento Ibandronato domina a no tratamiento Clodronato disódico domina a no tratamiento Clodronato sódico es la estrategia preferida en términos de costo efectividad.	En la mayoría de escenarios univariados analizados ácido zoledronico, ibandronato y clodronato sodico permanecen costos efectivos respecto a no tratamiento. Sin embargo, no son costo efectivos cuando solo se usan efectos estadísticamente significativos para DFS. En el análisis de sensibilidad probabilístico se menciona que no hay una preferencia clara, con un umbral de 20.000 per QALY, clodronato disodico tiene una prob. de 39% de ser costo efectivo, ácido zoledronico 32% e ibandronato 26%, mientras que no tratamiento su prob. De ser costo efectivo es de 12%	Se concuerda que información de efectividad no es del todo sólida, por lo que conclusiones de estudio analizado poseen alta incertidumbre. En efecto, si solo se utilizara efectos de tratamiento estadísticamente significativos no se podría determinar que tratamiento es preferible en términos de costo efectividad.
Longman 2010 (11) 1: No tratamiento (NT) 2: Ácido Zoledrónico cuando BMD decrece (delayed ZOL) 3. Ácido Zoledronico cuando se inicia terapia con letrozole (upfront ZOL)	Una limitación de estudio es que datos de efectividad son obtenidos a través de comparación indirecta. La descripción de los resultados del análisis de sensibilidad es limitada.	Costos Delayed ZOL versus NT: 419 Upfront ZOL versus NT: 1.742 Upfront ZOL versus Delayed ZOL: 1.323	Efectos Delayed ZOL versus NT: 0,026 QALY Upfront ZOL versus NT: 0,079 QALY Upfront ZOL versus Delayed	Costo Efectividad El ICER de Delayed ZOL versus NT es 16.069/QALY El ICER de Upfront ZOL versus NT es 21.973/QALY El ICER de Upfront ZOL versus Delayed	Análisis de sensibilidad probabilístico indica que a medida que disposición a pagar aumenta, crece probabilidad de que ácido zoledrónico sea costo efectivo.	El estudio posee una calidad moderada de acuerdo a la aplicación de criterios CHEERS, presentando ciertas deficiencias en el análisis de sensibilidad. De acuerdo al estudio, se concluye que la estrategia más costo efectiva es iniciar tratamiento con ácido zoledronico cuando niveles BMD caen. En el mismo sentido, se indica que comenzar con ácido zoledronico al mismo tiempo que con AI, también es una estrategia costo efectiva para el umbral de pago del Reino Unido. Sin embargo, existen dudas respecto a la confianza estadística de caso base debido al poco desarrollo del análisis de sensibilidad.

	Adicionalmente, corresponde a un estudio financiado por industria y desarrollado por empleados.		ZOL: 0,053 QALY	ZOL es 24.868/QALY		
--	--	--	--------------------	-----------------------	--	--

