



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N. ° 049-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
SEGURIDAD Y EFICACIA DEL USO DE DENOSUMAB PARA EL
TRATAMIENTO DE TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES, EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD METASTÁSICA**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Setiembre, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD.
4. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Manuel Humberto Leiva Gálvez – Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren- ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Seguridad y eficacia del uso de denosumab para el tratamiento de tumor óseo de células gigantes, en pacientes con enfermedad metastásica. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 049–SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

AHQR	Agency for Healthcare Research and Quality
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos, y Drogas del Perú
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado y controlado
ECOG	Eastern cooperative oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical oncology
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Food and Drug Administration (US)
TOCG	Tumor Óseo de Células Gigantes
GPG	Guías de Práctica Clínica
HR	Hazard Ratio
ICER	Incremental Cost-Effectiveness ratio
MA	Meta-Análisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OS	Overall Survival/ Sobrevida Global
PFS	Progression-free Survival / Sobrevida libre de progresión
QALY	Quality-adjusted life-year
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RS	Revisión sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	7
A. ANTECEDENTES	7
B. ASPECTOS GENERALES	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: DENOSUMAB	9
III. METODOLOGÍA	11
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	11
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	12
IV. RESULTADOS	13
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	14
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	17
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	17
ii. ENSAYOS CLÍNICOS	18
V. DISCUSIÓN	27
VI. CONCLUSIONES	32
VII. RECOMENDACIONES	33
VIII. BIBLIOGRAFÍA	34

I. RESUMEN EJECUTIVO

- En la actualidad, existe el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 063-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016, en el cual se evaluó la evidencia en relación al uso de denosumab como tratamiento para tumor óseo de células gigantes (TOCG) en pacientes con enfermedad localmente avanzada e irresecable. En dicho dictamen se definió irresecabilidad como toda enfermedad no tributaria de cirugía radical (e.g., amputación) por tamaño tumoral, localización, contraindicación quirúrgica, o decisión del paciente. Así, los desenlaces de eficacia de principal interés de dicho dictamen, y para los cuales se realizó la evaluación, fueron la calidad de vida (definida como consecuencia de lograrse la cirugía conservadora de miembro) y la respuesta objetiva (i.e., reducción del tumor). Luego de evaluar la evidencia disponible hasta ese momento, en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 063-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016 se decide aprobar el uso de denosumab para dicho contexto.
- Por otro lado, se estima que alrededor del 5 % de los casos de TOCG agresivos y recurrentes suelen hacer metástasis hacia los pulmones, de los cuales del 1 al 3 % llegan a convertirse en tumores más agresivos. Así, surge la necesidad de evaluar el uso de denosumab en el contexto de enfermedad metastásica no tributaria a cirugía, en el cual, el principal objetivo de tratamiento es lograr un beneficio en términos de sobrevida global y calidad de vida para el paciente. Por tanto, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la evidencia científica publicada hasta setiembre del 2017 con respecto al uso de denosumab para el tratamiento de tumor óseo de células gigantes, en pacientes con enfermedad metastásica no tributarios de manejo quirúrgico.
- A la fecha, no existen ensayos clínicos que provean de evidencia directa en relación a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Luego de realizar una búsqueda actualizada y considerar los criterios de selección de la evidencia de acorde a las características de la pregunta PICO, se observó que a la fecha no existe nueva evidencia más allá de la identificada previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 063-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016, la cual se incluye en el presente dictamen a modo de evidencia indirecta.
- En relación a los desenlaces de eficacia de interés del presente dictamen, la evidencia indirecta incluida solo considera respuesta objetiva y tiempo hasta la progresión (considerado para fines de este dictamen como un proxy de sobrevida libre de progresión sin incluir muertes). Asimismo, también se evaluaron los eventos adversos. Sin embargo, los desenlaces de mayor relevancia para el paciente y de especial importancia en el contexto de enfermedad metastásica no tributaria de manejo quirúrgico, como son la sobrevida global y la calidad de vida,

no fueron evaluados en dicha evidencia indirecta. Además, no queda claro si la respuesta objetiva observada y el tiempo hasta la progresión en una población que no encaja de manera precisa en la población de interés del presente dictamen, se traducen a un beneficio para el paciente en el contexto de enfermedad metastásica, más aún al no existir una evaluación de la calidad de vida. Así, se considera que los desenlaces de eficacia evaluados no brindan evidencia suficiente para sustentar el uso de denosumab en el contexto de enfermedad metastásica no tributaria de manejo quirúrgico.

- Adicionalmente, la guía de práctica clínica de *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) menciona dentro de sus alternativas de tratamiento para el TOCG metastásico irresecable (no tributaria de manejo quirúrgico), el uso de interferón alfa 2b, el cual se encuentra dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud. Esta alternativa de tratamiento esta gradada con la misma categoría de nivel de evidencia que denosumab, con lo cual se recomienda a los médicos valorar su posible uso para la población de interés del presente dictamen.
- Por todo lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI no aprueba el uso de denosumab para el tratamiento de tumor óseo de células gigantes, en pacientes con enfermedad metastásica no tributarios de manejo quirúrgico.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente documento expone la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de denosumab para el tratamiento de tumor óseo de células gigantes (TOCG), en pacientes con enfermedad metastásica. Se realiza esta evaluación a solicitud del médico oncólogo Walter Li Torres; a través del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Así, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, la Red Prestacional Rebagliati, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud la autorización de uso del producto farmacéutico denosumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Red Prestacional Rebagliati:

P	Pacientes mayores de 18 año, con diagnóstico de tumor de células gigantes metastásico
I	Denosumab 120 mg subcutáneo cada 30 días
C	Bifosfonato
O	Tiempo de progresión Toxicidad

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico oncólogo Manuel Leiva Gálvez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, y representantes del equipo evaluador del IETSI- ESSALUD. Estas reuniones permitieron la formulación de la pregunta PICO final, con la finalidad de poder satisfacer la necesidad del paciente que inspiró la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitará la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente. Esto permitirá que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es la siguiente:

P	Pacientes adultos con tumor óseo de células gigantes (TOCG) con enfermedad metastásica no tributarios de manejo quirúrgico.
I	Denosumab
C	Bifosfonatos/bisfosfonatos
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Respuesta objetiva Calidad de vida Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 063-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016(1), se evaluó la evidencia en relación al uso de denosumab como tratamiento para tumor óseo de células gigantes (TOCG) en pacientes con enfermedad localmente avanzada e irresecable. En este dictamen se definió irresecabilidad como toda enfermedad no tributaria de cirugía radical (e.g., amputación) por tamaño tumoral, localización, contraindicación quirúrgica, o decisión del paciente. Así, los desenlaces de eficacia de principal interés de dicho dictamen, y para los cuales se realizó la evaluación, fueron la calidad de vida (definida como consecuencia de lograrse la cirugía conservadora de miembro) y la respuesta objetiva (i.e., reducción del tumor).

En dicho dictamen preliminar, en relación a la evidencia se consideró que si bien los estudios identificados poseían limitaciones en relación a su diseño, lo cual disminuía la validez interna de los resultados observados, existía consistencia en los tres estudios identificados con resultados promisorios en relación a los objetivos de tratamiento y una proporción de eventos adversos serios asociados al tratamiento relativamente baja. Asimismo, la evidencia identificada se valoró teniendo en consideración, lo siguiente: 1) la falta de un tratamiento dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud que haya probado un beneficio clínico en pacientes con TOCG cuya enfermedad no pueda ser tratada con cirugía; 2) la epidemiología de la enfermedad, en la cual se ha evidenciado que la mayor incidencia de casos se da en población joven (i.e., entre 20 y 40 años), con lo cual, de no realizarse una cirugía conservadora, supondría una carga de enfermedad importante tanto para EsSalud como para el país; 3) por último, debido la baja proporción de pacientes por año que son diagnosticados con TOCG dentro de EsSalud (i.e., aproximadamente 10 pacientes/año), en el supuesto de que todos los pacientes con TOCG requirieran denosumab, se estimó un gasto anual para toda la población de 127,456.20 soles. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que no toda la población con TOCG presenta enfermedad irresecable, por lo tanto, el gasto en

denosumab para dicha población estaría por debajo de esa cifra. Luego de considerar todo lo mencionado, en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 063-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016, se decide aprobar el uso de denosumab por el periodo de un año y se menciona que la continuidad de dicha aprobación queda sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con el tratamiento en el periodo de aprobación, o a la nueva evidencia disponible.

