



PERÚ

**Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo**

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

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 063 –SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE TUMOR
ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES, EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
LOCALMENTE AVANZADA E IRRESECABLE**



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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS- DETS

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



SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Agosto, 2016



IETSI
I
E
T
S
I

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI
2. Patricia Pimentel Álvarez – Asesora del Instituto de evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación –IETSI
3. Paula Alejandra Burela Prado- Equipo técnico del Instituto de evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación –IETSI
4. Manuel Leiva Gálvez– Médico Asistente del Servicio de Oncología Clínica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
5. Manuel Philco Salas Médico Oncólogo del Servicio de Oncología Clínica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento a ser evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

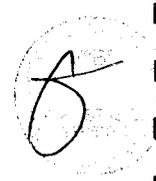
Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de denosumab para el tratamiento de tumor óseo de células gigantes, en pacientes con enfermedad localmente avanzada e irresecable. Dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria n° 063–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

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



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN	7
A. ANTECEDENTES	7
B. ASPECTOS GENERALES	9
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	11
III. METODOLOGIA	13
A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA	13
B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	13
C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	14
IV. RESULTADOS	15
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	16
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	18
i. Guías de práctica clínica	18
ii. ENSAYOS CLÍNICOS	19
V. DISCUSIÓN	28
VI. CONCLUSIONES	35
VII. RECOMENDACIONES	37
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	38
ANEXO N°1: Condiciones de uso	40



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El tumor óseo de células gigantes (TOCG) es considerado un tumor benigno. Sin embargo, este tipo de tumor puede ser agresivo y localmente recurrente hasta en el 50% de los casos. Asimismo, el 5% de las veces este tipo de tumor hace metástasis hacia los pulmones, transformándose en un tumor altamente maligno en 1 a 3% de los casos. La proporción de personas que presentan TOCG, como tumor óseo primario, varía geográficamente. En países como Estados Unidos, el TOCG representa entre 3 al 5% de los tumores óseos primarios, mientras que en China esta cifra asciende al 20%. En Perú, no se encontraron cifras de prevalencia o incidencia de TOCG. No obstante, en el periodo del 2006 al 2011, se reportaron un total de 109914 casos de cáncer, de los cuales el cáncer de hueso, cartilago y articulaciones representaron 5.2% del total de casos
- En los casos de TOCG resecable, la cirugía es el tratamiento de elección, la resección quirúrgica intralesional, logra remisión de la enfermedad hasta en el 90% de los casos. En los casos en que la cirugía está contraindicada o el TOCG no es resecable, existen otras alternativas como la radioterapia, la embolización arterial o terapia sistémica dentro de la cual se incluyen los bifosfonatos.
- La población considerada en la pregunta PICO del presente dictamen, presenta TOCG irresecable, la cual es definida en el presente dictamen como enfermedad no tributaria de cirugía radical (e.g. amputación) por tamaño tumoral, localización, contraindicación quirúrgica o decisión del paciente. Es por ello, que se genera la necesidad de un tratamiento que pueda ser utilizado en dichos pacientes, ya sea como tratamiento curativo; o en el contexto de neoadyuvancia, permitiendo una cirugía conservadora que se traduzca a una reducción de la morbilidad secundaria al tratamiento quirúrgico.
- En la actualidad, el petitorio de medicamentos de EsSalud cuenta con bifosfonatos (e.g., ácido zoledrónico) el cual es mencionado como alternativa de tratamiento en algunas revisiones sobre TOCG. Sin embargo, los bifosfonatos no se mencionan dentro de las guías de práctica clínica internacionales revisadas y hasta la fecha no existe evidencia sólida de que dicho tratamiento haya probado un beneficio clínico en pacientes con TOCG.
- A la fecha (agosto 2016) no hay una opción de tratamiento para pacientes cuya enfermedad no pueda ser tratada con cirugía (i.e., enfermedad irresecable). Más aun, en los casos en que la irresecabilidad se debe a la elevada morbilidad a causa del tratamiento quirúrgico, dado que la mayor incidencia de casos de TOCG se encuentra en personas entre los 20 a 40 años, de realizarse una cirugía no conservadora, esta supondría una carga de enfermedad importante para el



sistema de EsSalud y para el país. Así como una disminución en la calidad de vida del paciente.

- Denosumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano, el cual se une específicamente al ligando del receptor activador para el factor nuclear kappa (RANKL, por sus siglas en inglés). RANKL es un mediador clave en la biología de los osteoclastos y se encuentra altamente expresando en las células estromales en el tumor óseo de células gigantes. Por lo tanto, denosumab al unirse a RANKL y bloquear su unión con los receptores RANK inhibe el reclutamiento de los osteoclastos, evitando así la destrucción del hueso.
- La presente evaluación de tecnología sanitaria recoge la mejor evidencia científica publicada hasta agosto 2016, con relación a la seguridad y eficacia del uso de denosumab como una alternativa para el tratamiento de TOCG, en pacientes con enfermedad localmente avanzada e irresecable. Dentro de la evidencia considerada se incluyen dos guías de práctica clínica y tres ensayos clínicos de fase II, al no haberse encontrado ensayos clínicos de fase III aleatorizados y controlados. En relación al ensayo publicado por Chawla et al., 2013, el cual permite responder de manera más precisa la pregunta PICO de interés y cuenta con un número de pacientes considerable; se observó respuesta objetiva y cirugías más conservadoras a las inicialmente planeadas. Sin embargo, existe un alto riesgo de que dichos resultados estén sesgados, debido a la falta de un brazo comparador y a la pobre validez interna del estudio en relación a sus resultados de eficacia. A pesar de las limitaciones de dicho estudio, los resultados presentados en los tres ensayos de fase II, son consistentes, parecen promisorios y la proporción de eventos adversos serios es relativamente baja. Asimismo, la incidencia de TOCG dentro del sistema de EsSalud es de alrededor de 10 pacientes por año, lo que supone un costo anual de tratamiento de 127,459.20 nuevos soles.
- Por lo expuesto, el Instituto de evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETS) decide aprobar el uso de denosumab para el tratamiento de tumor óseo de células gigantes (TOCG), en pacientes con enfermedad localmente avanzada e irresecable al no ser tributarios a cirugía radical. El periodo de vigencia de este dictamen es de un año y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación de eficacia y seguridad del uso de denosumab en el manejo de pacientes con tumor óseo de células gigantes con enfermedad localizada no metastásica. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Alejandro Figueroa Torrejón, a través del comité farmacoterapéutico local del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins; el Dr. Oscar Carnero, a través del comité farmacoterapéutico Local del El Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo; y la Dra. María Viviana Vásquez, a través del comité farmacoterapéutico local del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Así, la Red Asistencial Rebagliati siguiendo la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015**, la Red asistencial Arequipa siguiendo la **Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016**, y la Red Asistencial Rebagliati siguiendo la **Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016**; respectivamente, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de denosumab según las siguientes preguntas PICO, respectivamente:



P	Pacientes adultos con diagnóstico de tumor de células gigantes, histológicamente confirmado con un Karnofsky status del 50% más
I	Tratamiento con Denosumab 120mg subcutáneo cada 4 semanas con dosis adicionales de 120mg en los días 8 y 15 del primer mes de tratamiento.
C	No existe comparador
O	Efectividad en la respuesta tumoral, beneficio clínico, disminución de cuadro de dolor óseo como mejor calidad de vida y cirugía conservadora



P	Pacientes adultos con diagnóstico de tumor óseo de células gigantes irresecables, con Karnofsky mayor a 80%
I	Denosumab
C	No se comparó con otro tratamiento (estudio fase 2)
O	Tasa de respuesta: 86%, Reducción del dolor 90%

P	Pacientes joven con diagnóstico de tumor de células gigantes de tibia con tumor infiltrante en rodilla
I	Denosumab 120mg SC 1 dosis mensual #08 dosis (1° dosis va con carga día 8 y 15)
C	No hay comparador disponible en EsSalud
O	Resolución de lesión tumoral, cirugía conservadora

Luego de la reunión técnica realizada con los médicos oncólogos listados dentro del equipo redactor del presente documento la Dra. Patricia Pimentel, Dr. Manuel Leiva y el Dr. Manuel Philco, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI; se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es la siguiente:

P	Pacientes con tumor óseo de células gigantes (TOCG), con enfermedad localmente avanzada e irresecable*
I	Denosumab subcutáneo
C	Bisfosfonatos
O	Calidad de vida (Cirugía conservadora del miembro) Respuesta objetiva (respuesta histológica) Eventos adversos

* Se considera enfermedad irresecable a toda enfermedad no tributaria de cirugía radical (e.g. amputación) por tamaño tumoral, localización, contraindicación quirúrgica o decisión del paciente.

B. ASPECTOS GENERALES

El tumor óseo de células gigantes (TOCG) es considerado un tumor benigno. Sin embargo, este tipo de tumor puede ser agresivo y localmente recurrente hasta en el 50% de los casos. Asimismo, el 5% de las veces este tipo de tumor hace metástasis hacia los pulmones, transformándose en un tumor altamente maligno en 1 a 3% de los casos(1). La proporción de personas que presentan TOCG, como tumor óseo primario, varía geográficamente. En Estados Unidos el TOCG representa entre el 3 al 5% de todos los tumores primarios óseos y el 20% de los tumores benignos(2). Por otro lado, en Asia la proporción de personas con TOCG óseo es más elevada, representado así el 20% de todos los tumores primarios de hueso en China(3). Por último, en el Perú, no se encontraron cifras de prevalencia o incidencia de TOCG. No obstante, en el reporte de análisis de la situación de cáncer del Perú publicado en el 2013, se menciona que entre el periodo del 2006 al 2011, se reportaron un total de 109914 casos de cáncer, de los cuales el cáncer de hueso, cartilago y articulaciones representaron 5.2% del total de casos(4).



