

ISSN 1668-2793



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Denosumab para el tratamiento de
metástasis óseas de tumores
sólidos***

**Denosumab for the treatment of solid tumor bone
metastasis**

Informe de Respuesta Rápida N°426

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Julio de 2015

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dr. Akram Hernández Vásquez
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 426

Denosumab para el tratamiento de metástasis óseas de tumores sólidos

Fecha de realización: Julio de 2015
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dra. Analía López
Dra. Dolores Macchiavello
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Ruth Ruano Gándara
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto

Para Citar este informe:

Hernández-Vásquez A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. ***Denosumab para el tratamiento de metástasis óseas de tumores sólidos.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 426, Buenos Aires, Argentina. Julio 2015. Disponible en www.iecs.org.ar.

RESUMEN

Denosumab para el tratamiento de metástasis óseas de tumores sólidos

Introducción

El tejido óseo es el sitio más común de metástasis por tumores sólidos. Si bien cualquier tipo de cáncer es capaz de producir metástasis óseas (MO), la incidencia es de hasta el 75% en tumores de mama y próstata y del 15-40% en el cáncer de pulmón. La actividad osteoclástica se ve incrementada en las MO generando destrucción local y complicaciones esqueléticas conocidas como eventos relacionados al esqueleto SREs (siglas del inglés *Skeletal-Related Events*). Actualmente, las metástasis óseas por tumores sólidos (MOTS) representan un problema clínico importante que ha originado la búsqueda y desarrollo de nuevos tratamientos, incluyendo, los anticuerpos monoclonales.

Tecnología

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) cuyo mecanismo de acción inhibe de la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, ocasionando una disminución de la resorción ósea.

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de denosumab para el tratamiento de MOTS.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

Resultados

Se incluyeron tres revisiones sistemáticas (RS), un ECA, un análisis post-hoc de un ECA, cinco guías de práctica clínica (GPC), un consenso de expertos, dos evaluaciones de tecnologías sanitarias y nueve políticas de cobertura.

Cáncer de mama

Una RS publicada en 2013, evaluó el denosumab en MOTS. La RS incluyó un estudio de 2.046 pacientes con cáncer de mama (edad promedio 57 años) donde el tratamiento con denosumab retrasó el inicio de SREs (HR 0,82; IC 95% 0,71-0,95; $p < 0,001$) y redujo el riesgo de inicio de múltiples SREs (RR 0,77; IC 95% 0,66-0,89; $p = 0,004$) comparado con ácido zoledrónico (AZ). Realizaron un meta-análisis en red que incluyó el estudio anterior y tres estudios más que compararon indirectamente el denosumab con bifosfonatos y el mejor tratamiento de sostén, los resultados sugieren que denosumab fue estadísticamente significativo para retrasar el inicio

de SREs comparado con AZ (HR 0,82; IC 95% 0,71-0,95), pamidronato (HR 0,73; IC 95% 0,56-0,94) y placebo (HR 0,46; IC 95% 0,29-0,72), así como también, en reducir el riesgo de inicio del primer y subsiguiente SRE comparado con AZ (RR 0,77; IC 95% 0,66-0,89), pamidronato (RR 0,62; IC 95% 0,48-0,80) y placebo (RR 0,45; IC 95% 0,28-0,72).

Otra RS publicada en 2012 incluyó 34 ECAs sobre eficacia de los bifosfonatos y denosumab en cáncer de mama. Tres estudios incluidos (3.405 pacientes), mostraron que denosumab fue más efectivo en reducir el riesgo de SREs (RR 0,78; IC 95% 0,72-0,85; $p < 0,001$) al compararlo con bifosfonatos. El reporte de eventos adversos, tales como la osteonecrosis mandibular fue similar en ambos grupos.

Cáncer de próstata

La RS de 2013 mostró que denosumab comparado con AZ retrasó el inicio del primer SRE con una diferencia en promedio de 3,6 meses (HR 0,82; IC 95%: 0,71-0,95) y se asoció con mayor incidencia de hipocalcemia (13% versus 6%) y osteonecrosis mandibular (2% versus 1%).

Otros tumores sólidos

La RS de 2013, incluyó un ECA que comparó denosumab con AZ en un subgrupo de 702 pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) hallando una reducción no significativa del riesgo para el inicio del primer SRE (HR 0,84; IC 95% 0,64-1,10; $p = 0,20$). En MOTS (excluyendo NSCLC) se halló una reducción significativa de 21% para el inicio del primer SRE (HR 0,79; IC 95% 0,65-0,95).

