



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.º 032-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018

EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA CON CONTRAINDICACIÓN PARA USO DE BIFOSFONATOS POR ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA (ESTADIO 4 O 5)



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS 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

Agosto, 2018



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:



1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.

2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.

3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.



4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI – ESSALUD.

5. María Patricia Ramos Valencia – Médica Reumatóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.

6. Juana Hinojosa Sayas – Médica Nefróloga, Centro Nacional de Salud Renal – ESSALUD.



7. Percy Alan Vidal Orbezo - Médica Nefróloga, Centro Nacional de Salud Renal – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - EsSalud

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de denosumab en pacientes con osteoporosis postmenopáusica con contraindicación para uso de bifosfonatos por enfermedad renal crónica avanzada (estadio 4 o 5). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 032-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS



AACE	American Association of Clinical Endocrinologist
ACE	American College of Endocrinology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDEC	Canadian Drug Expert Committee
CG	Cockcroft-Gault
DEXA	Absorciometría dual de rayos X
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
DMO	Densidad mineral ósea
DE	Desviación estándar
EA	Evento adverso
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ERC	Enfermedad renal crónica
ERC-AMO	Alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociado a la ERC
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
FDA	Food and Drug Administration
FG	Filtrado glomerular
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Hazard ratio
HPT	Hormona paratiroidea
IC95 %	Intervalo de confianza del 95 %
mITT	Intención de tratar modificada
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NKF	National Kidney Foundation
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 032-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA CON CONTRAINDICACIÓN PARA USO
DE BIFOSFONATOS POR ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA (ESTADIO 4 O 5)

OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
RR	Riesgo relativo
SIOMMMS	Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro
SIOT	Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia
SMC	Scottish Medicines Consortium



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	6
II. INTRODUCCIÓN.....	9
A. ANTECEDENTES	9
B. ASPECTOS GENERALES	10
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: DENOSUMAB	13
III. METODOLOGÍA	16
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	16
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	16
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	16
D. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA	17
IV. RESULTADOS.....	18
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	19
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	21
i. GUÍAS CLÍNICAS.....	21
ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	23
iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	25
iv. ENSAYOS CLÍNICOS	27
V. DISCUSIÓN	36
VI. CONCLUSIONES.....	42
VII. RECOMENDACIONES	44
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO	50



I. RESUMEN EJECUTIVO

- 
- 
- 
- El manejo de las mujeres con osteoporosis postmenopáusica y enfermedad renal crónica (ERC) avanzada (estadios 4 y 5) es un desafío clínico a nivel internacional, ya que se dispone de información muy limitada en esta población específica. Los bifosfonatos orales, como el alendronato, generalmente no se recomiendan, y el bifosfonato intravenoso, ácido zoledrónico, está contraindicado para este grupo de pacientes. Las razones son las siguientes: 1) los bifosfonatos son eliminados por el riñón (tanto por filtración glomerular como secreción tubular proximal), 2) los bifosfonatos intravenosos se han asociado con insuficiencia renal aguda a diferencia de los bifosfonatos orales, 3) los ensayos clínicos excluyeron a los pacientes en función de puntos de corte específicos de la función renal (ya sea creatinina sérica o filtrado glomerular).
 - Actualmente, para el tratamiento farmacológico de primera línea de pacientes con osteoporosis EsSalud tiene disponible dentro de su petitorio al alendronato y, mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 016-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 se ha autorizado el uso de ácido zoledrónico en caso haya contraindicación de bifosfonatos orales por compromiso esofágico. Sin embargo, dado que estas opciones de tratamiento no se recomiendan o están contraindicadas en las mujeres con osteoporosis postmenopáusica y ERC avanzada, los médicos especialistas solicitantes sustentan que denosumab podría ofrecer un beneficio clínico en esta población de interés.
 - En ese sentido, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de denosumab, en comparación con placebo, en pacientes con osteoporosis postmenopáusica con contraindicación para uso de bifosfonatos por ERC avanzada (estadio 4 o 5).
 - La evidencia disponible hasta noviembre del 2018 incluye tres guías de práctica clínica (GPC) realizadas por la *Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia* (SIOT), la *American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology* (AAACE/ACE) y la *Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro* (SIOMMMS); una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) elaborada por la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH); una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y análisis *post-hoc*; un ECA de fase III (resultados finales del estudio FREEDOM) (Cummings et al., 2009); y un análisis *post-hoc* del estudio FREEDOM (Jamal et al., 2011), que examinó los efectos de denosumab, en comparación al placebo, según los estadios de la ERC (1 a 4). Si bien los

resultados finales del estudio FREEDOM no responden a la pregunta PICO de interés, estos fueron incluidos para facilitar la valoración crítica del análisis *post-hoc* realizado en nuestra población de interés.

- Con respecto a las GPC, solo la SIOT realizó una recomendación débil a favor del uso de denosumab en pacientes con osteoporosis y ERC en estadio 4, basado en evidencia muy limitada sobre el tema y en la opinión de expertos (recomendación de grado C). Por otro lado, la AACE/ACE y la SIOMMMS optaron por no formular recomendaciones sobre el uso de denosumab en nuestra población de interés.
- La CADTH recomendó el uso de denosumab en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, alto riesgo de fractura y contraindicación a los bifosfonatos orales por insuficiencia renal, solamente si la compañía farmacéutica que produce denosumab (*Amgen*) cumplía con aplicar un descuento sustancial sobre el precio del medicamento. Sin embargo, no se realizó una descripción detallada sobre los estadios de la ERC comprendidos en esta recomendación, ni se refirió evidencia científica alguna que lo sustente.
- La revisión sistemática de Wilson et al., tuvo como objetivo evaluar los beneficios y los daños de los medicamentos para la osteoporosis en pacientes con ERC avanzada. Sus resultados permiten corroborar que a la fecha el único estudio que aporta información con relación a nuestra pregunta PICO es el análisis *post-hoc* del estudio FREEDOM realizado por Jamal et al. Por otro lado, considerando las múltiples limitaciones de la evidencia y la escasez de la misma, Wilson et al., afirmaron que no es posible formular conclusiones sobre el uso de medicamentos para la osteoporosis, incluyendo denosumab, en pacientes con ERC avanzada.
- El estudio *post-hoc* del estudio FREEDOM (Jamal et al., 2011), además de ser exploratorio, tuvo la gran limitación de incluir solo 75 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y ERC en estadio 4. Sus resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales entre denosumab y el placebo en este subgrupo de pacientes, con un seguimiento de 36 meses. No se descarta la posibilidad de que la no significancia sea consecuencia de un poder estadístico insuficiente para detectar diferencias. Si bien, no se reportaron diferencias entre denosumab y el placebo con relación a los eventos adversos (EA) y los EA serios, se requieren estudios con tamaño de muestra suficiente y mayor seguimiento para concluir respecto a la seguridad de denosumab en este subgrupo. Cabe resaltar que los análisis *post-hoc* solo son útiles para generar hipótesis que deben ser confirmadas en futuros ECA.





- Como complemento de la seguridad de denosumab, conviene mencionar que este se ha asociado con casos de hipocalcemia severa en nuestra población de interés. Una búsqueda adicional de la evidencia realizada por el IETSI identificó un estudio retrospectivo que informó 8 casos de hipocalcemia severa en 13 (62 %) mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y ERC avanzada. Además, se encontraron dos reportes adicionales de hipoglicemia severa, uno de los cuales requirió del ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos.



- Con todo lo mencionado previamente, se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al riesgo/beneficio de denosumab pues la evidencia proveniente del análisis post-hoc del estudio FREEDOM tiene serias limitaciones que no permite identificar un beneficio neto en nuestra población de interés. En consecuencia, aún se requieren ensayos clínicos bien diseñados que evalúen la eficacia y seguridad de denosumab en las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y ERC avanzada.

- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de denosumab en pacientes con osteoporosis postmenopáusica con contraindicación para uso de bifosfonatos por ERC avanzada (estadio 4 o 5).



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de denosumab en comparación con placebo en pacientes con osteoporosis postmenopáusica con contraindicación para uso de bifosfonatos por enfermedad renal crónica avanzada (estadio 4 o 5). Así, los médicos especialistas en reumatología, Francisco Zevallos Miranda y Manuel Francisco Ugarte Gil del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, siguiendo la **Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016**, enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, las solicitudes de uso del producto farmacéutico denosumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según las siguientes preguntas PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial propuesta por el Comité Farmacoterapéutico del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen

P	Paciente de sexo femenino con osteoporosis postmenopáusica demostrada por densitometría, con enfermedad renal avanzada (estadios 4 y 5), por consiguiente, con contraindicación para uso de bifosfonatos
I	Denosumab: anticuerpo humanizado contra el ligando de receptor activador para el factor nuclear kB Dosis: 60 mg SC semestral Presentación: denosumab (prolia) jeringa prellenada 60 mg SC
C	No hay comparador disponible aprobado en EsSalud para manejo de osteoporosis en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada.
O	Mejora de la densidad mineral ósea Disminución del riesgo de fractura

Tabla 2. Pregunta PICO inicial propuesta por el Comité Farmacoterapéutico del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen

P	Paciente de sexo femenino, postmenopáusica, con enfermedad renal avanzada (estadios 4 y 5)
I	Denosumab: anticuerpo humanizado contra el ligando de receptor activador para el factor nuclear kB Dosis: 60 mg SC semestral Presentación: denosumab, jeringa prellenada 60 mg SC
C	No hay comparador disponible aprobado en EsSalud para manejo de osteoporosis en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada.
O	Mejora de la densidad mineral ósea Disminución del riesgo de fractura



Luego de reuniones técnicas con especialistas incluidos en el equipo redactor, además de representantes del equipo evaluador del IETSI, se combinaron los términos de las preguntas PICO originales en una sola, por corresponder en términos generales a la misma población e intervención, para satisfacer la necesidad de los casos de los pacientes que originaron la solicitud, y las necesidades de otros con la misma condición clínica. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 3. Pregunta PICO consensuada con especialistas

P	Pacientes con osteoporosis* postmenopáusica con contraindicación para uso de bifosfonatos por enfermedad renal avanzada (estadio 4 o 5)
I	Denosumab
C	Placebo
O	Riesgo de fractura Calidad de vida Eventos adversos

*Demostrada por densitometría



B. ASPECTOS GENERALES

La osteoporosis es una enfermedad sistémica esquelética que se caracteriza por una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, lo que predispone a las personas a un mayor riesgo de fracturas. La osteoporosis ocasiona alrededor de 1.5 millones de fracturas al año en los Estados Unidos, generalmente en mujeres postmenopáusicas, debido a la disminución del estrógeno y el incremento de la resorción ósea que debilita la estructura ósea (Compston et al. 2017; Black and Rosen 2016).

En el Perú, según las cifras pertenecientes a la población atendida en EsSalud, más del 7% de las mujeres entre 40 y 60 años, y aproximadamente el 30 % de las mujeres mayores de 60 años, presentan osteoporosis, estimándose que entre el 12 % y 16 % de las mujeres mayores de 50 años sufrirá una fractura de cadera al año (International Osteoporosis Foundation 2012). Asimismo, según los datos de la Oficina de Inteligencia Sanitaria de EsSalud, en el 2017 se atendieron 118,198 casos de osteoporosis postmenopáusica.

El diagnóstico de la osteoporosis en las mujeres postmenopáusicas se basa en la presencia de una fragilidad ósea, demostrada clínica o radiológicamente, y/o por una medición de la DMO, usualmente reportado como un puntaje T. La Organización Mundial de la Salud



(OMS) la define como la DMO por debajo de 2.5 desviaciones estándar (DE) del promedio del adulto joven en el cuello femoral, medida por absorciometría dual de rayos X (DEXA). Por otro lado, la osteoporosis severa o "establecida" denota la osteoporosis como se definió anteriormente en presencia de una o más fracturas por fragilidad¹ documentadas (Kanis 2007).

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) a menudo tienen una DMO baja difícil de interpretar en el contexto del trastorno mineral óseo secundario a la ERC, lo que conlleva a un mayor riesgo de fracturas. El riesgo de fractura en la ERC, no solo se asocia con la osteoporosis sino también con los cambios metabólicos en los huesos, producto de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociado a la ERC (ERC-AMO) como la osteodistrofia renal (una clasificación histomorfométrica). Los rasgos característicos de la ERC-AMO son las anomalías en los niveles de calcio, fósforo, vitamina D y/o hormona paratiroidea (HPT); alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o resistencia del esqueleto; y calcificaciones vasculares o de otros tejidos blandos, lo que conduce a una menor calidad ósea. La identificación de la causa de la pérdida ósea y las fracturas en las personas con ERC es de crucial importancia ya que puede influir en las decisiones terapéuticas (Miller 2014b).