El TOCG destruye el hueso y puede presentar una masa de tejido blando(9), se presenta con dolores y deformidades, generalmente en las extremidades inferiores y la cadera. Además, el TOCG puede ocasionar fracturas y síntomas neurológicos(10). Existen diferentes formas de clasificar el estadio del TOCG; sin embargo, el más común se usa para definir la magnitud de la intervención quirúrgica de acuerdo a la extensión observada radiológicamente(10). En los casos de TOCG resecable, la cirugía es el tratamiento de elección, la resección quirúrgica, logra remisión de la enfermedad hasta en el 90% de los casos(11,12). La opción quirúrgica incluye desde legrado y resección o incisión en bloque o intralesional, hasta la amputación de la parte del cuerpo afectada; a la cual puede o no procederle terapia adyuvante. Así, La elección del tipo de cirugía está relacionada con tamaño y el sitio del tumor. Por lo tanto, la opción quirúrgica es un balance entre la morbilidad ocasionada por el mismo procedimiento y el riesgo de recurrencia de la enfermedad. En los casos en que la cirugía está contraindicada o el TOCG es irresecable, se ha reportado el uso de otras alternativas como la radioterapia, la embolización arterial o terapia sistémica dentro de la cual se incluyen los bifosfonatos(1,13,14).



La población considerada en la pregunta PICO del presente dictamen, presenta TOCG irresecable al no ser tributarios a cirugía radical, ya sea por localización del tumor, decisión del paciente, etc. En el caso de los pacientes cuya localización del tumor si permite una cirugía curativa pero esta supone una elevada morbilidad, la calidad de vida de dichos pacientes podría verse fuertemente afectada. Más aun, cuando la incidencia de TOCG se concentra dentro de la población de adultos jóvenes. Aproximadamente entre las personas de 20 a 44 años de edad(5-8). Es por ello, que se genera la necesidad de un tratamiento que pueda ser utilizado en pacientes con TOCG irresecable, ya sea como tratamiento curativo; o en el contexto de neoadyuvancia, mediante el logro de una

respuesta tumoral, con la finalidad de lograr una cirugía menos invasiva que se traduzca en una reducción de la morbilidad asociada al procedimiento.

En la actualidad, el petitorio de medicamentos de EsSalud cuenta con bisfosfonatos (e.g., ácido zoledrónico), lo cual es mencionado como alternativa de tratamiento en algunas revisiones sobre TOCG, tales como Thomas and Skubitz 2009(1), Thomas et al., 2012(13) y López-Pousa et al., 2015(14). Sin embargo, los bisfosfonatos no se mencionan dentro de las guías de práctica clínica internacionales revisadas y hasta la fecha no existe evidencia sólida de que dicho tratamiento haya probado un beneficio clínico en pacientes con TOCG, ya sea en el contexto de TOCG resecable o irresecable. La evidencia de este tratamiento se basa en estudios pre-clínicos y en pocos estudios observacionales o de serie de casos, tales como los publicados por Cheng et al., 2003(15), Chang et al., 2004(16) Tse et al., 2008(17) y Balke et al., 2010(11). Por otro lado, se estima que la incidencia de pacientes diagnosticados con TOCG dentro del servicio de EsSalud, es de aproximadamente 10 pacientes al año. Lo cual representa una proporción de pacientes relativamente baja en comparación a otros tipos de neoplasias.

Por lo tanto, la presente evaluación de tecnología sanitaria busca valorar críticamente la evidencia que respalde el uso de denosumab como una alternativa para el tratamiento de TOCG, en pacientes con enfermedad localmente avanzada e irresecable.

A handwritten signature in black ink is written over a circular stamp. The stamp contains some illegible text and a central emblem.A handwritten signature in black ink is written over a circular stamp. The stamp contains some illegible text and a central emblem.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Denosumab (Prolia, Xgeva) es un anticuerpo monoclonal totalmente humano, el cual se une específicamente al ligando del receptor activador para el factor nuclear kappa (RANKL, por sus siglas en inglés). El hueso está formado principalmente por dos tipos de células: los osteoblastos, los cuales se encargan de la formación y mineralización regulando la masa ósea y los osteoclastos, los cuales se encargan de la absorción de la masa ósea; a su vez dichos osteoclastos provienen de un proceso mediado por los osteoblastos(18). RANKL es un mediador clave en la biología de los osteoclastos y se encuentra altamente expresando en las células estromales en el tumor óseo de células gigantes(13). Por otro lado, las células gigantes (tipo osteoclastos) y sus precursores expresan los receptores RANK. Por lo tanto, denosumab al unirse a RANKL bloquea su unión con los receptores RANK, inhibiendo así el reclutamiento de los células gigantes de tipo osteoclasto, y finalmente evitando la destrucción del hueso(13).

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

El 13 de Junio del 2013 la Food and Drug Administration FDA aprobó el uso de denosumab (como Xgeva en inyecciones subcutáneas) para el tratamiento de adultos y adolescentes con esqueleto maduro que presenten tumor óseo de células gigantes irresecable o cuya resección resulte en morbilidad severa. Indicando su administración vía subcutánea en una dosis de 120 mg cada cuatro semanas y dosis adicionales en los días ocho y 15 del primer mes de terapia, mencionando que denosumab debe ser administrado en conjunto con calcio y vitamina D para prevenir hipocalcemia(19). Asimismo, el 24 de Agosto del 2014, la European Medicines Agency EMA aprobó el uso de denosumab para la misma indicación y dosis, menciona también el uso de vitamina D y calcio(20).

En el Perú, este fármaco está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) como Xgeva 120mg/1.7mL por hasta el 23 de Agosto del año 2018, con número de registro: RS BE00918 y como Prolia 60mg/mL hasta el 14 de abril del año 2021, con número de registro: RS BE00793, el proveedor de ambas presentaciones es la empresa GlaxoSmithKline Perú. S.A. Según el sistema informático SAP R/3- EsSalud adquirió denosumab como Prolia 60mg/mL hasta noviembre del 2015 por un precio de 750 soles por ampolla y como Xgeva 120mg/1.7mL Hasta mayo del 2016 por un precio de 1,593.24 soles por ampolla. Para el tratamiento de tumor óseo de células

III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

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

B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

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

C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh², lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

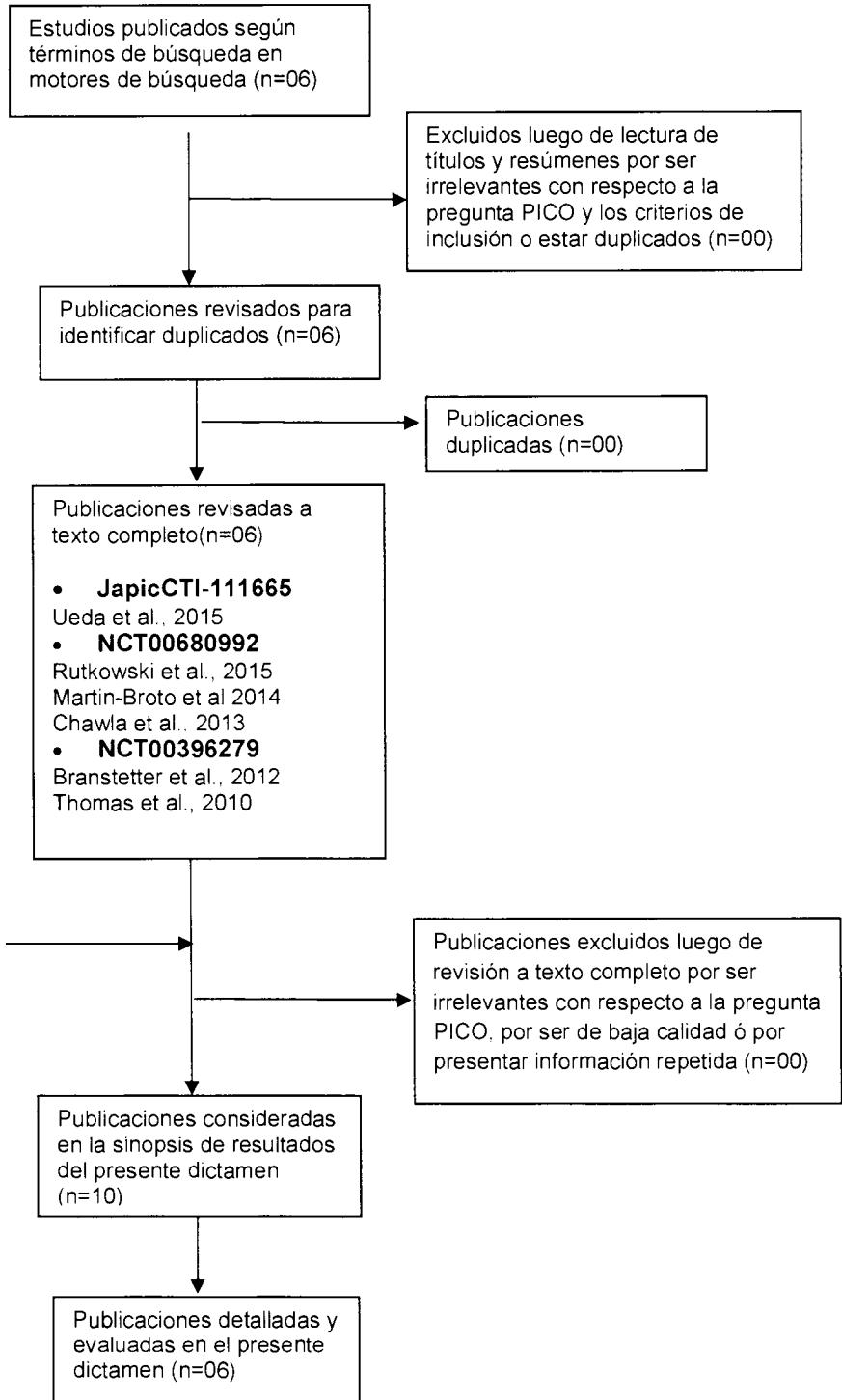
- Tumor óseo de células gigantes:
Giant cell tumor of bone
Giant-cell tumor of bone
Giant cell tumour of bone
Giant-cell tumour of bone
Giant cell tumor of bone (Mesh)
- Denosumab:
Denosumab
Denosumab (Mesh)
Prolia
Xgeva
- Tipos de publicación considerados (incluyendo diseños de estudios):
clinical trial (como tipo de publicación/filtro)
systematic review (como tipo de publicación/filtro)
meta-analysis (como tipo de publicación/filtro)

Debido a que, utilizando los términos de búsqueda mencionados previamente, no se encontró ninguna revisión sistemática con o sin meta-análisis; se decidió realizar una segunda búsqueda rápida utilizando el motor de búsqueda pubmed. En dicha búsqueda solo se consideró el nombre del fármaco y los tipos de publicación (revisiones sistemáticas y meta-análisis) con la finalidad de ser más sensibles. Así, se identificaron 130 artículos, de los cuales (según la revisión de títulos y resúmenes) ninguno permitía responder la pregunta PICO de interés.