Un análisis post-hoc de un ECA fase 3 en un subgrupo de pacientes ($n = 1.597$, edad promedio = 60 años) con MOTS (excluyendo, cáncer de mama y próstata). La mediana para el primer SRE fue de 21,4 meses para denosumab y 15,4 para AZ (HR 0,81; IC 95% 0,68-0,96; $p = 0,017$). Los eventos adversos reportados fueron similares en ambos grupos.

Diversas GPCs y un consenso canadiense, consideran como alternativa al denosumab en la prevención de SREs en MOTS. Una GPC del Reino Unido no lo recomienda en cáncer de próstata.

En Argentina, el denosumab no está incluido en el Programa Médico Obligatorio (P.M.O.) y no es reintegrado por el Sistema Único de Reintegro (S.U.R.). Seis financiadores de salud de EE.UU. contemplan su cobertura para la prevención de SREs en pacientes con MOTS y el Instituto Nacional para la Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) recomienda su uso en MOTS exceptuando al cáncer de próstata.

Conclusiones

La evidencia hallada del uso de denosumab en metástasis óseas por tumores sólidos es de buena calidad metodológica. El denosumab retrasa el inicio de complicaciones esqueléticas comparado con ácido zoledrónico y el mejor tratamiento de sostén en pacientes con metástasis óseas por cáncer de mama, próstata y otros tumores sólidos. Sin embargo, no se ha observado

beneficio en la sobrevida, dolor óseo ni en la calidad de vida.

Algunas guías de práctica clínica y políticas de cobertura encontradas, consideran al denosumab como una alternativa en la prevención de complicaciones esqueléticas en tumores de: mama, próstata, vejiga, pulmón (NSCLC) y renal. El NICE no lo recomienda en cáncer de próstata al no proporcionar suficiente beneficio para su alto costo.

ABSTRACT**Denosumab for the treatment of solid tumor bone metastasis****Introduction**

Bone tissue is the most common metastatic site for solid tumors. Although any type of cancer can cause bone metastases (BM), the incidence is up to 75% in breast and prostate tumors and 15-40% in lung cancer. Osteoclastic activity is increased in BMs resulting in local destruction and muscle-skeletal complications known as skeletal-related-events (SREs). Currently, bone metastases from solid tumors (BMSTs) represent a significant clinical problem, triggering the search and development of new treatments, including monoclonal antibodies.

Technology

Denosumab is a human monoclonal antibody (IgG2) whose mechanism of action inhibits osteoclast formation, function and survival, causing a decrease in bone resorption.

Purpose

To assess the available evidence on the efficacy, safety and coverage related aspects regarding BMST treatment.

Methods

A bibliographic search was carried out on the main databases (such as MEDLINE, Cochrane and CRD), in general Internet engines, in health technology assessment agencies and health sponsors. Priority was given to the inclusion of systematic reviews; controlled, randomized clinical trials (RCTs); health technology assessments and economic evaluations; clinical practice guidelines and coverage policies of other health systems, when available.

Results

Three systematic reviews (SRs), one (RCT), one post-hoc analysis of a RCT, five clinical practice guidelines (CPGs), one expert consensus, two health technology assessments and nine coverage policies were included.

Breast Cancer

One SR published in 2013, assessed denosumab in BMSTs. The SR included one study with 2,046 breast cancer patients (average age 57 years old) where treatment with denosumab delayed SREs onset (HR 0.82; 95% CI 0.71-0.95; $p < 0.001$) and reduced the onset risk of several SREs (RR 0.77; 95% CI 0.66-0.89; $p = 0.004$) compared with zoledronic acid (ZA). A net meta-analysis including the previous study and three others, indirectly comparing denosumab with biphosphonates and the best support treatment was carried out; results suggest denosumab was statistically significant in delaying SREs onset compared with ZA (HR 0.82; 95% CI 0.71-0.95), pamidronate (HR 0.73; 95% CI 0.56-0.94) y placebo (HR 0.46; 95% CI 0.29-0.72), as well as in reducing the risk of first and subsequent SRE onset compared with ZA (RR 0.77; 95% CI 0.66-0.89), pamidronate (RR 0.62; 95% CI 0.48-0.80) and placebo (RR 0.45; 95% CI 0.28-0.72).

Another SR published in 2012, included 34 RCTs on the efficacy of biphosphonates and

denosumab in breast cancer. Three studies included (3,405 patients), showed that denosumab was more effective in reducing SRE risk (RR 0.78; 95% CI 0.72-0.85; $p < 0.001$) compared with bisphosphonates. The adverse event reported, such as osteonecrosis of the jaw was similar in both groups.

