



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



*DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"*

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 015-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES METASTÁSICO

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, 22 de junio del 2021



Revisión Rápida N° 015-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES METASTÁSICO	Código: UFETS-INEN.RR N° 015-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección De Control Del Cáncer

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Fradis Gil Olivares

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 015-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES METASTÁSICO. Lima, junio de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:
Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadepartevirtualufets@inen.sld.pe



Revisión Rápida N° 015-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES METASTÁSICO	Código: UFETS-INEN.RR N° 015-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

INDICE

I.	RESUMEN EJECUTIVO	4
II.	ANTECEDENTES	5
III.	DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	6
V.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	7
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA	9
VII.	RESUMEN DE DISPONIBILIDAD.....	17
VIII.	RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS	17
IX.	RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO.....	17
X.	DISCUSIÓN	19
XI.	CONCLUSIONES	20

Revisión Rápida N° 015-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES METASTÁSICO	Código: UFETS-INEN.RR N° 015-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

I.RESUMEN EJECUTIVO

1. El Tumor Óseo de Células Gigantes (TOCG) es una neoplasia benigna con comportamiento agresivo y recurrente. El TOCG metastásico representa el 1% al 9% de los casos y la metástasis más frecuente se da a nivel pulmonar. Se ha encontrado que algunas guías internacionales tienen como opción terapéutica a denosumab en TOCG metastásico. Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que inhibe la formación, la función y la supervivencia de osteoclastos. Su beneficio puede significar: reducción de las metástasis y reducción del dolor o malestar general.
2. En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), durante los años 2013 y 2017, se han reportado 182 casos. Se espera que de estos casos entre el 1% al 9% por ciento sean metastásicos o sea se tendrían anualmente entre 1 a 5 casos de TOCG metastásico a nivel institucional. Por este motivo, se realizó una Evaluación de Tecnologías Sanitarias para poder establecer la eficacia, seguridad y el uso de denosumab en el tratamiento de pacientes con tumor óseo de células gigantes metastásico.
3. Con respecto a la evidencia encontrada se ha incluido en nuestro análisis la Evaluación de Tecnologías del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI – ESSALUD) la cual realizó una evaluación de denosumab y no aprobó su uso en pacientes con TOCG metastásico recomendando como opción terapéutica a interferón alfa 2b. Además, se analizaron las principales guías de práctica clínica a nivel internacional sobre el manejo de esta enfermedad las cuales concluyen en avalar el uso de denosumab como tratamiento para control de enfermedad en TOCG irresecable o metastásico sin hacer una diferenciación entre ambos términos; además, la GPC institucional elaborada hace un año que utiliza metodología GRADE establece un punto de buena práctica con respecto al no uso de denosumab en pacientes con TOCG metastásico. En el caso de los estudios primarios incluidos en esta ETS se ha evidenciado que el denosumab podría ser de utilidad en el manejo de pacientes con tumor óseo de células gigantes con metástasis a nivel pulmonar; sin embargo, al ser reportes de casos y como los mismos autores de estos manuscritos mencionan son necesarios ensayos clínicos en los cuales se pueda corroborar dichos resultados.
4. Por otro lado con respecto a su aprobación, la disponibilidad y costos del medicamento se encontró que el medicamento ha sido aprobado por FDA, EMA y DIGEMID, en el caso de la última entidad regulatoria menciona *“Tratamiento de adultos y adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso no resecable o cuando la resección quirúrgica implique morbilidad grave”* y *“La dosis recomendada de Denosumab para el tratamiento de tumor de células gigantes de hueso es de 120 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 4 semanas en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo con unas dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 de tratamiento”*. El denosumab está disponible en diferentes marcas a nivel nacional y su costo

Revisión Rápida N° 015-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES METASTÁSICO	Código: UFETS-ENEN.RR N° 015-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

promedio es de dos mil soles por dosis de aplicación que implicaría un gasto anual promedio de 26 mil soles por paciente.

- Finalmente, en base a la evidencia encontrada tanto a nivel internacional como a nivel nacional el panel establece que la evidencia es insuficiente para poder recomendar el uso de denosumab en TOCG metastásico a nivel institucional. Además, se resalta la necesidad de establecer grupos de investigación que permitan el seguimiento de estos casos o ingresar a estos pacientes en ensayos clínicos que nos permitan dilucidar la eficacia y seguridad de este medicamento en TOCG metastásico.

II. ANTECEDENTES

En cumplimiento del inciso e, sobre nuestras funciones como UFETS, que dice: "Evaluar las tecnologías sanitarias ya existentes en la entidad, y proponer estrategias para su uso eficiente y/o reposición", realizamos esta revisión rápida sobre el uso de Denosumab en pacientes con Tumor óseo de células gigantes (TOCG) metastásico.

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	Denosumab
Indicación específica:	Paciente con tumor óseo de células gigantes metastásico
Población	02 - 16 casos anuales aproximadamente ^a

- (a) Durante los años 2013-2017 se han reportado 182 casos de TOCG en pacientes con edad promedio de 33 años (18 años a 85 años). ¹. El TOCG metastásico representa aproximadamente del 1% al 9% de los TOCG.

¹ Resolución Jefatural N° 180-2020 Aprueban la "Guía de Práctica Clínica Tumor Óseo de Células Gigantes Irresecable" Usuario Final y "Guía de Práctica Clínica Tumor Óseo de Células Gigantes Irresecable" versión extensa, que como anexo forma parte integrante de la presente Resolución Jefatural

Revisión Rápida N° 015-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES METASTÁSICO	Código: UFETS-INEN.RR N° 015-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes con tumor óseo de células gigantes metastásico ¿Cuál es la eficacia y seguridad del denosumab?