A pesar de que en la actualidad el uso de denosumab para pacientes con TOCG localmente avanzando irresecable se encuentra aprobado como medicamento fuera del petitorio con el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 063-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016, alrededor del 5 % de los casos de TOCG agresivos y recurrentes suelen hacer metástasis hacia los pulmones, de los cuales del 1 al 3 % llegan a convertirse en tumores más agresivos(2). Para estos pacientes, el interés de tratamiento, ya no radica en la respuesta objetiva del tumor asociado a calidad de vida o dentro de un contexto de neoadyuvancia, sino en el beneficio en relación a una mejora en la supervivencia global o supervivencia libre de progresión con calidad de vida.

Adicionalmente, en la actualidad el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con bisfosfonatos, los cuales han sido considerados por los especialistas de la institución como opción de tratamiento comparador para TOCG metastásico, por ser la única alternativa utilizada en el contexto de EsSalud para el tratamiento de TOCG. Sin embargo, tal como se evidencia y menciona más a detalle en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 063-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016, éstos no son considerados dentro de las alternativas de tratamiento para TOCG en las guías de práctica clínica internacionales. Es así que surge la necesidad de evaluar otras alternativas que supongan un beneficio para dichos pacientes.

Así, el presente dictamen preliminar evalúa la eficacia y seguridad del uso de denosumab para el tratamiento de tumor óseo de células gigantes, en pacientes con enfermedad metastásica no tributarios de manejo quirúrgico.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS: DENOSUMAB

Tal como se menciona en Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 063-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016: Denosumab (Prolia, Xgeva) es un anticuerpo monoclonal totalmente humano, el cual se une específicamente al ligando del receptor activador para el factor nuclear kappa (RANKL, por sus siglas en inglés). El hueso está formado principalmente por dos tipos de células: los osteoblastos, los cuales se encargan de la formación y mineralización de la masa ósea y los osteoclastos, los cuales se encargan de la absorción de la masa ósea; a su vez dichos osteoclastos provienen de un proceso mediado por los osteoblastos(3). RANKL es un mediador clave en la biología de los osteoclastos y se encuentra altamente expresado en las células estromales en el tumor óseo de células gigantes(4). Por otro lado, las células

gigantes (tipo osteoclastos) y sus precursores expresan los receptores RANK. Por lo tanto, denosumab al unirse a RANKL bloquea su unión con los receptores RANK, inhibiendo así el reclutamiento de las células gigantes de tipo osteoclasto, y finalmente evitando la destrucción del hueso(4).

Ambas marcas comerciales, Prolia y Xgeva son fabricados por Amgen. Sin embargo, GlaxoSmithKline (GSK) desde el 2009 ha tenido derechos sobre ambas marcas en algunas regiones. En diciembre del 2015 se anunció que Amgen volvería a adquirir todos los derechos de Prolia y Xgeva. Sin embargo, en algunos países GSK seguiría mantenido la licencia de comercialización por un periodo de transición de alrededor de un año. La presentación Xgeva de 120 mg es la que tiene aprobación para su uso en el tratamiento de TOCG.

El 13 de junio del 2013 la Food and Drug Administration FDA aprobó el uso de denosumab (como Xgeva en inyecciones subcutáneas) para el tratamiento de adultos y adolescentes con esqueleto maduro que presenten tumor óseo de células gigantes irresecable o cuya resección resulte en morbilidad severa. Indicando su administración vía subcutánea en una dosis de 120 mg cada cuatro semanas y dosis adicionales en los días ocho y 15 del primer mes de terapia, mencionando que denosumab debe ser administrado en conjunto con calcio y vitamina D para prevenir hipocalcemia(5). Asimismo, el 24 de agosto del 2014, la European Medicines Agency EMA aprobó el uso de denosumab para la misma indicación y dosis, menciona también el uso de vitamina D y calcio(6).

En el Perú, este fármaco está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) como Xgeva 120 mg/1.7mL hasta el 23 de agosto del año 2018, con número de registro: RS 13E00918 y como Prolia 60 mg/mL hasta el 14 de abril del año 2021, con número de registro: RS 13E00793, el proveedor de ambas presentaciones es la empresa GlaxoSmithKline Perú. S.A(7). Según el sistema informático SAP R/3-EsSalud adquirió denosumab como Prolia 60 mg/mL hasta noviembre del 2015 por un precio de 750 soles por ampolla y como Xgeva 120 mg/1.7mL hasta mayo del 2016 por un precio de 1,593.24 soles por ampolla. Para el tratamiento de tumor óseo de células gigantes está indicado el uso de 120 mg de denosumab (como Xgeva) cada cuatro semanas con dosis adicionales en el octavo y decimoquinto día en el primer mes de tratamiento. Tomando la dosis de 120 mg de Xgeva, el costo del tratamiento por paciente sería de alrededor de 4,779.72 soles el primer mes, seguido por 1,593.24 soles mensuales. Asumiendo un periodo de tratamiento de seis meses y tomando en consideración que la incidencia de nuevos casos en EsSalud es de aproximadamente 10 pacientes al año, se estimaría aproximadamente un costo total anual por el medicamento de 127,459.20 soles.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de denosumab para el tratamiento de tumor óseo de células gigantes, en pacientes con enfermedad metastásica no tributarios de manejo quirúrgico definitivo. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE) y National Library of Medicine (Pubmed-Medline). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados a fin de identificar otros estudios que pudieran ser útiles para la presente evaluación. Por otro lado, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health care Research and Quality (AHRQ), The Scottish Medicines Consortium (SMC), y The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Esta búsqueda se completó revisando publicaciones de grupos dedicados a la educación, investigación y mejora de la práctica clínica oncológica dentro de América y Europa, como The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), The American Society of Clinical Oncology (ASCO) y The European Society of Medical Oncology (ESMO). Por último, se completó la búsqueda ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. En el caso de encontrar RS, se realizó una revisión de los ensayos clínicos incluidos dentro de dichas RS, para así corroborar que el presente dictamen incluyera todos los ensayos clínicos que pudieran responder a la pregunta PICO de interés. En el caso que las RS y/o MA identificados en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó por extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS. Por último, con respecto a las GPC se priorizaron aquellas consideradas de referencia para la especialidad; y/o cuya metodología incluyera la gradación de las recomendaciones brindadas y mostrara la evidencia utilizada para dichas recomendaciones.

C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se utilizaron los mismos términos de búsqueda que en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°063-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016, ya que éstos consideran de manera general la condición y el medicamento de interés.

- **Población según pregunta PICO:**

- Tumor óseo de células gigantes:

- Giant cell tumor of bone
 - Giant-cell tumor of bone
 - Giant cell tumour of bone
 - Giant-cell tumour of bone
 - Giant cell tumor of bone (Mesh)

