



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 009-DETS-IETSI-2020
EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN LOS PACIENTES
ADULTOS CON CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO
RESISTENTE A LA CASTRACIÓN Y ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA AVANZADA**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Octubre, 2020



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. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
4. Milton José Max Rodríguez Zúñiga - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
5. Paola Andrea Rivera Ramírez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.



REVISORES CLINICOS

- Sally Corrales Sequieros - Médica asistente del servicio de oncología médica, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de denosumab en los pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y enfermedad renal crónica avanzada. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 009-DETS-IETSI-2019. Lima-Perú. 2020.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CP	Cáncer de próstata
CPRCm	Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú
EA	Evento adverso
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ERC	Enfermedad renal crónica
ERCA	Enfermedad renal crónica avanzada
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
IC	Intervalo de confianza
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - Perú
IQWiG	The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare
MA	Meta-análisis
MTS	Mejor terapia de soporte
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
RANKL	Receptor activador del factor nuclear kappa beta
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
TFG	Tasa de filtración glomerular



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	8
	A. ANTECEDENTES.....	8
	B. ASPECTOS GENERALES.....	9
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: DENOSUMAB.....	10
III.	METODOLOGÍA.....	12
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	12
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	13
IV.	RESULTADOS.....	14
	A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA.....	15
	B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	17
	i. Guías de práctica clínica.....	17
V.	DISCUSIÓN.....	20
VI.	CONCLUSIONES.....	24
VII.	RECOMENDACIONES.....	25
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
IX.	MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	29



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de próstata (CP) es la neoplasia maligna más frecuente en los varones en el Perú. El CP resistente a la castración (CPRC) es una forma de CP avanzado que progresa tras la castración hormonal o quirúrgica. Los pacientes con CPRC tienen una alta tasa de enfermedad metastásica (CPRCm) al momento del diagnóstico, siendo las metástasis óseas las más frecuentes. En general, las metástasis óseas en los pacientes oncológicos tienen un gran impacto sobre la calidad de vida porque condiciona eventos óseos, tales como: fracturas patológicas, dolor óseo severo, compresión vertebral, etc. Por ello, está ampliamente recomendado el uso de bifosfonatos de alta potencia (como el zoledronato) en los pacientes con CPRCm para la prevención de eventos óseos.
- El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con zoledronato de 4 mg como el único bifosfonato de alta potencia para el tratamiento de los pacientes con CPRCm. No obstante, no se recomienda el uso de zoledronato en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERCA), un estado de daño renal definido como la presencia de una tasa de filtrado glomerular (TFG, expresada en ml/min/1.73m²) menor a 30 (estadio 4: TFG 15 - 29; y estadio 5: TFG < 15 o paciente en diálisis). Actualmente, EsSalud no cuenta con una alternativa de tratamiento para aquellos pacientes con CPRCm y contraindicación al uso de zoledronato. Así, frente al vacío terapéutico en los pacientes con CPRCm y ERCA, los especialistas han sugerido la evaluación de uso de denosumab, bajo la hipótesis de que este medicamento tendría un mejor perfil de eficacia y seguridad que la mejor terapia de soporte (MTS).
- En ese sentido, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo la evaluación de uso de denosumab, en comparación con la MTS, en los pacientes con CPRCm y ERCA.
- Tras una búsqueda sistemática de la literatura llevada a cabo hasta marzo del 2020, se identificó una guía de práctica clínica (GPC) del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de Estados Unidos, pero no se identificaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que ayuden a responder directamente a la pregunta PICO planteada en el presente dictamen.
- El panel elaborador de la GPC de NCCN recomienda que todos los pacientes con CPRCm deben recibir la MTS, a lo que agregan una recomendación en contra del uso de denosumab en los pacientes con CPRCm y ERCA (población de interés del presente dictamen preliminar). Ambas recomendaciones tuvieron un moderado nivel de evidencia y consenso. La recomendación respecto a denosumab se basa en el estudio de Block *et al.*, (2012), un ensayo clínico de fase I, de un solo brazo de tratamiento, de etiqueta abierta, llevado a cabo en múltiples centros de investigación de Estados Unidos, que evaluó la