P	Pacientes con TOCG metastásico
I	Denosumab
C	Bifosfonatos Ninguna intervención Placebo
O	Supervivencia global Supervivencia libre de progresión Calidad de vida Eventos Adversos serios Tasa de respuesta según RECIST Respuesta Patológica Reducción del dolor Eventos Adversos Beneficio clínico

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: Pubmed y Cochrane

Fecha de búsqueda: Desde el inicio de los tiempos hasta la actualidad

Revisión Rápida N° 015-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES METASTÁSICO		Código: UFETS-INEN.RR N° 015-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma y año. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta febrero de 2021.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PubMed	(((Neoplasm Metastasis[MeSH Terms] OR (Neoplasm Metastasis[Title/Abstract]) OR (metastas*[Title/Abstract])) AND ("giant cell tumor of bone"[Title/Abstract] OR "giant cell tumor of bone"[MeSH Terms]))) AND (("Prolia"[Title/Abstract] OR "amg 162"[Title/Abstract] OR "Xgeva"[Title/Abstract] OR "Denosumab"[Title/Abstract] OR "Denosumab"[MeSH Terms]))	62 Seleccionados : 08
Cochrane	(denosumab):ti,ab,kw AND (Giant Cell Tumor of Bone):ti,ab,kw	0 Seleccionados: 0

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

El Tumor Óseo de Células Gigantes (TOCG) es una neoplasia benigna de células mesénquimáticas indiferenciales de la medula ósea con comportamiento agresivo y recurrente ^{2 3}. Su incidencia es de 1.49 personas por millón de habitantes, ocupa el 3-5% del total de los tumores primarios óseos y el 20% de los tumores óseos benignos. Ocasiona morbilidad y deterioro de la calidad de vida de los pacientes, además de una carga de enfermedad importante para los sistemas de salud sobre todo por su predominancia en pacientes jóvenes (20-40 años) ^{4 5 6}.

² Raskin KA, Schwab JH, Mankin HJ, Springfield DS, Hornicek FJ. Giant cell tumor of bone. J Am Acad Orthop Surg. 2013 Feb;21(2):118-26. doi: 10.5435/JAAOS-21-02-118. PMID: 23378375.

³ Montgomery C, Couch C, Emory CL, Nicholas R. Giant Cell Tumor of Bone: Review of Current Literature, Evaluation, and Treatment Options. J Knee Surg. 2019 Apr;32(4):331-336. doi: 10.1055/s-0038-1675815. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30449024.

⁴ Liede A, Hernandez RK, Tang ET, Li C, Bennett B, Wong SS, Jandial D. Epidemiology of benign giant cell tumor of bone in the Chinese population. J Bone Oncol. 2018 Jul 26;12:96-100. doi: 10.1016/j.jbo.2018.07.003. PMID: 30148063; PMCID: PMC6107898.

⁵ Lin JL, Wu YH, Shi YF, Lin H, Nisar M, Meftah Z, Xu C, Chen JX, Wang XY. Survival and prognosis in malignant giant cell tumor of bone: A population-based analysis from 1984 to 2013. J Bone Oncol. 2019 Sep 11;19:100260. doi: 10.1016/j.jbo.2019.100260. PMID: 31667061; PMCID: PMC6812025.

⁶ Verschoor AJ, Bovée JVMG, Mastboom MJL, Sander Dijkstra PD, Van De Sande MAJ,

Revisión Rápida N° 015-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES METASTÁSICO	Código: UFETS-INEN.RR N° 015-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

Afecta comúnmente la meta-epífisis de los huesos largos y sitios anatómicos poco accesibles como pelvis y columna. En los casos de TOCG resecable, la resección quirúrgica ya sea por curetaje o resección en bloque logra remisión de la enfermedad. No obstante, existen preguntas sin responder en el tratamiento multidisciplinario del tratamiento de los efectos secundarios después de la terapia sistémica prolongada para TOCG.⁷

El TOCG metastásico representa entre el 1% - 9% de los casos de TOCG siendo la más prevalente la metástasis pulmonar. Las terapias utilizadas para el manejo de pacientes con TOCG metastásico son quimioterapia, interferón alfa 2b u observación⁸. Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, impidiendo la activación de su receptor RANK en la superficie de los osteoclastos inhibiendo la formación, la función y la supervivencia de estos últimos y provocando la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical. El beneficio del denosumab, se encuentra principalmente, en la tasa de respuesta ya que al reducir el tumor lo puede convertir en resecable y permite realizar cirugías menos cruentas, además de tener un beneficio clínico (reducción del dolor, funcionalidad del miembro afectado). Por lo tanto, puede permitir la preservación del miembro y su funcionalidad, mejorando así la calidad de vida de los pacientes.^{9 10 11}

Al ser el TOCG metastásico una enfermedad poco frecuente, su abordaje es complicado y suele ser específico para cada caso y suelen abordarse a través de una junta médica. En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), durante los años 2013 y 2017, se han reportado 182 casos, tomando en cuenta que del 1% al 9% pueden ser metastásicos entonces tenemos un promedio de 2 a 16 pacientes que hayan sido diagnosticados con esta enfermedad metastásica. Además; siendo INEN la entidad a la cual llegan los casos oncológicos más complejos, es necesario realizar una Evaluación de Tecnologías Sanitarias que incluya una búsqueda sistemática, análisis y síntesis de evidencia que nos permitan concluir y establecer recomendaciones del uso de denosumab en el tratamiento de pacientes con tumor

Gelderblom H. Incidence and demographics of giant cell tumor of bone in The Netherlands: First nationwide Pathology Registry Study. *Acta Orthop.* 2018 Oct;89(5):570-574. doi: 10.1080/17453674.2018.1490987. Epub 2018 Jul 10. PMID: 29987945; PMCID: PMC6202770.