La *National Kidney Foundation* (NKF) clasifica la ERC en cinco estadios en función de la medida de la tasa de filtrado glomerular (FG)² (National Kidney Foundation 2002) (tabla 4). Según la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), en los Estados Unidos el 27 % de las mujeres con osteoporosis presentan una ERC en estadio 3 y el 3 % tienen un filtrado glomerular (FG) inferior a 35 ml/min (Lubwama et al. 2014).

Tabla 4. Estadios de la enfermedad renal crónica

Estadio	Descripción	FG, ml/min/1.73 m ²
1	Daño renal con FG normal	≥ 90
2	Daño renal con reducción leve del FG	60 - 89
3	Reducción moderada del FG	30 - 59
4	Reducción severa del FG	15 - 29
5	Falla renal	<15 o D

FG: filtrado glomerular; D: paciente en diálisis

¹ Fracturas que se producen por traumatismos mínimos, como una caída desde una altura de pie o una altura más baja (RACGP 2017; EsSalud 2011).

² La tasa de filtrado glomerular (FG) es una medida del funcionalismo de los riñones. Esta prueba utiliza el resultado de la determinación de creatinina en sangre, incluyéndolo en una fórmula de estimación del filtrado glomerular, cuyo resultado refleja el grado de funcionamiento de los riñones. Las dos ecuaciones más ampliamente utilizadas para estimar la FG son la ecuación MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) y la ecuación de Cockcroft-Gault.



El diagnóstico diferencial de la etiología de la DMO baja y/o las fracturas en pacientes con ERC avanzada (estadios 4 o 5) es complejo, ya que los datos muestran que los pacientes con osteodistrofia renal pueden tener una DMO baja y fracturas por fragilidad, similar a los pacientes con osteoporosis. Por lo tanto, ni los criterios de la OMS ni la presencia de fracturas por traumatismo mínimo pueden usarse para el diagnóstico de la osteoporosis en pacientes con ERC avanzada, hasta que se haya excluido la osteodistrofia renal (e.g. enfermedad ósea adinámica, osteomalacia e hiperparatiroidismo). Esta exclusión se logra midiendo los marcadores bioquímicos específicos de remodelado óseo y/o mediante el análisis histomorfométrico de una biopsia ósea (Miller 2014a).

De forma similar, el manejo de los pacientes con alto riesgo de fracturas y ERC avanzada es un desafío clínico constante, ya que se dispone de información muy limitada en esta población específica. Existen estudios *post-hoc* de ensayos clínicos en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y estadio 4 de la ERC que sugieren una eficacia y seguridad a corto plazo con los bifosfonatos orales, raloxifeno y denosumab. Sin embargo, es necesario recalcar que el tratamiento farmacológico solo debería ser considerado por los especialistas después de realizar pruebas bioquímicas y/o una biopsia ósea para excluir la osteodistrofia renal (Miller 2018).



Los bifosfonatos generalmente no se recomiendan en pacientes con FG por debajo de 35 ml/minuto (ERC avanzada). La base para estas contraindicaciones incluye el hecho de que (i) los bifosfonatos son eliminados por el riñón (tanto por filtración glomerular como secreción tubular proximal), (ii) que los bifosfonatos intravenosos, pero no los orales, se han asociado con insuficiencia renal aguda, y (iii) que los ensayos clínicos excluyeron a los pacientes en función de puntos de corte específicos de la función renal (ya sea creatinina sérica o FG). Se sabe que los bifosfonatos no se metabolizan y se retienen en el hueso, pero se desconoce si existe una mayor proporción de retención ósea a medida que disminuye el FG. Debido en parte a estas incógnitas, así como a las implicaciones inciertas de una mayor retención ósea de los bifosfonatos en pacientes con insuficiencia renal, la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos estableció un punto de corte de depuración de creatinina de <35 ml/minuto para evitar la exposición al bifosfonato. Por lo tanto, el uso de bifosfonatos orales no suele recomendarse y el bifosfonato intravenoso, ácido zoledrónico, está contraindicado en pacientes con ERC en estadios 4 y 5 (Miller 2018).



Las otras alternativas de tratamiento, raloxifeno y denosumab, también tienen limitaciones para su uso en mujeres con osteoporosis postmenopáusica y ERC avanzada. Raloxifeno, aunque tiene la ventaja de no ser eliminado por los riñones, presenta una advertencia de uso en la etiqueta aprobada por la FDA en pacientes con ERC avanzada ya que su eficacia y seguridad no han sido evaluadas en esta población específica. Por otro lado, denosumab,

que tampoco se elimina por los riñones, si bien no requiere un ajuste de dosis en pacientes con ERC avanzada, se ha asociado con casos de hipocalcemia clínicamente significativa en pacientes con un aclaramiento de creatinina <30 ml/minuto o que reciben hemodiálisis (Miller 2018; Miller 2014a).

Actualmente, para el tratamiento de pacientes con osteoporosis, EsSalud tiene disponible la vitamina D, el calcio, el alendronato (bifosfonato oral), el raloxifeno (para pacientes con osteoporosis postmenopáusica, con alto riesgo de fractura vertebral, sin respuesta comprobada a alendronato), y mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 016-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018, el ácido zoledrónico (en caso haya contraindicación de bifosfonatos orales por compromiso esofágico). Sin embargo, dado que las opciones de tratamiento farmacológico de primera línea disponibles en EsSalud (i.e., alendronato y ácido zoledrónico) no se recomiendan o están contraindicadas en las mujeres con osteoporosis postmenopáusica y ERC avanzada, los médicos especialistas solicitantes consideran que el uso de denosumab podría brindar un beneficio clínico en esta población específica.

En ese sentido, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de denosumab, en comparación con el placebo, en pacientes con osteoporosis postmenopáusica con contraindicación para uso de bifosfonatos por enfermedad renal crónica avanzada (estadio 4 o 5).

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: DENOSUMAB

Denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido en células ováricas de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante. Su mecanismo de acción es la inhibición de la resorción ósea a través de su unión al ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL, por sus siglas en inglés). Esta unión impide la activación de su receptor natural, el RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos, lo que conlleva a la inhibición de la diferenciación y la activación de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea (European Medicines Agency 2018).

Denosumab tiene aprobación por parte de la FDA y la *European Medicines Agency* (EMA) desde el año 2010 para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas² o que han fallado o son intolerantes a otras terapias disponibles (U.S. Food and Drug Administration 2018; European Medicines Agency 2018).

² La FDA define este riesgo basado en los antecedentes de fractura por fragilidad o la presencia de múltiples factores de riesgo de fractura.

La dosis recomendada es de 60 mg vía inyección subcutánea cada 6 meses en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo. Se debe tener en cuenta que durante la terapia con denosumab se requiere brindar al paciente suplementos de calcio (1 g/día) y vitamina D (400 UI/día o más). La necesidad de recibir el tratamiento debe evaluarse periódicamente, especialmente después de 5 años de uso (European Medicines Agency 2018).

Las contraindicaciones del uso de denosumab son la hipersensibilidad a los principios activos o incipientes y la hipocalcemia. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal o edad avanzada. Denosumab no se recomienda en pacientes pediátricos, mujeres embarazadas o en pacientes con insuficiencia hepática (European Medicines Agency 2018).

Los eventos adversos más frecuentes (observados en más de 1 de cada 10 pacientes) son el dolor en las extremidades y el dolor musculoesquelético. Se han observado casos poco frecuentes de celulitis, y raramente se han observado casos de hipocalcemia, hipersensibilidad, osteonecrosis mandibular y fracturas atípicas de fémur (European Medicines Agency 2018).

En el Perú, denosumab está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) hasta el 15 de abril del 2021, con número de registro: RS BE00793 y con nombre comercial Prolia, fabricado por *Amgen Manufacturing Limited*. Cada jeringa precargada contiene 60 mg de denosumab en 1 ml de solución (60 mg/ml) (DIGEMID - MINSa 2018).

Costos del medicamento

El costo de adquisición de denosumab es de aproximadamente S/ 750.00 por jeringa precargada de 60 mg/ml (Sistema SAP - EsSalud 2018). Considerando el precio de adquisición por unidad y la dosis indicada en la etiqueta aprobada por la FDA (60 mg una vez cada 6 meses); el costo del tratamiento anual sería de aproximadamente S/ 1,500.00 por paciente.

Por otro lado, considerando que el número de casos de osteoporosis postmenopáusica en EsSalud para el año 2017 fue de 118198, de los cuales el 3 % tendría una ERC avanzada (n=3546) (Lubwama et al. 2014), de los cuales el 24 % presentaría fracturas vertebrales previas por fragilidad documentadas (considerando este factor como el único que predispone a un alto riesgo de fractura) (Cummings et al. 2009), se tiene que la potencial población candidata a recibir denosumab sería de aproximadamente **851 pacientes** por año.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 032-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA CON CONTRAINDICACIÓN PARA USO
DE BIFOSFONATOS POR ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA (ESTADIO 4 O 5)

Así, considerando un horizonte de tiempo de 1 año y solo el costo del medicamento, la inversión total que tendría que hacer EsSalud para tratar dicha población específica sería de aproximadamente **S/ 1'276,538.00**. En caso de que el uso de denosumab no se limitara a pacientes con alto riesgo de fractura, el costo anual del medicamento para la población candidata sería de aproximadamente **S/ 5'319,000.00**.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de denosumab, en comparación con el placebo, en pacientes con osteoporosis postmenopáusica con contraindicación para uso de bifosfonatos por enfermedad renal crónica avanzada (estadio 4 o 5). Se utilizó las bases de datos *The Cochrane Library*, *PubMed* y el metabuscador *TRIP Database*, priorizándose evidencia proveniente de (revisiones sistemáticas o meta-análisis de) ensayos clínicos controlados aleatorizados.



Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* y páginas web de sociedades especializadas en osteoporosis. Se hizo una búsqueda adicional en la página web de clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.



La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos controlados aleatorizados).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

La estrategia de búsqueda de evidencia científica utilizada en la base de datos PubMed se encuentra en el suplemento A.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Inicialmente, la búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas o meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) o análisis *post-hoc* que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Seguidamente, se buscaron ECA o análisis *post-hoc* recientemente publicados que no hayan sido incluidos en las revisiones sistemáticas seleccionadas.



La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes y fue realizada por dos evaluadores. Esta fase permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías de "novo" más actualizadas que incluyeran una metodología de gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones. Con respecto a las ETS, se seleccionaron aquellas publicadas en los últimos cinco años.