- **Intervención:**

- Denosumab

- Denosumab
 - Denosumab (Mesh)
 - Prolia
 - Xgeva

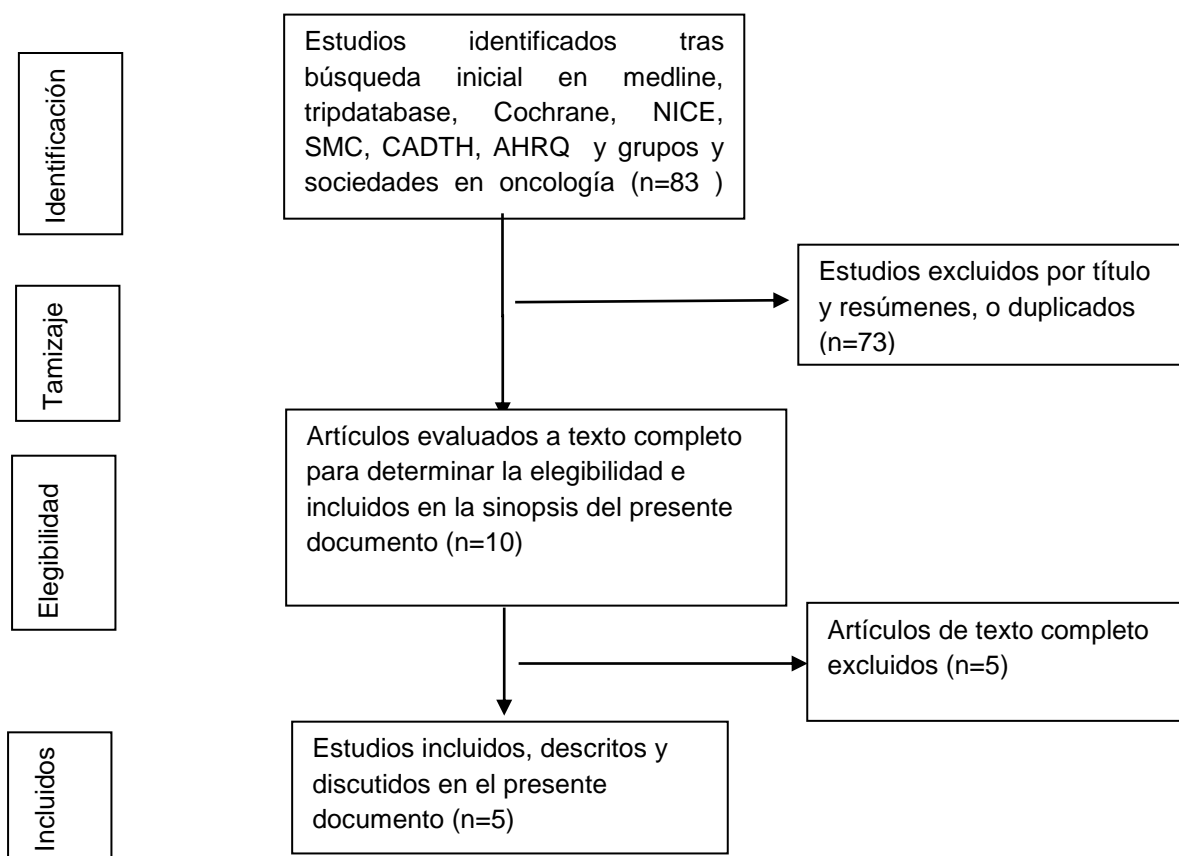
- **Tipos de publicación considerados (incluyendo diseños de estudios):**

- Guidelines
 - Clinical trial
 - Systematic review
 - Meta-analysis

IV. RESULTADOS

Debido a que existe un periodo de aproximadamente un año de diferencia entre el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 063-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016 y el presente dictamen preliminar, se muestra un flujograma actualizado.

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda bibliográfica y de evidencia científica hasta la actualidad para el sustento del uso de denosumab en el tratamiento de tumor óseo de células gigantes, en pacientes con enfermedad metastásica no tributarios de manejo quirúrgico. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión (i.e., GP, ETS, RS y ECA fase III).

Guías Clínicas (GPC):

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Bone Cancer V 1.2018.
- European Society for Medical Oncology y European Sarcoma Network Working Group — " Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and fallow-up, 2014.

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS):

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- **SMC advice denosumab- adults and skeletally mature adolescents with giat cell tomour of the bone that is unrrerescable or where surgical resection is likely to reuslt in severe morbidity, 2015.**

Scottish Medicines Consortium (SMC) no recomienda el uso de denosumab para pacientes con tumor óseo de células gigantes irresecable o donde la resección quirúrgica puede causar morbilidad severa. Esta decisión se basa en que a la fecha el fabricante de denosumab no ha presentado evidencia para ser evaluada por SMC en relación a su uso y por lo tanto no puede ser recomendando dentro del servido de salud de Escocia. Debido a que no existe per se un documento de evaluación, este no puede ser incluido dentro del presente documento.

Revisiones sistemáticas (RS):

- No se identificaron RS.

Ensayos Clínicos (EC):

No se identificaron ensayos clínicos de fase III. Por lo tanto, se incluyen ensayos de fase II.

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Ueda et al., 2015 — "Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial.
- Chawla et al., 2013 - "Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open label parallel-group, phase 2 study".
- Thomas et al. 2010 — "Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open —label, phase 2 study

Resultados **NO** incluidos en la sección de descripción y evaluación:

- Rutkowski et al., 2015 - "Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone". No se incluye este artículo ya que tiene como objetivo presentar los resultados en relación a la cirugía conservadora, lo cual no es parte de los desenlaces de la pregunta PICO de interés del presente dictamen, ya que la población presenta enfermedad metastásica no tributaria a manejo quirúrgico.
- Branstetter et al. 2012 "Denosumab Induces Tumor Reduction and Bone Formation in Patients with Giant-Cell Tumor of Bone. Este artículo no fue incluido ya que su objetivo fue describir los efectos histológicos de denosumab de un subgrupo de la población total del ensayo publicado por Thomas et al., 2010. Por lo tanto, no se ajusta a ninguno de los desenlaces de la pregunta PICO de interés.

Estudios registrados en la página de clinicaltrials.gov:

Se realizó una búsqueda de nuevos estudios que estuvieran registrados en la base de datos de clinicaltrials.gov en relación a denosumab y su uso en TOCG. Así, se identificaron los siguientes estudios que se enlistan a continuación:

- NCT02996734 "Giant Cell Tumor of the Extremities Treated With Surgery and/or Medical Treatment (GCTLIMBS)". Este estudio ha sido concluido, pero no hay resultados anexados a la página.

- Estudio observacional retrospectivo que incluye a pacientes con enfermedad local en extremidades que recibieron cirugía o tratamiento médico
- NCT03259152 "Characteristics and Mechanism of Denosumab-treated Giant Cell Tumor of Bone (D-Gct)". Este estudio actualmente se encuentra reclutando pacientes y aun no hay resultados preliminares. Se adjuntan artículos que no muestran los resultados de dicho ensayo.
 - Ensayo de fase III, cuyo objetivo fue evaluar los resultados clínicos y patológicos del uso de denosumab en pacientes con TOCG refractario o con recaída y así también evaluad el perfil de eventos adversos y la tasa de recurrencia.
- NCT00680992 "Study of Denosumab in Subjects With Giant Cell Tumor of Bone". Este ensayo sigue en curso, pero ya no está en reclutamiento de pacientes
 - Ensayo de fase II cuyos resultados han sido publicados en diferentes artículos de los cuales Chawla et al., 2013 ha sido incluido en el presente documento.
- NCT00396279 "Safety and Efficacy Study of Denosumab in Patients With Recurrent or Unresectable Giant Cell Tumor of Bone". Este estudio ha sido concluido.
 - Ensayo de fase II, cuyos resultados han sido publicados en diferentes artículos de los cuales el de Thomas et al., 2010 está incluido en el presente documento.
- NCT03301857 "Long-term Safety Follow-up of Subjects With Giant Cell Tumor of Bone Treated With Denosumab in Study 20062004". Este ensayo aún no ha iniciado el reclutamiento de pacientes.
 - Ensayo de fase IV, cuyo objetivo es seguir a los pacientes del estudio 20062004 (NCT00680992) que permanece al término del estudio y serán seguidos por 5 años adicionales más para evaluar la seguridad a largo plazo.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)- Bone Cancer V 1.2018(8)

Esta guía separa el tratamiento de tumor óseo de células gigantes para enfermedad localmente avanzada y para enfermedad metastásica. En relación a enfermedad metastásica esta se divide en resecable e irresecable (i.e., no tributario a manejo quirúrgico). En el caso de ser irresecable, tal como la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen, esta guía recomienda dentro de sus opciones el uso de denosumab, interferón alfa 2b, radioterapia, u observación. En relación a denosumab este tiene un grado de recomendación 2A, al igual que las demás opciones mencionadas. La evidencia detrás de la recomendación del uso de denosumab esta referenciado en dos artículos, el artículo de Bransletter et al., 2012 y Thomas et al., 2010.