Prostate Cancer

The 2013 SR showed that denosumab compared with ZA delayed the onset of the first SRE with an average difference of 3.6 months (HR 0.82; 95% CI: 0.71-0.95) and was associated with a higher incidence of hypokalemia (13% versus 6%) and osteonecrosis of the jaw (2% versus 1%).

Other Solid Tumors

The 2013 SR included one RCT that compared denosumab with ZA in a subgroup of 602 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) thus finding a non-significant decrease in the risk of first SRE onset (HR 0.84; 95% CI 0.64-1.10; $p = 0.20$). In BMSTs (except for NSCLC), a significant 21% decrease was found for the onset of the first SRE (HR 0.79; 95% CI 0.65-0.95).

One post-hoc analysis of a Phase 3 RCT in a subgroup of patients ($n = 1,597$, average age = 60 years old) with BMSTs (except for breast and prostate cancer) showed that the median for the first SRE was 21.4 months for denosumab and 15.4 for ZA (HR 0.81; 95% CI 0.68-0.96; $p = 0.017$). The reported adverse events were similar in both groups.

Several CPGs and a Canadian consensus, consider it as alternative to denosumab in preventing BMSTs SREs. One CPG from the United Kingdom, does not recommend it for prostate cancer.

In Argentina, denosumab is not included in the Mandatory Medical Plan (MMP) and is not reimbursed by the Unique Reimbursement System (URS). Six health US sponsors consider its coverage for the prevention of SREs in patients with BMSTs and the United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recommend its use for BMSTs, except for prostate cancer.

Conclusions

The evidence found on the use of denosumab in bone metastases from solid tumors is of good methodological quality. Denosumab delays skeletal-related-events onset compared with zoledronic acid and the best support treatment in patients with bone metastases due to breast cancer, prostate and other solid tumors. However, no benefit has been observed in survival, bone pain and quality of life.

Some clinical practice guidance and coverage policies found, consider denosumab as an alternative to prevent SREs in the following tumors: breast, prostate, bladder, lung (NSCLC) and kidney. The NICE does not recommend it for prostate cancer since it does not provide enough benefit considering its high cost.

1. CONTEXTO CLÍNICO

El tejido óseo es el sitio más común de metástasis por tumores primarios sólidos, especialmente mama, pulmón, próstata, riñón, vejiga y tiroides. La incidencia se eleva hasta el 75% en cáncer de mama y próstata, y del 15-40% en los de pulmón y afectan con mayor frecuencia el esqueleto axial (columna vertebral, pelvis y costillas).¹

La morbilidad esquelética por metástasis ósea (MO) se agrupa bajo la denominación de eventos relacionados al esqueleto (SREs, del inglés *Skeletal-RelatedEvents*) que incluyen fracturas patológicas, compresión de la médula espinal, necesidad de cirugía o radioterapia ósea e hipercalcemia. Los SREs son usados como resultados clínicos en los estudios de investigación y seguimiento de los tratamientos por metástasis óseas de tumores sólidos (MOTS) junto con dolor óseo y cambios en la calidad de vida.²

Las opciones terapéuticas disponibles en las MOTS apuntan a inhibir la actividad osteoclástica para prevenir, reducir y retrasar las complicaciones de las metástasis óseas. Como opción de tratamiento se puede lograr la inhibición de la actividad osteoclástica mediante el accionar sobre los ligandos de los receptores de activación del factor nuclear kappa-B (RANKL, del inglés *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) como elemento clave en la formación y activación de los osteoclastos. Sumado a ello, se postula que la expresión de RANKL contribuye al desarrollo de metástasis por unión al receptor (RANK) en la superficie de las células tumorales, por lo tanto, este tipo de tratamiento representa una nueva estrategia para reducir los SREs asociados a MOTS.²

2. LA TECNOLOGÍA

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que al unirse al ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL, del inglés *Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand*) impide la activación del receptor RANK de los osteoclastos y sus precursores. Su mecanismo de acción genera la inhibición de la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, ocasionando una disminución de la resorción ósea.³

Los productos aprobados por la Administración de Drogas y Medicamentos Estadounidense (FDA, siglas del inglés *Food and Drug Administration*) y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de Argentina (ANMAT) con denosumab son Prolia® y Xgeva®. De ellos, Xgeva es el único aprobado para el tratamiento de SREs en adultos con MOTS con una dosis de 120 mg vía subcutánea una vez cada 4 semanas. Al no ser eliminado por el riñón presenta una potencial ventaja en los pacientes con enfermedad renal crónica. Durante el tratamiento los pacientes deberán recibir calcio, vitamina D y

suplementos de magnesio. Las reacciones adversas conocidas incluyen la osteonecrosis mandibular y la hipocalcemia.^{4,5}

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de denosumab para el tratamiento de metástasis óseas de tumores sólidos.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, CRD, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (Denosumab[Supplementary Concept] OR Prolia[tiab] OR Xgeva[tiab] OR AMG 162[tiab] OR AMG162[tiab] OR Anti-RANKL[tiab] OR ligand RANK[tiab] OR nuclear factor-K[tiab]) AND (NeoplasmMetastasis[Mesh] OR Metastas*[tiab]) AND (BoneNeoplasms[Mesh] OR BoneCancer[tiab] OR BoneNeoplas*[tiab] OR Bone Tumor*[tiab] OR Adamantinom*[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados, guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y políticas de cobertura de otros sistemas de salud, cuando estaban disponibles.