² Los términos Mesh (Medical Subject Headings, en castellano “encabezados de temas médicos”) es un vocabulario controlado de términos de la librería nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA



f

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica hasta agosto 2016 para el sustento del uso de denosumab en el tratamiento de tumor ósea de células gigantes con enfermedad localmente avanzada e irreseccable. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión (i.e., GP, ETS, RS y ECA fase III).

Guías Clínicas:

Se seleccionaron dos guías de práctica clínica que incluyen recomendaciones sobre los sarcomas óseos. La evidencia en relación a las recomendaciones realizadas por dichas GPC, que incluyen el uso de denosumab, se basan en el ensayo de fase II registrado como (NCT00680992) y publicado por Chawla et al., 2010 y en el ensayo de fase II registrado como (NCT00396279) y publicado por Thomas et al., 2013 y Branstetter et al., 2012. Estos dos ensayos se describen y evalúan más adelante en este documento.

- The National Comprehensive Cancer Network(21) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Bone Cancer V.2.2016
- The European Society for Medical Oncology (ESMO) / European Sarcoma Network Working Group(22), Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2014

Evaluación de tecnologías Sanitarias:

Se encontró un documento informativo publicado por *Horizon Scanning Research Intelligence Centre (HSRIC)* del *National Institute for Health Research (NIHR)*, del *National Health Service (NHS)* del Reino Unido. Este documento no se incluye dentro del presente dictamen, ya que no presenta una evaluación o valoración de la evidencia. Sin embargo, se toma en consideración la evidencia incluida en dicho documento con la finalidad de verificar que ésta (de responder a la pregunta PICO de interés) haya sido incluida en el presente dictamen.

Asimismo, se encontró un SMC advice en el que se menciona que dado que hasta la fecha el fabricante del fármaco de interés denosumab (en su presentación como Xgeva 120mg) no ha presentado evidencia para la evaluación del fármaco en el tratamiento de TOCG, se decide no recomendar su uso dentro del servicio nacional de Salud de Escocia (National Health Service, NHS Scotland)

Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis:

No se encontraron revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis

Ensayos clínicos:

Según la búsqueda realizada en los artículos publicados y en la base de registro de ensayos clínicos clinicaltrials.gov, a la fecha no existe ningún ensayo de fase III (publicado o en proceso), en relación al uso de denosumab para el tratamiento de TOCG. Por lo tanto, se incluyen ensayos de fase II.

- Ensayo con número de registro JapicCTI-111665, publicado por Ueda et al., 2015 (resultados de los doce primeros meses)

- Ensayo con número de registro NCT00680992 aún está en proceso, con fecha de finalización noviembre del 2017. Hasta la fecha (Agosto 2016) se han encontrado tres publicaciones: Rutkowski et al. 2015, Martin-Broto et al. 2014, y Chawla et al. 2013
 - Martin-Broto et al 2014, reportan los resultados del primer análisis interino pero en relación al dolor y al uso analgésico de denosumab. Ya que, el objetivo de dicha publicación no va en concordancia con los resultados de interés de la pregunta PICO del presente dictamen, sus resultados no se incluyen dentro de la descripción y evaluación de la evidencia.

- Ensayo con número de registro NCT00396279, publicado por Thomas et al. 2010 y Branstetter et al. 2012.
 - Branstetter et al. 2012 publico resultados del ensayo NCT00396279, donde se describe los efectos histológicos de denosumab de un subgrupo de la población total del ensayo (20 pacientes). Ya que, el objetivo de dicha publicación no va en concordancia con los resultados de interés de la pregunta PICO del presente dictamen, sus resultados no se incluyen dentro de la descripción y evaluación de la evidencia.



A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized, cursive letter 'S'.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology- Breast Cancer”, actualizada 2016(21), con respecto al TOCG el tratamiento se divide en enfermedad localizada y metastásica. En casos de enfermedad localizada, se recomienda la escisión en enfermedad resecable. Sin embargo, si la enfermedad es irresecable, o resecable pero con una morbilidad inaceptable; se recomienda el uso de terapia previa, la cual incluye dentro de sus alternativas, a denosumab. Si es que hay mejora en la enfermedad y esta puede ser resecable se recomienda su escisión. La categoría de esta recomendación es 2A. Es decir, que la evidencia utilizada para esta recomendación se basa en un bajo nivel de evidencia, pero existe consenso uniforme, por parte del panel de NCCN, de que la intervención es apropiada. Específicamente la evidencia en la cual se apoya esta recomendación es en un ensayo clínico de fase II (NCT00396279) en relación a ambas publicaciones realizadas, Thomas et al. 2010(23), y Branstetter et al. 2012 (24). Ambas publicaciones se detalla en la sección de ensayos clínicos del presente documento.

En esta GPC no describe de forma detallada la metodología específica de realización de la misma, lo que no permite evaluar la rigurosidad de la guía. Sin embargo, se describe de manera general que se realizó una búsqueda de la evidencia utilizando el motor de búsqueda PubMed, en la cual se priorizó ensayos clínicos aleatorizados, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, meta-análisis y estudios de validación. Asimismo, menciona que la evidencia incluida fue seleccionada por el panel revisor de NCCN y en las versiones actualizadas de la guía se incluyen artículos adicionales de ser considerados apropiados, así como la discusión del panel, en dicha evidencia se menciona también el artículo publicado por Chawla et al., 2013. Por otro lado, en relación a las recomendaciones para la cuales no hay evidencia considerada de alta calidad se basan en la revisión del panel de NCCN de la evidencia de baja calidad disponible y de la opinión de los expertos.

European Society for Medical Oncology y European Sarcoma Network Working Group – “ Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2014(22), Con respecto al tratamiento de TOCG, no se incluyen recomendaciones gradadas. Sin embargo, se hace mención de las opciones de tratamiento dentro de las cuales incluyen el legrado intralesional en conjunto con terapia adyuvante o la resección en bloque. Asimismo, menciona denosumab como una posible alternativa de tratamiento. La información en relación al uso de denosumab se basa en el ensayo clínico de fase II (NCT00680992) en su publicación por Chawla et al. 2013(25), el cual se describe en detalle en la sección de ensayos clínicos del presente documento. Como se mencionó al inicio, es de notar que la

información en relación al tratamiento de TOCG no se encuentra gradada en esta guía. Por lo tanto, no es tomada con la misma relevancia que la información para otros sarcomas óseos mencionados en la misma guías los cuales si se encuentran gradados y por lo tanto si son tomados como recomendaciones.

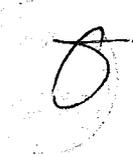
La selección de estudios y recomendaciones incluidas en esta guía están en lineamiento con los estándares operacionales de desarrollo de guías de práctica clínica de ESMO, donde la literatura incluida es seleccionada por expertos y los niveles de evidencia y grados de recomendación son basados en el sistema de gradación de la sociedad de enfermedades infecciosas del sistema de salud pública de Estados Unidos de América.

A pesar que los estándares operacionales generales del desarrollo de las guías se encuentran publicados en la página web, cada guía en particular no menciona dentro de su metodología los criterios de inclusión y exclusión de la evidencia considerada. Asimismo, tampoco se describe los métodos usados para evaluar el riesgo de sesgo, ni se incluye una tabla de evidencia, la cual permita evaluar la calidad de los estudios incluidos. Por lo tanto, no es posible valorar la rigurosidad metodológica específica de esta guía.

ii. Ensayos clínicos

- Ensayo con número de registro: JapicCTI-111665

 **Ueda et al., 2015 – “Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial” (26).**

 Este ensayo clínico es de fase II, multicéntrico realizado en Japón y de un solo brazo. El objetivo de este ensayo fue evaluar la eficacia y seguridad de denosumab en el tratamiento de pacientes japoneses con TOCG. Así, se incluyeron pacientes adultos o adolescentes esqueléticamente maduros, que tuvieran como mínimo 12 años de edad y pesaran como mínimo 45kg, con un Karnofsky de por lo menos 50%, TOCG confirmado histológicamente, y con enfermedad activa radiológicamente medible dentro del año de enrolamiento del estudio.. Adicionalmente, se excluyeron a los pacientes que estuvieran recibiendo un tratamiento alternativo para TOCG como por ejemplo bifosfonatos. También se excluyeron pacientes con un diagnóstico de sarcoma distinto a TOCG o que hubiesen tenido una neoplasia secundaria en los últimos cinco años, historia o evidencia de osteonecrosis u osteomielitis en la mandíbula, condiciones odontológicas que requirieran cirugía o que se encontraran en recuperación de dichas cirugías. Por último, se excluyó a pacientes que estuviesen embarazadas. Lo que dio un total de 17 pacientes con TOCG primario o recurrente, de los cuales, 4 pacientes presentaban TOCG resecable y 13 TOCG irresecable. Los 17 pacientes recibieron por lo menos una dosis de denosumab, un paciente discontinuó el estudio por progresión de enfermedad, el resto continuaron en el estudio por una mediana de 13.1 (8.9-17.9) meses ya sea primario o recurrente. La dosis fue la misma

aprobada en la etiqueta de uso como Xgeva, 120mg mensuales con dosis adicionales en los días 8 y15 del primer mes. A todos los pacientes se les dio vitamina D400 o más IU y calcio más o igual a 600mg de forma diaria. Se hicieron mediciones de las lesiones *target* por imagenología utilizando CT/MRI y FDG-PET/PET'CT, cada 12 semanas las primeras 49 semanas del estudio y luego cada 24 semanas. El investigador evaluó el estado de la enfermedad y el beneficio clínico cada cuatro semanas según la opinión de los pacientes y las evaluaciones radiológicas.