farmacocinética, farmacodinamia y seguridad de una sola dosis de denosumab en 12 pacientes sin daño renal, 26 pacientes con enfermedad renal leve y moderada y 17 pacientes con ERCA sin antecedentes oncológicos. Según los panelistas, dicho estudio mostró que los pacientes con ERCA que recibieron una dosis reducida de denosumab (60 mg) tendrían riesgo de presentar hipocalcemia e hipofosfatemia severa. Así, dichas recomendaciones deben ser interpretadas con precaución, en vista de que dicho estudio cuenta con una serie de amenazas a la validez interna inherentes a su diseño metodológico, como la ausencia de un grupo de comparación, una muestra pequeña y subgrupos con características basales desconocidas. En ese sentido, con la evidencia proveniente del ensayo de Block *et al.*, (2012) no es posible establecer un beneficio neto respecto a los desenlaces de seguridad de denosumab en los pacientes con ERCA.

- Dado que no se encontró evidencia directa que responda a nuestra pregunta PICO de interés, se procedió a evaluar la evidencia proveniente de ensayos clínicos de un solo brazo, estudios observacionales y reportes de casos clínicos que hayan incluido el uso de denosumab en pacientes con ERCA.
- Así, se cuenta con evidencia de baja calidad que sugiere que el uso de denosumab tendría potenciales riesgos (e. g. hipocalcemia severa) en los pacientes con ERCA. Por ejemplo, adicionalmente al ensayo clínico de Block *et al.*, (2012), existe otro ensayo clínico de un solo brazo de tratamiento que evaluó la seguridad de dos dosis de denosumab 120 mg en 32 pacientes con ERCA (Block *et al.*, 2014). Los resultados mostraron que tres pacientes (9 %) desarrollaron hipocalcemia severa (calcio sérico corregido < 7 mg/dL, o hipocalcemia sintomática) y que el 78 % presentó algún evento adverso (EA), el 9 % presentó EA serios y el 31 % presentó EA severos.
- Además, se identificó un meta-análisis (MA) de seis estudios observacionales; el cual incluyó el análisis de 84 pacientes con ERCA en diálisis, y mostró una incidencia agregada de hipocalcemia luego del uso de denosumab -no indican dosis- del 42 % (IC 95 % 29 – 55, $I^2 = 0$ %) (Thongprayoon et al. 2018). Asimismo, se tiene evidencia de otros dos estudios observacionales que evaluaron la seguridad de denosumab. El primero incluyó a 22 pacientes oncológicos con metástasis óseas y ERCA de un hospital de Estados Unidos; el cual reportó una prevalencia de hipocalcemia de cualquier grado (definida como calcio sérico corregido <8.4 mg/dL) de 45 % (n=10) (Watkins, Rogers, y Atkinson 2015). El segundo estudio incluyó a 14 pacientes no oncológicos con ERCA de un hospital en Australia; el cual reportó una prevalencia de hipocalcemia severa (definida como calcio sérico corregido <7.5 mg/dL) del 57 % (n=8) (Dave et al. 2015).
- Asimismo, un estudio retrospectivo llevado a cabo en un hospital de tercer nivel de Australia reportó que, entre el 2013 al 2017, ocho pacientes con ERCA que recibieron al menos una dosis de denosumab de 60 mg desarrollaron



hipocalcemia sintomática (definida como calcio sérico corregido <8.4 mg/dL), de los cuales, siete necesitaron hospitalización (i. e. EA serio)(Jalleh et al. 2018). A este estudio se le agrega otro estudio observacional desarrollado en un hospital de Australia (Huynh et al. 2016), el cual encontró que de un total de 155 pacientes (100 con osteoporosis y 55 con metástasis óseas) que recibieron denosumab de 60 mg o 120 mg, el 14 % (n=22) desarrolló hipocalcemia (definida como calcio sérico corregido <8.4 mg/dL), evidenciándose además que aquellos pacientes con ERCA presentaron un aumento de cuatro veces el riesgo de hipocalcemia que aquellos sin ERCA (*odds ratio* ajustado de 4.71, $p = 0.005$).