Se seleccionaron estudios con al menos 500 pacientes incluidos y que hubieran evaluado la prevención de SREs en MOTS.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron tres revisiones sistemáticas (RS), un ECA, un estudio post-hoc de un ECA, cinco guías de práctica clínica (GPC), un consenso, dos evaluaciones de tecnologías sanitarias y nueve políticas de cobertura.

Ford y colaboradores publicaron en 2013 una RS, que tuvo como objetivo evaluar la evidencia sobre denosumab y comparar mediante un meta-análisis la eficacia de denosumab, bifosfonatos y el mejor tratamiento de sostén en el tratamiento de MOTS. Incluyeron una búsqueda en Medline (hasta abril 2011), Embase (hasta marzo 2011), The Cochrane Library (hasta 2011), Web of Science with Conference Proceedings (hasta mayo 2011) y resúmenes adicionales (de 2010 a 2011). Fueron incluidos únicamente ECAs considerados de buena calidad metodológica que evaluaran denosumab, ácido zoledrónico (AZ) y el mejor tratamiento

de sostén en MOTS. Como resultados primarios se evaluó el inicio del primer SRE y el inicio del primer y subsiguiente SRE, y como resultados secundarios se midieron la tasa de morbilidad esquelética, dolor, calidad de vida y sobrevida. Tres de los ocho estudios incluidos en el un meta-análisis en red (NMA, siglas del inglés *Network Meta-Analysis*) compararon indirectamente denosumab con AZ, uno con 2.046 pacientes con cáncer de mama, el segundo con 1.091 pacientes con cáncer de próstata y el tercero con 1.776 pacientes con otros tumores sólidos y mieloma múltiple.⁶ En base a la RS anterior, el autor y colaboradores publicaron el mismo año una RS, que tuvo como objetivo evaluar la efectividad clínica y costo-efectividad del denosumab en la prevención de SREs en pacientes con MOTS. Fueron incluidos 39 estudios para la revisión de efectividad clínica y ocho fueron incluidos en un NMA, de los cuales cuatro estudios (3.700 pacientes) reportaron cáncer de mama; dos estudios (2.300 pacientes) reportaron cáncer de próstata; y dos estudios (2.100 pacientes) reportaron otros tumores sólidos divididos en dos subgrupos de NSCLC (946 pacientes) y tumores sólidos que excluyen los NSCLC (1.164 pacientes). Los estudios fueron considerados de buena calidad metodológica.⁷

A la fecha se encuentran en desarrollo un ECA que compara la administración de denosumab cada cuatro semanas versus doce semanas en la prevención de SREs.⁸

Cáncer de mama

La primera RS de Ford y colaboradores, encontró en un estudio de 2.046 pacientes (edad promedio=57 años) que denosumab comparado AZ redujo la aparición de SREs (HR 0,82; IC 95% 0,71-0,95; $p<0,001$) y el riesgo de inicio de múltiples SREs (Razón de tasas 0,77; IC 95% 0,66-0,89; $p=0,004$). En el meta-análisis indirecto se observó que denosumab fue estadísticamente significativo para retrasar el inicio de SREs comparado con AZ (HR 0,82; IC 95% 0,71-0,95), pamidronato (HR 0,73; IC 95% 0,56-0,94) y con placebo (HR 0,46; IC 95% 0,29-0,72), así como también, en reducir el riesgo de inicio del primer y subsiguiente SER comparado con AZ (RR 0,77; IC 95% 0,66-0,89), pamidronato (RR 0,62; IC 95% 0,48-0,80) y placebo (RR 0,45; IC 95% 0,28-0,72). Asimismo, la mediana de días para desarrollar dolor moderado/severo en pacientes sin dolor o dolor leve fue mayor en denosumab versus AZ (295 días versus 176 días; HR 0,78; IC 95%: 0,67-0,92). Respecto a los eventos adversos, denosumab comparado con AZ fue asociado con menores complicaciones renales (0,4% versus 2,2%) y reacciones de fase aguda (10,4% versus 27,3%), sin embargo, la incidencia de osteonecrosis de la mandíbula fue mayor (2,0% versus 1,4%) y no se reportó si las diferencias fueron estadísticamente significativas.⁶