En relación al rigor metodológico de esta guía, siguiendo los criterios considerados en el AGREEII del dominio de rigor metodológico, se observa que esta GPC describe de manera general que se realizó una búsqueda de la evidencia utilizando el motor de búsqueda PubMed, en la cual se priorizó ensayos clínicos aleatorizados, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, meta-análisis y estudios de validación. Asimismo, menciona que la evidencia incluida fue seleccionada por el panel revisor de NCCN y en las versiones actualizadas de la guía se incluyen artículos adicionales de ser considerados apropiados, así como la discusión del panel, en dicha evidencia se menciona también el artículo publicado por Chawla et al., 2013.

European Society for Medical Oncology y European Sarcoma Network Working Group — " Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2014(9)

En esta guía se menciona el tumor de células gigantes y sus posibles tratamientos, más no se hacen recomendaciones graduadas en relación a éstos. Así, con respecto a los fármacos mencionados solo se hace referencia a denosumab, con el cual, mencionan, se ha observado respuesta del tumor en enfermedad irresecable o metastásica, permitiendo la reducción de tumor y así dando paso a una posible cirugía curativa. Además, también se menciona que denosumab puede ser utilizando en enfermedad irresecable o metastásica en donde la interrupción del tratamiento supondría progresión de la enfermedad. La evidencia detrás de uso de denosumab para TOCG, proviene del artículo de Chawla et al., 2013.

En la relación al rigor metodológico de esta guía, se observa que la selección de estudios y recomendaciones incluidas está en lineamiento con los estándares operacionales de desarrollo de guías de práctica clínica de ESMO, donde la literatura incluida es seleccionada por expertos. Además, los niveles de evidencia y grados de recomendación son basados en el sistema de gradación de la sociedad de enfermedades infecciosas del sistema de salud pública de Estados Unidos de América. A pesar que los estándares operacionales generales del desarrollo de las guías se encuentran publicados en la página web, cada guía en particular no menciona dentro de su metodología los criterios de inclusión y exclusión de la evidencia considerada. Asimismo, tampoco se describe los métodos usados para evaluar el riesgo de sesgo, ni se incluye una tabla de evidencia, la cual permita evaluar la calidad de los estudios incluidos.

ii. ENSAYOS CLÍNICOS

Se realizó una nueva búsqueda actualizada de la evidencia en relación al uso de denosumab para TOCG con los mismos términos de búsqueda generales que los utilizados en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 063-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016 y se encontraron los mismos ensayos clínicos identificados previamente. Así, a continuación, se exponen dichos resultados en relación a la población específica con enfermedad metastásica y los desenlaces de la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

Ueda et al., 2015 — "Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial"(10)

Tal como se describe en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 063-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016, este fue un ensayo clínico es de fase II, multicéntrico realizado en Japón y de un solo brazo. El objetivo de este ensayo fue evaluar la eficacia y seguridad de denosumab en el tratamiento de pacientes japoneses con TOCG. Así, se incluyeron pacientes adultos o adolescentes esqueléticamente maduros, que tuvieran como mínimo 12 años de edad y pesaran como mínimo 45 kg, con un Karnofsky de por lo menos 50 %, TOCG confirmado histológicamente, y con enfermedad activa radiológicamente medible dentro del año de enrolamiento del estudio. Adicionalmente, se excluyeron a los pacientes que estuvieran recibiendo un tratamiento alternativo para TOCG como por ejemplo bifosfonatos. También se excluyeron pacientes con un diagnóstico de sarcoma distinto a TOCG o que hubiesen tenido una neoplasia secundaria en los últimos cinco años, historia o evidencia de osteonecrosis u osteomielitis en la mandíbula, condiciones odontológicas que requirieran cirugía o que se encontraran en recuperación de dichas cirugías. Por último, se excluyó a pacientes que estuviesen embarazadas. Lo que dio un total de 17 pacientes con TOCG primario o recurrente, de los cuales, cuatro pacientes presentaban TOCG resecable y 13 TOCG irresecable.

Los 17 pacientes recibieron por lo menos una dosis de denosumab, un paciente discontinuó el estudio por progresión de enfermedad, el resto continuaron en el estudio por una mediana de 13.1 (8.9-17.9) meses ya sea primario o recurrente. La dosis fue la misma aprobada en la etiqueta de uso como Xgeva, 120 mg mensuales con dosis adicionales en los días 8 y 15 del primer mes. A todos los pacientes se les dio vitamina D 400 o más IU y calcio más o igual a 600 mg de forma diaria. Se hicieron mediciones de las lesiones target por imagenología utilizando CT/MRI y FDG-PET/PET'CT, cada 12 semanas las primeras 49 semanas del estudio y luego cada 24 semanas. El investigador evaluó el estado de la enfermedad y el beneficio clínico cada cuatro semanas según la opinión de los pacientes y las evaluaciones radiológicas.

Sobrevida global

No fue un objetivo de este estudio, por lo tanto, este desenlace no ha sido evaluado.

Sobrevida libre de progresión

No fue un objetivo de este estudio, por lo tanto, este desenlace no ha sido evaluado.

Respuesta objetiva

Este fue el desenlace principal medido en este estudio. El cual se definió como la proporción de pacientes con una respuesta completa o parcial. Se evaluó según respuesta, enfermedad estable y progresión de enfermedad. La evaluación de las imágenes se realizó por un comité evaluador independiente al estudio. Tanto la evaluación de línea de base como las subsiguientes fueron realizadas en las instalaciones de la central de imagenología BioClinica, Princeton, NJ por dos investigadores que estuvieron cegados a la evaluación realizada por el investigador del estudio y a la elección de las lesiones target o la identificación de nuevas lesiones. De haber discrepancias, se incluyó la opinión de un tercer evaluador. Se midió la respuesta objetiva utilizando distintos criterios. Según RECIST, 6 de 17 pacientes (35 %) tuvo una respuesta objetiva, según EORTC, 14 de 17 pacientes (82 %) tuvieron una respuesta objetiva y según el criterio de Choi inverso que incluye densidad, 12 de 17 pacientes (71 %) presentaron una respuesta objetiva. Basándose en la mejor respuesta de los tres criterios utilizados, 4 de 17 pacientes tuvieron una respuesta completa, 11 de 17 una respuesta parcial, y 2 de 17 enfermedad estable (es decir que no presentaron respuesta parcial pero tampoco progresión de enfermedad).

Calidad de vida

No fue un objetivo de este estudio, por lo tanto, este desenlace no ha sido evaluado.

Eventos adversos

De los 17 pacientes todos reportaron por lo menos un evento adverso, cuatro de siete pacientes reportaron un evento adverso de grado 3 o más según CTCAE V4.0, los cuales incluyeron neumotórax, dolor, y desarrollo de una segunda neoplasia (i.e., glioblastoma); todos fueron reportados como eventos adversos serios. De dichos eventos adversos se consideró que solo un evento de neumotórax estuvo asociado a denosumab, no hubo muertes durante el estudio y tampoco hubo pérdidas en el seguimiento asociadas al fármaco.

Chawla et al., 2013- "Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open label parallel-group, phase 2 study"(11)

Tal como se describe en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 063-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016, este es un ensayo clínico (aún en proceso) de fase II, el cual se estima será finalizando en noviembre del 2017. Fue multicéntrico, de grupos paralelos, y se encuentra identificado como NCT00680992 en la página de clinicaltrials.gov. El objetivo de este ensayo fue evaluar la seguridad y eficacia de denosumab en adultos y adolescentes esqueléticamente maduros que tuviera diagnóstico de TOCG con enfermedad considerable resecable o irresacable. Adicionalmente, también se reportan imágenes de la evaluación independiente y sistemática de la respuesta de TOCG frente al uso de denosumab. En esta publicación se describen los resultados del tercer análisis interino el cual fue planeado cuando 200 pacientes hubieran completado seis meses de tratamiento con denosumab. Se eligió seis meses usando como referencia a los resultados del ensayo previo publicado por Thomas et al., 2010 (NCT00396279), en el cual hubo una respuesta tumoral de por lo menos 90 % de células gigantes eliminadas en 20 pacientes evaluados histológicamente y no progresión de la lesión target en 10 de 15 pacientes evaluados radiológicamente.