Respuesta objetiva

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

Eventos adversos

De los 17 pacientes todos reportaron por lo menos un evento adverso, cuatro de siete pacientes reportaron un evento adverso de grado 3 o más según CTCAE V 4.0, los cuales incluyeron neumotórax, dolor, y desarrollo de una segunda neoplasia (i.e., glioblastoma); todos fueron reportados como eventos adversos serios. De dichos eventos adversos se consideró que solo un evento de neumotórax estuvo asociado a denosumab, no hubo muertes durante el estudio y tampoco hubo pérdidas en el seguimiento asociadas al fármaco.

- Ensayo número de registro: NCT00680992

Chawla et al. 2013 – “Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label parallel-group, phase 2 study”(25). Ensayo clínico (aún en proceso) de fase II, multicéntrico, de grupos paralelos, identificado como NCT00680992 en la página de *clinicaltrials.gov*. El objetivo de este ensayo fue evaluar la seguridad y eficacia de denosumab en adultos y adolescentes esqueléticamente maduros que tuviera diagnóstico de TOCG óseo con enfermedad considerable resecable o irresacable.

Adicionalmente, también se reportan imágenes de la evaluación independiente y sistemática de la respuesta de TOCG frente al uso de denosumab. En esta publicación se describen los resultados del tercer análisis interino el cual fue planeado cuando 200 pacientes hubieran completado seis meses de tratamiento con denosumab. Se eligió seis meses usando como referencia a los resultados del ensayo previo publicado por Thomas et al., 2010 (NCT00396279), en el cual hubo una respuesta tumoral de por lo menos 90% de células gigantes eliminadas en 20 pacientes evaluados histológicamente y no progresión de la lesión *target* en 10 de 15 pacientes evaluados radiológicamente.

Este ensayo incluyó pacientes adultos o adolescentes esqueléticamente maduros que tuvieran por lo menos 12 años de edad y pesaran al menos 45 kg, con TOCG óseo histológicamente confirmado, con enfermedad activa medible radiológicamente dentro de un año desde el inicio del enrolamiento y con un status de desempeño Karnofsky 50%. Adicionalmente, se excluyeron a pacientes que hubieran utilizando terapias alternativas para el TOCG óseo como bisfosfanatos, radioterapia, quimioterapia, embolización, etc; sospecha o diagnóstico de sarcoma; tumores de células gigantes que no fuesen TOCG óseos; tumores pardos del hueso; enfermedad de Paget; diagnóstico de alguna neoplasia en los últimos cinco años; historia o evidencia de osteonecrosis u osteomielitis de la mandíbula; problemas dentales o mandibulares que requieren cirugía o previas cirugías no curadas; así como mujeres que se encontraran embarazadas. Por último, se recomendó el uso de vitamina D 400 IU y de calcio 500mg todos los demás medicamentos se reportaron pero no fueron excluidos. Se logró reclutar a 228 pacientes, los cuales se dividieron en tres grupos: 1) pacientes con TOCG irresacable (n=170), 2) pacientes con cirugía planeada (TOCG reseccable) pero con morbilidad severa(n=101), y 3) pacientes provenientes del ensayo NCT00396279 (n=11), el cual fue publicado por Thomas et al. 2010 y se detalla más adelante en el presente documento. Las dosis utilizadas fueron las aprobadas según la etiqueta de uso, 120mg mensuales con dosis adicionales en los días 8 y 15 del primer mes. Dado que la cohorte 3 provenía de un ensayo previo NCT00396279, estos pacientes continuaron con sus dosis programadas de una vez al mes. Los pacientes recibieron denosumab hasta progresión de la enfermedad a excepción de los pacientes que fueron sometidos a resección completa del tumor, los cuales recibieron denosumab como tratamiento adyuvante por un periodo de seis meses. Adicional a la progresión o a la cirugía, se discontinuó el uso de denosumab en pacientes según su elección, por embarazo, por uso de tratamientos no permitidos o por no evidenciarse beneficio clínico según el investigador. El investigador evaluó el estado de la enfermedad y el beneficio clínico cada cuatro semanas

El desenlace primario fueron los eventos adversos, en los cuales se consideró los tipos de eventos, la severidad y las anormalidades de laboratorio según el CTCAE V3.0. Los desenlaces secundarios, se dividieron según la cohorte. Para la cohorte 1 (i.e., TOCG ósea irreseccable) se consideró el tiempo hasta la progresión y para la cohorte 2 (i.e., reseccable pero con alta morbilidad) la proporción de pacientes que no recibieron cirugía. Adicionalmente, en la cohorte 2 también se evaluó de forma

exploratoria la proporción de pacientes que lograron tener una cirugía más conservadora en relación a la cirugía previamente planeada antes de inicio del ensayo. Así también, para todos los pacientes incluidos en este ensayo se evaluó la respuesta tumoral objetiva, el estado de la enfermedad, el beneficio clínico, el tiempo de progresión y el tiempo hasta recurrencia de la enfermedad luego de resección completa.

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

Los desenlaces de eficacia se evaluaron en todos los pacientes que al menos hubiesen recibido una dosis de denosumab. No se calculó un tamaño de muestra. A continuación se detallaran los resultados obtenidos de las tres cohortes, las cuales se incluyen dentro de la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen, pacientes con enfermedad irresecable (o resecable pero con alta morbilidad debido a la cirugía curativa).

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

Tiempo hasta progresión de enfermedad (~respuesta objetiva) (desenlace considerado para la cohorte 1 de este ensayo)

La mediana de tiempo de seguimiento de la cohorte 1 fue de 13 meses (IQR: 5.8-21.0). Del total de pacientes en dicha cohorte (n=170), solo 169 fueron evaluados para eficacia, ya que un paciente no recibió ninguna dosis de denosumab. De los 169 pacientes, el 96% no presentó progresión de enfermedad al momento del análisis interino. No se alcanzó la mediana de tiempo de progresión de enfermedad.

Proporción de pacientes sin cirugía a los seis meses de tratamiento y proporción de pacientes que pudo recibir una cirugía menos invasiva luego del tratamiento (~calidad de vida) (desenlaces considerados para la cohorte 2 de este ensayo)

En la cohorte 2 se evaluó la proporción de pacientes sin cirugía a los seis meses de tratamiento. Adicionalmente, este ensayo tuvo un desenlace exploratorio en relación proporción de pacientes que pudieron recibir una cirugía menos invasiva reduciendo así la morbilidad a consecuencia de esta. Los resultados de ambos desenlaces se describen a continuación

La mediana de tiempo de seguimiento de la cohorte 2 fue de 9.2 meses (IQR: 4.2-12.9). Del total de pacientes de esta cohorte (n=101), se analizaron 100 con respecto a la eficacia, 71 de estos 100 pacientes estuvieron por lo menos seis meses en el estudio. De dichos pacientes el 90% no recibió cirugía hasta los seis meses. Asimismo, para el momento en que se realizó este análisis interino 74 de 100 pacientes, es decir el 74% no requirieron cirugía. De los pacientes restantes que sí recibieron cirugía (i.e., 26 pacientes), el 62% recibió una cirugía más conservadora a la planeada inicialmente. Del porcentaje restante, un paciente recibió una cirugía con mayor morbilidad.

Cambio en el estado de enfermedad de todos los pacientes (~respuesta objetiva) (desenlaces considerados para la cohorte 1 y 2 de este ensayo)

Este desenlace se determinó según el investigador y se basó en la mejor respuesta reportada. De la cohorte 1, 159 pacientes del total de 169 tuvieron por lo menos una evaluación del estado de la enfermedad luego de la evaluación de línea de base. Así de estos 159, el 5% presentó una respuesta completa, el 36% una respuesta parcial, el 58% enfermedad estable, y el 1% presentó progresión de enfermedad. Por otro lado, con respecto a la cohorte 2, 93 pacientes del total de 100 pacientes fueron evaluados por lo menos una vez luego de la evaluación de línea de base. De estos 93 pacientes, el 18% presentó una respuesta completa, 40% una respuesta parcial, 41% presentó enfermedad estable, y 1% progresión de enfermedad. Adicionalmente, según el investigador, se observó un beneficio clínico en el 40% del total de la cohorte 1 (n=169) y en el 61% del total de la cohorte 2 (n=100)

Respuesta objetiva según análisis imagenológico) (desenlaces considerados para la cohorte 1, 2 y 3 de este ensayo)

Esta evaluación se hizo de manera retrospectiva y se resumió en relación a la mejor respuesta (respuesta completa o parcial según alguno de los tres criterios considerados). Los criterios considerados fueron: RECIST v1.1, EORTC o Choi inverso modificado. El RECIST evalúa la extensión del tumor en relación a la suma de los diámetros más largos de las lesiones según MRI o CT. El EORTC evalúa la respuesta metabólica en relación al valor de absorción estandarizado de la ¹⁸F-fluorodeoxyglucosa PET la absorción. Por último, el Choi invertido modificado, evalúa la densidad y el tamaño de la lesión utilizando CT y MRI. El Choi inverso mide un aumento en la densidad ósea y el Choi inverso modificado se basa en los cambios histológicos como osificación y calcificación. Por lo tanto, cada criterio tiene sus propias definiciones de respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o progresión de la enfermedad. Este desenlace fue medido con todos los criterios de medición o por lo menos con alguno.

Esta evaluación solo se realizó en 190 pacientes que tuvieron por lo menos una evaluación imagenológica en el tiempo. Así, de la cohorte 1, se incluyeron 114 pacientes; de la cohorte 2, 49 pacientes; y de la cohorte 3, 27 pacientes. De los pacientes que no fueron incluidos, se menciona que el 35% no tenía consentimiento

informado para dicha evaluación retrospectiva, 28% no se encontraban imágenes del estudio, del 18% no se pudieron obtener imágenes, el 9% no encontraron las imágenes de línea de base, y por último 9% tenían imágenes que no podan ser evaluadas.