⁷ van der Heijden L, Dijkstra S, van de Sande M, Gelderblom H. Current concepts in the treatment of giant cell tumour of bone. *Curr Opin Oncol.* 2020 Jul;32(4):332-338. doi: 10.1097/CCO.0000000000000645. PMID: 32541321.

⁸ Luo Y, Tang F, Wang Y, et al. Safety and efficacy of denosumab in the treatment of pulmonary metastatic giant cell tumor of bone. *Cancer Manag Res.* 2018;10:1901-1906. Published 2018 Jul 5. doi:10.2147/CMAR.S161871

⁹ Li H, Gao J, Gao Y, Lin N, Zheng M, Ye Z. Denosumab in Giant Cell Tumor of Bone: Current Status and Pitfalls. *Front Oncol.* 2020 Oct 2;10:580605. doi: 10.3389/fonc.2020.580605. PMID: 33123484; PMCID: PMC7567019.

¹⁰ van Langevelde K, McCarthy CL. Radiological findings of denosumab treatment for giant cell tumours of bone. *Skeletal Radiol.* 2020 Sep;49(9):1345-1358. doi: 10.1007/s00256-020-03449-1. Epub 2020 Apr 26. PMID: 32335707; PMCID: PMC7360539

¹¹ Healey JH. Denosumab for giant cell tumour of bone: success and limitations. *Lancet Oncol.* 2019 Dec;20(12):1627-1628. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30660-6. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31704135

Revisión Rápida N° 015-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES METASTÁSICO	Código: UFETS-INEN.RR N° 015-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

óseo de células gigantes metastásico a nivel nacional.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

6.1.- RECOMENDACIONES DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.

Entre las principales guías de práctica clínica, tenemos las siguientes:

- **“NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology – Bone Cancer (NCCN)”**: La versión 1.2021 publicada en Noviembre 2020, menciona que para pacientes con TOCG metastásico resecable, que el tumor primario sea abordado como una neoplasia localizada. Denosumab, IFN, observación o radioterapia están incluidas como opciones para pacientes con enfermedad metastásica irresecable ¹²
- **“Bone sarcomas: ESMO–PaedCan–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” (Sociedad Europea de Oncología Médica)**: La guía ESMO, publicada en Agosto del 2018, menciona que en el escenario de pacientes con tumor óseo de células gigante metastásico o irresecable se recomienda el uso de denosumab como tratamiento estándar con un nivel de evidencia y grado de recomendación III-A (estudios de cohorte prospectiva que muestran fuerte eficacia con beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado) y su uso como tratamiento neoadyuvante está en debate. ¹³
- **Guía de práctica clínica de tumor óseo de células gigantes irresecable, INEN - 2020**: Plantea lo siguiente *“Pacientes con tumor óseo de células gigantes metastásico no son tributarios de uso de denosumab”*. Sin embargo, esta afirmación es planteada como punto de buena práctica. ¹⁴
- **Malignant bone tumors (other than Ewing’s): clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up by Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS), 2017**: La GPC desarrollada por un panel multidisciplinario de especialista de diferentes campos se enfoca en el diagnóstico y tratamiento de tumores óseos. Además, el panel adopta los niveles de evidencia y grados de recomendación de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO). Denosumab en tumor óseo de células gigantes puede indicarse como tratamiento neoadyuvante para evitar o al menos retrasar la resección quirúrgica en bloque, facilitando la resección intralesional extensa en casos de destrucción cortical y

¹²NCCN. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology – Bone Cancer. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf. Ingresado 19-05-2021.

¹³ Casali PG, Bielack S, Abecassis N, et al. Bone sarcomas: ESMO–PaedCan–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. VOLUME 29, SUPPLEMENT 4, IV79-IV95, OCTOBER 01, 2018.

¹⁴ Instituto Nacional De Enfermedades Oncológicas. Guía de Práctica Clínica tumor óseo de células gigantes irresecable. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2020/06/180-2020.pdf>. Ingresado 19-05-2020.

Revisión Rápida N° 015-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES METASTÁSICO	Código: UFETS-INEN.RR N° 015-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

como tratamiento para el control de la enfermedad en entornos axiales o metastásicos donde la cirugía no está indicada o es desproporcionada (III, B)

6.1.- EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.

- **Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 49-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 Seguridad y Eficacia de Denosumab para el tratamiento de Tumor Óseo de Células Gigantes, en pacientes con enfermedad metastásica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI, 2016:** Se realizó una Evaluación de Tecnologías Sanitarias que concluye: *“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”*¹⁵. Si bien este es un reporte que fue realizado en el 2017, se está prorrogando hasta la actualidad.

6.2.- ESTUDIOS PRIMARIOS:

Se encontraron referencias en Medline/PubMed publicadas desde el inicio de los tiempos; de las cuales al buscar las revisiones sistemáticas/metaanálisis se incluyeron 03 manuscritos que tras la lectura se detallan a continuación.