- Por último, se han encontrado varios reportes de casos que han resaltado los riesgos de hipocalcemia severa con el uso de denosumab 60 mg y 120 mg en los pacientes con CP y daño renal (Muqet Adnan et al. 2014; Neyra et al. 2015; Marlow et al. 2018; Saleem et al. 2018).
- En resumen, no se cuenta con evidencia directa que responda a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. La evidencia indirecta disponible es de baja calidad y proviene de ensayos clínicos de un solo brazo, MA de estudios observacionales, estudios observaciones y reportes de casos. Esta evidencia indirecta sugiere que los pacientes con ERCA que usan denosumab tienen un alto riesgo de hipocalcemia severa. Asimismo, la GPC de NCCN incluida en el presente dictamen ha realizado una recomendación en contra del uso de denosumab en la población de la pregunta PICO, luego de evaluar un ensayo clínico que sugirió que el uso de denosumab aumentaría el riesgo de hipocalcemia en los pacientes con ERCA, en comparación con los pacientes sin daño renal. Así, tomando en cuenta la evidencia disponible a la fecha, no es posible determinar si existe un beneficio neto con denosumab, respecto a la MTS, en la población de pacientes adultos con CPRCm y ERCA.



Además de la incertidumbre sobre el balance riesgo-beneficio del uso de denosumab en pacientes adultos con CPRCm y ERCA, se suma el precio de adquisición de denosumab. El IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no es posible asumir como favorable para cumplir con el objetivo de EsSalud de maximizar los beneficios que otorgue a los asegurados con los recursos con los que cuenta. Esto es importante porque financiar una tecnología que no ha probado ser más eficaz o segura que la alternativa actualmente utilizada se traduciría en un gasto que hasta el momento no es posible justificar técnicamente.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de denosumab para el tratamiento de los pacientes adultos con CPRCm y ERCA.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de denosumab, en comparación con la mejor terapia de soporte (MTS), para el tratamiento de los pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm) y enfermedad renal crónica avanzada (i. e. estadio 4 o 5; ERCA). Así, el Dr. Nelson Cuevas Muñoz del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera de petitorio del producto farmacéutico denosumab, según la siguiente pregunta PICO.



Tabla 1. Pregunta PICO planteada por la Red Prestacional Rebagliati

P	Paciente varón 71 años ECOG 0-1 con disfunción renal en hemodiálisis
I	Denosumab 120 mg vía subcutánea
C	No hay comparador en pacientes con enfermedad renal en hemodiálisis
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Disminución del tiempo hasta la aparición de eventos esqueléticos relacionados 2. Radioterapia



Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con la médica oncóloga Dra. Sally Corrales Sequeiros del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y representantes del equipo evaluador del IETSI-EsSalud. En dicha reunión se formuló la pregunta PICO final, con el objetivo de poder satisfacer la necesidad del paciente que inspiró la solicitud, así como la necesidad de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitó la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática. Esto permitió que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:



Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración, y enfermedad renal crónica avanzada ^a
I	Denosumab 120 mg subcutáneo
C	Mejor terapia de soporte

O	<ol style="list-style-type: none">1. Eventos óseos ^b2. Sobrevida global3. Calidad de vida4. Eventos adversos
---	--

^a Enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) se refiere a los estadios 4 y 5 de la clasificación de la National Kidney Foundation.

^b También conocido como eventos relacionados al esqueleto, que incluye las fracturas patológicas, compresión medular, etc.