Este ensayo incluyó pacientes adultos o adolescentes esqueléticamente maduros que tuvieran por lo menos 12 años de edad y pesaran al menos 45 kg, con TOCG óseo histológicamente confirmado, con enfermedad activa medible radiológicamente dentro de un año desde el inicio del enrolamiento y con un status de desempeño Karnofsky 50 %. Adicionalmente, se excluyeron a pacientes que hubieran utilizando terapias alternativas para el TOCG óseo como bisfosfanatos, radioterapia, quimioterapia, embolización, etc; sospecha o diagnóstico de sarcoma; tumores de células gigantes que no fuesen TOCG óseos; tumores pardos del hueso; enfermedad de Paget; diagnóstico de alguna neoplasia en los últimos cinco años; historia o evidencia de osteonecrosis u osteomielitis de la mandíbula; problemas dentales o mandibulares que requieran cirugía o previas cirugías no curadas; así como mujeres que se encontraran embarazadas. Por último, se recomendó el uso de vitamina D 400 IU y de calcio 500 mg todos los demás medicamentos se reportaron, pero no fueron excluidos. Se logró

reclutar a 228 pacientes, los cuales se dividieron en tres grupos: 1) pacientes con TOCG irresecable (n=170), 2) pacientes con cirugía planeada (TOCG resecable) pero con morbilidad severa (n=101), y 3) pacientes provenientes del ensayo NCT00396279 (n=11), el cual fue publicado por Thomas et al., 2010 y se detalla más adelante en el presente documento. Las dosis utilizadas fueron las aprobadas según la etiqueta de uso, 120 mg mensuales con dosis adicionales en los días 8 y 15 del primer mes. Dado que la cohorte tres provenía de un ensayo previo NCT00396279, estos pacientes continuaron con sus dosis programadas de una vez al mes. Los pacientes recibieron denosumab hasta progresión de la enfermedad a excepción de los pacientes que fueron sometidos a resección completa del tumor, los cuales recibieron denosumab como tratamiento adyuvante por un periodo de seis meses. Adicional a la progresión o a la cirugía, se discontinuó el uso de denosumab en pacientes según su elección, por embarazo, por uso de tratamientos no permitidos o por no evidenciarse beneficio clínico según el investigador. El investigador evaluó el estado de la enfermedad y el beneficio clínico cada cuatro semanas.

En el presente documento solo se consideraron la cohorte uno y la cohorte tres proveniente del ensayo descrito previamente, ya que la cohorte dos tuvo como objetivo disminución del tumor para lograr irresecabilidad con menos morbilidad. Este último objetivo no se ajusta a la población ni a los desenlaces de la pregunta PICO de interés, en donde por la condición de la enfermedad la cirugía no es una opción.

El desenlace primario fueron los eventos adversos, en los cuales se consideró los tipos de eventos, la severidad y las anormalidades de laboratorio según el CTCAE V3.0. Los desenlaces secundarios, se dividieron según la cohorte. Para la cohorte uno (i.e., TOCG ósea irresecable) se consideró el tiempo hasta la progresión. Adicionalmente, para todos los pacientes incluidos en este ensayo se evaluó la respuesta tumoral objetiva, el estado de la enfermedad, el beneficio clínico, el tiempo de progresión y el tiempo hasta recurrencia de la enfermedad luego de resección completa.

Con respecto a la evaluación independiente imagenológica, en relación a la progresión de enfermedad radiológica y respuesta objetiva, esta se realizó de manera retrospectiva pero independiente en el laboratorio Corelab Partners Princeton, NJ, USA. La respuesta objetiva del tumor se realizó utilizando los criterios de RECIST V1.1, EORTC y Choi inverso modificado.

Los desenlaces de eficacia se evaluaron en todos los pacientes que al menos hubiesen recibido una dosis de denosumab. No se calculó un tamaño de muestra. A continuación, se detallarán los resultados obtenidos de las dos cohortes, las cuales se incluyen dentro de la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen, pacientes con enfermedad irresecable.

Del total de pacientes considerados las tres cohortes (282), el 15 % discontinuó el estudio antes del punto de corte del análisis reportado en esta publicación. Se menciona que la mayoría de dichos pacientes, discontinuaron el estudio por haber recibido resección completa del tumor. Finalmente, del total de pacientes (282), 281 recibieron por lo menos una dosis de denosumab con una mediana de tiempo en el estudio de 10.4 meses (IQR 5.3-16.7). A los 281 pacientes se les evaluó por eventos adversos, los cuales son reportados más adelante.

Sobrevida global

No fue un objetivo de este estudio, por lo tanto, este desenlace no ha sido evaluado.

Tiempo hasta progresión de enfermedad (considerado para fines de este dictamen como un proxy de sobrevida libre de progresión sin incluir muertes) (desenlace considerado para la cohorte uno de este ensayo)

La mediana de tiempo de seguimiento de la cohorte uno fue de 13 meses (IQR: 5.8 - 21.0). Del total de pacientes en dicha cohorte (n=170), solo 169 fueron evaluados para eficacia, ya que un paciente no recibió ninguna dosis de denosumab. De los 169 pacientes, el 96 % no presentó progresión de enfermedad al momento del análisis interino. No se alcanzó la mediana de tiempo de progresión de enfermedad. Proporción de pacientes sin cirugía a los seis meses de tratamiento y proporción de pacientes que pudo recibir una cirugía menos invasiva luego del tratamiento (calidad de vida) (desenlaces considerados para la cohorte dos de este ensayo).

Cambio en el estado de enfermedad de todos los pacientes (respuesta objetiva) (desenlaces considerados para la cohorte uno y dos de este ensayo)

Este desenlace se determinó según el investigador y se basó en la mejor respuesta reportada. De la cohorte uno, 159 pacientes del total de 169 tuvieron por lo menos una evaluación del estado de la enfermedad luego de la evaluación de línea de base. Así de estos 159, el 5 % presentó una respuesta completa, el 36 % una respuesta parcial, el 58 % enfermedad estable, y el 1 % presentó progresión de enfermedad. Por otro lado, con respecto a la cohorte dos, 93 pacientes del total de 100 pacientes fueron evaluados por lo menos una vez luego de la evaluación de línea de base. De estos 93 pacientes, el 18 % presentó una respuesta completa, 40 % una respuesta parcial, 41 % presentó en enfermedad estable, y 1 % progresión de enfermedad. Adicionalmente, según el investigador, se observó un beneficio clínico en el 40 % del total de la cohorte uno (n=169) y en el 61 % del total de la cohorte corte (n=100).

Respuesta objetiva según análisis imagenológico (desenlaces considerados para la cohorte uno, dos y tres de este ensayo)

Esta evaluación se hizo de manera retrospectiva y se resumió en relación a la mejor respuesta (respuesta completa o parcial según alguno de los tres criterios considerados). Los criterios considerados fueron: RECIST V1.1, EORTC o Choi inverso modificado. El RECIST evalúa la extensión del tumor en relación a la suma de los diámetros más largos de las lesiones según MRI o CT. El EORTC evalúa la respuesta metabólica en relación al valor de absorción estandarizado de la 18-fluorodeoxyglucosa PET la absorción. Por último, el Choi invertido modificado, evalúa la densidad y el tamaño de la lesión utilizando CT y MRI. El Choi inverso mide un aumento en la densidad ósea y el Choi inverso modificado se basa en los cambios histológicos como osificación y calcificación. Por lo tanto, cada criterio tiene sus propias definiciones de respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o progresión de la enfermedad. Este desenlace fue medido con todos los criterios de medición o por lo menos con alguno. Esta evaluación solo se realizó en 190 pacientes que tuvieron por lo menos una evaluación imagenológica en el tiempo. Así, de la cohorte uno, se incluyeron 114 pacientes; de la cohorte dos, 49 pacientes; y de la cohorte tres, 27 pacientes. De los pacientes que no fueron incluidos, se menciona que el 35 % no tenía consentimiento informado para dicha evaluación retrospectiva, 28 % no se encontraban imágenes del estudio, del 18 % no se pudieron obtener imágenes, el 9 % no encontraron las imágenes de línea de base, y por último 9 % tenían imágenes que no podían ser evaluadas. Se observó una respuesta objetiva en 72 % del total de los pacientes evaluados. Tomando en cuenta el tipo de criterio utilizado, de 187 pacientes evaluadas según RECIST, el 25 % presentó respuesta objetiva; de 26 pacientes evaluados por EORTC, el 96 % presentó respuesta objetiva; y de 176 pacientes evaluados por Choi inverso modificado, 76 % presentó respuesta objetiva. No se reporta mayor detalle de esta evaluación, más que fue consistente a través de las cohortes. Adicionalmente, si bien se menciona el porcentaje de pacientes en los cuales se utilizó cada tipo de criterio (i.e, RECIST, EORTC o Choi inverso) no queda claro la razón de elección del uso del criterio, ya que pareciera que no a todos se les aplicó los tres criterios, ni que estos fueron mutuamente excluyentes.