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DE LA RS/MA	CERTEZA DE LA EVIDENCIA
Safety and efficacy of denosumab in the treatment of pulmonary metastatic giant cell tumor of bone, Luo, 2019 ¹⁶	Reporte de 07 casos de TOCG metastásico, con una edad media de 33,3 años. El período de seguimiento promedio fue de 22,9 meses (rango de 15a 36 meses). Los pacientes fueron tratados con denosumab con una dosis de 120 mg por vía subcutánea los días 1, 8, 15, 28 y cada 4 semanas a partir de entonces. Al primer mes, todos los pacientes tuvieron disminución significativa del dolor en el pecho. En 04 pacientes no hubo dolor en el pecho después de 6 meses de tratamiento y tres	MUY BAJA

¹⁵ Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación – IETSI. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 063-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016 Eficacia y Seguridad de Denosumab para el tratamiento de Tumor Óseo de Células Gigantes en pacientes con enfermedad localmente avanzada e irresecable. Ingresado 19-05-020

¹⁶ Luo Y, Tang F, Wang Y, et al. Safety and efficacy of denosumab in the treatment of pulmonary metastatic giant cell tumor of bone. Cancer Manag Res. 2018;10:1901-1906. Published 2018 Jul 5. doi:10.2147/CMAR.S161871

Revisión Rápida N° 015-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES METASTÁSICO		Código: UFETS-ENEN.RR N° 015-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

	<p>pacientes tuvieron una reducción significativa del dolor. Respuesta favorable al tratamiento en 3 meses. No se informaron eventos adversos graves.</p> <p>Debido a los desafíos del tratamiento de esta enfermedad metastásica y las preguntas sin respuesta sobre el uso óptimo de denosumab, la derivación y el seguimiento de los casos complicados de TCG que requieren denosumab deben realizarse en centros expertos en cáncer de hueso.</p>	
<p>Denosumab Treatment of Metastatic Giant-Cell Tumor of Bone in a 10-Year-Old Girl, Karras, 2013 ¹⁷</p>	<p>Paciente mujer de 10 años diagnosticada con TOCG metastásico a pulmón. Al diagnóstico se encontraba en silla de ruedas, sin actividad física por dolor e inmovilidad de rodilla. Se inicia denosumab</p> <p>A los 04 meses, dolor disminuyó. A los 06 meses regresó a actividades regulares. No se evidenció síntomas pulmonares, TC muestran disminución en el tamaño nódulos. Se requirió suplementos de vitamina D, calcio, fosforo. No eventos adversos o necrosis mandibular. Bandas densas metafisarias en huesos largos, incremento Densidad ósea.</p>	<p>MUY BAJA</p>
<p>Critical Hypercalcemia Following Discontinuation of Denosumab Therapy for Metastatic Giant Cell Tumor of Bone, Gossai, 2015 ¹⁸</p>	<p>Se presenta el seguimiento del paciente reportado por Karras. En veinticuatro meses de denosumab se produjo mejora clínica y radiográfica.</p> <p>Cinco meses después de la última inyección de denosumab, la paciente ingresó después de cinco días de náuseas y vómitos. Hipercalcemia e IRA. Se le administra tratamiento con hidratación agresiva, calcitonina, el pamidronato y los corticosteroides.</p> <p>El calcio sérico del paciente permanece dentro del rango normal, más de un año desde el tratamiento o la suplementación. Paciente está clínicamente asintomática con crecimiento y desarrollo normales.</p>	<p>MUY BAJA</p>

¹⁷ Karras NA, Polgreen LE, Ogilvie C, Manivel JC, Skubitz KM, Lipsitz E. Denosumab treatment of metastatic giant-cell tumor of bone in a 10-year-old girl. J Clin Oncol. 2013 Apr 20;31(12):e200-2. doi: 10.1200/JCO.2012.46.4255. Epub 2013 Mar

¹⁸ Gossai N, Hilgers MV, Polgreen LE, Greengard EG. Critical hypercalcemia following discontinuation of denosumab therapy for metastatic giant cell tumor of bone. Pediatr Blood Cancer. 2015 Jun;62(6):1078-80. doi: 10.1002/pbc.25393. Epub 2015 Jan 3. PMID: 25556556.

Revisión Rápida N° 015-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES METASTÁSICO		Código: UFETS-INEN.RR N° 015-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

<p>Locally Aggressive Giant Cell Tumor of Bone With Pulmonary Distant Metastasis and Extrapulmonary Seeding in Pregnancy, Murshed, 2020¹⁹</p>	<p>Paciente mujer de 26 años, mujer, gestante 16 semanas que se le diagnostica TOCG. En la segunda gestación se evidencia metástasis a pulmón. Se le realizó resección masiva retroperitoneal izquierda y resección parcial de diafragma izquierdo, hemicolectomía izquierdo sigmoidectomía transversal termino-terminal y resección extensa de la pared abdominal.</p> <p>La paciente recibió denosumab por 3 meses después de la última cirugía y no reveló recidivas ni cambios en el tamaño de los nódulos pulmonares. Después de 06 meses de la última I.Q. no se evidenció recurrencia local y el tamaño de nódulos pulmonares permaneció estable.</p>	<p>MUY BAJA</p>
<p>Golden Bullet— Denosumab: Early Rapid Response of Metastatic Giant Cell Tumor of the Bone, Demirsoy, 2014²⁰</p>	<p>Paciente mujer de 17 años, dolor rodilla derecha se le diagnostica TOCG metastásico a pulmón. No hubo respuesta a QT ni IFN fallaron por lo que se administra Denosumab (120 mg mensual), vit D, calcio.</p> <p>A dos dosis de denosumab no presentó síntomas pulmonares y la TC de tórax mostró una regresión significativa (> 50%) de la masa pulmonar. Se observó una regresión del 60% al 70% en la TC de tórax justo después del tercer ciclo de la terapia.</p>	<p>MUY BAJA</p>
<p>Denosumab: Excellent response of metastatic giant cell tumor of the bone, Ulas, 2015²¹</p>	<p>Varón de 46 años con hinchazón y dolor de muñeca. Se diagnostica TOCG metastásico a pulmón y se inicia denosumab.</p> <p>Después de 6 ciclos: regresión significativa de las lesiones pulmonares. Las lesiones metastásicas parenquimatosas desaparecieron por completo. No se observaron reacciones adversas al denosumab. 15 meses en tratamiento sin</p>	<p>MUY BAJA</p>