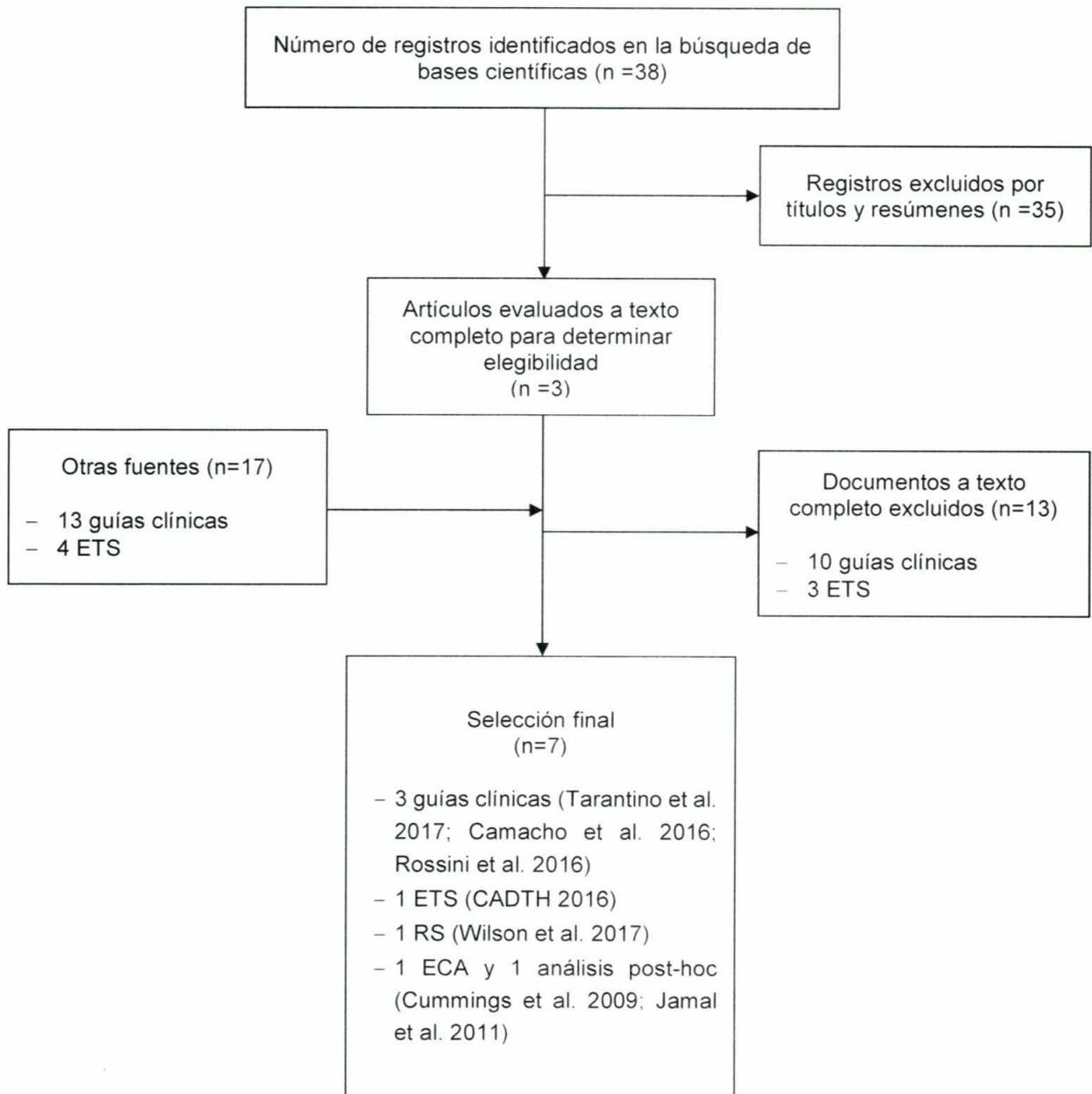
D. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas fue evaluada mediante el instrumento AMSTAR (http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) (Shea et al. 2007). Para los ECA se utilizó la herramienta de evaluación del sesgo de la Colaboración Cochrane (Higgins and Sterne 2011) que consta de seis dominios: la generación de la secuencia, la ocultación adecuada de la secuencia, el cegamiento, los datos de desenlace incompletos, la notificación selectiva de los resultados y otras posibles fuentes de sesgo.



IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de denosumab, en comparación con el placebo, en pacientes con osteoporosis postmenopáusica con contraindicación para uso de bifosfonatos por enfermedad renal crónica avanzada (estadio 4 o 5). A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica:



Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyeron tres guías para el tratamiento de la osteoporosis, realizadas por la *Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia* (SIOT) (Tarantino et al. 2017), la *American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology* (AACE/ACE) (Camacho et al. 2016), y la *Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro* (SIOMMMS) (Rossini et al. 2016).

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia



Se excluyeron diez guías clínicas por las siguientes razones: no brindar información en relación a la pregunta PICO (Nutri et al. 2018; Lems et al. 2017; NOGG 2017; Compston et al. 2017; Qaseem et al. 2017; RACGP 2017), brindar recomendaciones para un patología diferente a la osteoporosis como la ERC-AMO (KDIGO 2017) o no describir una metodología de gradación de las recomendaciones y de la evidencia científica utilizada para formular dichas recomendaciones (Lorenc et al. 2017; Radominski et al. 2017; Schurman et al. 2017).

Evaluación de Tecnologías Sanitarias:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyó una ETS elaborada por la CADTH de Canadá (CADTH 2016).

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia

Se excluyeron tres ETS elaboradas por el SMC de Escocia (SMC 2010), el NICE del Reino Unido (NICE 2010) y la *Haute Autorité de Santé* (HAS) de Francia (HAS 2011), por sobrepasar el límite de 5 años de antigüedad.

Revisiones sistemáticas o metaanálisis:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyó una revisión sistemática de los ECA o análisis *post-hoc* (Wilson et al. 2017) cuyo objetivo fue evaluar los beneficios y daños de los medicamentos para la osteoporosis, incluyendo denosumab, en pacientes con ERC en estadios 3 a 5/5D. Según sus resultados, y de acuerdo con la evidencia disponible al 2016, la única evidencia que aporta información en relación a nuestra pregunta PICO es el análisis *post-hoc* de Jamal et al., (Jamal et al. 2011). Este análisis junto con el estudio original (el estudio FREEDOM) (Cummings et al. 2009) son evaluados individualmente en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen. No se encontraron otros ECA y/o análisis *post-hoc* adicionales a los previamente mencionados que respondieran a nuestra pregunta PICO.

Ensayos clínicos:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyeron dos publicaciones en relación al estudio FREEDOM (Cummings et al. 2009; Jamal et al. 2011). La publicación de Cummings et al. presenta los resultados finales del estudio, mientras que la publicación de Jamal et al., presenta un análisis *post-hoc* en nuestra población de interés. Si bien los resultados finales del estudio FREEDOM no responden a la pregunta PICO de interés, estos fueron incluidos para facilitar la valoración crítica del análisis *post-hoc* realizado en nuestra población de interés.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov:

Se identificó un ECA de fase IV triple ciego y controlado por placebo, que aún no inicia el reclutamiento de los pacientes, y cuyo objetivo es evaluar los efectos de denosumab en el metabolismo óseo y vascular en 30 mujeres con osteoporosis y ERC en estadio 5D (**ClinicalTrials.gov ID: NCT02792413**), con un periodo de 24 meses de seguimiento. Si bien los resultados de este ECA proporcionarán información sobre la seguridad de denosumab en las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis e insuficiencia renal en diálisis, estos no permitirán evaluar la eficacia clínica de denosumab en términos de incidencia de fracturas en este grupo específico de pacientes.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS CLÍNICAS

Tarantino et al., 2017 - “Clinical guidelines for the prevention and Treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology” (Tarantino et al. 2017)

Es una guía de práctica clínica para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis elaborado por la SIOT. La SIOT utilizó un instrumento de gradación para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, en donde la fuerza de las recomendaciones fue medida como A, B o C, y la calidad de la evidencia del 1 al 3. Los autores de esta guía declararon no tener conflicto de interés para divulgar información respecto a los temas incluidos en el documento.

En la sección “*Tratamiento de la osteoporosis en pacientes con ERC*”, la SIOT refiere que denosumab puede administrarse en pacientes con insuficiencia renal avanzada. Asimismo, menciona que los estudios preliminares han demostrado la eficacia de denosumab en un grupo de pacientes con ERC en estadio 4, pero que hasta la fecha no se han podido formular recomendaciones definitivas (recomendación de grado C). La recomendación de denosumab en este grupo de pacientes se llevó a cabo una fuerza de recomendación C, en base a evidencia mínima sobre un tema específico y la opinión de expertos con respecto a las buenas prácticas, así como la política de reembolso de Italia. Es de notar, que no se citaron referencias que sustenten dicha recomendación.

De este modo, la SIOT realiza una recomendación débil sobre el uso de denosumab en pacientes con osteoporosis y ERC en estadio 4, basada en la opinión de expertos, más no se realizan recomendaciones para los estadios 5 y 5D.

Camacho et al., 2016 - “American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis” (Camacho et al. 2016)

Es una guía de práctica clínica para el diagnóstico y el manejo de la osteoporosis postmenopáusica realizada por la AACE/ACE. La guía utilizó un instrumento de gradación para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, en donde la fuerza de las recomendaciones fue medida como A, B, C, o D, y la calidad de la evidencia del 1 al 4. El presidente y otros miembros del grupo del trabajo de la guía declararon haber recibido



financiamiento de investigación y/o honorarios por consultoría o como conferenciante de *Amgen Inc.*, la compañía farmacéutica que produce denosumab.

Si bien la guía no brinda recomendaciones específicas sobre el uso de denosumab en mujeres con osteoporosis postmenopáusica y ERC avanzada, en el texto se menciona que denosumab es el agente de elección para los pacientes con insuficiencia renal, pero que no se recomienda en paciente con diálisis o en pacientes con enfermedad renal en estadio 5 debido al alto riesgo de hipocalcemia. Los autores de la guía no citaron referencias para sustentar dichos enunciados.



Así, la AACE/ACE no realiza ninguna recomendación sobre el uso de denosumab en nuestra población de interés; sin embargo, menciona que es el tratamiento de elección en pacientes con ERC en estadio 4 y sugiere que no se administre en aquellos con estadios 5 o 5D debido al alto riesgo de hipocalcemia.

Rossini et al., 2016 - “Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis” (Rossini et al. 2016)



Es una guía de práctica clínica para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis elaborado por la SIOMMMS. La SIOMMMS utilizó un instrumento de gradación para medir fuerza de las recomendaciones y la calidad de la evidencia, en donde la fuerza de las recomendaciones fue medida como A, B, C o D, y el nivel de la evidencia del 1 al 3. En el documento no se reporta información sobre el conflicto de interés de los elaboradores de la guía.

En esta guía no se identifican recomendaciones que respondan a la pregunta PICO planteada en el dictamen; sin embargo, se menciona que la eficacia de denosumab en pacientes con osteoporosis y ECR en grado 4 ha sido evaluada en un pequeño número de sujetos y que esta limitación no permite formular conclusiones definitivas sobre su uso en esta población específica. No se citan estudios que brinden información al respecto.

De este modo, esta guía no brinda recomendaciones sobre el uso de denosumab en mujeres con osteoporosis postmenopáusica y ERC avanzada, y refiere que la información que sustenta su uso en pacientes con ERC en grado 4 se basa en evidencia muy limitada que no permite emitir conclusiones respecto a la eficacia del agente en este grupo de pacientes.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2016 – “CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation: Denosumab (Prolia – Amgen Canada Inc.). Indication: Postmenopausal Osteoporosis” (CADTH 2016)**

Esta evaluación realizada por el Comité Canadiense de Expertos en Drogas de la CADTH (*Canadian Drug Expert Committee*, CDEC) constituye la actualización de la evaluación de denosumab para el tratamiento de mujeres con osteoporosis postmenopáusica publicada en el 2011. A diferencia de la versión anterior, esta versión incluyó nuevos criterios clínicos para recomendar el financiamiento de denosumab en el sistema de salud canadiense. El comité elaborador declaró no tener ningún conflicto de interés.

En esta evaluación, el comité optó por recomendar el uso de denosumab en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que tienen un alto riesgo de fractura o que han fallado o son intolerantes a otros tratamientos disponibles para la osteoporosis, si se cumplen los siguientes criterios clínicos y condición:

Criterios clínicos:

1. Un alto riesgo de fractura se define como: un riesgo moderado de fractura a 10 años (10 % a 20 %) con una fractura previa por fragilidad; o un alto riesgo de fractura a 10 años (≥ 20 %) como lo define la herramienta de la Asociación Canadiense de Radiólogos y Osteoporosis de Canadá (*Canadian Association of Radiologists and Osteoporosis Canada, CAROC*) o la herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura de la Organización Mundial de la Salud (*Fracture Risk Assessment Tool, FRAX*).
2. Contraindicación a los bifosfonatos orales: insuficiencia renal, la hipersensibilidad y las anomalías del esófago (e.g., estenosis o acalasia esofágica).

Condición:

1. Una reducción en el precio del producto.

Para fines de su evaluación, el CDEC consideró como el mejor comparador de denosumab al ácido zoledrónico. Esto debido a que, en general, ambos agentes inyectables son considerados opciones de segunda línea después del uso de los bifosfonatos orales. Así, basado en evidencia proveniente de un ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta (A. D. Anastasilakis et al. 2015) y cuatro comparaciones indirectas (Freemantle et al. 2013; Hopkins et al. 2011; Migliore et al. 2013; Murad et al. 2012), el comité concluyó que no



existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos medicamentos para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y un alto riesgo de fractura. Dado que esta evidencia permitió sustentar que denosumab era al menos tan efectivo como el ácido zoledrónico en el aumento de la DMO y la reducción del riesgo de fracturas, y que además existía un alto grado de incertidumbre con respecto a la verdadera efectividad de denosumab en comparación con el ácido zoledrónico, el comité consideró pertinente exigir la reducción del precio de denosumab para el tratamiento de mujeres con osteoporosis. Este descuento fue equivalente a una reducción del 54 % según el análisis de costos realizado por el propio comité.