Se observó una respuesta objetiva en 72% del total de los pacientes evaluados. Tomando en cuenta el tipo de criterio utilizado, de 187 pacientes evaluadas según RECIST, el 25% presentó respuesta objetiva; de 26 pacientes evaluados por EORTC, el 96% presento respuesta objetiva; y de 176 pacientes evaluados por Choi inverso modificado, 76% presento respuesta objetiva. No se reporta mayor detalle de esta evaluación, más que fue consistente a través de las cohortes. Adicionalmente, si bien se menciona el porcentaje de pacientes en los cuales se utilizó cada tipo de criterio (i.e, RECIST, EORTC o Choi inverso) no queda claro la razón de elección del uso del criterio, ya que pareciera que no a todos se les aplicó los tres criterios, ni que estos fueron mutuamente excluyentes.

Eventos adversos

Se menciona que la determinación de si el evento adverso estuvo asociado a denosumab quedó a criterio del investigador. Del total de pacientes incluidos en este ensayo (n=282) considerando las tres cohortes, el 15% (n=41) discontinuó el estudio antes del análisis interino, una de las razones principales fue por resección completa del tumor; en 14 pacientes fue en relación a la presencia de un evento adverso. Finalmente, se analizaron 281 pacientes en relación al desenlace de seguridad, de los cuales el 84% presentó por lo menos un evento adverso, siendo los eventos adversos más frecuentes, artralgia, cefalea, náuseas, fatiga, dolor de espalda o extremidades. El 18% de los eventos adversos, correspondieron a un evento adverso de grado 3-4, siendo la más común la hipofosfatemia, anemia y dolor en la espalda y extremidades. El 9% presentó por lo menos un evento adverso serio y un paciente falleció de falla respiratoria (aunque esta muerte no se considera asociada a denosumab). Por último, con respecto a los eventos adverso de especial interés, tres pacientes presentaron osteonecrosis de la mandíbula, la cual se resolvió en dos de dichos pacientes; 15 pacientes presentaron hipocalcemia no seria; 5 pacientes infecciones serias; y 3 pacientes una segunda neoplasia en relación a la línea de base.

Rutkowski et al. 2015 – “Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone”(27). En esta publicación se describen los resultados, en relación al desenlace de cirugía conservadora, de un segundo análisis interino no planeado del ensayo NCT00680992. Por lo tanto, solo se incluyeron pacientes de la cohorte 2 (i.e., pacientes con cirugía planeada pero con morbilidad severa) Al momento de este análisis interino había un total de 222 pacientes en esta cohorte, de los cuales 148 presentaban TOCG primaria y 74 TOCG recurrente. La mediana de duración del tratamiento con denosumab fue de 15.3 (IQR: 12.1-23.6) meses. De los 222 pacientes incluidos en este grupo del ensayo, para los cuales se tenía planeada cirugía al inicio del tratamiento, 106 (48%) aún no habían

recibido al cirugía al momento del análisis y habían recibido denosumab por una mediana de tiempo de 19.5 (IQR: 12.4-28.6) meses. Por otro lado, de los 116 que sí recibieron cirugía al momento del análisis, la mediana de duración del tratamiento fue de 14.2 (IQR: 12.0-17.7) meses. De los que si recibieron cirugía, 84 pacientes (es decir el 38% del total (n=222) recibió una cirugía más conservadora de la inicialmente planeada. Asimismo, dentro de las cirugías de alta morbilidad se evitaron 8 de 10 hemipelvectomias planeadas y 32 de 40 amputaciones planeadas. Es decir, alrededor en un 80% de los pacientes planeados para este tipo de intervenciones recibieron un procedimiento menos invasivo. De igual forma se evitaron 7 de 8 cirugías de tipo escisión en bloque y 31 de 85 de los pacientes con una resección en bloque planeada permanecieron por todo el periodo de seguimiento sin necesidad de recibir ninguna intervención quirúrgica. Asimismo, de los 85 pacientes con resección en bloque planeada, 71 recibieron un tratamiento quirúrgico menos invasivo, un procedimiento preservativo de incisión del hueso o evitaron cirugía. Finalmente, de 222 cirugías planeadas, se evitaron 106, se realizaron 84 con menos morbilidad, se realizaron 26 como planeadas inicialmente y 6 con una mayor morbilidad.

- Ensayo número de registro: NCT00396279



Thomas et al. 2010 – “Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open –label, phase 2 study” (23), Ensayo clínico de fase II, multicéntrico e internacional de un solo brazo identificado como NCT00396279 en la página de *clinicaltrials.gov*. El objetivo de este ensayo fue describir la seguridad y eficacia del denosumab en pacientes con TOCG recurrente o irresecable. Se incluyeron pacientes de 18 años o mayores con ECOG 0-2, que tuvieran TOCG confirmado histológicamente, con TOCG medible mayor o igual a 10mm según radiología y cuya enfermedad fuera recurrente o irresecable. Por otro lado, se excluyeron pacientes que fueran a recibir cirugía entre los 28 días después de la primera dosis de denosumab, radiación entre los 28 días antes de ser elegidos para el ensayo, tener diagnóstico de osteosarcoma o tumores pardos de hueso. Asimismo, fueron excluidos los pacientes que tenían historia de otra neoplasia dentro de los últimos cinco años (sin considerar carcinoma de células basales o carcinoma cervical in situ) y mujeres embarazadas. Por último, también se excluyeron a los pacientes que hubieran sido tratado previamente con denosumab, o que se encontraran recibiendo bifosfonatos, calcitonina o interferón alfa-2a. No se permitió el uso de otros tratamientos durante el ensayo. Sin embargo, se indicó a los pacientes tomar suplementos de calcio 500mg y vitamina D 400IU.



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

evaluación radiológica se realizó en el mismo lugar del ensayo utilizando cada tomografía o resonancia magnética, la progresión se definió como por lo menos un incremento del 20% de la dimensión más larga en la lesión *target* en relación a línea de basal. Con respecto a los desenlaces secundarios, se consideró solo los eventos adversos por ser de interés para la presente pregunta PICO. La presencia de GC se definió como todas las células que tuvieran tres o más núcleos separados y adicionalmente se detectó la presencia del ligando del receptor activador del factor nuclear kB (RANKL, por sus siglas en inglés) por inmuno-histoquímica. La respuesta histológica fue evaluada por un patólogo central que estuvo cegado al paciente y al tiempo del estudio donde se obtuvo la muestra. N e caso de la evaluación radiológica ésta se hizo de manera local en cada sede del estudio y no se menciona que el evaluador haya estado cegado.

En total se evaluaron 37 pacientes, de los cuales 13 tenían TOCG primario irresecable, 18 TOCG recurrente irresecable y seis TOCG recurrente resecable. El tamaño de muestra, considerando un poder de 80% y una nivel del significancia del 5%, fue de 25 pacientes para detectar una tasa de respuesta de por lo menos el 30% (asumiendo una hipótesis nula de 11%). Se realizó un análisis interino, debido a la mejoría clínica encontrada luego de evaluarse 15 pacientes. Se planeó un estudio de seguimiento para que los pacientes continuaran recibiendo denosumab. Se menciona que el tamaño de muestra se incrementó a 35 para ampliar el acceso de los pacientes al uso del fármaco hasta que se iniciara el estudio de seguimiento. Se asumió un resultado favorable del ensayo si la respuesta tumoral, considerando 35 pacientes, se dio en al menos 23% de éstos. Los eventos adversos se observaron en todos los pacientes que al menos hubiese recibido una dosis.

Respuesta tumoral (~ respuesta objetiva)

El desenlace de interés para la pregunta PICO del presente documento es la respuesta objetiva histológica. Sin embargo, en este estudio no fue posible medir la respuesta histológica en todos los pacientes. De los 37 pacientes incluidos, dos pacientes no fueron considerados en la evaluación por presentar historia radiológica incompleta, dentro de los cuales un paciente no presento GC en la biopsia basal ni en la de seguimiento. Por lo tanto, solo se evaluó este desenlace de eficacia en 35 pacientes, de los cuales, solo 20 fueron por histopatología y 15 ~~fueron~~ por radiología. Asimismo, a siete pacientes de los 35 se les realizó resección del tumor y se les dio por finalizado en el estudio (en relación al desenlace principal). Por último, cuatro pacientes descontinuaron antes de completar el tratamiento, dos por progresión de la enfermedad a TOCG neoplásico, uno por decisión administrativa y uno por retirar su consentimiento. De los 35 pacientes en los cuales se evaluó la respuesta tumoral, 30, es decir, el 86%; (IC95%: 70-95%) alcanzaron el criterio de respuesta tumoral dentro de las 25 semanas. De los 20 pacientes en los que se evaluó respuesta histopatológica, el 100% presento una eliminación de por lo menos 90% de las células gigantes en relación a la línea basal, cumpliendo así con el criterio de respuesta

tumoral. Por otro lado, de los 15 pacientes en los que se evaluó la respuesta radiológica, diez presentaron una respuesta tumoral.

Eventos adversos

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

A circular stamp with a handwritten signature in the center. The stamp contains the text "INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS" around the top edge and "INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS" around the bottom edge. The signature is written in black ink.A circular stamp with a handwritten signature in the center. The stamp contains the text "INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS" around the top edge and "INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS" around the bottom edge. The signature is written in black ink.