¹⁹ Murshed KA, Elsayed AM, Szabados L, Rashid S, Ammar A. Locally Aggressive Giant Cell Tumor of Bone With Pulmonary Distant Metastasis and Extrapulmonary Seeding in Pregnancy. J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev. 2020;4(1):e19.00161. Published 2020 Jan 9. doi:10.5435/JAAOSGlobal-D-19-00161

²⁰ Demirsoy U, Karadogan M, Selek Ö, Anik Y, Aksu G, Müezzinoğlu B, Corapcioglu F. Golden bullet-denosumab: early rapid response of metastatic giant cell tumor of the bone. J Pediatr Hematol Oncol. 2014 Mar;36(2):156-8. doi: 10.1097/MPH.000000000000034. PMID: 24072245.

²¹ Ulas A, Bulent Akinci M, Silay K, Sendur MA, Sener Dede D, Yalcin B. Denosumab: Excellent response of metastatic giant cell tumor of the bone. J BUON. 2015 Mar-Apr;20(2):666-7. PMID: 26011370.

Revisión Rápida N° 015-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES METASTÁSICO		Código: UFETS-INEN.RR N° 015-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

	signos de recidiva local ni nuevas metástasis pulmonares.	
Denosumab and Sunitinib in the treatment of giant-cell tumor of bone with pulmonary and bone metastases in an adolescent, Wang, 2019 ²²	Varón, 16 años con fiebre, opresión en el pecho, dificultad para respirar y dolor de espalda. Se diagnostica TOCG metastásico a pulmón. Se inició con denosumab pero luego de 04 meses sin respuesta se incluyó sunitinib. Cinco meses posteriores al tratamiento con Denosumab y Sunitinib, su dolor mejoró drásticamente y se redujeron las metástasis pulmonares múltiples. A los cuatro años, podía caminar con muletas y el crecimiento y desarrollo eran similares a los de sus compañeros. No eventos adversos	MUY BAJA
Denosumab Therapy for Giant Cell Tumor of Bone Pulmonary Metastasis, Egbert, 2017 ²³	68 años, mujer, DM2 hiperlipidemia, dolor en rodilla derecha y exudación, Se diagnosticó TOCG metastásico a pulmón e inició tratamiento con denosumab posterior a curetaje. A los 3 meses, la TC mostró que la masa había disminuido considerablemente de tamaño, 2.6 cm en su mayor dimensión. Disminución en el tamaño de las otras lesiones pulmonares. A los 48 meses después, la TC mostró la masa estable, así como que las lesiones pulmonares más pequeñas, no cambiaban de tamaño.	MUY BAJA

²² Wang G, Jiang S, Li Z, Dong Y. Denosumab and Sunitinib in the treatment of giant-cell tumor of bone with pulmonary and bone metastases in an adolescent: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(46):e17778. doi:10.1097/MD.00000000000017778

²³ Egbert RC, Folsom R, Bell J, Rajani R. Denosumab Therapy for Giant Cell Tumor of Bone Pulmonary Metastasis. *Case Rep Orthop*. 2017;2017:2302597. doi:10.1155/2017/2302597

Revisión Rápida N° 015-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES METASTÁSICO	Código: UFETS-INEN.RR N° 015-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

a. Análisis de la evidencia

El estudio de Luo y col ¹⁶ realizaron una revisión retrospectiva de 07 pacientes que recibieron denosumab durante un periodo de 02 años (2014-2016). Cuatro pacientes masculinos y tres pacientes femeninos, con una edad media de 33,3 años que va desde los 23 a los 44 años. El período de seguimiento promedio fue de 22,9 meses (rango de 15a 36 meses). El diagnóstico del tumor primario fue histológico. El diagnóstico de TOCG metastásico se estableció cuando hubo confirmación histológica o se cumplió los siguientes criterios: desarrollo de lesiones anormales de nódulos pulmonares simples o múltiples en radiografía de tórax u opacidades bien definidas nodulares, redondas en la tomografía computarizada. Los pacientes fueron tratados con denosumab con una dosis de 120 mg por vía subcutánea los días 1, 8, 15, 28 y cada 4 semanas a partir de entonces. Al primer mes, todos los pacientes tuvieron disminución significativa del dolor en el pecho. En 04 pacientes no hubo dolor en el pecho después de 6 meses de tratamiento y tres pacientes tuvieron una reducción significativa del dolor. Al tercer mes de tratamiento, todos los pacientes respondieron radiológicamente. Después de 1 año, las tomografías computarizadas de tórax de tres pacientes mostraron una reducción en el tamaño y el número de metástasis pulmonares, lo que indica una respuesta parcial según RECIST1. No se informaron eventos adversos graves. Los autores concluyen que debido a los desafíos del tratamiento de esta enfermedad metastásica y las preguntas sin respuesta sobre el uso óptimo de denosumab, la derivación y el seguimiento de los casos complicados de TCG que requieren denosumab, su manejo debe realizarse en centros expertos en cáncer de hueso.

El estudio de Karras ¹⁷ reporta el caso de una paciente blanca de 10 años de edad que acude por presentar dolor en rodilla derecha que fue progresando hasta limitar movilidad y actividades cotidianas. Se le realiza una RM y se reporta masa de 5.9x4.8.4.9 cm en región patelar y por biopsia se diagnosticó TOCG. Por tomografía por emisión de positrones se encontraron más de 30 nódulos pulmonares y luego de la resección de un nódulo pulmonar se estableció el diagnóstico de TOCG. Se inició denosumab 120mg subcutáneo 1 vez a la semana por 03 semanas; luego, 120 mg subcutáneo una vez al mes y durante ese periodo también se prescribió suplementos de vitamina D, calcio, fósforo. A los 04 meses, el dolor disminuyó y dejó de prescribirse medicamentos analgésicos. A los 07 meses, la paciente regresó a realizar sus actividades cotidianas, incluyendo "skating", no presentaba síntomas pulmonares, la TC muestran disminución en el tamaño de los nódulos pulmonares.