Calidad de vida

No fue un objetivo de este estudio, por lo tanto, este desenlace no ha sido evaluado.

Eventos adversos

Se menciona que la determinación de si el evento adverso estuvo asociado a denosumab quedó a criterio del investigador. Del total de pacientes incluidos en este ensayo (n=282) considerando las tres cohortes, el 15 % (n=41) discontinuó el estudio antes del análisis interino, una de las razones principales fue por resección completa del tumor; en 14 pacientes fue en relación a la presencia de un evento adverso.

Finalmente, se analizaron 281 pacientes en relación al desenlace de seguridad, de los cuales el 84 % presentó por lo menos un evento adverso, siendo los eventos adversos más frecuentes, artralgia, cefalea, náuseas, fatiga, dolor de espalda o extremidades. El 18 % de los eventos adversos, correspondieron a un evento adverso de grado 3-4, siendo la más común la hipofosfatemia, anemia y dolor en la espalda y extremidades. El 9 % presentó por lo menos un evento adverso serio y un paciente falleció de falla respiratoria (aunque esta muerte no se considera asociada a denosumab). Por último, con respecto a los eventos adverso de especial interés, tres pacientes presentaron osteonecrosis de la mandíbula, la cual se resolvió en dos de dichos pacientes; 15 pacientes presentaron hipocalcemia no sería; cinco pacientes infecciones serias; y tres pacientes una segunda neoplasia en relación a la línea de base.

Thomas et al. 2010 — "Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open — label, phase 2 study"

Tal como se describe en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 063-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016, este es un ensayo clínico de fase II, multicéntrico e internacional de un solo brazo identificado como NCT00396279 en la página de clinicaltrials.gov. El objetivo de este ensayo fue describir la seguridad y eficacia del denosumab en pacientes con TOCG recurrente o irresecable. Se incluyeron pacientes de 18 años o mayores con ECOG 0-2, que tuvieran TOCG confirmado histológicamente, con TOCG medible mayor o igual a 10 nmm según radiología y cuya enfermedad fuera recurrente o irresecable. Por otro lado, se excluyeron pacientes que fueran a recibir cirugía entre los 28 días después de la primera dosis de denosumab, radiación entre los 28 días antes de ser elegidos para el ensayo, tener diagnóstico de osteosarcoma o tumores pardos de hueso. Asimismo, fueron excluidos los pacientes que tenían historia de otra neoplasia dentro de los últimos cinco años (sin considerar carcinoma de células basales o carcinoma cervical in situ) y mujeres embarazadas. Por último, también se excluyeron a los pacientes que hubieran sido tratado previamente con denosumab, o que se encontraran recibiendo bifosfonatos, calcitonina o interferón alfa 2a. No se permitió el uso de otros tratamientos durante el ensayo. Sin embargo, se indicó a los pacientes tomar suplementos de calcio 500 mg y vitamina D 400 IU.

El desenlace primario fue la respuesta tumoral, la cual se definió como 1) eliminación de las células gigantes (GC, por sus siglas en inglés) en por lo menos un 90 % en relación al número total de células antes de la intervención (i.e., la línea de base) entre la cuarta dosis (i.e., semana 5) y novena dosis (i.e., semana 25), 2) eliminación completa de las GC en los pacientes en que las GC representaron menos del 5 % de la células tumorales en la línea de base, o 3) en casos en que la histopatología no fuese posible, se consideró la no progresión radiológica de la lesión target hasta la semana 25; la evaluación radiológica se realizó en el mismo lugar del ensayo, utilizando cada tomografía o resonancia magnética, la progresión se definió como por

lo menos un incremento del 20 % de la dimensión más larga en la lesión target en relación a línea de basal.

Con respecto a los desenlaces secundarios, se consideró solo los eventos adversos por ser de interés para la presente pregunta PICO. La presencia de GC se definió como todas las células que tuvieran tres o más núcleos separados y adicionalmente se detectó la presencia del ligando del receptor activador del factor nuclear kB (RANKL, por sus siglas en inglés) por inmunohistoquímica.

La respuesta histológica fue evaluada por un patólogo central que estuvo cegado al paciente y al tiempo del estudio donde se obtuvo la muestra. En el caso de la evaluación radiológica ésta se hizo de manera local en cada sede del estudio y no se menciona que el evaluador haya estado cegado. En total se evaluaron 37 pacientes, de los cuales 13 tenían TOCG primario irresecable, 18 TOCG recurrente irresecable y seis TOCG recurrente resecable. El tamaño de muestra, considerando un poder de 80 % y un nivel de significancia del 5 %, fue de 25 pacientes para detectar una tasa de respuesta de por lo menos el 30 % (asumiendo una hipótesis nula de 11 %). Se realizó un análisis interino, debido a la mejoría clínica encontrada luego de evaluarse 15 pacientes. Se planeó un estudio de seguimiento para que los pacientes continuaran recibiendo denosumab. Se menciona que el tamaño de muestra se incrementó a 35 para ampliar el acceso de los pacientes al uso del fármaco hasta que se iniciara el estudio de seguimiento. Se asumió un resultado favorable del ensayo si la respuesta tumoral, considerando 35 pacientes, se dio en al menos 23 % de éstos. Los eventos adversos se observaron en todos los pacientes que al menos hubiese recibido una dosis.

Sobrevida global

No fue un objetivo de este estudio, por lo tanto, este desenlace no ha sido evaluado.

Sobrevida libre de progresión

No fue un objetivo de este estudio, por lo tanto, este desenlace no ha sido evaluado.

Respuesta tumoral (~ respuesta objetiva)

El desenlace de interés para la pregunta PICO del presente documento es la respuesta objetiva histológica. Sin embargo, en este estudio no fue posible medir la respuesta histológica en todos los pacientes. De los 37 pacientes incluidos, dos pacientes no fueron considerados en la evaluación por presentar historia radiológica incompleta, dentro de los cuales un paciente no presentó GC en la biopsia basal ni en la de seguimiento. Por lo tanto, solo se evaluó este desenlace de eficacia en 35 pacientes, de los cuales, solo 20 fueron por histopatología y 15 fueron por radiología.

Asimismo, a siete pacientes de los 35 se les realizó resección del tumor y se les dio por finalizado en el estudio (en relación al desenlace principal). Por último, cuatro pacientes discontinuaron antes de completar el tratamiento, dos por progresión de la enfermedad a TOCG neoplásico, uno por decisión administrativa y uno por retirar su consentimiento. De los 35 pacientes en los cuales se evaluó la respuesta tumoral, 30 pacientes, es decir, el 86 %; (IC95 %; 70-95 %) alcanzaron el criterio de respuesta tumoral dentro de las 25 semanas. De los 20 pacientes en los que se evaluó respuesta histopatológica, el 100 % presentó una eliminación de por lo menos 90 % de las células gigantes en relación a la línea basal, cumpliendo así con el criterio de respuesta tumoral. Por otro lado, de los 15 pacientes en los que se evaluó la respuesta radiológica, 10 presentaron una respuesta tumoral.

Calidad de vida

No fue un objetivo de este estudio, por lo tanto, este desenlace no ha sido evaluado.

Eventos adversos

Del total de pacientes (37), 33 reportaron algún evento adverso, el más frecuente fue solo en las extremidades (7) dolor en la espalda (4) y cefalea (4). Cinco pacientes presentaron eventos adversos de grado 3-5, de los cuales solo un evento se consideró estar asociado al tratamiento (i.e., elevaciones en los niveles de hormona gonadotropina coriónica humana). Por último, cinco pacientes presentaron eventos adversos serios, ninguno fue considerado asociado al tratamiento.