V. DISCUSIÓN

En la presente evaluación de tecnología se recoge la mejor evidencia disponible a agosto del 2016, con relación a la eficacia y seguridad del uso de denosumab en el tratamiento de TOCG en pacientes con enfermedad localmente avanzada e irresecable. Así, la evidencia considerada en el presente dictamen incluye dos GPC: La guía de la NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) para cáncer de hueso, actualizada al 2016 y la guía realizada por ESMO en conjunto con la European Sarcoma Network Working Group para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de sarcomas óseos, publicada en el 2014. No se incluyeron evaluaciones de tecnología sanitaria; tampoco se encontraron revisiones sistemáticas, ni ensayos clínicos de fase III publicados ni registrados en la página de *clinicaltrials.gov*. Sin embargo, sí se encontraron tres ensayos clínicos de fase II no controlados ni aleatorizados. El ensayo realizado en población Japonesa JapicCTI-111665, publicado por Ueda et al., 2015; el ensayo con número de registro NCT00396279, publicado por Thomas et al. 2010; y el ensayo con número de registro NCT00680992 publicado por Chawla et al. 2013 y Rutkowski et al. 2015, el cual aún sigue en proceso y no se ha publicado resultados finales.



Con respecto a las GPC, ambas mencionan que la cirugía es el tratamiento de elección en el caso de que el TOCG se considere resecable. Sin embargo, la GPC de NCCN, en relación al TOCG localizado irresecable (o resecable pero con morbilidad inaceptable debido a cirugía), recomienda el uso de denosumab como una posible alternativa de tratamiento previo a la cirugía. Sin embargo, esta recomendación se basa en un bajo nivel de evidencia. De hecho, revisando los estudios que apoyan esta recomendación, se observó que la recomendación se apoya en el ensayo clínico de fase II NCT00396279, el cual es considerado dentro de la evidencia incluida en el presente dictamen y será discutido más adelante. Por otro lado, la guía realizado por ESMO, no emite recomendaciones per se en relación al tratamiento de TOCG, pero sí menciona las opciones de tratamiento para dicha condición, dentro de las cuales solo incluye la cirugía y el uso de denosumab como una posible alternativa. La referencias bibliográficas utilizadas señalan la publicación realizada por Chawla et al., 2013, en la cual se reportan los resultados interinos del ensayos NCT00680992. Este ensayo también es considerado dentro de la evidencia del presente dictamen y es discutido más adelante. Es importante notar que ninguna de las dos GPC, revisadas e incluidas en el presente dictamen, mencionan el uso de bifosfonatos como una alternativa de tratamiento. Por otro lado, se han encontrado revisiones, como la publicadas por Thomas and Skubitz 2009(1), Thomas et al., 2012(13) y López-Pousa et al., 2015(14), que de forma consistente mencionan el uso de bifosfonatos como una posible alternativa. No obstante, la evidencia que apoya dicha información no es sólida, basándose principalmente en un estudio observacional de tipo caso-control, serie de casos y ensayos pre-clínicos.



En relación a las evaluaciones de tecnología sanitaria, no se encontró una evaluación desarrollada, la cual incluyese la valoración de la evidencia y su respectiva recomendación o decisión. Es por ello que no se incluyen evaluaciones de tecnología sanitaria dentro de la evidencia considerada en el presente dictamen. Sin embargo, cabe observar que se encontró una decisión publicada en un SMC advice³ y un resumen de la evidencia realizado por la NIHR. En el SMC advice, se decide no recomendar el uso de denosumab para el tratamiento de TOCG dentro del servicio nacional de salud de Escocia, pero esto es debido a que a la fecha la compañía desarrolladora del fármaco no ha presentado evidencia que permita la evaluación de su aprobación. Por otro parte, el servicio nacional de salud del Reino Unido a través del Instituto Nacional para la Investigación en Salud (NIHR, por sus siglas en inglés) publicó un documento, que si bien no llega a valorar la evidencia en relación al uso de denosumab, menciona la evidencia publicada hasta la fecha (2012), los costos y los posibles compradores de denosumab, incluyendo dentro de ellos a los bifosfonatos. Finalmente, este documento no lleva a una recomendación, pero permitió corroborar que el presente dictamen incluyera toda la evidencia considerada en dicho documento, la cual fuese pertinente en relación a la pregunta PICO de interés.

Finalmente, los tres ensayos que se incluyen en el presente dictamen (JapicCTI-111665, NCT00396279 y NCT00680992) son los únicos ensayos identificados a la fecha sobre el uso de denosumab en el tratamiento de TOCG. Así, son estos mismos ensayos lo que se han utilizado como evidencia en las GPCs consideradas y en la evidencia considerada en el documento de la NIHR. Dichos ensayos tienen la gran limitación de ser de fase II y de un solo brazo. Es decir, que ninguno de los tres ensayos está controlado ni aleatorizado, disminuyendo así la validez interna de los resultados en relación a la eficacia del fármaco. Adicionalmente, los tres ensayos han sido financiados y analizados por la compañía desarrolladora del fármaco Amgen y GlaxoSmithKline, incrementado aún más el riesgo de sesgo de los resultados obtenidos.

El ensayo JapicCTI-111665 y NCT00396279, tienen la limitación adicional de tener muy pocos pacientes enrolados. El ensayo NCT00396279, cuya única publicación considerada dentro del presente dictamen es la de Thomas et al., 2010, por ser la única publicación de relevancia con respecto a los desenlace de interés, reporta los resultados finales. Sin embargo, menciona que si bien se esperaba un total de 25 pacientes, se realizó un análisis interino al momento que se tenía 15 pacientes y luego basándose en los resultados de dicho análisis decidieron incrementar el número de pacientes a 35, incluyendo finalmente 37 pacientes de los cuales, al inicio del estudio, 31 tenía TOCG irreseccable (primario o recurrente) y seis TOCG recurrente reseccable. Con respecto al ensayo JapicCTI-111665, publicado por Ueda et al., 2015 se reportaron los resultados de 17 pacientes, de los cuales, al inicio del estudio, cuatro

³ Es un documento donde se realiza una evaluación acerca del uso de un producto para una condición específica y a partir de dicha evaluación se genera una recomendación hacia el panel del servicio nacional de salud de Escocia (NHS Scotland) y al comité terapéutico y de drogas (ADTC, por sus siglas en inglés) sobre el uso de ese fármaco dentro de Escocia

presentaban TOCG resecable y 13 TOCG irresecable. Ambos ensayos incluyen pacientes (según la evaluación inicial) tanto con enfermedad irresecable como resecable. De hecho, en ambos ensayos existe una mayor proporción de pacientes que presenta (según la evaluación inicial) enfermedad irresecable. En el caso del ensayo publicado por Thomas et al., 2010 se menciona que no solo la enfermedad es resecable sino además es recurrente. La población considerada en la pregunta PICO del presente dictamen presenta enfermedad localizada e irresecable. No se toma en consideración la recurrencia, ya que se asume que si hubo resección, la aparición de TOCG sería nuevamente primaria.

Para poder tener claridad sobre si las poblaciones incluidas en dichos estudios permiten responder a la población de la pregunta PICO de este dictamen es necesario notar que la clasificación de enfermedad resecable o irresecable puede ser subjetiva. Por ejemplo, en el caso del estudio publicado por Thomas et al., 2010 se define irresecable como impedimento importante de la función articular del miembro, cuando bien en otros contextos dicha definición podría tomarse como resecable pero con alta morbilidad a consecuencia del tratamiento quirúrgico; como sucede en la publicación de Chawla et al., 2013. En dicho ensayo (i.e., Chawla et al., 2013), el cual se discutirá a mayor detalle posteriormente, existen tres cohortes de pacientes que responden a diferentes definiciones. La cohorte 1 es definida como pacientes con enfermedad irresecable, los cuales hacen referencia a pacientes con TOCG en espina dorsal o en el sacro; mientras que la cohorte 2 es definida como pacientes con enfermedad resecable (pero con elevada morbilidad como resultado de la cirugía), hace referencia a resección articular, amputación de los miembros, o hemipelvectomía. En relación a nuestra población de interés del presente dictamen, el concepto de irresecabilidad se definió de manera más amplia. Así, se considera que TOCG irresecable es toda enfermedad no tributaria de cirugía radical (e.g. amputación), ya sea por tamaño tumoral, localización del tumor, contraindicación quirúrgica o decisión del paciente. Por lo tanto, la población considerada irresecable del ensayo publicado por Thomas et al., 2010 y ambas cohortes, consideradas resecables pero con elevada morbilidad (cohorte 2) e irresecables (cohorte 1), del ensayo publicado por Chawla et al., 2013 encajarían dentro de la población de interés del presente dictamen. Es de notar que la falta de estandarización, implica que la definición de resecabilidad pueda no ser extrapolada a prácticas en otros contextos.

Por otro lado, en Thomas et al., 2010 existe una limitación con respecto al desenlace de respuesta tumoral. De los 35 pacientes evaluados en este ensayo, solo 20 fueron por histopatología, mientras que 15 fueron por radiología. Esto supone una limitación en el sentido de que, si bien en ambos casos la misma empresa desarrolladora del fármaco analizó las respuesta (lo cual de por sí incrementa el riesgo de sesgo) solo se menciona que las muestras histológicas fueron evaluadas por un patólogo central que estuvo cegado al tiempo del ensayo al cual pertenecía la biopsia, mientras que la respuesta según imagenología fue evaluada de manera local y no mencionan que el

evaluador haya estado cegado al tiempo del estudio. Es decir que más del 40% de la respuesta tumoral evaluada pudo ser sujeta a un elevado riesgo de sesgo.

Con relación al ensayo NCT00680992, del cual el presente dictamen incluye las publicaciones de Chawla et al., 2013 y de Rutkowski et al. 2015, este aún sigue en proceso y por lo tanto hasta la fecha solo se han reportado resultados interinos. Sin embargo, este ensayo a diferencia de los ensayos publicados por Thomas et al., 2010 y Ueda et al., 2015, sí incluye un número relativamente considerable de pacientes (n=282). Este ensayo tiene un diseño en paralelo que incluye tres cohortes distintas. La cohorte 1 que considera a pacientes con enfermedad irresecable(n=170), la cohorte 2 que considera a pacientes con enfermedad resecable pero con alta morbilidad como consecuencia de tratamiento quirúrgico(n=101) (previamente en la presente discusión al momento de abordar la definición de resecabilidad se mencionan ejemplos de las definiciones que utilizan sobre el concepto de resecabilidad), y la cohorte 3 cuyos pacientes provienen del ensayo publicado por Thomas et al., 2010 (n=11). De las tres cohortes, en este dictamen se describen con mayor énfasis la cohorte 1 y 2 para las cuales se han medido todos los desenlaces de interés.