No se evidenció eventos adversos ni necrosis mandibular. Se encontraron en las radiografías bandas densas metafisarias en huesos largos e incremento de la densidad ósea. Los autores concluyen que, debido a la gran cantidad de nódulos pulmonares, en consenso se ha planteado continuar con denosumab mensualmente y que es probable que se requiera un tratamiento prolongue.

El estudio de Gossai ¹⁸ ha reportado el seguimiento del mismo caso analizado por Karras previamente en donde se especifica que la paciente recibió tratamiento por veinticuatro meses de denosumab condujeron a una espectacular mejora clínica y radiográfica y se decidió discontinuar el denosumab. A los 05 meses después de la última inyección de denosumab, la paciente ingresó por haber tenido cinco días de

Revisión Rápida N° 015-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES METASTÁSICO	Código: UFETS-INEN.RR N° 015-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

náuseas y vómitos. Los análisis de laboratorio revelaron que la paciente tenía hipercalcemia e insuficiencia renal aguda. Se le administró hidratación agresiva, calcitonina, pamidronato y corticosteroides que llevaron a la normalización del nitrógeno urémico en sangre, la creatinina y el calcio y dosis de denosumab mínimas (14 mg a 6 mg). La paciente asiste rutinariamente a sus controles y el calcio sérico del paciente permanece dentro del rango normal, más de un año después del tratamiento o la suplementación y está clínicamente asintomática con crecimiento y desarrollo normales. Por ello, se resalta la importancia del monitoreo cercano de los niveles séricos de calcio y otras mediciones relacionadas a la resorción ósea en pacientes que estén completando o en tratamiento crónico con denosumab.

El reporte de caso de Murshed ¹⁹ es sobre una paciente de 26 años que se presenta por dolor y exudación en costillas inferiores izquierdas de 06 meses de duración. A la ecografía se muestra una masa en región costal anterolateral de 2x1x1.4 cm. Por aspiración se evidencian células atípicas y a la tinción con hematoxilina eosina se encuentran células estromales mononucleares con abundantes células gigantes de tipo osteoclasticas. Después del nacimiento de su bebé, se le realizó una tomografía computarizada y una resonancia magnética de tórax donde se encontró un tejido heterogéneo de 17x12x8 cm en el lado izquierdo del tórax que había destruido la decimoprimer costilla y tenía extensión intraabdominal. La tomografía computarizada por emisión de positrones confirmó una masa con hipermetabolismo central a nivel de la pared torácica inferior izquierda y con presencia de nódulos pulmonares. Se le realizó una intervención quirúrgica y se extrajo la tumoración. Cuatro meses después del procedimiento se evidencia otra recurrencia del tumor y que luego de una resonancia magnética se confirma la presencia de una masa intraabdominal y retroperitoneal de tejido blando. Se le realiza una resección masiva retroperitoneal izquierda y resección parcial de diafragma izquierdo, hemicolectomía izquierdo con sigmoidectomía transversal termino-terminal y resección extensa de la pared abdominal. La paciente recibió tratamiento con denosumab posquirúrgico. Luego de 06 meses no se evidenció recurrencia local y el tamaño de nódulos pulmonares permaneció sin incremento.

Demirsoy ²⁰ presenta el caso de una paciente mujer de 17 años que acudió por dolor en rodilla derecha. La RM mostró una masa expansiva hacia la región distal del fémur y no se evidenció metástasis. Se diagnosticó TOCG por biopsia quirúrgica y análisis histológico. Se evidenció recurrencia a los 03 meses después de la cirugía primaria, y se realizó resección quirúrgica total de la región distal de fémur. Un mes después, la TC de tórax mostró nódulos parenquimales pulmonares a nivel bilateral. Se le brindó tratamiento con quimioterapia (ifosfamida, etoposido, carboplatino, adriamicina y vincristina) e interferón alfa 2b pero hubo falla en el tratamiento. Finalmente, presentó dolor en el pecho y hemoptisis y se encontró en la TC se encontró una masa grande en tórax. Se inició tratamiento con denosumab (120 mg mensual) con suplementos de vitamina D y calcio. Luego de dos dosis de denosumab no presentó síntomas pulmonares y la TC de tórax mostró una regresión significativa (> 50%) de la masa pulmonar. Además, se observó una regresión del 60% al 70% en la TC de tórax justo después del tercer ciclo de la terapia.

Revisión Rápida N° 015-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES METASTÁSICO	Código: UFETS-INEN.RR N° 015-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

En el estudio de Ulas²¹ se reporta el caso de una paciente de 46 años que acude a consulta por presentar hinchazón y dolor en región de la muñeca. Se evidencia una masa dolorosa de 3x4 cm y luego de una RM se encuentra una imagen hipodensa y heterogénea de 4x3.2x3.8 cm por lo cual se realizó una escisión extensa seguida de una reconstrucción, con ello se confirmó el diagnóstico de TOCG. Después de 7 años se evidencia recurrencia. En las radiografías de tórax se evidencian nódulos en ambos pulmones y la TC revelo metástasis parénquimal. Se inicia la administración de denosumab debido a la metástasis pulmonar irreseccable y luego de 06 ciclos se evidencia regresión significativa de las lesiones pulmonares. Las lesiones metastásicas parenquimatosas desaparecieron por completo y no se observaron reacciones adversas al denosumab en las siguientes sesiones. Después de 15 meses en tratamiento se encuentra sin signos de recidiva local ni nuevas metástasis pulmonares.