V. DISCUSIÓN

No se encontró evidencia adicional a la previamente incluida en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N ° 063-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Brevemente, en dicho dictamen los desenlaces de mayor relevancia en torno a la eficacia de denosumab fueron la calidad de vida (definida como consecuencia de lograrse la cirugía conservadora de miembro) y la respuesta objetiva (reducción del tumor). Sin embargo, a diferencia de dicho dictamen la población de interés de la presente evaluación presenta enfermedad metastásica y no es tributaria a manejo quirúrgico. Es decir que el objetivo no es llevar a la cirugía o lograr la reducción del tumor, sino encontrar beneficios en términos de desenlaces de especial relevancia para el paciente en el contexto de enfermedad metastásica, tales como la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión con evidencia sólida en torno a una mejora en la calidad de vida. Adicionalmente, también se consideraron dentro de los desenlaces la respuesta objetiva y los eventos adversos. Así, debido a la falta de evidencia que permita contestar de manera precisa a la pregunta PICO de interés del presente dictamen, se incluye evidencia indirecta, proveniente de los resultados descritos en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N ° 063-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016.

De todos los desenlaces mencionados en la pregunta PICO de interés del presente dictamen, la evidencia indirecta incluida solo evaluó tiempo hasta la progresión, respuesta objetiva, y eventos adversos. Es de notar que se ha considerado tiempo hasta la progresión como un proxy de sobrevida libre de progresión. Sin embargo, hay que tener en consideración ciertas limitaciones en torno a este desenlace. En primer lugar, el tiempo hasta la progresión al no incluir muertes dentro de sus eventos adversos, a diferencia de la sobrevida libre de progresión, es bastante menos informativa. Adicional a ello, la misma sobrevida libre de progresión a pesar de ser considerada un desenlace subrogado de sobrevida global, no cuenta con evidencia sólida que demuestre que efectivamente esta prediga la sobrevida global. Es decir, que hay casos donde puede observarse un beneficio de sobrevida libre de progresión y este no llega a traducirse en un beneficio a nivel de sobrevida global (como se ha evidenciado previamente por el equipo técnico del IETSI en la evaluación de la evidencia de otras tecnologías sanitarias).

En relación a las guías identificadas (NCCN y ESMO) ambas mencionan el uso de denosumab como una alternativa de tratamiento para enfermedad metastásica o irresecable. Sin embargo, la guía de ESMO no gradúa dicha recomendación y la guía de NCCN la gradúa como recomendación basada en evidencia de baja calidad, pero con conceso del panel de expertos de que la intervención es apropiada. La evidencia utilizada se basa en los artículos publicados por Bransletter et al., 2012 y Thomas et al., 2010. Adicionalmente también se menciona el artículo de Chawla et al., 2013. De estos tres artículos, en el presente dictamen se incluye el de Thomas et al., 2010 y

Chawla et al., 2013, los cuales a su vez forman parte de la evidencia considerada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N ° 063-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Por otro lado, el artículo de Branstetter et al., tal como se menciona en la sinopsis del presente documento no es considerado en la descripción y evaluación de la evidencia del presente dictamen debido a que solo presenta los resultados de un subgrupo de pacientes en relación a los efectos histológicos del uso de denosumab. Es de notar que la guía de NCCN, dentro de sus alternativas de tratamiento para la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen incluye interferón alfa 2b, el cual actualmente está incluido dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud. Aunque, la evidencia detrás de uso es de bajo nivel, limitándose a resultados de series de casos.

Con respecto a otras ETS, no se identificó ninguna que ayudara a responder a la pregunta PICO de interés. No obstante, tal como se menciona en la sub-sección de sinopsis del presente documento, la SMC realiza una recomendación negativa en relación al uso de denosumab debido a que a la fecha el fabricante de denosumab no ha presentado evidencia para ser evaluada por SMC en relación a su uso y por lo tanto no puede ser recomendado dentro del servicio de salud de Escocia. Es de notar que no existe un documento de evaluación per se, y que además la condición de interés considerada por SMC solo menciona a pacientes con TOCG irreseccable o en quienes la resección quirúrgica significaría morbilidad severa, no se especifica que sea en contexto de metástasis, donde el principal desenlace de relevancia para el paciente considere la sobrevida global.

En relación a los ensayos identificados, no se han identificado ensayos clínicos de fase III controlados aleatorizados, ni otro tipo de ensayo que evalué la población de la pregunta PICO en relación a los desenlaces de interés. Así, solo se incluyeron los resultados publicados por Ueda et al., 2015, Chawla et al., 2013, y Thomas et al., 2010; los cuales se consideran como evidencia indirecta para la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Como se menciona previamente, ningún artículo tiene como objetivo evaluar la sobrevida global o la calidad de vida en el contexto de enfermedad metastásica no tributaria a manejo quirúrgico. Asimismo, los tres estudios considerados son ensayos de fase II que no poseen grupo control ni aleatorización, lo que disminuye la validez interna de los resultados observados. En relación a otros desenlaces de eficacia incluidos en la pregunta PICO, pero considerados de menor relevancia para el contexto de la enfermedad, se observa que los tres artículos (provenientes de tres ensayos distintos) solo evalúan respuesta objetiva o tumoral y solo uno (Chawla et al., 2013) evalúa el tiempo hasta progresión.

Así, Ueda et al., 2015 midió la respuesta objetiva utilizando distintos criterios. Según RECIST 6 de 17 pacientes (35 %) tuvieron una respuesta objetiva, según EORTC, 14 de 17 pacientes (82 %) tuvieron una respuesta objetiva y según el criterio de Choi inverso que incluye densidad, 12 de 17 pacientes (71 %) presentaron una respuesta

objetiva. Basándose en la mejor respuesta de los tres criterios utilizados, 4 de 17 pacientes tuvieron una respuesta completa, 11 de 17 una respuesta parcial y 2 de 17 enfermedad estable (es decir que no presentaron respuesta parcial pero tampoco progresión de enfermedad).

En Chwla et al., 2013 se midió la respuesta objetiva tanto en la cohorte uno de pacientes con enfermedad considerada irreseccable, como en la cohorte dos de pacientes cuya enfermedad si podía llegar a ser reseccable de haber una reducción de la lesión que permitiera una cirugía más conservadora, con menor morbilidad para el paciente. Esta segunda cohorte no es de relevancia para la PICO de interés del presente dictamen, ya que es de nuestro interés los pacientes que no tienen como meta de tratamiento el manejo quirúrgico. Sin embargo, se presentan también los datos de respuesta objetiva obtenidos. Así, se observó que de 159 pacientes de la cohorte uno 5 % presento respuesta completa, 36 % respuesta parcial, 58 % enfermedad estable y 1 % progresión de enfermedad. Con respecto a la cohorte dos de los 93 pacientes evaluados 18 % presentó respuesta completa, 40 % respuesta parcial, 41 % enfermedad estable, y 1% progresión de enfermedad, observándose beneficio en ambas cohortes, pero con mayor beneficio en la cohorte dos, cuyo objetivo de tratamiento no se ajusta a las características de la población de interés del presente dictamen. Adicionalmente, en estos ensayos también se evaluó la respuesta objetiva según análisis imagenológico. Esta evaluación solo se realizó en 190 pacientes que tuvieron por lo menos una evaluación imagenológica en el tiempo. Así, de la cohorte uno, se incluyeron 114 pacientes; de la cohorte dos, 49 pacientes; y de la cohorte tres, 27 pacientes. Se observó una respuesta objetiva en 72 % del total de los pacientes evaluados. Tomando en cuenta el tipo de criterio utilizado, de 187 pacientes evaluadas según RECIST, el 25 % presentó respuesta objetiva; de 26 pacientes evaluados por EORTC, el 96 % presento respuesta objetiva; y de 176 pacientes evaluados por Choi inverso modificado, 76 % presento respuesta objetiva.