Los primeros resultados interinos de este ensayo son descritos en la publicación de Chawla et al., 2013. El desenlace de tiempo hasta progresión de enfermedad fue evaluado en la cohorte 1, en la cual 169 pacientes evaluados, el 96% no presentó progresión de enfermedad al momento del análisis interino. Sin embargo, para este momento aún no se había alcanzado la mediana de tiempo de progresión de enfermedad. Con respecto a la cohorte 2 se midió la proporción de pacientes que no llegaron a recibir cirugía y la proporción de pacientes que recibió cirugía pero menos invasiva a la planeada originalmente. Se consideraron todos los pacientes que hubiera recibido por lo menos seis meses de tratamiento, así al momento en que se realizó este análisis 74 de 100 pacientes no habían recibido cirugía y estos habían recibido por lo menos seis meses de tratamiento. Por último, de los pacientes restantes que sí recibieron cirugía, el 62% recibió una cirugía más conservadora a la planeada inicialmente. Por el contrario, solo un paciente recibió una cirugía más invasiva y por lo tanto con mayor morbilidad a consecuencia de esta.



Con respecto a la respuesta tumoral, se evaluó el estado de la enfermedad basándose en la mejor respuesta reportada, tomando en cuenta las cohortes 1 y 2 se observó una respuesta completa en 5% y parcial del 36%; y una respuesta completa de 18% y parcial de 40% para la cohorte 2. Sin embargo, es necesario notar que esta evaluación fue realizada por el investigador el cual no estuvo cegado y fue independiente de la evaluación imagenológica, histológica o la cirugía. Finalmente, se incluyó de forma adicional una evaluación retrospectiva imagenológica que fuera independiente, cegada y con más de un evaluador. Sin embargo, al ser hecha de manera retrospectiva solo se pudo evaluar a 49 del total de los pacientes de las tres cohortes. No se reporta la proporción de respuesta por cohortes, solo se reporta la respuesta global (72%). Asimismo, se menciona que se usaron tres criterios de medición de la lesión distintos

(i.e., RECIST, EORTC y Choi invertido); sin embargo, no queda claro cuál fue la razón para seleccionar el tipo de criterio de medición utilizado en cada paciente. Según los valores reportados, pareciera que no a todos se les aplicó los tres criterios de medición por igual ni que la aplicación de un criterio fuera excluyente de otro. Esto es importante, porque al ser criterios con definiciones distintas de respuesta objetiva, el porcentaje de respuesta puede variar según el criterio que se decida utilizar. Entonces, el resultado final de respuesta tumoral podría estar sesgado. Más aún si no se explicita el motivo por el cual no se aplicó los mismos criterios para toda la población evaluada.

Por último, Rutkowski et al., 2015 publicó los resultados de un segundo análisis interino donde se tenían reclutados a un total de 222 pacientes para la cohorte 2, de los cuales 148 presentaban enfermedad resecable primaria. Se observa que de las 222 cirugías planeadas, se evitaron 106, se realizaron 84 con menos morbilidad, se realizaron 26 como planeadas inicialmente y seis con una mayor morbilidad. A pesar de que las cifras podrían indicar un beneficio atribuible a denosumab, es necesario notar que al no tener un brazo comprador es difícil asegurara la validez de dichos resultados obtenidos. Más aun cuando la diferencia entre el tipo de cirugía planeada y la finalmente realizada dependa de una evaluación inicial subjetiva con respecto al tipo de procedimiento a realizar. Es decir, que en el caso de haber considerado inicialmente que el procedimiento es de alta morbilidad y luego al momento de la cirugía considerar que no lo es, esa diferencia atribuible a denosumab podría en realidad deberse a que la evaluación inicial no fuera la más apropiada, definiendo el tipo de procedimiento como de alta morbilidad cuando en realidad no lo era. A pesar de que en este ensayo se utiliza una herramienta que permite categorizar el tipo de intervención según la descripción del procedimiento a realizar, este sigue siendo evaluado de forma subjetiva según la experiencia de cada cirujano y de la práctica local. En Chawla et al., se menciona que la evaluación del procedimiento a realizar luego del uso de denosumab fue realizada por una junta multidisciplinaria. Sin embargo, no se menciona que esa misma junta haya hecho la evaluación inicial. Más aun, tampoco se menciona que la evaluación inicial haya sido realizada por más de un cirujano, con lo cual se hubiese podido realizar un respectivo análisis de concordancia. Es por ello, que a pesar de que los resultados favorables podrían ser consecuencia del uso de denosumab, el riesgo de que no lo sean es considerable.

Tomando en cuenta los resultados del ensayo publicado por Chawla et al., 2013 y Rutkowski et al., 2015 el cual incluye a un tamaño de población bastante considerable en relación los ensayos publicados por Thomas et al., 2010 y Ueda et al., 2015. Podemos decir que es este ensayo, al igual que los otros dos ensayos, es de fase II, abierto, sin grupo control ni aleatorización. Adicionalmente, este ensayo aún se encuentra en proceso, por lo que los resultados presentados y analizados aún son resultados interinos no definitivos. Por otro lado, se ha observado que el ensayo publicado por Chawla et al., 2013 ha pesar de ser el ensayo más prometedor por la cantidad de participantes enrolados, presenta varios puntos donde pudiera haber riesgo de sesgo, pudiendo afectar así la validez interna de dichos resultados. Entre

estos puntos se encuentra 1) el conflicto de interés de los investigadores, los cuales para la mayoría de desenlaces son los mismos que miden y analizan los resultados; 2) la falta de estandarización y objetividad para medir los resultados basales en relación a los finales con respecto al desenlace de cirugía más conservadora, cuyas mediciones se basan en gran medida en el contexto y experiencia del médico cirujano, haciendo de esta medición bastante subjetiva; 3) el único desenlace que trata de ser cegado e independiente solo es realizado en una proporción del total de los pacientes (190 pacientes de 282) y no explicitan la razón de elección de los criterios utilizados para medir la respuesta, ya que no se usó el mismo criterio para todos los pacientes.

Por otro lado, es necesario observar que los resultados obtenidos en los tres ensayos son consistentes y bastante promisorios, por ejemplo en relación a cirugía conservadora, en Rutkowski et al., 2015 se observa que del total de pacientes planeados para cirugía con elevada morbilidad (222 pacientes en cohorte 2 al momento del segundo análisis interino), se evitaron 106 cirugías, se realizaron 84 cirugías más conservadoras (i.e., menor morbilidad asociada a cirugía), se realizaron 26 como planeadas inicialmente y seis con una mayor morbilidad. Asimismo, con respecto a la respuesta tumoral, en el ensayo publicado por Ueda et al., 2015 se observó una respuesta objetiva del 35% según RECIST, 83% según EORTC, y 71% según Choi invertido. En el ensayo publicado por Thomas et al., 2010 se observa una respuesta de 86% y considerando los 20 pacientes que fueron evaluados histopatológicamente el 100% presentó una eliminación de por lo menos 90% de las células gigantes. Por último en el ensayo publicada por Chawla et al., 2013 según lo evaluado por el investigador en relación a la mejor respuesta reportada (usando RECIST, EORTC o Choi invertido), de la cohorte 1 el 5% presentó respuesta completa y el 36% una respuesta parcial, de la cohorte 2 el 18% presentó respuesta completa y el 40% una respuesta parcial. En este mismo ensayo se hizo una evaluación imagenológica independiente y cegada en una proporción de los pacientes, en los cuales considerando cualquiera de los instrumentos utilizados se observó una respuesta objetiva del 72%. Por último, la discontinuación del ensayo por eventos adversos fue bajo En Chawla et al., 2013 se reporta que solo 14 pacientes discontinuaron por eventos adversos. Por otro lado, si bien el porcentaje de paciente con por lo menos un eventos adverso es bastante alta, 100% en el ensayo publicado por Ueda et al., 2015; 86% en el ensayo publicado por Chawla et al., 2013; y 89% en el ensayo publicado por Thomas et al., 2010; la proporción de eventos adversos serios fue de alrededor del 10% y la gran mayoría no fueron considerados asociados a denosumab. Adicionalmente a la los resultados de eficacia y seguridad obtenidos en los tres ensayos, es también necesario considerar que los bifosfonatos, alternativa de tratamiento para la población de interés que se encuentra dentro del petitorio farmacológico de EsSalud, no es considerada como una alternativa en las GPC internacionales y la evidencia detrás de su eficacia es muy pobre (basándose en estudios observacionales y series de casos). Por ello, si el paciente no es tributario a cirugía (i.e., enfermedad irresecable), no existiría otra opción de tratamiento. Más aun, en los casos en que la irresecabilidad se deba a la elevada morbilidad secundaria al



tratamiento quirúrgico, debido a que la mayor incidencia de casos de TOCG se encuentra entre los 20 a 40 años (como se menciona al inicio del presente dictamen), de realizarse una cirugía no conservadora, esta supondría una carga de enfermedad importante para el sistema de EsSalud y para el país. Además de representar una importante disminución de la calidad de vida del paciente.

Así, debido a la baja incidencia de casos de TOCG en el contexto de EsSalud (10 pacientes al año); el costo no tan elevado del tratamiento (aproximadamente 1,593.24 mensual con un incremento de 3,186.48 soles en el primer mes); la falta de una alternativa dentro del petitorio farmacológico de EsSalud, que haya probado ser eficaz para este tipo de condición; y la alta carga de enfermedad que supondría la morbilidad asociada al procedimiento quirúrgico (i.e., discapacidad) por ser de alta incidencia en pacientes jóvenes, a la fecha (agosto 2016), se considera necesario brindar una alternativa de tratamiento como denosumab, la cual será evaluada con los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento.



A handwritten signature, possibly the name "G", written in black ink.