Ford y colaboradores en el análisis de costo-efectividad para denosumab en cáncer de mama, mostraron una estrecha ganancia media anual de QALYs comparado con AZ (0,003 versus 0,006). Para ello, se plantearon dos escenarios para el NHS de Inglaterra; uno sin el esquema

de descuento para pacientes (PAS, siglas del inglés Patient Access Schemes) que mostró no ser costo-efectiva y otro con el descuento donde sí resultó ser costo-efectivo comparado con el AZ con un costo de £5.400 por QALY.⁷

Otra RS publicada por Wong y colaboradores el 2012 que realizó una búsqueda hasta abril de 2011,⁹ incluyó 34 ECAs con el objetivo de evaluar la eficacia de los bifosfonatos y denosumab en pacientes con metástasis óseas de cáncer de mama. En tres estudios incluidos (3.405 pacientes), al comparar denosumab con bifosfonatos, se encontró que denosumab fue más efectivo en reducir el riesgo de SREs (RR 0,78; IC 95% 0,72-0,85; $p < 0,001$) comparado con AZ. El reporte de eventos adversos, tales como la osteonecrosis mandibular fue similar en pacientes tratados con denosumab o AZ.

Un ECA publicado el 2013, evaluó el efecto del denosumab sobre el dolor en pacientes con metástasis ósea por cáncer de mama (1.018 pacientes; edad promedio: 57 años), comparado con AZ (1.011 pacientes; edad promedio: 56 años).¹⁰ En ambos grupos se evaluaron los tratamientos mediante el cuestionario breve del dolor (BPI-SF, siglas del inglés *Brief Pain Inventory Short Form*), el cuestionario de interferencia del dolor y el algoritmo de cuantificación analgésica (AQA, siglas del inglés *Analgesic Quantification Algorithm*). Los pacientes que recibieron denosumab reportaron, sin diferencia estadística significativa, un menor tiempo promedio de empeoramiento de la severidad del dolor (≥ 2 puntos de incremento) comparado con aquellos que recibieron AZ (8,5 versus 7,4 meses; HR 0,90; IC 95% 0,80-1,01; $p = 0,08$). En pacientes con dolor leve o sin dolor al inicio del estudio, se observó un tiempo promedio para la progresión del dolor hacia una intensidad moderada a severa de 9,7 meses para denosumab versus 5,8 meses para AZ (HR 0,78; IC 95% 0,67-0,92; $p = 0,002$). Denosumab comparado con AZ no fue estadísticamente significativo en retrasar el tiempo de progresión del dolor que interfiere con las actividades (16,0 meses versus 14,9 meses con AZ; $p = 0,09$). Respecto al tiempo promedio de requerir el uso de opiáceos en usuarias de analgésicos leves, los resultados no fueron significativos (HR 0,90; IC 95% 0,75-1,09, $p = 0,27$).

Cáncer de próstata

El meta-análisis de Ford y colaboradores mostró que denosumab comparado con AZ fue estadísticamente significativo en retrasar el inicio del primer SRE con una diferencia en promedio de meses de 3,6 meses (HR 0,82; IC 95%: 0,71-0,95) en pacientes con cáncer de próstata. Similarmente, denosumab fue estadísticamente significativo en reducir el riesgo del inicio del primer y subsiguiente SRE (Razón de tasas 0,82; IC 95% 0,71-0,94) y se asoció a menores complicaciones renales (16% versus 15%) y reacciones de fase aguda (8% versus 18%). Sin embargo, presentó mayor incidencia de hipocalcemia (13% versus 6%) y osteonecrosis de la mandíbula (2% versus 1%). Los resultados indirectos del meta-análisis sugieren que denosumab fue estadísticamente significativo para retrasar el inicio de SREs

comparado con AZ (HR 0,82; IC 95% 0,71-0,95) y con placebo (HR 0,56; IC 95% 0,40-0,77), así como también, en reducir el riesgo de inicio del primer y subsiguiente SRE comparado con AZ (RR 0,82; IC 95% 0,71-0,94) y placebo (RR 0,53; IC 95% 0,39-0,72).⁶ La evaluación de costo-efectividad y evaluación económica de Ford y colaboradores mostró que aun con el esquema de descuento para pacientes (PAS), denosumab no es costo-efectivo.⁷

Otros tumores sólidos

El único estudio incluido en la revisión sistemática de Ford y colaboradores evaluó denosumab en pacientes con MOTS y mieloma múltiple sin distinguir los resultados en subgrupos, por lo cual no se incluyen en el presente informe.