El reporte de caso de Wang²² presenta el caso de un paciente varón de 16 años que ingresa por presentar fiebre, opresión en el pecho y dificultad para respirar acompañado de dolor de espalda. La TC mostró una masa blanda de 9x10x10 cm en vertebras adyacentes a las costillas 9 y 10. Se realizó una punción pulmonar guiada por TC y se hizo el diagnóstico de TOCG. Se presentó limitación e hipostesia de ambos miembros inferiores e incontinencia urinaria y rectal. Se realizó resección tumoral y pro biopsia se diagnostica tumor de células gigantes de Enneking de espina. Dos meses después hubo parálisis de miembros inferiores, incontinencia y recurrencia en del tumor a nivel de T8 y T9 acompañado de múltiples metástasis pulmonares. Se realiza otra intervención quirúrgica y se inicia dosis de denosumab en tratamiento estándar. Después de 04 meses de tratamiento, el dolor de espalda no mejoró significativamente, las lesiones pulmonares bilaterales se habían incrementado y alargado. Se realizaron exámenes genéticos que evidencian alta expresión del receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas y otros. Acorde a estos resultados, se le administró sunitinib. A los 05 meses de tratamiento con denosumab y sunitinib, el dolor de espalda mejoró dramáticamente y hubo disminución en las metástasis pulmonares. Después de 04 años de tratamiento, el paciente puede caminar y su crecimiento y desarrollo es similar al de sus compañeros. No se han presentado eventos adversos de denosumab o complicaciones, y los eventos adversos asociados a sunitinib fueron menores al grado 2 (náuseas, eritema estomatitis).

El reporte de Egbert²³ muestra el caso de una mujer de 68 años, que fue a consulta por presentar dolor de rodilla derecha y exudación; además, la paciente presentaba diabetes mellitus 2 e hiperlipidemias. Se le realizó una RM y se hace el diagnóstico de TOCG y por TC se evidenció la metástasis a nivel pulmonar. Se decidió realizar curetage de la región femoral distal y luego de un año iniciar tratamiento con denosumab (120 mg subcutáneo 1 vez a la semana por 03 semanas; luego, 120 mg subcutáneo una vez al mes) y suplementos de vit D y calcio. A los 3 meses, la TC mostró que la masa había disminuido considerablemente de tamaño, 2.6 cm en su mayor dimensión comparado con la medición inicial, y se encontró disminución en el tamaño de las otras lesiones pulmonares. A los 48 meses después, la TC mostró la masa estable, así como se encontró que las lesiones pulmonares más pequeñas, no cambiaron de tamaño.

Revisión Rápida N° 015-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES METASTÁSICO		Código: UFETS-INEN.RR N° 015-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Denosumab se encuentra disponible en el mercado peruano y en nuestra institución. Además, cuenta con aprobación de DIGEMID y tiene registro sanitario vigente hasta el 2023.²⁴

VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

Tecnología	Proveedor	Presentación	Costo unitario (Aprox.)
Denosumab	Tecnofarma S.A.	Vial de 120mg/1.7 mL	S/. 1,975.32 ²⁵

Denominación Común Internacional (DCI)	Forma Farmacéutica	Concentración	Vía de Administración	Dosis	Costo	Duración de Tratamiento	Costo del Tratamiento
Denosumab	Inyectable	120mg/ 1.7 mL	Endovenosa	120mg/ 1.7mL2 dosis única cada 04 semanas	S/. 1,975.32 c/ 04 semanas	Crónico	S/.25,679.16 (Calculado al año)

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS		
	Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) ²⁶	Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas del inglés)	Dirección general de medicamentos, insumos y drogas (DIGEMID). ²⁸

²⁴ <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

²⁵ <http://portal.inen.sld.pe/farmacia-precios/>

²⁶ Denosumab. FDA Approves XGEVA denosumab. U.S. Food and Drug Administration.

<p>Revisión Rápida N° 015-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES METASTÁSICO</p>		<p>Código: UFETS-INEN.RR N° 015-2021</p>
<p>Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)</p>	<p>Elaboración: 2021</p>	<p>Versión: V.01</p>

		European Medicines Agency) ²⁷	
<p>D E N O S U M A B</p>	<p>Se aprobó en el año 2010 y se realizó algunas modificaciones a su aprobación en el 2013.</p> <p>Una de sus indicaciones aprobadas es en el tratamiento de adultos y adolescentes con sistema esquelético maduro con TOCG que no es resecable o donde la resección quirúrgica produzca una morbilidad grave</p> <p>La aprobación de denosumab a dosis de 120 mg vía subcutánea cada 4 semanas con dosis adicional el día 8 y 15 del primer mes. Administración subcutánea en la parte superior del brazo, la parte superior del muslo o el abdomen.</p>	<p>Se aprobó en el año 2011.</p> <p>Una de las indicaciones de su uso es en pacientes con TOCG</p> <p>Su indicación es pacientes con TOCG es dosis de 120 mg una vez a la semana por 03 semanas, y luego una vez cada 04 semanas. Administración subcutánea</p>	<p>Se aprobó en el año 2014 a Xgeva (120mg/1.7 mL) con registro RS BE00918 y años posteriores a Prolia (60mg/mL) con registro RS BE00793.</p> <p>Una de las indicaciones de su uso es el <i>“Tratamiento de adultos y adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso no resecable o cuando la resección quirúrgica implique morbilidad grave”</i></p> <p><i>“La dosis recomendada de Denosumab para el tratamiento de tumor de células gigantes de hueso es de 120 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 4 semanas en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo con unas dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 de tratamiento”.</i></p>

Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125320s094lbl.pdf

²⁸ Denosumab (Xgeva). DIGEMID [Internet]. [Cited 2019 Oct 7]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Buscador.asp?q=denosumab>

²⁷ Xgeva - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2021 May]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva>

Revisión Rápida N° 015-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES METASTÁSICO	Código: UFETS-INEN.RR N° 015-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

X. DISCUSIÓN

Tomando los criterios para un marco de valor de la Health Technology Assessment International (2018)²⁹ para la toma de decisiones y formulación de la recomendación, se describe:

El panel discutió el informe de ETS elaborado por IETSI con respecto al uso de denosumab y se agregó también que si bien fue elaborado en el 2016 según el documento Memorandum Circular N° 70 – IETSI – ESSALUD – 2020 la vigencia ha sido extendida hasta el 2021. La evidencia para llegar a sus conclusiones se basó en estudios que incluían a todos los pacientes con TOCG (dentro de ellos algunos casos fueron metastásicos); sin embargo, no se puede establecer exactamente cuántos casos de estos estudios llegar a ser metastásicos ni se ha evidenciado un análisis de subgrupos de por medio. Por otro lado, la conclusión a la que llega el reporte es no favorable con respecto al uso de denosumab en TOCG metastásico y recomienda que en casos específicos los médicos puedan considerar el uso de interferón alfa 2b.

En el tema de la GPC revisadas el panel comentó que son las principales que se utilizan para el manejo de las diferentes enfermedades oncológicas. Si bien, en las 3 GPC internacionales revisadas se menciona el uso de denosumab en tumor osea irresecable o metastásico no se establece una diferencia clara entre ambos términos y los estudios a los cuales se hace referencia en las GPC no hacen distinción ni análisis de subgrupos de los pacientes con tumor óseo de células gigantes metastásico. En el caso de la GPC institucional que fue desarrollada siguiendo la normatividad nacional y con metodología GRADE se estableció un punto de buena práctica con respecto a no considerar el uso de denosumab en pacientes con tumor ósea de células gigantes metastásico.

Con respecto a los estudios primarios en el escenario metastásico, solamente se han encontrado 08 reportes de casos. En estos reportes de casos se ha podido evidenciar que el uso de denosumab en pacientes con tumor óseo de células gigantes ha mostrado mejorías tanto a nivel de disminución de tamaño de metástasis pulmonares así como nódulos pulmonares en la mayoría de casos reportados. Desafortunadamente, en algunos casos se evidenció eventos adversos a largo plazo, así como el uso combinado de denosumab con sunitinib para obtener mejorías. En todos los reportes, los autores son muy enfáticos en especificar que son necesarios ensayos clínicos que nos permitan establecer mejores conclusiones con respecto al uso de denosumab en estos pacientes, así como un seguimiento post tratamiento.

²⁹ Pichon-Riviere, A., Garcia-Marti, S., Oortwijn, W., Augustovski, F., & Sampietro-Colom, L. (2019). Definiendo el valor de las tecnologías sanitarias en Latino-América: Desarrollo de marcos de valor para informar la priorización de recursos sanitarios. *International Journal of Technology Assessment in HealthCare*, 35(1), 69-74.

Revisión Rápida N° 015-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES METASTÁSICO	Código: UFETS-INEN.RR N° 015-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

XI. CONCLUSIONES

- En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) se han reportado entre 93 a 133 casos de cáncer de hueso y cartílago. De ellos se evidencia que entre el 1% al 9% pueden ser tumores óseos de células gigantes metastásico. Ello nos da un total de entre 01 a 05 casos anualmente.
- Se realizó una búsqueda sistemática y una búsqueda dirigida de la evidencia para evaluar la eficacia y seguridad del uso de denosumab en pacientes con tumor óseo de células gigantes metastásico. Se encontró 08 reportes de casos, 04 guías de práctica clínica y 01 reporte de evaluación de tecnología sanitaria.
- Con respecto al reporte de ETS, que fue realizada por un organismo nacional se concluyó que *“Por todo lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETS 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”*.
- Con respecto a las 03 GPC internacionales, mencionan al tratamiento de denosumab en TOCG irreseccable o metastásico; sin embargo, no se establece una diferenciación entre el término “irreseccable” y “metastásico”. Por otro lado, en el caso de la GPC institucional se establece como punto de buena práctica *“Pacientes con tumor óseo de células gigantes metastásico no son tributarios de uso de denosumab”*.
- Con respecto a la evidencia encontrada en los estudios primarios, se ha reportado una respuesta favorable del uso de denosumab en pacientes con TOCG metastásico a pulmón con respecto a reducción de la metástasis a nivel pulmonar, reducción de la masa pulmonar o la reducción o estabilización del tamaño y número de los nódulos pulmonar; sin embargo, como los autores comentan aún son necesarios ECA que permitan evaluar la eficacia y seguridad del medicamento en TOCG metastásico
- El medicamento está disponible a nivel nacional y ha sido aprobado tanto por FDA, EMA y DIGEMID para su uso en pacientes con tumor óseo de células gigantes localmente avanzado irreseccable. Con respecto al costo, éste oscila en aproximadamente 2 mil soles por costo unitario.
- Finalmente, en base a la evidencia encontrada tanto a nivel internacional como a nivel nacional el panel establece que la evidencia es insuficiente para poder recomendar el uso de denosumab en TOCG metastásico a nivel institucional. Además, se resalta la necesidad de establecer grupos de investigación que permitan el seguimiento de estos casos o ingresar a estos pacientes en ensayos clínicos que nos permitan dilucidar la eficacia y seguridad de este medicamento.