B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales en relación al CPRCm se encuentran disponibles en profundidad en dictámenes preliminares previos (Dictámenes Preliminares de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 031-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 y N° 057-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017). Brevemente, el CP es la neoplasia maligna más frecuente en varones en el Perú, con una tasa de incidencia de 48 casos nuevos por 100,000 habitantes, y una tasa de mortalidad de 16 muertes por 100,00 habitantes en el 2018 (Globocan 2019). El CPRC es una forma avanzada de CP con una baja sobrevida global (medianas entre 9 a 30 meses) que se caracteriza por la progresión de la enfermedad luego de la castración hormonal o quirúrgica (terapia anti-androgénica) y la alta tasa de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico (entre el 80 % al 90 %)(Kirby, Hirst, y Crawford 2011).



Las metástasis más frecuentes en los pacientes con CPRCm se diseminan a los huesos (hasta en un 75 % del total de pacientes con CP), lo que conlleva un gran impacto sobre la calidad de vida porque condiciona la presencia de eventos óseos (hasta un 44 % de pacientes con CP y metástasis óseas presentan eventos óseos), tales como fracturas patológicas, dolor óseo severo, compresión vertebral, etc. En ese sentido, el tratamiento ampliamente aceptado para las metástasis óseas en los pacientes con CPRCm son los bifosfonatos de alta potencia como zoledronato de 4 mg (Vignani et al. 2016), dado que existe cierta evidencia que indica que, en comparación con el placebo, zoledronato sería el bifosfonato con una mayor reducción de tasa de incidencia anual de eventos óseos en los pacientes con CP (tasa de incidencia anual de 1.47 para placebo, 1.41 para pamidronato, 1.11 para clodronato, y 0.83 para zoledronato) (Palmieri, Fullarton, y Brown 2013). Los otros bifosfonatos (pamidronato e ibandronato) no están recomendados en los pacientes con CPRCm; dado que pamidronato no ha probado ser mejor que placebo para reducir eventos óseos en pacientes con CP avanzado (Small et al. 2003) e ibandronato no ha mostrado ser mejor que la radioterapia para reducir dolor óseo en pacientes con CP (Hoskin et al. 2015).



En general, los bifosfonatos se deben usar con precaución en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). La ERC se clasifica en cinco estadios, según la tasa

de filtración glomerular¹ (TFG), entre los cuales tenemos que los estadios cuatro y cinco corresponden a la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). Teniendo en cuenta lo antes mencionado, la información de etiqueta de zoledronato de 4 mg no recomienda su uso en pacientes con ERCA, porque se le ha asociado con reportes de disfunción renal (EMA 2012). Por otro lado, entre enero y abril del 2018, la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) aprobaron denosumab para la prevención de eventos óseos en los pacientes con metástasis ósea de tumores sólidos (e.g. CP), e indicaron que debía usarse con precaución y de manera asociada a suplementos de calcio y de vitamina D en los pacientes con ERCA (FDA 2018; EMA 2018).



Actualmente, el Petitorio Farmacológico de EsSalud ofrece la mejor terapia de soporte (MTS) para el tratamiento de los pacientes adultos con CPRCm y ERCA; la cual consiste en el uso de analgesia y radioterapia paliativa para la reducción del dolor óseo (NCCN 2020b). Los especialistas han sugerido la evaluación de uso de denosumab bajo la hipótesis de que éste tendría un mejor perfil de eficacia y seguridad que la MTS en la población de pacientes con CPRCm y ERCA.



En ese sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de denosumab, comparado con la MTS, como tratamiento de los pacientes con CPRCm y ERCA.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: DENOSUMAB

Denosumab ha sido descrito ampliamente en dictámenes preliminares previos (Dictámenes Preliminares de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 032-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018 y N.º 008-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2020). Brevemente, denosumab es un anticuerpo monoclonal humano del tipo IgG2 que se une al ligando del receptor activador del factor nuclear kappa beta (RANKL); el cual es el principal responsable de la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, células del hueso encargadas de la destrucción ósea en un contexto de metástasis de órganos sólidos. Así, dicha unión impide la activación del receptor natural del RANKL (receptor conocido como RANK, por sus siglas en inglés), lo cual limita la resorción ósea dirigida por los osteoclastos, y en consecuencia, la destrucción ósea inducida por el cáncer (EMA 2018; FDA 2018).