La segunda RS de Ford y colaboradores,⁷ incluyó un ECA de buena calidad metodológica que comparó el denosumab con AZ en un subgrupo de 702 pacientes con metástasis óseas por cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), con una duración del estudio de siete meses y seguimiento a 34 meses. Los resultados mostraron una reducción no significativa del riesgo para el inicio del primer SRE (HR 0,84 IC 95% 0,64-1,10; p=0,20) y no se reportaron resultados del riesgo de desarrollar un primer y subsiguiente SRE, hipercalcemia, dolor óseo y eventos adversos, asimismo, un análisis post-hoc de sobrevida realizado en el estudio encontró que denosumab mejora la sobrevida en 21% comparado con AZ (HR 0,79; IC 95% 0,65-0,95). El meta-análisis incluyó dos estudios comparando denosumab con AZ y placebo, y midió como resultados el inicio del primer SRE, riesgo del primer y subsiguiente SRE, y la proporción de pacientes con un estudio para evaluación de SRE. Se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de denosumab comparado con placebo en el riesgo de desarrollar el primer y subsiguiente SRE (RR 0,63; IC 95% 0,42-0,97), mientras que los otros dos resultados no fueron estadísticamente significativos. Para el caso de MOTS (excluyendo NSCLC) la RS mostró una reducción significativa de 21% para el inicio del primer SRE (HR 0,79; IC 95% 0,65-0,95). La evaluación económica obtuvo que sin PAS el denosumab no es costo-efectivo, pero cuando se incluye, resulta ser costo-efectivo comparado con AZ con un costo de £15.300 por QALY.

Henry y colaboradores,¹¹ en el año 2014 publicaron un análisis post-hoc de un estudio aleatorizado multicéntrico fase 3 para un subgrupo de pacientes (n=1597) con MOTS (excluyendo, cáncer de mama y próstata) que comparó denosumab (n=800 y edad promedio=59 años) vs. AZ (n=797 y edad promedio=61 años) en la prevención de SREs, teniendo como desenlaces el tiempo de inicio del primer SRE, primer y subsiguiente SRE y severidad del dolor. La mediana de meses para el primer estudio por SRE fue de 21,4 para denosumab y 15,4 para AZ (HR 0,81; IC 95% 0,68-0,96; p=0,017). El riesgo estimado de reducción en múltiples SRE fue 15% en denosumab (328 eventos) comparado con AZ (374 eventos) (RR 0,85; IC 95% 0,72-1,00; p=0,048). En el análisis por sub-grupos para incremento

del dolor se encontraron beneficios únicamente para el sub-grupo de pacientes sin dolor severo basal o ≤ 8 en el cuestionario breve del dolor (BPI-SF, siglas del inglés *Brief Pain Inventory Short Form*) con una mediana en el tiempo para el incremento de dos o más puntos de 5,6 meses para denosumab) y 4,6 meses para AZ (HR 0,83; IC 95% 0,71-0,97; $p=0,016$). Los eventos adversos reportados fueron similares en ambos grupos, siendo los más comunes: anemia (30%), hipocalcemia grado 3 o 4 (4% en denosumab y 2% en AZ), reacciones de fase aguda dentro de los tres días de iniciado el tratamiento (7% para denosumab y 15% para AZ), toxicidad renal (7% con denosumab y 10% con AZ) y osteonecrosis mandibular (0,8% para denosumab y 1,1 para AZ).

5.1 Guías de práctica clínica

En el año 2012 la guía para el NICE recomendó denosumab como una opción para prevenir los SREs (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas por cáncer de mama y otros tumores sólidos excluyendo cáncer de próstata.¹² La recomendación es aplicable bajo dos condiciones: paciente con contraindicación a bifosfonatos y si el fabricante provee el denosumab con el descuento establecido en el PAS dado que sin el descuento, no demostró ser costo-efectivo. En el caso específico de prevención de SREs en adultos con metástasis ósea por cáncer de próstata el NICE no recomienda su uso, aun con el descuento establecido, al no proporcionar suficiente beneficio como para justificar su alto costo (ICER elevado £70,000 por QALY ganado) y por lo tanto supera el umbral del NICE para recomendar un tratamiento.^{12,13}

El Programa de Control del Cáncer de Alberta (Canadá) publicó una guía en el año 2011 sobre adecuado manejo y estrategias de seguimiento para cáncer de próstata.¹⁴ En relación a los pacientes con cáncer de próstata con metástasis ósea señala que el denosumab puede ser considerado como tratamiento para la reducción de SREs. Asimismo, en el año 2012 publicó una guía para el adecuado manejo de morbilidades óseas en pacientes con cáncer de mama, en la que indica que en pacientes con metástasis ósea establecida es aceptable el uso de denosumab.¹⁵