Referencias

1. Xue M, Fishman P, Botteman M, M. X, P. F. Cost effectiveness of zoledronic acid (ZOL) in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole from german and italian perspectives. Value Heal [Internet]. 2012;15(4):A219–20. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=70764155>
2. M. X, P. F, Xue M, Fishman P, Botteman M. Cost-effectiveness of zoledronic acid (ZOL) in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. J Clin Oncol [Internet]. 2012;30(15 SUPPL. 1). Available from: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/553?sid=7904cc7c-dcf2-4fd0-ace4-0a31f58ab9d1
3. Schivazappa C, Berto P, Baldini E, Barni S, Dauria G, Cortesi E. Cost-effectiveness of oral ibandronate, iv zoledronic acid and iv generic pamidronate in the management of metastatic bone disease in breast cancer patients: two parallel studies. Recent Prog Med. 2008;99(1):27–31.
4. Shapiro CL, Moriarty JP, Dusetzina S, Himmelstein AL, Foster JC, Grubbs SS, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Monthly Zoledronic Acid, Zoledronic Acid Every 3 Months, and Monthly Denosumab in Women With Breast Cancer and Skeletal Metastases: CALGB 70604 (Alliance). J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2017;35(35):3949–55.
5. Xie J, Diener M, Sorg R, Wu EQ, Namjoshi M. Cost-effectiveness of denosumab compared with zoledronic acid in patients with breast cancer and bone metastases. Clin Breast Cancer. 2012;12(4):247–58.
6. N.W. DL, C. S, D. R. Adjuvant denosumab for breast cancer: What efficacy in the D-CARE trial will translate into cost effectiveness? J Clin Oncol [Internet]. 2014;32(15 SUPPL. 1). Available from: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15_suppl/551?sid=465d4100-fb4a-479f-b682-ad394248e43f
7. De Cock E, Hutton J, Canney P, Body J-J, Neary M, Lewis G. Cost-effectiveness of oral ibandronic acid versus iv zoledronic acid and iv pamidronate in the treatment of metastatic bone disease in breast cancer. In: ANNALS OF ONCOLOGY. OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND; 2004. p. 50.
8. NICE. Early breast cancer (preventing recurrence and improving survival): adjuvant bisphosphonates (ES15). 2017;
9. Ito K, Blinder VS, Elkin EB, K. I, V.S. B. Cost effectiveness of fracture prevention in postmenopausal women who receive aromatase inhibitors for early breast cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2012 May;30(13):1468–75. Available from: <http://jco.ascopubs.org/content/30/13/1468.full.pdf+html>
10. Kennedy L, Bhatta S, Hechmati G, Buchanan J. Response to Cost-Effectiveness Analysis of Zoledronic Acid Once Per Month, Zoledronic Acid Once Every 3 Months, and Denosumab Once Per Month in Women With Breast Cancer and Skeletal Metastases. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2018;36(10):1051.

11. Logman JFS, Heeg BMS, Botteman MF, Kaura S, van Hout BA, J.F.S. L, et al. Economic evaluation of zoledronic acid for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women with early-stage breast cancer receiving aromatase inhibitors in the UK. *Ann Oncol* [Internet]. 2010 Jul;21(7):1529–36. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=359123640>
12. Reed SD, Radeva JI, Glendenning GA, Coleman RE, Schulman KA. Economic evaluation of zoledronic acid versus pamidronate for the prevention of skeletal-related events in metastatic breast cancer and multiple myeloma. *Am J Clin Oncol*. 2005;28(1):8–16.
13. K.E. R-H, S.D. E, S. D. Cost-effectiveness of alternative adjuvant bisphosphonate regimens in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014;32(15 SUPPL. 1). Available from: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15_suppl/6565?sid=ad2b6d30-ec22-453b-8a8c-67c23fbd7f85
14. NICE. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management (NG101). 2018;

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

	Términos libres	MeSH
P	Breast cancer Breast neoplasm Breast tumor Breast carcinoma Breast adenocarcinoma Breast sarcoma Postmenopausal	Breast Neoplasms Postmenopause
I	Bisphosphonate Clodronate Bonefos Ostac Risedronate Actonel Zoledronic acid Aclasta Reclast Zometa Pamidronate Aredia Ibandronic acid Ibandronate Bondenza Bondronat Boniva Bonviva Denosumab prolia xgeva	Clodronic Acid Risedronic Acid Zoledronic Acid Ibandronic Acid Denosumab
C		
O		

Base de datos	Fecha de búsqueda	Resultados	Resultados después de remover duplicados
Medline-Pubmed	05-11-2019	9	9
EMBASE	05-11-2019	19	19
NICE	05-11-2019	4	4
BRISA (RedETSA)	05-11-2019	3	3
COCHRANE	05-11-2019	3	3
GOOGLE SCHOLAR	05-11-2019	26	26
Total			64
Total eliminando duplicados entre bases de datos			58
Eliminados por título y abstract			45
Total lectura texto completo			13
Eliminados después de lectura de texto completo			10

Estrategias de Búsqueda**1A): ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA UTILIZADA EN PUBMED**

1	Breast Neoplasms [mh]	282509
2	((breast cancer*[tiab] OR breast tumor*[tiab] OR breast neoplasm*[tiab]))	275945
3	(breast carcinoma* or breast adenocarcinoma* or breast sarcoma*)	32465
4	Postmenopause [mh] or postmenopaus*[tiab]	58276
5	(#1 OR #2 OR #3) AND #4	13005
6	cost-benefit analysis [mh]	78447