Por otro lado, los expertos clínicos consultados por el CDEC mencionaron que denosumab tiene la ventaja de ser administrado por vía subcutánea, en comparación con el ácido zoledrónico que debe administrarse por vía intravenosa. Esta conveniencia en la administración brinda beneficios adicionales en términos de accesibilidad, comodidad y tolerancia para los pacientes con osteoporosis. Además, mencionaron que la disponibilidad de una opción con una vía subcutánea de administración elimina la necesidad de una visita a un establecimiento de salud para su administración y reduce la carga sobre el sistema de atención médica. De forma similar, explicaron que denosumab no requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, mientras que los bifosfonatos como el ácido zoledrónico se asocian con un mayor riesgo de deterioro clínicamente significativo de la función renal.



Adicionalmente, es importante mencionar que el ácido zoledrónico forma parte de algunos esquemas de acceso para los pacientes, por lo que presenta descuentos negociados de manera confidencial con la compañía farmacéutica que lo produce. Así, siempre y cuando, la compañía que produce denosumab, realice un ajuste del precio del medicamento en relación a los precios estipulados en los esquemas de acceso del ácido zoledrónico, es posible que el sistema de salud canadiense financie el uso de denosumab en lugar del ácido zoledrónico en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y alto riesgo de fracturas que tienen contraindicación al uso de bifosfonatos orales por insuficiencia renal.

Así, en el ámbito de la pregunta PICO de interés de este dictamen, consideramos pertinente resaltar las siguientes conclusiones: 1) si bien el comité recomienda el uso de denosumab en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, alto riesgo de fracturas y contraindicación al uso de bifosfonatos orales por insuficiencia renal, este no define si este criterio clínico incluye la ERC avanzada (estadio 4, 5 o diálisis) ni refiere evidencia científica que lo sustente; en consecuencia, es muy probable que dicha recomendación se haya basado en la opinión de expertos; 2) la decisión de aprobación de denosumab se basó en los resultados del análisis económico realizado por el comité en base a la evidencia científica disponible que compara la efectividad de denosumab con el ácido zoledrónico; así, al ser



considerados similares, el comité determinó aprobar el uso de denosumab sujeto a un descuento sobre el precio en relación a los precios estipulados en los esquemas de acceso del ácido zoledrónico, 3) considerando los factores que involucran la decisión de aprobación de uso de denosumab en el contexto canadiense, la recomendación de uso de denosumab emitida por el CDEC no es aplicable al contexto local ya que estuvo condicionada a un descuento acordado con el fabricante; 4) la evidencia científica revisada por el CDEC no responde a la pregunta PICO de interés por establecer como el mejor comparador de denosumab al ácido zoledrónico, medicamento que se encuentra contraindicado en nuestra población de interés según la información de las etiquetas aprobadas por la FDA y la EMA.



iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Wilson et al., 2017 – “Benefits and Harms of Osteoporosis Medications in Patients with Chronic Kidney Disease” (Wilson et al. 2017)

Wilson et al., realizaron una revisión sistemática y metaanálisis sobre los beneficios y daños de los medicamentos para la osteoporosis, incluyendo denosumab, comparado con el placebo, la mejor terapia de soporte o un control activo, en términos de DMO, fracturas y seguridad, en pacientes con ERC.



Esta revisión sistemática se llevó a cabo como parte del proceso de búsqueda de la evidencia para actualizar las recomendaciones de la guía del *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) publicada en el 2017. Si bien esta guía fue excluida del presente dictamen por enfocarse en pacientes con ERC-AMO, condición que como se explicó en aspectos generales debe ser excluida antes de iniciar el tratamiento para la osteoporosis en pacientes con ERC avanzada, la revisión sistemática en la que se basaron sus recomendaciones fue incluida por presentar evidencia científica para nuestra población de interés.

Las bases de datos consultadas fueron PubMed y el registro central de Cochrane de ensayos clínicos, y la búsqueda de la literatura se limitó al periodo diciembre 2006 a diciembre 2016. El reporte de los resultados siguió la metodología PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*). Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que incluyeran o presentaran un análisis de subgrupo de pacientes con ERC en estadios 3 a 5, pacientes en diálisis o receptores de trasplante de riñón, con un periodo de seguimiento mínimo de 6 meses y con al menos 25 pacientes. El riesgo de sesgo se evaluó utilizando la herramienta de la *Cochrane Collaboration*. La combinación de la información, es decir, el metaanálisis, solo se llevó a cabo cuando la información de los estudios era la suficiente homogénea en las características de la población, la duración del

estudio y la dosis del medicamento. Del mismo modo, la heterogeneidad estadística de los estudios se evaluó utilizando el estadístico I^2 .

En cuanto a la información de relevancia para nuestra pregunta PICO, se identificó un análisis *post-hoc* del estudio FREEDOM que evaluó los efectos de denosumab en comparación al placebo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y ERC en estadio 4 con un seguimiento de 36 meses (Jamal et al. 2011), el mismo que es analizado en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen. Al respecto, los autores concluyeron que el estudio tuvo un alto riesgo de sesgo debido a la descripción poco clara de las metodologías utilizadas para la generación de la secuencia, la ocultación adecuada de la secuencia y el cegamiento, el reporte de datos incompletos, la notificación selectiva de resultados, entre otras fuentes de sesgo. Asimismo, se reportó que el estudio fue financiado por la industria que produce denosumab.

Con respecto a los efectos de denosumab en pacientes con ERC en estadio 4, el estudio de Jamal et al., mostró que el cambio porcentual en la DMO del cuello femoral y la cadera total fue significativamente mayor en los pacientes tratados con denosumab que en los tratados con placebo; sin embargo, esta significancia estadística no se demostró en la DMO de la columna lumbar. Además, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales entre denosumab y el placebo. El *odds ratio* (OR) reportado para el riesgo de fracturas vertebrales fue de 0.33 con un intervalo de confianza del 95 % (IC95 %) de 0.03 a 3.39 (denosumab: 3 eventos de 33 pacientes; placebo: 1 eventos en 31 pacientes). En la revisión, los resultados de la seguridad no se resumieron de manera específica para el estudio de Jamal et al.

De este modo, los resultados de esta revisión sistemática permiten concluir que: 1) a la fecha el único estudio que aporta información en relación a la pregunta PICO planteada en el presente dictamen es un análisis *post-hoc* del estudio FREEDOM que evaluó los efectos de denosumab en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y ERC en estadio 4; 2) el estudio de Jamal et al., presenta un alto riesgo de sesgo de resultados debido a las múltiples limitaciones en torno a su rigor metodológico, 4) la evidencia proveniente de este estudio no demuestra que existan diferencias estadísticamente significativas en la ocurrencia de fracturas entre denosumab y el placebo, 5) la evidencia disponible es insuficiente para emitir conclusiones en relación a los riesgos y daños de denosumab en nuestra población de interés.

Entre las limitaciones metodológicas de esta revisión sistemática se encuentra la no disponibilidad de un protocolo de métodos establecido antes de realizar la revisión y la no provisión de una lista de estudios excluidos con los motivos de la exclusión. No obstante, esta revisión tiene la ventaja de tener una pregunta de investigación y criterios de inclusión





bien establecidos, proporcionar la estrategia de búsqueda de la literatura y utilizar al menos dos bases de datos. Además, tiene la ventaja de haber realizado la selección de los estudios, la extracción de la información y la evaluación de la calidad de los estudios por duplicado, y haber descrito en detalle la información y la fuente de financiamiento de los estudios incluidos. Asimismo, la revisión utilizó una herramienta adecuada para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, cuyos resultados se tuvieron en cuenta en la interpretación y discusión de los resultados.

iv. ENSAYOS CLÍNICOS

Ensayo clínico de fase III *FREEDOM: Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months*. ClinicalTrials.gov ID: NCT00089791



En esta sección se presentan los resultados de dos publicaciones en relación a este ensayo: Cummings et al., 2009 y Jamal et al., 2011. La publicación de Cummings et al., presenta los resultados finales del estudio FREEDOM, mientras que la publicación de Jamal et al., presenta un análisis *post-hoc* en nuestra población de interés. Si bien los resultados finales del estudio FREEDOM no responden a la pregunta PICO de interés, estos fueron incluidos para facilitar la valoración crítica del análisis *post-hoc* realizado en nuestra población de interés. Por otro lado, es importante señalar que el estudio FREEDOM fue financiado por la compañía farmacéutica que fabrica denosumab, *Amgen*, y que los autores de ambas publicaciones recibieron honorarios de esta compañía.



El ensayo FREEDOM fue un ensayo de fase III, aleatorizado, controlado por placebo, multicéntrico, y doble ciego, cuyo objetivo fue evaluar denosumab como terapia preventiva de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Se incluyeron 7868 mujeres quienes recibieron denosumab 60 mg (3933 mujeres) o placebo (3935 mujeres) cada 6 meses por 36 meses. La aleatorización de los pacientes se estratificó de acuerdo a los grupos de edad. Todas las mujeres recibieron suplementos diarios que contenían al menos 1000 mg de calcio.

Se incluyeron mujeres entre las edades de 60 y 90 años con una puntuación T de DMO de menos de -2.5 DE en la columna lumbar o la cadera total, y se excluyeron aquellas que presentaran condiciones que influenciaran el metabolismo óseo o que hayan tomado bifosfonatos orales por más de 3 años. Aquellas mujeres que habían tomado bifosfonatos orales por menos de 3 años eran elegibles solo después de 12 meses sin tratamiento. También se excluyeron las mujeres que habían utilizado bifosfonatos intravenosos, fluoruro o estroncio en los últimos 5 años; y HPT o sus derivados, corticosteroides, terapia de

reemplazo hormonal sistémico, moduladores selectivos del receptor de estrógeno, tibolona, calcitonina o calcitriol dentro de las 6 semanas antes de entrar al estudio.

De igual manera se excluyeron las pacientes con DMO de menos de -4.0 DE en la columna lumbar o la cadera total, que tuvieran alguna fractura vertebral prevalente severa (o más de dos moderadas) o niveles de 25-hidroxivitamina D en suero de menos de 12 ng por mililitro. Los sujetos con un nivel de referencia de 25-hidroxivitamina D de 12 a 20 ng por mililitro recibieron al menos 800 UI de vitamina D al día, y aquellos con un nivel de referencia por encima de 20 ng por mililitro recibieron al menos 400 UI al día. Si la densidad mineral total del hueso de la cadera disminuía en más de un 7 % durante un período de 12 meses o en un 10 % o más durante el estudio o si la puntuación T bajaba por debajo de -4.0 , el paciente, aconsejado por el médico investigador, podía optar por usar otros tratamientos alternativos en lugar de continuar participando en el estudio.

El desenlace primario fue la ocurrencia de una nueva fractura vertebral, demostrada mediante radiografías laterales de la columna, tomadas anualmente y evaluadas mediante una escala de graduación semicuantitativa (Genant et al. 1993) en un centro de imágenes central (Synarc). Una fractura vertebral prevalente se definió como un cuerpo vertebral con un grado semicuantitativo de 1 o más, mientras que una fractura vertebral nueva se definió como un incremento de al menos 1 grado en un cuerpo vertebral que era normal al inicio del estudio. Los desenlaces secundarios fueron el tiempo hasta la primera fractura no vertebral y el tiempo hasta la primera fractura de cadera. En la evaluación de las fracturas no vertebrales, se excluyeron las fracturas del cráneo, cara, mandíbula, metacarpianos, dedos del pie y de la mano, y aquellas causadas por traumatismos excesivos.

Los eventos adversos fueron codificados de acuerdo al Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA). Un resultado positivo en las pruebas de hipocalcemia se definió como un nivel de calcio ajustado a la albúmina de menos de 8.0 mg por decilitro (2.0 mmol por litro) en muestras en ayunas extraídas justo antes de la inyección del fármaco del estudio. El patrocinador (*Amgen*) diseñó el protocolo del estudio con el asesoramiento de investigadores externos y fue responsable de la gestión, el control de calidad y el análisis de los datos recopilados.

El estudio tenía un poder estadístico de más del 99 % para detectar una reducción del 45% en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales y para detectar una reducción del 40 % en el riesgo de cualquier fractura no vertebral y un poder estadístico del 91 % para detectar una reducción del 40 % en el riesgo de fractura de cadera. Estas estimaciones se basaron en la suposición de que la tasa de fractura anual en el grupo de placebo durante un período de 36 meses sería del 4.0 % para las fracturas vertebrales, del 3.3 % para las fracturas no vertebrales y del 1.0 % para las fracturas de cadera.