El año 2013, la Asociación Europea de Urología publicó una guía de práctica en cáncer metastásico de vejiga, recomendando al denosumab para el tratamiento de metástasis óseas de origen urotelial.¹⁶

El año 2014, la Sociedad Europea de Medicina Oncológica publicó una guía de práctica clínica sobre metástasis por cáncer pulmonar de células no-pequeñas. En ella se señala que el denosumab es similar al AZ en la prevención de SREs por metástasis óseas por cáncer de pulmón.¹⁷

La actualización del consenso para el manejo del cáncer avanzado de riñón por el Foro Canadiense de cáncer renal, publicada en el 2013, señala que el denosumab frente al AZ no ha demostrado inferioridad en la reducción de SREs y puede ser considerado como una opción razonable en el tratamiento de pacientes con metástasis óseas por carcinomas de células renales.¹⁸

5.2 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

Una ETS vinculada a la guía del NICE mencionada previamente, mostró que denosumab tiene mayor eficacia que AZ en MOTS que incluyen cáncer de mama, cáncer de próstata y otros tumores sólidos. No obstante, no demostró superioridad al evaluar la progresión del dolor, sobrevida y calidad de vida. En cuanto a la costo-efectividad se indica que únicamente para cáncer de mama y bajo un PAS, el denosumab es menos costosa y más efectiva en relación a los bifosfonatos.¹²

En el año 2013 el Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Salud Pública de Uruguay publica una ETS que evaluó la inclusión de denosumab al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) para prevención de SREs en pacientes con MOTS. La guía concluye que el beneficio adicional limitado que produce el tratamiento con denosumab respecto al pamidronato en pacientes con MOTS no es una estrategia costo-efectiva para el país. Además recomiendan evaluar la inclusión de AZ al FTM antes de considerar la inclusión de denosumab.¹⁹

5.3 Políticas de cobertura

En Argentina, el denosumab no se encuentra incluido en el Programa Médico Obligatorio (P.M.O.) como parte del Formulario terapéutico/Listado de principios activos que deben ser cubiertos por los financiadores de salud.²⁰ Asimismo, el Sistema Único de Reintegro (S.U.R.) de la Superintendencia de Servicios de Salud no considera al denosumab como una tecnología plausible de reintegro.²¹

Seis financiadores de salud de EE.UU. (Aetna,²² *BlueCross BlueShield of North Carolina*,²³ *HealthPartners*,²⁴ *United Healthcare*,²⁵ Medicare,²⁶ y Harvard Pilgrim Health Care²⁷) consideran al denosumab como necesario para la prevención de SREs en pacientes con MOTS sin hipocalcemia pre-existente.

El NICE no recomienda el uso de denosumab en pacientes con cáncer de próstata con metástasis ósea al no proporcionar suficiente beneficio como para justificar su alto costo.¹²

5.4 Costos

Según el Vademécum Nacional de Medicamentos de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para Argentina el costo de un frasco

ampolla de denosumab (Xgeva®) por 70 mg/mL es de ARS 7.099,60 (pesos argentinos, agosto 2015) equivalentes aproximadamente a USD 771,70 (dólares estadounidenses, agosto 2015).

6. CONCLUSIONES

La evidencia hallada acerca del uso de denosumab en metástasis óseas de tumores sólidos es de buena calidad metodológica. El denosumab mostró ser levemente mejor para retrasar el inicio del primer SRE, y en reducir el riesgo de múltiples SRE en comparación con el AZ y el mejor tratamiento de sostén. Sin embargo no mostró beneficio en la sobrevida, dolor óseo y calidad de vida.

Las guías de práctica clínica encontradas recomiendan el uso de denosumab en la prevención de SREs en los siguientes tipos de cáncer: mama, próstata, vejiga, pulmón (NSCLC) y renal. Cabe precisar, que el NICE recomienda su uso bajo el descuento establecido en el PAS en metástasis óseas por cáncer de mama y otros tumores sólidos excluyendo el cáncer de próstata al no proporcionar suficiente beneficio como para justificar su alto costo aun con el descuento establecido en el PAS.