Por último, en el ensayo publicado por Thomas et al., 2010 se observó que, de 35 pacientes, solo 20 fueron evaluados por histopatología y 15 fueron por radiología. Asimismo, a siete pacientes de los 35 se les realizó resección del tumor y se les dio por finalizado en el estudio. Asimismo, cuatro pacientes discontinuaron antes de completar el tratamiento, dos por progresión de la enfermedad a TOCG neoplásico, uno por decisión administrativa y uno por retirar su consentimiento. De los 35 pacientes en los cuales se evaluó la respuesta tumoral, 30 (86 %; IC95 %; 70-95 %) alcanzaron el criterio de respuesta tumoral dentro de las 25 semanas. De los 20 pacientes en los que se evaluó respuesta histopatológica, el 100 % presento una eliminación de por lo menos 90 % de las células gigantes en relación a la línea basal. Por otro lado, de los 15 pacientes en los que se evaluó la respuesta radiológica, diez presentaron una respuesta tumoral.

En relación al desenlace de tiempo hasta la progresión, este fue evaluado solo en el artículo presentando por Chawla et al., 2013. La mediana de tiempo de seguimiento de la cohorte uno fue de 13 meses (IQR: 5.8- 21.0). Del total de pacientes en dicha cohorte (n=170), solo 169 fueron evaluados para eficacia, ya que un paciente no recibió ninguna dosis de denosumab. De los 169 pacientes, el 96 % no presentó progresión de enfermedad al momento del análisis interino. No se alcanzó la mediana de tiempo de progresión de enfermedad.

En relación a los eventos adversos, en todos los ensayos se menciona cefalea, y dolor de espalda o extremidades, y en el ensayo publicado por Ueda et al., 2015 adicionalmente se reporta neumotórax y desarrollo de glioblastoma. La proporción de eventos adversos severos y serios varió en los tres estudios. Sin embargo, la proporción de eventos adversos serios considerados asociados al tratamiento fue bastante baja.

Es de notar que a la fecha no se han identificado resultados publicados de un ensayo de fase III, aleatorizado y controlado que haya evaluado el uso de denosumab en comparación a bisfosfonatos o placebo. Sin embargo, debido a los resultados promisorios y consistentes en los tres ensayos, los cuales fueron previamente evaluados en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N ° 063-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016, en relación a respuesta objetiva y logro de cirugía conservadora, denosumab fue aprobado para su uso en dicho contexto. No obstante, como se ha expuesto no existe evidencia en relación a los desenlaces de principal relevancia para el contexto de enfermedad metastásica no tributaria a manejo quirúrgico, tal como son la sobrevida global ni calidad de vida. Por otro lado, los resultados en relación a tiempo hasta la progresión y respuesta objetiva no brindan evidencia suficiente para valorar el uso de denosumab en el contexto de enfermedad metastásica, más aún al no existir una evaluación de la calidad de vida. Por lo tanto, no queda claro si dichos resultados se traducen a un beneficio para la población con TOCG metastásico, en quienes la cirugía no es el objetivo de tratamiento.

En resumen, a la fecha existe un Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N ° 063-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016, en el cual se aprobó el uso de denosumab para el tratamiento de TOCG en el cual se busca reducción de la lesión con la finalidad de lograr cirugía conservadora. Por otro lado, el presente documento tuvo como objetivo evaluar el uso de denosumab para el tratamiento de TOCG metastásico, no tributario de manejo quirúrgico. En relación a ello, se consideró de interés otros desenlaces de eficacia, siendo la sobrevida global y la calidad de vida los desenlaces de principal interés. No obstante, no se encontró evidencia que permitiera valorar denosumab y su efecto en la sobrevida ni en la calidad de vida. Adicionalmente, también se consideraron otros desenlaces de eficacia como el tiempo hasta la progresión y la respuesta objetiva. Sin embargo, dichos desenlaces no brindan evidencia suficiente para sustentar el uso de denosumab en el contexto de

enfermedad metastásica no tributaria de manejo quirúrgico, más aún al no existir una evaluación de la calidad de vida. Esta brecha de conocimiento puede resolverse de realizarse ensayos clínicos de fase III controlados y aleatorizados en los cuales se pueda analizar el efecto de denosumab para dichos pacientes en torno a desenlaces de relevancia clínica. Por último, la guía de práctica clínica de NCCN menciona dentro de sus alternativas el uso de interferón alfa 2b, con la misma categoría de recomendación que denosumab, el cual se encuentra dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud y con lo cual, se recomienda a los médicos valorar su posible uso para la población de interés del presente dictamen.

VI. CONCLUSIONES

- El presente documento evaluó la evidencia científica publicada hasta agosto 2017 con respecto al uso de denosumab para el tratamiento de tumor óseo de células gigantes, en pacientes con enfermedad metastásica no tributarios de manejo quirúrgico definitivo.
- A la fecha la evidencia detrás del uso de denosumab para el tratamiento de tumor óseo de células gigantes, en pacientes con enfermedad metastásica no tributarios de manejo quirúrgico, es la misma identificada previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 063-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Sin embargo, debido a las características de la población de interés del presente dictamen, el objetivo de tratamiento es otro, con lo cual la sobrevida global y la calidad de vida fueron los desenlaces de eficacia de principal interés. A pesar de ello, no se encontró evidencia que permitiera valorar denosumab y su efecto en torno a dichos desenlaces. Adicionalmente, también se consideró otros desenlaces de eficacia como el tiempo hasta la progresión y la respuesta objetiva. Sin embargo, dichos desenlaces no brindan evidencia suficiente para sustentar el uso de denosumab en el contexto de enfermedad metastásica, más aún al no existir una evaluación de la calidad de vida.
- Por último, la guía de práctica clínica de NCCN menciona dentro de sus alternativas de tratamiento para TOCG metastásico irresecable el uso de interferón alfa 2b, en la misma categoría de recomendación que denosumab, el cual se encuentra dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud. Con lo cual se recomienda a los médicos valorar su posible uso para la población de interés del presente dictamen.
- Por todo lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI no aprueba el uso de denosumab para el tratamiento de tumor óseo de células gigantes, en pacientes con enfermedad metastásica no tributarios de manejo quirúrgico definitivo.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los médicos tratantes valorar otras alternativas incluidas en el Petitero Farmacológico de EsSalud como interferón alfa 2b, el cual se encuentra recomendando por la guía internacional de NCCN con la misma categoría de nivel de evidencia que denosumab, para su uso en pacientes con TOCG metastásico irresecable. Asimismo, debido a que el nivel de dicha evidencia es bajo, también se recomienda a los médicos tratantes mantenerse alertas a nuevas tecnologías que pueda aparecer para el tratamiento de TOCG en el contexto de enfermedad metastásica no tributaria de manejo quirúrgico; así como a nueva evidencia que pueda surgir en relación a la eficacia y seguridad del uso de denosumab proveniente de ensayos actualmente registrados en clinicaltrials.gov, como los mencionados en la sección de sinopsis, u otros ensayos que estén en proceso de realización.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud). IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de denosumab para el tratamiento de tumor óseo de células gigantes, en pacientes con enfermedad localmente avanzada e irresecable. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria n° 063—SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016.
2. Thomas DM, Skubitz KM. Giant cell tumour of bone. *Curr Opin Oncol*. 2009 Jul;21(4):338–44.
3. Udagawa N, Takahashi N, Akatsu T, Tanaka H, Sasaki T, Nishihara T, et al. Origin of osteoclasts: mature monocytes and macrophages are capable of differentiating into osteoclasts under a suitable microenvironment prepared by bone marrow-derived stromal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Sep;87(18):7260–4.
4. Thomas DM. RANKL, denosumab, and giant cell tumor of bone. *Curr Opin Oncol*. 2012 Jul;24(4):397–403.
5. Research C for DE and. Approved Drugs - FDA Approves Denosumab [Internet]. [cited 2016 Jun 8]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm356667.htm>
6. European Medicines Agency - Find medicine - Xgeva [Internet]. [cited 2016 Jun 8]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002173/human_med_001463.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
7. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID). Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 4]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/listado.asp>
8. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)- Bone Cancer.Version 1 .2018 [Internet]. 2017. Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf
9. Bone Sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines | ESMO [Internet]. [cited 2017 Oct 4]. Available from: <http://www.esmo.org/Guidelines/Sarcoma-and-GIST/Bone-Sarcomas>
10. Ueda T, Morioka H, Nishida Y, Kakunaga S, Tsuchiya H, Matsumoto Y, et al. Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol*. 2015 Oct;26(10):2149–54.

11. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Choy E, Blay J-Y, Ferrari S, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2013 Aug 1;14(9):901–8.