El análisis de eficacia se realizó en la población de intención de tratar modificada (mITT) que incluía todos los pacientes que tenían al menos una radiografía posterior a la línea base. El riesgo de fracturas vertebrales se calculó utilizando un modelo de regresión logística para determinar el riesgo relativo (RR), mientras que el riesgo de fracturas no vertebrales y de cadera se calculó utilizando un modelo de riesgos proporcionales de Cox para determinar el *hazard ratio* (HR), ambos modelos ajustados por edad. El análisis de seguridad incluyó todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de un medicamento del estudio. Se tomaron en consideración los eventos adversos que ocurrieron en al menos 2 % de los pacientes en cualquiera de los grupos de estudio con un valor de p de 0.05 o menos, y los eventos adversos serios que ocurrieron en al menos 0.1 % de los pacientes con un valor de p de 0.01 o menos.

Cummings et al., 2009 – “Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis” (Cummings et al. 2009)

En el estudio se incluyeron un total de 7868 mujeres, 3933 en el grupo de denosumab y 3935 en el grupo de placebo. Del total de participantes, 60 (31 en el grupo de denosumab y 29 en el grupo con placebo) fueron excluidos de todos los análisis debido a que la participación de su centro de estudio se detuvo debido a temas relacionados con los procedimientos del estudio y la confiabilidad de los datos. Las características basales fueron similares entre ambos grupos del estudio. La edad promedio fue de 72 años y aproximadamente el 24 % de los pacientes tenía una fractura vertebral prevalente. Las puntuaciones T promedio de la DMO fueron -2.8 en la columna lumbar, -1.9 en la cadera total y -2.2 en el cuello femoral. El 12 % de las pacientes pertenecían a la región de América Latina. Del total de 7868 participantes, 6478 (82 %) completaron los 36 meses de estudio y 5979 (76 %) recibieron todas las inyecciones.

Fracturas

A los 36 meses, la incidencia nuevas fracturas vertebrales radiológicas fue 2.3 % (86 de 3702 sujetos) en el grupo de denosumab y 7.2 % (264 de 3691 sujetos) en el grupo de placebo, lo que representa un RR de 0.32 (IC95 % 0.26 a 0.41; $p < 0.001$). La reducción en el riesgo fue similar durante cada año del ensayo. También existieron diferencias significativas a favor de denosumab en comparación con el placebo para las fracturas no vertebrales, las fracturas de cadera y las fracturas vertebrales clínicas o múltiples (tabla 5).





Tabla 5. Efecto de denosumab en el riesgo de fracturas a los 36 meses*

Tipo de fractura	Denosumab n(%)	Placebo n(%)	Riesgo relativo o <i>Hazard ratio</i> (IC 95%) [†]	Valor de p
Desenlace primario				
Fractura vertebral	86 (2.3)	264 (7.2)	0.32 (0.26 – 0.41)	<0.001
Desenlaces secundarios				
Fractura no vertebral [‡]	238 (6.5)	293 (8.0)	0.80 (0.67 – 0.95)	0.01
Fractura de cadera	26 (0.7)	43 (1.2)	0.60 (0.37 – 0.97)	0.04
Otros desenlaces				
Fractura vertebral clínica	29 (0.8)	92 (2.6)	0.31 (0.20 – 0.47)	<0.001
Múltiples (≥2) fracturas vertebrales	23 (0.6)	59 (1.6)	0.39 (0.24 – 0.63)	<0.001

* Los porcentajes de fracturas vertebrales radiológicas se calcularon para 3702 mujeres en el grupo de denosumab y 3691 en el grupo de placebo, quienes se sometieron a una radiografía de columna al inicio del estudio y durante al menos una visita después de la línea de base. Los porcentajes de fracturas no vertebrales, fracturas de cadera y fracturas vertebrales clínicas son estimaciones acumuladas de Kaplan-Meier para 3902 sujetos en el grupo de denosumab y 3906 en el grupo de placebo.

[†] Los riesgos relativos (RR) se basan en el método de Mantel-Haenszel con el ajuste de la variable edad para las fracturas vertebrales. Los *hazard ratio* (HR) se basan en el modelo de riesgos proporcionales de Cox con el ajuste de la variable edad para las fracturas vertebrales, de cadera y clínicas.

[‡] Un total de 28 sujetos (13 en el grupo con denosumab y 15 en el grupo con placebo) tuvieron fracturas no vertebrales asociadas con traumatismos graves y no se incluyeron en el análisis.



Seguridad

No se encontraron diferencias significativas entre las mujeres que recibieron denosumab y las que recibieron placebo en la incidencia total de eventos adversos (EA) (92.8 % versus 93.1 %, respectivamente, p=0.91), EA serios (25.8 % versus 25.1 %, respectivamente, p=0.61) o la interrupción del tratamiento del estudio debido a los EA (4.9 % versus 5.2 %, respectivamente, p=0.55).

De manera similar, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia general de cáncer, EA cardiovasculares o EA de infección. Setenta participantes (1.8 %) murieron en el grupo de denosumab y 90 (2.3 %) en el grupo de placebo (p=0.08). No se presentaron casos de osteonecrosis de la mandíbula. No se desarrollaron anticuerpos neutralizantes de denosumab en ninguno de los participantes. Sólo se reportaron 3 casos de hipocalcemia en el grupo placebo.

Los EA reportados con mayor frecuencia en el grupo de denosumab fueron el eccema (3.0% versus 1.7 %, respectivamente, $p < 0.001$) y la flatulencia (2.2 % versus 1.4 %, respectivamente, $p = 0.008$); mientras que el EA serio reportado con mayor frecuencia fue la celulitis (0.3 % versus < 0.1 %, respectivamente, $p = 0.002$).

Calidad de vida

No se evaluó el efecto de denosumab sobre la calidad de vida.

Análisis crítico realizado por el equipo evaluador del IETSI

Entre las principales limitaciones de este estudio se encuentran la falta de información sobre las causas de la discontinuación del tratamiento y el reporte de los resultados con información incompleta (uso de una población de mITT para evaluar el desenlace principal, falta de información de centros de estudios, alta tasa de discontinuación del tratamiento). Este grupo de pacientes que discontinuó la medicación asignada pudo haber diferido en cuanto a características al grupo que continuó recibiendo el tratamiento, y haber influenciado en los resultados de todos los desenlaces evaluados.

Adicionalmente, en el estudio no se reportó suficiente información sobre los métodos para generar la secuencia aleatoria y la ocultación de la asignación debido a lo cual el riesgo de sesgo de selección (diferencias sistemáticas en las características basales entre los brazos del estudio) asociado a la asignación al azar no fue claro. Aquí es importante mencionar que, si bien los autores del estudio reportaron un correcto balance entre los grupos asignados a denosumab y al placebo, no está claro si la población de mITT incluida en el análisis final se encontraba correctamente balanceada. Otras limitaciones identificadas fueron la falta de acceso al protocolo del estudio y el potencial conflicto de interés.

Sin embargo, dado su diseño doble ciego, en el cual ni los participantes ni los investigadores eran conscientes de qué intervención había sido administrada a los participantes, el riesgo de sesgo de detección (i.e., cuando el investigador sabe a qué grupo se ha asignado cada participante e influye sobre los resultados) y de realización (i.e., cuando el paciente sabe a qué grupo se le ha asignado e influye sobre los resultados) fue considerado como bajo.

Por otro lado, este estudio tiene la ventaja de haber encontrado una fuerte asociación entre el uso de denosumab y la reducción del riesgo de fracturas vertebrales después de 36 meses de tratamiento, que difícilmente podría haber ocurrido por el azar (RR, 0.32; IC95%, 0.26 – 0.41; $p < 0.001$). Si bien el efecto es modesto (2.3% denosumab versus 7.2 % placebo; reducción absoluta del riesgo, 4.8 %), los resultados de un análisis *post-hoc* (Palacios et al. 2015) sugieren que el efecto es mayor en mujeres postmenopáusicas con



osteoporosis y fracturas vertebrales previas por fragilidad (definido por los autores como fracturas prevalentes radiológicamente confirmadas al inicio del estudio) (12.5 % denosumab versus 19.1% placebo, reducción absoluta del riesgo, 6.6 %; RR, 0.35; $p < 0.001$). Lo previamente mencionado, sumado al buen perfil de seguridad, permite concluir que denosumab ofrece un beneficio sustancial en la osteoporosis menopáusica con alto riesgo de fracturas, lo cual es consistente con las indicaciones aprobadas por la FDA y la EMA.



Finalmente, es conveniente señalar que los resultados del estudio FREEDOM (Cummings et al. 2009) no responden a la pregunta PICO planteada y por consiguiente no pueden ser extrapolados al grupo de pacientes con insuficiencia renal avanzada quienes tienen otras características y comorbilidades asociadas. Sin embargo, para fines del presente dictamen, se consideró la evidencia proveniente de un análisis exploratorio del estudio FREEDOM (Jamal et al. 2011) que proporcionó información en relación a nuestra población de interés, pero que sólo incluyó 75 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y ERC en estadio 4. Este análisis *post-hoc* se describe a continuación.

Jamal et al., 2011 – “Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function” (Jamal et al. 2011)



El propósito de este análisis *post-hoc* fue examinar los efectos de denosumab en la incidencia de fracturas y los cambios en la DMO después de 36 meses de seguimiento entre las mujeres postmenopáusicas que participaron en el estudio FREEDOM de acuerdo con los niveles de función renal. El FG fue estimado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault (CG) (Cockcroft and Gault 1976) y la clasificación de la función renal de acuerdo a la clasificación modificada de la NKF para la ERC (National Kidney Foundation 2002). Según esta clasificación, el estadio 1 (función renal normal o daño renal con FG normal o aumentado) es un FG de 90 ml/min o más, el estadio 2 (daño renal con disminución leve del FG) es una FG de entre 60 a 89 ml/min, el estadio 3 (disminución moderada del FG) es un FG de entre 30 a 59 ml/min, y el estadio 4 (disminución severa del FG) es un FG de 15 a 29 ml/min.

La metodología del estudio FREEDOM ha sido previamente descrita. Sin embargo, es importante resaltar que no existieron criterios de exclusión basado en las medidas séricas de función renal o proteína urinaria. Asimismo, todas las mujeres que participaron en el ensayo tuvieron pruebas de laboratorio que incluyeron mediciones de calcio, fosfato, creatinina y ,25-dihidroxitamina D3 al inicio del estudio. La creatinina sérica y el calcio también se midieron cada 6 meses hasta la finalización del estudio.

El análisis estadístico se llevó a cabo en la población de mITT, utilizando un modelo ajustado por potenciales factores de confusión, que fueron los siguientes: los antecedentes de fracturas desde la edad de 45 años, las fracturas vertebrales prevalentes, el estado de salud auto-informado, la ingesta basal de calcio, el tabaquismo actual, la puntuación T de la DMO del cuello femoral y los años desde la menopausia. No se llevó a cabo un ajuste por comparaciones múltiples.

De acuerdo a la fórmula de CG, el estudio FREEDOM incluyó un total de 73 mujeres con ERC en estadio 4, 2817 en estadio 3, 4069 en estadio 2 y 842 en estadio 1. Ningún participante tenía ERC en estadio 5. Las características basales estuvieron balanceadas entre el grupo de denosumab y el placebo dentro de cada nivel de función renal. En comparación con las mujeres con ERC en estadio 1, las que tenían ERC en estadio 4 eran mayores (80 años), pesaban menos, tenían peor estado de salud y función física, y tenían puntuaciones T de DMO más bajas en el cuello femoral y la cadera total.

Fracturas

La incidencia de fracturas vertebrales fue menor entre los asignados a denosumab en comparación con el placebo para todos los estadios de la ERC, sin embargo, el efecto no alcanzó la significancia estadística en las mujeres con ERC en estadio 4. De manera similar, la incidencia de fracturas no vertebrales fue menor entre los asignados a denosumab en comparación con el placebo, pero no existió significancia estadística para los estadios 3 y 4 de la ERC. Además, no se encontró interacción o modificación del efecto por nivel de función renal, lo que quiere decir que no existieron diferencias en la reducción del riesgo de fractura de acuerdo con el nivel de función renal. No se reportaron resultados para la incidencia de fracturas de caderas.