Tanto la FDA (FDA 2018) como la EMA (EMA 2018) aprobaron denosumab 120 mg (XGEVA®, Compañía Amgen Inc.) en enero y abril del 2018, respectivamente, para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (de ahora en adelante reconocido

¹ Según la clasificación del 2002 de la *National Kidney Foundation*, la ERC se clasifica según la tasa de filtrado glomerular (TFG, ml/min/1.73m²) en estadio 1: TFG ≥ 90; estadio 2: TFG 60 – 89; estadio 3: TFG 30 – 59; estadio 4: TFG 15 – 29; estadio 5: TFG < 15 o paciente en diálisis. (National Kidney Foundation 2002)

como enfermedad ósea o eventos óseos para términos del presente dictamen preliminar) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos. Ambas agencias internacionales han indicado que denosumab puede ser usado en los pacientes con ERCA.



En nuestro país, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) tiene autorizado el uso de denosumab 120 mg desde el 2017 hasta marzo del 2023, con número de registro sanitario BE00918, bajo el nombre comercial XGEVA® 120 mg/1.7 mL (70 mg/mL), solución inyectable, manufacturada por Amgen Inc., y comercializada por Tecnofarma S.A. Denosumab está aprobado para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (i. e. eventos óseos) en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos. La dosis indicada es de 120 mg por vía subcutánea cada cuatro semanas en la parte superior del brazo, parte superior del muslo o el abdomen, asociado a suplementos con calcio y vitamina D, según sea necesario, para tratar o prevenir la hipocalcemia (DIGEMID 2017).

Los EA más frecuentes con denosumab son: diarrea, náuseas, anemia, dolor de espalda, trombocitopenia, edema periférico, hipocalcemia, infección del tracto respiratorio superior, exantema cutáneo, y cefalea (FDA 2018).



Según el Sistema SAP de EsSalud, el precio de adquisición de denosumab por un vial de 120 mg es de S/ 1593.00. Considerando la dosis de 120 mg cada cuatro semanas, con el precio de adquisición de cada vial, para el tratamiento de un paciente adulto, el costo anual ascendería a S/ 20,709.00 por paciente.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica sistemática, exhaustiva y jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de denosumab, comparado con la MTS, para el tratamiento de pacientes adultos con CPRCm y ERCA. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como FDA, EMA, y DIGEMID en el Perú.

Se realizó tanto una búsqueda sistemática en las principales bases de datos, tales como MEDLINE vía PubMed y en Cochrane Library. Así mismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Haute Autorité de Santé (HAS), Institute for Quality and Efficiency in HealthCare (IQWiG), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Ministerio de Salud del Perú (MINSa) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Además, se realizó una búsqueda de las guías de las principales sociedades o instituciones especializadas en cáncer, tales como el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) del Perú, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO), American Urological Association (AUA), European Association of Urology (EAU), Cancer Care Ontario (CCO), Japanese Society of Medical Oncology (JSMO). Adicionalmente, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados aún en la página web www.clinicaltrials.gov que contengan estudios acerca de la tecnología evaluada y así disminuir el sesgo de publicación. Finalmente, se consideró extraer información con una estrategia de “bola de nieve” mediante la revisión de las listas de referencias de las revisiones sistemáticas, estudios primarios y revisiones narrativas seleccionadas que sean relevantes para responder a la pregunta PICO.