VI. CONCLUSIONES

- El presente documento evaluó la evidencia científica publicada hasta agosto del 2016 para el uso de denosumab en el tratamiento de tumor óseo de células gigantes (TOCG), en pacientes con enfermedad localizada e irresecable.
- La cirugía es el tratamiento de elección para TOCG. Sin embargo, existen pacientes, como la población considerada en la pregunta PICO del presente dictamen, quienes presentan TOCG considerado irresecable por no ser tributarios a cirugía radical (e.g. amputación del miembro), ya sea por tamaño tumoral, localización, contraindicación quirúrgica o decisión del paciente.
- En la actualidad el petitorio farmacológico de EsSalud cuenta con bifosfonatos el cual es mencionado como alternativa de tratamiento en algunas revisiones sobre TOCG. Sin embargo, los bisfosfonatos no se mencionan dentro de las guías de práctica clínica internacionales revisadas y hasta la fecha no existe evidencia sólida de que dicho tratamiento haya probado un beneficio clínico en pacientes con TOCG.
- Denosumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano, el cual se une específicamente a RANKL, el cual es un mediador clave en la biología de los osteoclastos y se encuentra altamente expresando en las células estromales en el tumor óseo de células gigantes. Sin embargo, a la fecha la evidencia con respecto a su eficacia recae en ensayos clínicos de fase II.
- A la fecha (agosto 2016) no hay una opción de tratamiento para pacientes cuya enfermedad no pueda ser tratada con cirugía (i.e., enfermedad irresecable). Más aun, en los casos en que la irresecabilidad se debe a la elevada morbilidad secundaria al tratamiento quirúrgico, dado que la mayor incidencia de casos de TOCG se encuentra en personas entre los 20 a 40 años, de realizarse una cirugía no conservadora, esta supondría una carga de enfermedad importante para el sistema de EsSalud y para el país. Así como una disminución en la calidad de vida del paciente.
- Los resultados presentados en los tres ensayos de fase II, parecen promisorios y la proporción de eventos adversos serios es relativamente baja. Asimismo, la incidencia de TOCG dentro del sistema de EsSalud es de alrededor de 10 pacientes por año, lo que supone un costo anual de tratamiento de aproximadamente 127,459.20 soles.
- Por lo expuesto, el Instituto de evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) decide aprobar el uso de denosumab para el tratamiento de tumor óseo de células gigantes (TOCG), en pacientes con enfermedad localizada e irresecable (según la definición de irresecabilidad definida en la pregunta PICO). El periodo de vigencia de este dictamen es de un año y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de



los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo. Asimismo, debido a la alta incertidumbre del efecto de este medicamento, es estrictamente necesario un monitoreo cercano para evaluar la respuesta al tratamiento y detectar eventos tóxicos asociados.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda que luego de usado el tratamiento con denosumab el médico tratante reporte los resultados clínicos obtenidos al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reporta por paciente (según Anexo N°1):

1. Cirugía realizada en comparación con la cirugía propuesta inicialmente (cirugía conservadora, según lo especificado en Anexo 1)
2. Respuesta tumoral objetiva
3. Eventos adversos según severidad de acuerdo al CTCAE 4.
4. Anormalidades clínicamente significativas de la función hematológica, hepática y renal; diarrea, hipertensión, edema, otros
5. Estado general según el ECOG



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Thomas DM, Skubitz KM. Giant cell tumour of bone. *Curr Opin Oncol*. 2009 Jul;21(4):338–44.
2. UPTODATE. Giant cell tumor of bone (GCTB)-Epidemiology [Internet]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/giant-cell-tumor-of-bone?source=search_result&search=giant+cell+bone&selectedTitle=1~150#H2
3. Guo W, Xu W, Huvos AG, Healey JH, Feng C. Comparative frequency of bone sarcomas among different racial groups. *Chin Med J (Engl)*. 1999 Dec;112(12):1101–4.
4. Dirección General de Epidemiología (DGE)- Ministerio de salud (MINSA). Análisis de la situación del cáncer en el Perú 2013 [Internet]. 2013 [cited 2016 Aug 5]. Available from: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf
5. Larsson SE, Lorentzon R, Boquist L. Giant-cell tumor of bone. A demographic, clinical, and histopathological study of all cases recorded in the Swedish Cancer Registry for the years 1958 through 1968. *J Bone Joint Surg Am*. 1975 Mar;57(2):167–73.
6. Werner M. Giant cell tumour of bone: morphological, biological and histogenetical aspects. *Int Orthop*. 2006 Dec;30(6):484–9.
7. Viswanathan S, Jambhekar NA. Metastatic giant cell tumor of bone: are there associated factors and best treatment modalities? *Clin Orthop*. 2010 Mar;468(3):827–33.
8. Beebe-Dimmer JL, Cetin K, Fryzek JP, Schuetze SM, Schwartz K. The epidemiology of malignant giant cell tumors of bone: an analysis of data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program (1975–2004). *Rare Tumors* [Internet]. 2009 Dec 28 [cited 2016 Aug 16];1(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2994468/>
9. Campanacci M, Giunti A, Olmi R. [Metaphyseal and diaphyseal localization of giant cell tumors]. *Chir Organi Mov*. 1975;62(1):29–34.
10. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop*. 1980 Dec;(153):106–20.
11. Balke M, Schremper L, Gebert C, Ahrens H, Streitbuerger A, Koehler G, et al. Giant cell tumor of bone: treatment and outcome of 214 cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008 Sep;134(9):969–78.
12. Giant Cell Tumor of Bone-OrthoInfo - AAOS [Internet]. [cited 2016 Aug 5]. Available from: <http://orthoinfo.aaos.org/topic.cfm?topic=a00080>
13. Thomas DM. RANKL, denosumab, and giant cell tumor of bone. *Curr Opin Oncol*. 2012 Jul;24(4):397–403.
14. López-Pousa A, Broto JM, Garrido T, Vázquez J. Giant cell tumour of bone: new treatments in development. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(6):419–30.
15. Cheng Y-Y, Huang L, Kumta S-M, Lee KM, Lai FM, Tam JSK. Cytochemical and ultrastructural changes in the osteoclast-like giant cells of giant cell tumor of bone following bisphosphonate administration. *Ultrastruct Pathol*. 2003 Dec;27(6):385–91.

16. Chang SS, Suratwala SJ, Jung KM, Doppelt JD, Zhang HZ, Blaine TA, et al. Bisphosphonates may reduce recurrence in giant cell tumor by inducing apoptosis. *Clin Orthop*. 2004 Sep;(426):103–9.
17. Tse LF, Wong KC, Kumta SM, Huang L, Chow TC, Griffith JF. Bisphosphonates reduce local recurrence in extremity giant cell tumor of bone: a case-control study. *Bone*. 2008 Jan;42(1):68–73.
18. Udagawa N, Takahashi N, Akatsu T, Tanaka H, Sasaki T, Nishihara T, et al. Origin of osteoclasts: mature monocytes and macrophages are capable of differentiating into osteoclasts under a suitable microenvironment prepared by bone marrow-derived stromal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Sep;87(18):7260–4.
19. Research C for DE and. Approved Drugs - FDA Approves Denosumab [Internet]. [cited 2016 Aug 7]. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm356667.htm>
20. European Medicines Agency - Find medicine - Xgeva [Internet]. [cited 2016 Aug 7]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002173/human_med_001463.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
21. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)- Bone Cancer V.2.2016 [Internet]. 2016 [cited 2016 May 12]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf
22. Group TESNW. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep 1;25(suppl 3):iii113–23.
23. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, Chawla S, Staddon A, Blay J-Y, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2010 Mar;11(3):275–80.
24. Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, Blay J-Y, Chawla S, Thomas DM, et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2012 Aug 15;18(16):4415–24.
25. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Choy E, Blay J-Y, Ferrari S, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013 Aug;14(9):901–8.
26. Ueda T, Morioka H, Nishida Y, Kakunaga S, Tsuchiya H, Matsumoto Y, et al. Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol*. 2015 Oct;26(10):2149–54.
27. Rutkowski P, Ferrari S, Grimer RJ, Stalley PD, Dijkstra SPD, Pienkowski A, et al. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone. *Ann Surg Oncol*. 2015 Sep;22(9):2860–8.

ANEXO N°1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir denosumab 120mg subcutáneo, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (éstos criterios deben ser acreditados por el médico solicitante(*) al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo 07 de la Directiva-003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	-Pacientes con tumor óseo de células gigantes (TOCG) confirmado por estudio anátomo-patológico, con enfermedad localmente avanzada e irresecable(**)
Grupo etario	-Pacientes a partir de 18 años de edad o esqueléticamente maduros(***)
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	-Hasta máxima respuesta luego de 6 meses de tratamiento inicial, o -Hasta progresión de enfermedad, o -Hasta cirugía conservadora
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	-Estado de funcionalidad ECOG 0-2 o Karnofsky mayor a 60%, paciente sin metástasis a distancia, adecuada función hematológica, hepática y renal
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento	-Junta médica de traumatología, donde se indique que no es tributario de cirugía radical -Confirmación histopatológica de TOCG -Estadaje de enfermedad completo con imágenes que indique enfermedad localizada -Pruebas de función hematológica, hepática y renal -Reportar uso de terapia previa -Evidencia imagenológica de madurez esquelética
Presentar la siguiente información debidamente	-Presentar evaluación radiológica de respuesta (respuesta completa, parcial, enfermedad estable) de manera trimestral -Reporte de eventos adversos de manera trimestral -Reporte en caso de progresión de enfermedad



documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016	-Reporte de cirugía al finalizar tratamiento
---	--

(*) El médico solicitante debe pertenecer al Servicio/Departamento de Oncología.

(**) Se considera enfermedad irresecable a toda enfermedad no tributaria de cirugía radical (e.g. amputación) por tamaño tumoral, localización, contraindicación quirúrgica o decisión del paciente.

(***) Esqueléticamente maduro definido por indicadores óseos de maduración (centro de osificación del codo, signos de Risser, o rayos X de mayo y muñeca)