Tabla 5. Efecto de denosumab en el riesgo de fracturas a los 36 meses en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y ERC en estadio 4

Tipo de fractura	Denosumab eventos/n	Placebo eventos/n	Odds ratio (IC 95%)	Valor de p
Fractura vertebral	3/33	1/31	0.31 (0.02 – 5.08)	No se reporta
Fractura no vertebral	2/37	1/36	0.51 (0.04 – 7.26)	No se reporta

Seguridad

No hubo diferencias en la incidencia de EA, EA serios, EA serios relacionados con la infección o EA serios cardiovasculares entre los pacientes tratados con denosumab en comparación con el placebo estratificado por etapa de la ERC. Además, no se encontraron diferencias en el FG o el cambio en el FG utilizando la fórmula de CG desde el inicio del estudio hasta los 36 meses entre los asignados a denosumab en comparación con los asignados al placebo.

Análisis crítico realizado por el equipo evaluador del IETSI

Basado en los resultados del análisis *post-hoc* descrito previamente, no es posible concluir respecto a la eficacia y seguridad de denosumab en nuestra población de interés, esto es, mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y ERC avanzada (estadios 4 y 5). Es preciso mencionar que el estudio FREEDOM no fue diseñado para evaluar los efectos de denosumab en nuestra población de interés, debido a lo cual, cualquier análisis exploratorio realizado posteriormente solo sirve para generar hipótesis que deben ser demostradas en ensayos adecuadamente diseñados.

Como se puede observar, el análisis de subgrupo presentado para las mujeres con ERC en estadio 4 no encontró diferencias estadísticas en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales entre los pacientes asignados a denosumab y los asignados al placebo; sin embargo, no se descarta la posibilidad de que estos resultados estén relacionados con un tamaño de muestra insuficiente para detectar diferencias. De hecho, solo se observaron 4 fracturas vertebrales y 3 fracturas no vertebrales en las 73 mujeres que comprendían este subgrupo. En consecuencia, es posible que la ausencia de significancia estadística para este subgrupo esté relacionada con un bajo poder estadística. Por otro lado, se debe considerar que cuando se realiza un análisis de subgrupos, la asignación al azar de las características de los pacientes entre el grupo de tratamiento y el grupo de control no necesariamente se mantiene, especialmente, si la definición de los subgrupos y el análisis de los resultados en los mismos no se planifica de forma previa al desarrollo del ensayo. En todo caso, la única forma de corroborar los resultados obtenidos por Jamal et al., es mediante el diseño adecuado de ensayos clínicos aleatorizados.

Además, si bien el análisis de interacción estadística mostró que no existían diferencias en el efecto de denosumab sobre la incidencia de fracturas vertebrales según el nivel de función renal, esto no es suficiente para refutar la hipótesis de que no existen diferencias entre denosumab y el placebo en el subgrupo de mujeres con ERC en estadio 4. Por otro lado, es importante mencionar que los hallazgos generales del estudio FREEDOM, que muestran un beneficio importante en las mujeres con osteoporosis menopáusica y un alto

riesgo de fracturas, no pueden ser extrapolados al subgrupo de pacientes con ERC avanzada, quienes tienen otras características y comorbilidades asociadas. De hecho, Jamal et al. reportaron que las mujeres con ERC avanzada en promedio eran mayores, tenían un peor estado de salud y función física, y tenían puntuaciones más bajas de DMO en el cuello femoral en comparación con el resto de mujeres incluidas en el estudio. Además, es probable que muchas de ellas hayan sido excluidas del estudio FREEDOM al tener un mayor riesgo de fracturas de acuerdo a las características previamente descritas. Se recuerda que el estudio FREEDOM excluyó a las pacientes con puntuaciones de DMO en la espina lumbar menores a -4.0 DE o aquellas con fracturas vertebrales prevalentes severas (una o más) o moderadas (dos o más). Es por eso, reiteramos que los hallazgos reportados por Jamal et al. no pueden ser extrapolados a nuestra población de interés y que se requieren de futuros ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad de denosumab en las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y ERC avanzada.



V. DISCUSIÓN



La osteoporosis y la enfermedad renal crónica son condiciones comórbidas comunes en las mujeres postmenopáusicas (Miller 2014b). La *National Kidney Foundation* clasifica la ERC en cinco estadios (National Kidney Foundation 2002): el estadio 1 (daño renal con FG normal) es un FG de 90 ml/min o más, el estadio 2 (daño renal con disminución leve del FG) es una FG de entre 60 a 89 ml/min, el estadio 3 (disminución moderada del FG) es un FG de entre 30 a 59 ml/min, el estadio 4 (disminución severa del FG) es un FG de 15 a 29 ml/min, y el estadio 5 (falla renal) es un FG menor de 15 o en diálisis. Según la NHANES, en los Estados Unidos el 27 % de las mujeres con osteoporosis presentan una ERC de grado 3 y el 3 % tienen un FG inferior a 35 ml/min (Lubwama et al. 2014).



El manejo de los pacientes con ERC avanzada (estadios 4 y 5) es un desafío clínico a nivel internacional, ya que se dispone de información muy limitada en esta población específica. Los bifosfonatos generalmente no se recomiendan para este grupo de pacientes. La base para estas contraindicaciones incluye el hecho de que (i) los bifosfonatos son eliminados por el riñón (tanto por filtración glomerular como secreción tubular proximal), (ii) que los bifosfonatos intravenosos, pero no los orales, se han asociado con insuficiencia renal aguda, y (iii) que los ensayos clínicos excluyeron a los pacientes en función de puntos de corte específicos de la función renal (ya sea creatinina sérica o FG). Se sabe que los bifosfonatos no se metabolizan y se retienen en el hueso, pero se desconoce si existe una mayor proporción de retención ósea a medida que disminuye el FG. Debido en parte a estas incógnitas, así como a las implicaciones inciertas de una mayor retención ósea de los bifosfonatos en pacientes con insuficiencia renal, la FDA estableció un punto de corte de depuración de creatinina de <35 ml/minuto para evitar la exposición al bifosfonato. Por lo tanto, el uso de bifosfonatos orales no suele recomendarse y el bifosfonato intravenoso, ácido zoledrónico, está contraindicado en pacientes con ERC en estadios 4 y 5 (Miller 2018).



Actualmente, EsSalud tiene disponible la vitamina D, el calcio, el alendronato, raloxifeno (para pacientes con osteoporosis postmenopáusica, con alto riesgo de fractura vertebral, sin respuesta comprobada a alendronato), y mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 016-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018, el ácido zoledrónico (en caso haya contraindicación de bifosfonatos orales por compromiso esofágico) para el tratamiento de pacientes con osteoporosis. Sin embargo, dado que las opciones de tratamiento farmacológico de primera línea disponibles en EsSalud (i.e., alendronato y ácido zoledrónico) no se recomiendan o están contraindicadas en las mujeres con osteoporosis postmenopáusica y ERC avanzada, los médicos especialistas solicitantes sustentan que denosumab, que es eliminado por el sistema mononuclear fagocitario y no por los riñones, podría ofrecer un beneficio clínico en esta población de interés.

En ese sentido, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de denosumab, en comparación con el placebo, en pacientes con osteoporosis postmenopáusica con contraindicación para uso de bifosfonatos por ERC avanzada (estadio 4 o 5). La eficacia fue evaluada en términos de incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, calidad de vida y eventos adversos.

Tras una búsqueda sistemática de la literatura realizada hasta noviembre del 2018, se identificaron tres GPC para el manejo de la osteoporosis, realizadas por la SIOT, la AACE/ACE y la SIOMMMS; una ETS elaborada por la CADTH; una revisión sistemática de ECA y análisis *post-hoc*; un ECA de fase III (Cummings et al., 2009); y un análisis *post-hoc* del estudio FREEDOM (Jamal et al., 2011), que examinó los efectos de denosumab, en comparación al placebo, según los estadios de la ERC (1 a 4). Si bien los resultados finales del estudio FREEDOM no responden a la pregunta PICO de interés, estos fueron incluidos para facilitar la valoración crítica del análisis *post-hoc* realizado en nuestra población de interés. Es importante mencionar que el estudio FREEDOM no excluyó a los pacientes según medidas de la función renal por lo que la no inclusión de pacientes con ERC en estadio 5 en el estudio estaría relacionada con la menor frecuencia de esta condición clínica en mujeres con osteoporosis postmenopáusica.

Con respecto a las GPC, solo la SIOT realizó una recomendación débil a favor del uso de denosumab en pacientes con osteoporosis y ERC en estadio 4, basado en evidencia muy limitada sobre el tema y en la opinión de expertos (recomendación de grado C). Por otro lado, la AACE/ACE y la SIOMMMS optaron por no formular recomendaciones sobre el uso de denosumab en nuestra población de interés. Si bien la AACE/ACE indicó que denosumab es el tratamiento de elección para los pacientes con insuficiencia renal, a pesar del conflicto de interés declarado con *Amgen*, se mostró en contra de su uso en pacientes con ERC en estadio 5/5D debido al alto riesgo de hipocalcemia. Por su parte, la SIOMMMS manifestó que, en base a la evidencia disponible, no es posible formular conclusiones definitivas sobre el uso de denosumab en sujetos con ERC en estadio 4, resaltando las limitaciones de la evidencia incluyendo el pequeño tamaño de la muestra. Ninguna de las tres guías citó referencias para sustentar sus recomendaciones y/o enunciados.

Con respecto a la ETS, la CADTH recomendó el uso de denosumab en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, alto riesgo de fractura y contraindicación a los bifosfonatos orales por insuficiencia renal, condicionado a un descuento sobre el precio del medicamento. Sin embargo, no se realizó una descripción detallada sobre los estadios de la ERC comprendidos en esta recomendación, ni se refirió evidencia científica alguna que lo sustente. La decisión de aprobación de uso de denosumab se basó en la comparación de la efectividad relativa respecto al ácido zoledrónico. Así, al ser considerados similares, el comité determinó aprobar el uso de denosumab sujeto a un descuento sobre el precio en



relación a los precios estipulados en los esquemas de acceso del ácido zoledrónico. Con respecto a la información de relevancia de esta ETS para la pregunta PICO de interés, si bien la CADTH aprobó el uso de denosumab en Canadá, este lo hizo luego de conseguir un descuento sustancial acordado con el fabricante (equivalente a una reducción del 54 % según el análisis de costos realizado por el comité) y bajo un contexto económico que no es extrapolable a nuestro contexto local. Además, se debe resaltar que la evidencia científica revisada por el comité no responde a la pregunta PICO de interés por establecer como el mejor comparador de denosumab al ácido zoledrónico, medicamento que se encuentra contraindicado en nuestra población de interés según la información de las etiquetas aprobadas por la FDA y la EMA.



La revisión sistemática de Wilson et al., tuvo como objetivo evaluar los beneficios y los daños de los medicamentos para la osteoporosis en pacientes con ERC avanzada (4 y 5/5D) y trasplantados. Tras una búsqueda sistemática de literatura científica, Wilson et al., identificaron como la única evidencia que proporciona información para nuestra pregunta PICO, un análisis *post-hoc* del estudio FREEDOM que evaluó los efectos de denosumab en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y ERC en estadio 4. La calidad de la evidencia fue calificada como muy baja, esto debido a la descripción poco clara de las metodologías utilizadas para la generación de la secuencia, el ocultamiento adecuada de la secuencia y el cegamiento, el reporte de datos incompletos, la notificación selectiva de resultados, entre otras fuentes de sesgo. En la revisión se describe que este análisis *post-hoc* no encontró diferencias estadísticamente significativas en relación con el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales entre denosumab y el placebo. Sin embargo, teniendo en cuenta las múltiples limitaciones de la evidencia y la escasez de la misma, Wilson et al., argumentaron que, en base a la evidencia disponible, no es posible formular conclusiones sobre el uso de medicamentos para la osteoporosis en pacientes con ERC avanzada.



El estudio FREEDOM fue un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, controlado por placebo, multicéntrico, doble ciego, y financiado por *Amgen*, cuyo objetivo fue evaluar denosumab como terapia preventiva de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (n=7868), con un periodo de seguimiento de 36 meses. Sin embargo, este no fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de denosumab en nuestra población de interés, por lo que los análisis de subgrupos deben ser interpretados con cautela, y considerando su naturaleza exploratoria. De manera general, el estudio FREEDOM (Cummings et al., 2009) mostró que denosumab reducía el riesgo de fracturas vertebrales en las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, sin embargo, existieron limitaciones metodológicas como el reporte de resultados con información incompleta y la descripción poco clara sobre el balance de las características basales de la población de mITT incluida en el análisis final. Con respecto a la seguridad, no se encontraron diferencias significativas entre denosumab y el placebo en la incidencia total de EA, EA serios, e interrupción del

tratamiento debido a EA. El estudio FREEDOM no evaluó el efecto de denosumab sobre la calidad de vida.