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda sistemática de la literatura se utilizaron estrategias de búsqueda que contenían términos relacionados a la población de interés, la intervención y los tipos de

estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH², términos generales y términos de lenguaje libre. Dichos términos se conjugaron con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal como se presenta en el flujograma en la sección IV (Figura N° 1). Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica se describen en las tablas 1 a 3 del material suplementario.



C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La selección de los estudios se llevó a cabo por dos evaluadores del equipo técnico del IETSI de forma ciega y por separado. Específicamente, los registros obtenidos luego de la búsqueda en cada una de las bases de datos bibliográficas fueron importados al programa de gestión de referencias *EndNote™ X9* (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA) donde se fusionaron para luego eliminar los duplicados. Después se generó un archivo con la extensión «Refman RIS», el cual fue importado al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). En dicho aplicativo, se realizó la evaluación de los títulos y resúmenes de los registros y se seleccionó aquellos que guardaban relación con la pregunta PICO validada para su evaluación a texto completo.



En la selección de estudios se priorizaron las revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) que permitan responder a la pregunta PICO validada. En el caso de las GPC, se priorizaron aquellas que tuvieron un sistema de gradación de la evidencia y que fueron publicadas en los tres últimos años.

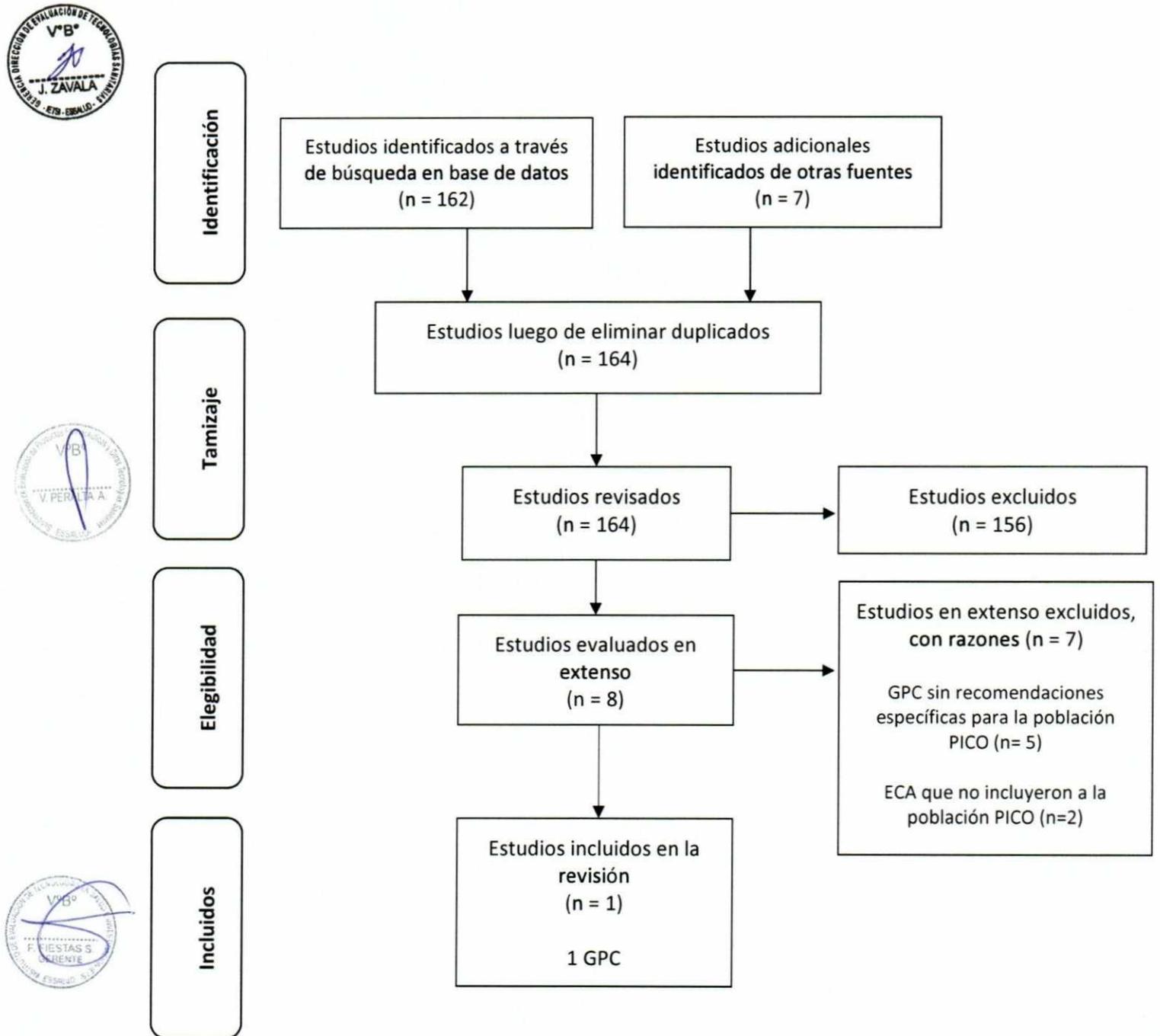
Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas semanales vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 07 de marzo del 2020.