7	(cost* effective*[tiab] OR cost* utilit*[tiab] OR cost* benefit*[tiab] OR cost* minimis*[tiab] OR cost* consequenc*[tiab])	14591
8	#6 OR #7	90622
9	Bisphosphonat*[tiab]	16529
10	clodron*[tiab] or Bonefos[tiab] or Ostac[tiab] or Clodronic Acid [mh]	2604
11	risedron*[tiab] or Actonel[tiab] or Risedronic Acid [mh]	1937
12	zoledron*[tiab] or Aclasta [tiab] or Reclast [tiab] or Zometa [tiab] or Zoledronic Acid [mh]	5098
13	pamidronat*[tiab] or Aredia [tiab]	2441
14	ibandron*[tiab] or bondenza [tiab] or bondronat [tiab] or boniva [tiab] or bonviva [tiab] or Ibandronic Acid [mh]	1146
15	denosumab*[tiab] or prolia[tiab] or xgeva[tiab] or Denosumab [mh]	2783
16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	23669
17	#5 AND #8 AND #16	9

1B): ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA UTILIZADA EN EMBASE

1	exp Breast Neoplasms/	510208
2	(breast cancer\$ or breast tumor\$ or breast neoplasm\$).tw.	386800
3	(breast carcinoma\$ or breast adenocarcinoma\$ or breast sarcoma\$).mp.	90513
4	postmenopaus\$.tw	98201
5	(1 or 2 or 3) and 4	23513
6	("cost-effectiveness" or "cost effectiveness" or "cost utility" or cost minimi\$).ti,ab.	84507
7	(clodron\$ or bonefos or ostac).ti,ab. or exp clodronic acid/	6786
8	(risedron\$ or actonel).ti,ab. or exp risedronic acid/	7822
9	(zoledron\$ or aclasta or reclast or zometa).ti,ab. or exp zoledronic acid/	16100
10	(pamidron\$ or aredia).ti,ab. or exp pamidronic acid/	10550
11	(ibandron\$ or bodenza or bondronat or boniva or bonviva).ti,ab. or exp ibandronic acid/	5286
12	(denosumab or prolia or xgeva).ti,ab. or exp denosumab/	8457
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	37164
14	5 and 6 and 13	19

1C): ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA UTILIZADA EN NICE

Breast cancer postmenopausal bisphosphonate
 Breast cancer postmenopausal clodronic acid
 Breast cancer postmenopausal risedronic acid
 Breast cancer postmenopausal zoledronic acid
 Breast cancer postmenopausal pamidronic acid
 Breast cancer postmenopausal denosumab

1D): ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA UTILIZADA EN BRISA

Cancer mama postmenopausia

1E): ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA UTILIZADA EN COCHRANE

1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	11954
2	(breast cancer\$ or breast tumor\$ or breast neoplasm\$):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	35327
3	(breast carcinoma\$ or breast adenocarcinoma\$ or breast sarcoma\$):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4464
4	(#1 or #2 or #3)	36364
5	MeSH descriptor: [Postmenopause] explode all trees	4530
6	(postmenopause or postmenopausal):ti,ab,kw	9524
7	#5 or #6	9524
8	#4 and #7	2157
9	MeSH descriptor: [Cost-Benefit Analysis] explode all trees	6621
10	MeSH descriptor: [Costs and Cost Analysis] explode all trees	10080
11	(cost\$ near/2 (effective\$ or utilit\$ or benefit\$ or minimis\$)):ti,ab,kw	18183
12	#9 or #10 or #11	21304
13	(bisphosphonate or clodronic or risedronic or zoledronic or pamidronic or denosumab):ti,ab,kw	3351
14	#8 and #12 and #13	3

1F): ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA UTILIZADA EN GOOGLE SCHOLAR

allintitle: (cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR "economic evaluation") AND (breast OR cancer) AND (bisphosphonate OR risedronic OR zoledronic OR pamidronic OR denosumab OR clodronic)