Por su parte, el análisis post-hoc del estudio FREEDOM (Jamal et al., 2011), además de ser exploratorio, tuvo la gran limitación de incluir solo 75 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y ERC en estadio 4, lo que pudo haber llevado al reporte de no diferencias estadísticas en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales entre denosumab y el placebo como consecuencia de un poder estadístico insuficiente. Asimismo, se debe considerar que cuando se realiza un análisis de subgrupos, la asignación al azar de las características de los pacientes entre el grupo de tratamiento y el grupo de control no necesariamente se mantiene, especialmente, si la definición de los subgrupos y el análisis de los resultados en los mismos no se planifica de forma previa al desarrollo del ensayo. Por ello, la única forma de corroborar los resultados obtenidos por Jamal et al. es mediante el diseño adecuado de ensayos clínicos aleatorizados.

Adicionalmente, es importante señalar que los hallazgos generales del estudio FREEDOM, que muestran un beneficio importante en las mujeres con osteoporosis menopáusica y un alto riesgo de fracturas, no pueden ser extrapolados al subgrupo de pacientes con ERC avanzada, quienes tienen otras características y comorbilidades asociadas. De hecho, Jamal et al. reportaron que las mujeres con ERC avanzada en promedio eran mayores en edad, tenían un peor estado de salud y función física, y tenían puntuaciones más bajas de DMO en el cuello femoral en comparación con el resto de mujeres incluidas en el estudio. Además, es muy probable que muchas de ellas hayan sido excluidas del estudio. En consecuencia, aún se requieren ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad de denosumab en las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y ERC avanzada.

Como complemento de la seguridad de denosumab, conviene mencionar que este se ha asociado con casos de hipocalcemia severa en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y ERC avanzada. Una búsqueda adicional de la evidencia realizada por el IETSI identificó un estudio retrospectivo que informó 8 casos de hipocalcemia severa en 13 (62 %) mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y ERC en estadio 4 y 5/5D (Dave et al. 2015). Además, se encontraron dos reportes de casos de hipoglicemia severa en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y ERC en estadio 4 y 5D, respectivamente, siendo la primera un caso con riesgo vital que requirió del ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (Monge Rafaela, Martín de Francisco, and Fernández-Fresnedo 2018; McCormick, Davis, and Burns 2012). Si bien, la FDA y la EMA indican el uso de denosumab en este grupo de pacientes, siempre que se asegure la ingesta adecuada de calcio y vitamina D, existen posiciones controvertidas, ya que algunos expertos sugieren la no administración de denosumab, especialmente en el subgrupo de pacientes con ERC en

estadio 5/5D, debido a la falta de evidencia que respalde su eficacia clínica y el alto riesgo de hipocalcemia severa (Camacho et al. 2016; Athanasios D Anastasilakis et al. 2012).

En relación a las alternativas de tratamiento para nuestra población de interés, se identificaron recomendaciones internacionales a favor del uso de los bifosfonatos orales a pesar de no estar recomendados por la FDA y la EMA. Este es el caso de los expertos de *Uptodate*⁴, quienes realizaron una recomendación a favor del uso de bifosfonatos orales como tratamiento de primera línea en pacientes con un FG entre 15 y 30 ml/min (**grado 2B**: recomendación débil, evidencia de calidad moderada) y menor de 15 ml/min (**grado 2C**: recomendación débil, evidencia de baja calidad), basados en las décadas de experiencia clínica, el menor costo y la información clínica existente (Miller 2018). Al respecto, se cita un análisis post-hoc del estudio FIT (*Fracture Intervention Trial*), realizado en mujeres con osteoporosis postmenopáusica, cuyos resultados mostraron que alendronato no tenía efectos negativos en la función renal en pacientes con un FG entre 15 a 45 ml/min (n=581) (Jamal et al. 2007). Además, agregan que si se administran bifosfonatos, el intervalo y la duración de la dosis deben ser modificados (i.e, la mitad de la dosis usual por no más de 3 años) (Miller 2018).

Una búsqueda adicional de la literatura sobre los efectos del alendronato, el bifosfonato oral disponible en EsSalud, no identificó ningún estudio o reporte de caso de insuficiencia renal o falla renal aguda en nuestra población de interés. Esto confirma lo que han mencionado algunos expertos en la materia, que hasta la fecha, los únicos casos de nefrotoxicidad debidos al uso de bifosfonatos se han reportado con el ácido zoledrónico (Miller 2014a; Miller et al. 2013), un bifosfonato intravenoso de tercera generación cuya composición le confiere una mayor potencia antirresortiva comparado con las generaciones anteriores, como el alendronato (Miller et al. 2013). A esto Miller et al., adicionan que todos los casos de insuficiencia renal asociados con el uso del ácido zoledrónico se informaron en pacientes tratados con un régimen de dosis de 4 mg cada 3 a 4 semanas, que es mayor que el régimen indicado para la osteoporosis, que es de 5 mg una vez al año. En consecuencia, sugieren que cualquier daño renal asociado con el uso de los bifosfonatos intravenosos estaría relacionado con la dosis administrada (Miller et al. 2013).

Adicionalmente, se encontró un estudio retrospectivo (n=181) en pacientes de 65 a 89 años, en su mayoría mujeres (88.4 %), incluyendo 31 pacientes con ERC avanzada (17.1 %), quienes recibieron bifosfonatos orales (alendronato o risedronato) para el tratamiento de la osteoporosis. Sus resultados no mostraron diferencias significativas en términos de EA entre los pacientes con y sin ERC avanzada (19.4 % versus 12.0 %, valor de p no significativo). Los EA más frecuentes fueron náuseas, acidez estomacal, disfagia, reflujo

⁴ UpToDate es un recurso de información clínica, que sigue los principios de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE). Está diseñado como recurso de apoyo para la toma de decisiones clínicas basado en evidencias médicas.

gastroesofágico y dolor abdominal. No se reportaron EA que requirieran hospitalización o tratamiento de emergencia. Tampoco hubo cambios en el FG calculado después del inicio del tratamiento. Debido a ello, los autores concluyeron que los bifosfonatos orales son bien tolerados y no están asociados con una disminución del FG en pacientes con osteoporosis y diferentes niveles de función renal.

Así, en base a la evidencia revisada en la presente evaluación, se tiene que denosumab no ha sido estudiado en ECA específicos para nuestra población de interés, esto es, mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y ERC avanzada (estadios 4 y 5). En consecuencia, no conocemos el beneficio que tendría denosumab en este grupo de pacientes en términos de desenlaces clínicamente relevantes, como la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, y los eventos adversos. Algunos expertos mencionan que denosumab podría tener un perfil de seguridad favorable en pacientes con deterioro de la función renal, y de hecho, no hay ninguna contraindicación para su uso en este tipo de pacientes en las etiquetas aprobadas por la FDA y la EMA. Sin embargo, se han reportado casos de hipocalcemia severa que, de no ser controlados adecuadamente, podrían poner en riesgo la vida de los pacientes. Otras opciones de tratamiento sugeridas para nuestra población de interés incluyen el uso de bifosfonatos orales, como el alendronato, que está disponible en el petitorio farmacológico de EsSalud. Al respecto, algunos expertos mencionan que su perfil de seguridad es aceptable a pesar de que en las etiquetas aprobadas por la FDA y la EMA existe una advertencia (*warning*) para su uso en esta población específica. Nuestra búsqueda de literatura es consistente con lo mencionado por los expertos, observándose que la evidencia disponible para alendronato es comparable con la encontrada para denosumab, siendo para ambos casos muy limitada y de baja calidad. Por lo tanto, no hemos podido identificar un beneficio neto con denosumab en comparación con los bifosfonatos orales en nuestra población de interés.

En síntesis, la evidencia científica disponible en la actualidad es insuficiente para concluir con respecto a la eficacia y seguridad de denosumab en nuestra población de interés, esto es, mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y ERC avanzada (estadios 4 y 5). Además, no se encontraron argumentos técnicos que respalden el uso de denosumab en la institución, considerando el hecho de que EsSalud tiene disponible un tratamiento alternativo que es recomendado por algunos expertos para este grupo de pacientes (i.e., alendronato).

VI. CONCLUSIONES

- En la actualidad, el único estudio que aporta información en relación a la pregunta PICO planteada en el presente dictamen es un análisis post-hoc del estudio FREEDOM realizada por Jamal et al. que evaluó los efectos de denosumab, en comparación al placebo, en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y ERC en estadio 4.
- El estudio de Jamal et al., presenta un alto riesgo de sesgo de resultados debido a las múltiples limitaciones en torno a su rigor metodológico. Además, tiene la gran limitación de incluir solo 75 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y ERC en estadio 4.
- La evidencia proveniente de este análisis no demuestra que existan diferencias estadísticamente significativas en la ocurrencia de fracturas entre denosumab y el placebo en las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y ERC en estadio 4. No se excluye que la no significancia sea consecuencia de un poder estadístico insuficiente para detectar diferencias. Si bien, no se reportaron diferencias entre denosumab y el placebo en relación a los EA y los EA serios, se requieren estudios con tamaño de muestra suficiente y mayor seguimiento para concluir respecto a la seguridad de denosumab en este subgrupo de pacientes.
- Los hallazgos generales del estudio FREEDOM no pueden ser extrapolados a nuestra población de interés, quienes tienen otras características y comorbilidades asociadas. Además, es probable que muchas de ellas hayan sido excluidas del estudio FREEDOM al tener un mayor riesgo de fracturas.
- Como complemento de la seguridad de denosumab, conviene mencionar que este se ha asociado con casos de hipocalcemia severa en nuestra población de interés. Una búsqueda adicional de la evidencia realizada por el IETSI identificó un estudio retrospectivo que informó 8 casos de hipocalcemia severa en 13 (62 %) mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y ERC avanzada. Además, se encontraron dos reportes adicionales de hipoglicemia severa, uno de los cuales requirió del ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos.
- De este modo, se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al riesgo/beneficio de denosumab pues la evidencia proveniente del análisis *post-hoc* del estudio FREEDOM tiene serias limitaciones que no permite identificar un beneficio neto en nuestra población de interés, esto es, pacientes con



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 032-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN PACIENTES CON OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA CON CONTRAINDICACIÓN PARA USO
DE BIFOSFONATOS POR ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA (ESTADIO 4 O 5)

osteoporosis postmenopáusica con contraindicación para uso de bifosfonatos por
ERC avanzada (estadio 4 o 5).

- Por lo expuesto el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) no aprueba el uso de denosumab en pacientes con osteoporosis postmenopáusica con contraindicación para uso de bifosfonatos por ERC avanzada (estadio 4 o 5).



VII. RECOMENDACIONES

Los médicos especialistas en caso de identificar otras alternativas existentes con adecuada evidencia científica en el mercado peruano para ser usadas en los pacientes de la pregunta PICO del presente dictamen, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI en el marco de la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anastasilakis, A. D., S. A. Polyzos, A. Gkiomisi, Z. G. Saridakis, D. Digkas, I. Bisbinas, G. T. Sakellariou, A. Papatheodorou, P. Kokkoris, and P. Makras. 2015. "Denosumab versus Zoledronic Acid in Patients Previously Treated with Zoledronic Acid." *Osteoporosis International* 26: 2521–27. doi:10.1007/s00198-015-3174-2.

Anastasilakis, Athanasios D, Konstantinos A Toulis, Stergios A Polyzos, Chrysostomos D Anastasilakis, and Polyzois Makras. 2012. "Long-Term Treatment of Osteoporosis: Safety and Efficacy Appraisal of Denosumab." *Therapeutics and Clinical Risk Management* 8: 295–306.

Black, Dennis M., and Clifford J. Rosen. 2016. "Postmenopausal Osteoporosis." *The New England Journal of Medicine* 374 (3): 254–62. doi:10.1056/NEJMcp1513724.

CADTH. 2016. "Common Drug Review. CDEC Final Recommendation Denosumab (Prolia — Amgen Canada) Indication: Postmenopausal Osteoporosis." 1–5. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SF0453_complete_RFA-Prolia_May-25-16_e.pdf.

Camacho, Pauline M., Steven M. Petak, Neil Binkley, Bart L. Clarke, Steven T. Harris, Daniel L. Hurley, Michael Kleerekoper, et al. 2016. "American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis — 2016." *Endocrine Practice* 22 (Supplement 4): 1–42. doi:10.4158/EP161435.GL.