Las políticas de cobertura de Estados Unidos contemplan el empleo de la tecnología para la prevención de SREs por tumores sólidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(20 Pt 2):6243s-6249s.
2. Rove KO, Crawford ED. Metastatic cancer in solid tumors and clinical outcome: skeletal-related events. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. 2009;23(14 Suppl 5):21-27.
3. Body JJ, Facon T, Coleman RE, et al. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(4):1221-1228.
4. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves Xgeva to help prevent cancer-related bone injury. FDA News Release. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm234346.htm>. Updated April 14, 2013. Accessed June 23, 2015.
5. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición N° 7288. Boletín de Disposiciones de la ANMAT. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2011/Dispo_7288-11.pdf. Published October 21, 2011. Accessed June 23, 2015.
6. Ford JA, Jones R, Elders A, et al. Denosumab for treatment of bone metastases secondary to solid tumours: systematic review and network meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(2):416-430.
7. Ford J, Cummins E, Sharma P, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumours. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2013;17(29):1-386.
8. Swiss Group for Clinical Cancer Research. Prevention of Symptomatic Skeletal Events With Denosumab Administered Every 4 Weeks Versus Every 12 Weeks. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02051218. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02051218>. Update March 10, 2015. Accessed June 26, 2015.
9. Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;2:Cd003474.
10. Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, et al. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. *Cancer*. 2013;119(4):832-838.
11. Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2014;22(3):679-687.
12. National Guideline Clearinghouse. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Denosumab for the prevention of skeletal-related events in adults with bone metastases from solid tumours. Technology appraisal guidance N° 265. <http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=38576>. Update October, 2012. Accessed June 23, 2015.
13. National Guideline Clearinghouse. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and treatment. Clinical guideline N° 175. <http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=47764>. Update January, 2014. Accessed June 23, 2015.
14. National Guideline Clearinghouse. CancerControl Alberta: Prostate cancer. Clinical practice guideline N° GU-004. <http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=47847>. Update September 30, 2013. Accessed June 23, 2015.
15. National Guideline Clearinghouse. CancerControl Alberta: Bone health in patients with breast cancer. Clinical practice guideline N° BR-010. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=48120>. Update November, 2012. Accessed June 23, 2015.
16. National Guideline Clearinghouse. European Association of Urology (EAU). Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=45317>. Update March, 2013. Accessed June 23, 2015.
17. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruysscher D, Kerr KM, Peters S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25 Suppl 3:iii27-39.

18. North S, Basappa N, Bjarnason G, et al. Management of advanced kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum 2013 Consensus Update: Canadian Kidney Cancer Forum 2013. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2013;7(7-8):238-243.
19. González-Vacarezza N, Aleman A, Pérez Galán A. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria, Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud Pública, Uruguay. Eficacia y seguridad de denosumab en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos. IP-03-014-045. 2014: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/DNB%20IP%2003%20014%20045.pdf. Accessed June 20, 2015.
20. Superintendencia de Servicios de Salud. Programa Medico Obligatorio (P.M.O.). Resolución 201/2002. http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?cat=beneficiarios&opc=res_201. Accessed June 23, 2015.
21. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Único de Reintegro (S.U.R.). Resolución 1048/2014. http://iisss.com.ar/wp-content/uploads/2014/07/RES-1048_2014-SSSalud-IISSS-Final.pdf. Accessed June 23, 2015.
22. AETNA. Clinical Policy Bulletin: Denosumab (Prolia and Xgeva). Number: 0804. http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0804.html. Updated February 10, 2015. Accessed June 23, 2015.
23. BlueCross BlueShield of North Carolina. Corporate Medical Policy: Denosumab (Prolia™, XGEVA™). <http://www.bcbsnc.com/assets/services/public/pdfs/medicalpolicy/denosumab.pdf>. Update September, 2014. Accessed June 23, 2015.
24. HealthPartners. Coverage criteria policies: Denosumab (Prolia® and Xgeva®). Police number: D001-01. <http://www.healthpartners.com/public/coverage-criteria/denosumab/>. Update February, 2014. Accessed June 23, 2015.
25. United Healthcare. Reimbursement Policy: Xgeva, Prolia (Denosumab). Policy Number: XGE02282012RP. http://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Main%20Menu/Tools%20&%20Resources/Policies%20and%20Protocols/Medicare%20Advantage%20Reimbursement%20Policies/X/Xgeva_02062013.pdf. Published September 10, 2014. Accessed June 23, 2015.
26. National Government Services, Inc. Denosumab (Prolia™, Xgeva™) - Related to LCD L25820. http://apps.ngsmedicare.com/SIA/ARTICLE_A50361.htm. Accessed June 23, 2015.
27. Harvard Pilgrim Health Care. Specialty Pharmacy additions: Xgeva (denosumab). http://www.harvardpilgrim.org/portal/page?_pageid=253,355881&_dad=portal&_schema=PORTAL. Published February, 2011. Accessed June 20, 2015.