ANEXO 2: EXTRACCIÓN DE DATOS

Autor País (Año)	Moneda año	Población	Intervención/ Comparador	Perspectiva	Modelo/ Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Resultado costo- efectivo para el País (sí/no)
Ito et al. (9) Estados Unidos (2012)	Dólares 2010	Mujeres postmenopáusicas que comienzan terapia de inhibidores de aromatasa (AI) como terapia adyuvante cáncer de mama temprano HR+.	1: No intervención. 2: Un screening de densidad mineral ósea (BMD) y bifosfonatos selectivos en mujeres con osteoporosis y osteopenia. 3: Anual BMD y bifosfonatos selectivos en mujeres con osteoporosis y osteopenia. 4: Bifosfonatos universales.	Sociedad	Modelo de Markov/Ex pectativa de vida.	Estrategia 1: \$85.095 Estrategia 2: para osteoporosis \$86.179 Estrategia 3 para osteoporosis: \$86.871 Estrategia 2 para osteopenia: \$86.911 Estrategia 3 para osteopenia: \$87.976 Estrategia 4: \$91.198	Estrategia 2 para osteoporosis dominada por estrategia 1. ICER de \$ 87.300 por QALY para estrategia 3 para osteoporosis versus estrategia 2 Estrategia 3 para osteopenia dominada por estrategia 3 para osteoporosis ICER de \$129.300/QALY S de estrategia 3 para osteopenia versus estrategia 3 para osteoporosis	Los resultados son sensibles a la edad de iniciación de terapia AI, tipo de bifosfonatos y beneficio potencial adyuvante de bifosfonatos intravenosos.	No mencionado	\$100.000 dólares	Anual BMD screening seguido de tratamiento selectivo con bifosfonatos orales para los diagnosticados con osteoporosis resulta ser la estrategia costo efectiva entre las alternativas evaluadas.0

							ICER de \$ 283.600/QALY de estrategia 4 versus estrategia 3 para osteopenia.				
NICE (14) Reino Unido (2018)	Libras 2015/2016	Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama temprano o localmente avanzado	1. No tratamiento 2. Ácido Zoledrónico 3. Ibandronato 4. Clodronato disódico	Sistema de salud	Modelo de decisión/50 años	No tratamiento: £ 18.931; Ácido zoledrónico: £ 19.180; ibandronato: £ 16.510; y Clodronato sodico: £ 18.138.	Ácido Zoledronico presenta un ICER de £ 1.395/QALY al compararse con no tratamiento Ibandronato domina a no tratamiento Clodronato disodico domina a no tratamiento Clodronato sodico es la estrategia preferida en terminos de costo efectividad.	En la mayoría de escenarios univariados analizados ácido zoledronico, ibandronato y clodronato sodico permanecen costos efectivos respecto a no tratamiento. Sin embargo, no son costo efectivos cuando solo se usan efectos estadísticamente significativos para DFS. En el análisis de sensibilidad probabilístico se menciona que no hay una preferencia clara, con un umbral de 20.000 per QALY, clodronato disodico tiene una prob. de	NICE – Organismo gubernamental	£ 20.000/QALY	En el caso base Clodronato disodico resulta ser la alternativa más costo efectiva. Sin embargo, autores destacan alta incertidumbre respecto a resultados de efectividad, por lo cual señalan que es difícil establecer una conclusión firme respecto a costo efectividad de alternativas evaluadas.

								39% de ser costo efectivo, ácido zoledrónico 32% e ibandronato 26%, mientras que no tratamiento su prob. De ser costo efectivo es de 12%			
Logman Reino Unido (2010)	Libras de 2007	Mujeres postmenopáusicas tratadas por cáncer de mama que reciben o inician terapia con letrozol (ZO-FAST)	1: No tratamiento (NT) 2: Ácido Zoledrónico cuando BMD decrece (delayed ZOL) 3. Ácido Zoledrónico cuando se inicia terapia con letrozole (upfront ZOL)	Sistema de salud	Modelo de Markov/Expectativa de vida	NT: £ 7.218; Upfront ZOL: 8.960; Delayed ZOL: 7.637.	Costo Efectividad El ICER de Delayed ZOL versus NT es 16.069/QALY El ICER de Upfront ZOL versus NT es 21.973/QALY El ICER de Upfront ZOL versus Delayed ZOL es 24.868/QALY	Análisis de sensibilidad probabilístico indica que a medida que disposición a pagar aumenta, crece probabilidad de que ácido zoledrónico sea costo efectivo.	Novartis	£ 30.000/QALY	Las estrategias que consideran ácido zoledrónico (delayed y upfront) serían costo efectivas para pacientes con cáncer de mama postmenopáusicas con terapia de AI.