Cockcroft, D. W., and M. H. Gault. 1976. "Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine." *Nephron* 16 (1): 31–41. doi:10.1159/000180580.

Compston, J., A. Cooper, C. Cooper, N. Gittoes, C. Gregson, N. Harvey, S. Hope, et al. 2017. "UK Clinical Guideline for the Prevention and Treatment of Osteoporosis." *Archives of Osteoporosis* 12 (43). doi:10.1007/s11657-017-0324-5.

Cummings, SR, J San Martin, MR McClung, ES Siris, R Eastell, IR Reid, P Delmas, et al. 2009. "Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis." *New England Journal of Medicine* 361 (8): 756–65.

Dave, Vatsa, Cherie Y. Chiang, Jane Booth, and Peter F. Mount. 2015. "Hypocalcemia Post Denosumab in Patients with Chronic Kidney Disease Stage 4 – 5." *Am J Nephrol* 41: 129–37. doi:10.1159/000380960.

DIGEMID - MINSA. 2018. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." *DIGEMID Website*. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>.

EsSalud. 2011. "Guía de Práctica Clínica: Osteoporosis." Lima, Peru.

European Medicines Agency. 2018. "Find Medicines." http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp.

Freemantle, N, C Cooper, A Diez-Perez, M Gitlin, H Radcliffe, S Shepherd, and C Roux. 2013. "Results of Indirect and Mixed Treatment Comparison of Fracture Efficacy for Osteoporosis Treatments: A Meta-Analysis." *Osteoporosis International* 24 (1): 1929–30. doi:10.1007/s00198-013-2297-6.

Genant, H. K., C. Y. Wu, C. van Kuijk, and M. C. Nevitt. 1993. "Vertebral Fracture Assessment Using a Semiquantitative Technique." *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 8 (9): 1137–48. doi:10.1002/jbmr.5650080915.

HAS. 2011. "PROLIA 60 Mg, Solution for Injection in a Pre-Filled Syringe."

Higgins, Julian PT, and Jonathan Sterne. 2011. "Chapter 8: Assessing Risk of Bias in Included Studies." In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 (Updated March 2011)*, edited by The Cochrane Collaboration. Chichester, UK.

Hopkins, Robert B., Ron Goeree, Eleanor Pullenayegum, Jonathan D. Adachi, Alexandra Papaioannou, Feng Xie, and Lehana Thabane. 2011. "The Relative Efficacy of Nine Osteoporosis Medications for Reducing the Rate of Fractures in Post-Menopausal Women." *BMC Musculoskeletal Disorders* 12. BioMed Central Ltd: 209. doi:10.1186/1471-2474-12-209.

International Osteoporosis Foundation. 2012. "Facts and Statistics | Peru." <https://www.iofbonehealth.org>.

Jamal, Sophie A., Douglas C. Bauer, Kristine E. Ensrud, Jane A. Cauley, Marc Hochberg, Areef Ishani, and Steven R. Cummings. 2007. "Alendronate Treatment in Women with Normal to Severely Impaired Renal Function: An Analysis of the Fracture Intervention Trial." *Journal of Bone and Mineral Research* 22 (4): 503–8. doi:10.1359/jbmr.070112.

Jamal, Sophie A., Osten Ljunggren, Catherine Stehman-Breen, Steven Ron Cummings, Michael R. McClung, Stefan Goemaere, Peter R. Ebeling, et al. 2011. "Effects of Denosumab on Fracture and Bone Mineral Density by Level of Kidney Function." *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 26 (8): 1829–35. doi:10.1002/jbmr.403.

Kanis, John a. 2007. *Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level. Technical Report*. UK. http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf.

KDIGO. 2017. "KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis , Evaluation , Prevention , and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)." *Kidney Int Suppl* 7. doi:10.1016/j.kisu.2017.04.001.

Lems, Willem F., K. E. Dreinhöfer, H. Bischoff-Ferrari, M. Blauth, E. Czerwinski, Jap Da Silva, A. Herrera, et al. 2017. "EULAR/EFORT Recommendations for Management of Patients Older than 50 Years with a Fragility Fracture and Prevention of Subsequent Fractures." *Annals of the Rheumatic Diseases* 76 (5): 802–10. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210289.

Lorenc, Roman, Piotr Głuszko, Edward Franek, Mirosław Jabłoński, Maciej Jaworski,

Kalinka-Warzocho Ewa, Elżbieta Karczmarewicz, et al. 2017. "Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Poland. Update 2017." *Endokrynologia Polska* 68 (5). doi:10.5603/EP.

Lubwama, R., A. Nguyen, A. Modi, C. Diana, and P. D. Miller. 2014. "Prevalence of Renal Impairment among Osteoporotic Women in the USA, NHANES 2005-2008: Is Treatment with Bisphosphonates an Option?" *Osteoporosis International* 25 (5): 1607-15. doi:10.1007/s00198-014-2645-1.

McCormick, B B, J Davis, and K D Burns. 2012. "Severe Hypocalcemia Following Denosumab Injection in a Hemodialysis Patient." *Am J Kidney Dis.* 60 (4). Elsevier Inc.: 626-28. doi:10.1053/j.ajkd.2012.06.019.

Migliore, A., S. Broccoli, U. Massafra, M. Cassol, and B. Frediani. 2013. "Ranking Antireabsorptive Agents to Prevent Vertebral Fractures in Postmenopausal Osteoporosis by Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis." *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 17: 658-67. doi:10.3892/ol_00000126vol-01-04-0723 [pii].

Miller, Paul D. 2014a. "Chronic Kidney Disease and Osteoporosis: Evaluation and Management." *BoneKey Reports* 3 (June). doi:10.1038/bonekey.2014.37.

Miller, Paul D. 2018. "Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Disease: Management." Edited by Clifford J Rosen and Jean E Mulder. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate. doi:10.1007/s11920-014-0463-y.

Miller, Paul D. 2014b. "Chronic Kidney Disease and the Skeleton." *Bone Research* 2. doi:10.1038/boneres.2014.44.

Miller, Paul D., Sophie A. Jamal, Pieter Evenepoel, Richard Eastell, and Steven Boonen. 2013. "Renal Safety in Patients Treated with Bisphosphonates for Osteoporosis: A Review." *Journal of Bone and Mineral Research* 28 (10): 2049-59. doi:10.1002/jbmr.2058.

Monge Rafaela, Pilar, Ángel Luis Martín de Francisco, and Gema Fernández-Fresnedo. 2018. "Denosumab Y Enfermedad Renal Crónica Avanzada: Hipocalcemia Severa Con Riesgo Vital." *Nefrología* 38 (1): 97-98.

Murad, Mohammad Hassan, Matthew T Drake, Rebecca J Mullan, Karen F Mauck, Louise M Stuart, Melanie A Lane, Nisrin O Abu Elnour, et al. 2012. "Comparative Effectiveness of Drug Treatments to Prevent Fragility Fractures: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *J Clin Endocrinol Metab* 97 (6): 1871-80. doi:10.1210/jc.2011-3060.

National Kidney Foundation. 2002. "K/DOQI Clinical Practice Guidelines Evaluation, Classification and Stratification." *American Journal of Kidney Diseases* 39 (suppl 1): S1-266. doi:10.1016/S0272-6386(02)70054-1.

NICE. 2010. "Denosumab for the Prevention of Osteoporotic Fractures in Postmenopausal Women." [nice.org.uk/guidance/ta204](https://www.nice.org.uk/guidance/ta204).
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta204/resources/denosumab-for-the-prevention-of-osteoporotic-fractures-in-postmenopausal-women-pdf-82600189194949>.

NOGG. 2017. "NOGG 2017: Clinical Guideline for the Prevention and Treatment of Osteoporosis." <https://link.springer.com/article/10.1007/s11657-017-0324-5>.

Nuti, Ranuccio, Maria Luisa Brandi, Giovanni Checchia, Ombretta Di Munno, Ligia Dominguez, Paolo Falaschi, Carmelo Erio Fiore, et al. 2018. "Guidelines for the Management of Osteoporosis and Fragility Fractures." *Internal and Emergency Medicine*, no. [Epub ahead of print]. Springer International Publishing. doi:10.1007/s11739-018-1874-2.

Palacios, S., L. Kalouche-Khalil, R. Rizzoli, C. Zapalowski, H. Resch, J. D. Adachi, J. C. Gallagher, et al. 2015. "Treatment with Denosumab Reduces Secondary Fracture Risk in Women with Postmenopausal Osteoporosis." *Climacteric* 18 (6): 805–12. doi:10.3109/13697137.2015.1045484.

Qaseem, A., M. Forciea, R. M. McLean, T. D. Denberg, and Physicians for the Clinical Guidelines Committee of the American College of. 2017. "Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians." *Annals of Internal Medicine* 166 (11): 818–39.

RACGP. 2017. *Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Management in Postmenopausal Women and Men over 50 Years of Age. 2nd Edition*. East Melbourne, Vic: The Royal Australian College of General Practitioners and Osteoporosis Australia. <http://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Musculoskeletal/osteoporosis-guidelines.pdf>.

Radominski, Sebastião César, Wanderley Bernardo, Ana Patrícia de Paula, Ben-Hur Albergaria, Caio Moreira, Cesar Eduardo Fernandes, Charles H.M. Castro, et al. 2017. "Brazilian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis." *Revista Brasileira de Reumatologia* 57 (S2): S452–S466. doi:10.1590/s1806-37562017000000065.

Rossini, M, S Adami, F Bertoldo, D Diacinti, D Gatti, S Giannini, A Giusti, et al. 2016. "Guidelines for the Diagnosis, Prevention and Management of Osteoporosis." *Reumatismo* 68 (1): 1–39. doi:10.4081/aiol.2016.5591.

Schurman, León, Ana M. Galich, Claudio González, Diana González, Osvaldo D. Messina, Claudia Sedlinsky, Claudia R. Uña, and Ariel Sánchez. 2017. "Guías Argentinas Para El Diagnóstico, La Prevención Y El Tratamiento de La Osteoporosis 2015." *Medicina (B Aires)* 77 (1). doi:10.4324/9781315728452-20.

Shea, Beverley J., Lex M. Bouter, Joan Peterson, Maarten Boers, Neil Andersson, Zulma Ortiz, Tim Ramsay, Annie Bai, Vijay K. Shukla, and Jeremy M. Grimshaw. 2007. "External Validation of a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR)." *PLoS ONE* 2 (12). doi:10.1371/journal.pone.0001350.

Sistema SAP - EsSalud. 2018. "Sistema Informático SAP - EsSalud."

SMC. 2010. "Denosumab, 60mg Solution for Injection in a Pre-Filled Syringe (Prolia®) SMC No. (651/10)."



Tarantino, Umberto, Giovanni Iolascon, Luisella Cianferotti, Laura Masi, Gemma Marcucci, Francesca Giusti, Francesca Marini, et al. 2017. *Clinical Guidelines for the Prevention and Treatment of Osteoporosis: Summary Statements and Recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology. Journal of Orthopaedics and Traumatology*. Vol. 18. Springer International Publishing. doi:10.1007/s10195-017-0474-7.

U.S. Food and Drug Administration. 2018. "FDA Approved Drug Products." <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

Wilson, Lisa M, Casey M Rebholz, Ermias Jirru, Marisa Chi Liu, Allen Zhang, Jessica Gayleard, Yue Chu, and Karen A Robinson. 2017. "Benefits and Harms of Osteoporosis Medications in Patients With Chronic Kidney Disease." *Annals of Internal Medicine* 166 (9). doi:10.7326/M16-2752.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

SUPLEMENTO A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Búsqueda	Estrategia	Ítems encontrados
#6	Search #4 AND Clinical Trial[ptyp]	25
#5	Search #4 AND systematic[sb]	13
#4	Search #1 AND #2 AND #3	238
#3	Search ("Diphosphonates"[Mesh] OR "Alendronate"[Mesh] OR "Denosumab"[Mesh] OR bisphosphonate*[tiab] OR alendronate[tiab] OR "zoledronic acid"[tiab] OR zoledronate[tiab] OR denosumab[tiab])	32152
#2	Search ("Renal Insufficiency, Chronic"[Mesh] OR "Chronic kidney disease"[tiab] OR "CKD"[tiab] OR ((kidney[tiab] OR renal[tiab]) AND (function[tiab] OR impairment[tiab] OR insufficiency[tiab])))	273554
#1	Search ("Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh] OR osteoporosis[tiab])	66285