²Los términos MeSH (*Medical Subject Headings*, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la Biblioteca 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

Figura N° 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada.



Abreviaturas: n=número; MA: meta-análisis; RS: revisión sistemática; GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; ECA III: ensayo clínico aleatorizado fase III.

A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la evidencia científica relacionada al uso de denosumab, comparado con la MTS, como tratamiento de los pacientes adultos con CPRCm y ERCA. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).



Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate cancer (Version 1.2020–March 16, 2020).*(NCCN 2020a)

La GPC de NCCN se identificó como resultado del sistema de alertas semanales generada durante la elaboración del presente dictamen.



Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Saylor et al., 2020. *Bone Health and Bone-Targeted Therapies for Prostate Cancer: ASCO Endorsement of a Cancer Care Ontario Guideline.* (Saylor et al. 2020)
- Cornford et al., 2017. *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer.* (Cornford et al. 2017)
- Shibata et al., 2016. *Diagnosis and Treatment of Bone Metastasis: Comprehensive Guideline of the Japanese Society of Medical Oncology, Japanese Orthopedic Association, Japanese Urological Association, and Japanese Society for Radiation Oncology.* (Shibata et al. 2016)
- Parker et al., 2015. *Cancer of the Prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up.* (Parker et al. 2015)
- Coleman et al., 2014. *Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline.* (Coleman et al. 2014)

Las mencionadas GPC no realizaron recomendaciones específicas para el tratamiento de los pacientes con CPRCm y ERCA (ERC con estadio cuatro o



cinco o TFG < 30 mL/min). Adicionalmente, la GPC de ASCO no cuenta con sistema de gradación.



Evaluación de tecnologías sanitarias (ETS)

No se identificaron ETS que hayan evaluado a denosumab en la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.

Revisiones sistemáticas (RS)

No se identificaron RS que hayan evaluado a denosumab en la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.

Ensayos clínicos

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Fizazi et al., 2011. *Denosumab Versus Zoledronic Acid for Treatment of Bone Metastases in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomised, Double-Blind Study.* (Fizazi et al. 2011)
- Smith et al., 2012. *Denosumab Versus Zoledronic Acid for Treatment of Bone Metastases in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomised, Double-Blind Study.* (Smith et al. 2012)

Los ECA de fase III mencionados excluyeron a los pacientes con ERCA (ERC con estadio cuatro o cinco o TFG < 30 mL/min).

Ensayos clínicos en curso o no publicados

No se encontraron estudios en la base de datos de clinicaltrial.gov que ayuden a responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.



B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica



National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Multiple Myeloma (Version 2.2020 – October 9, 2019).(NCCN 2020a)

Esta es una GPC sobre el manejo del CP realizada por la NCCN de los Estados Unidos. La GPC de NCCN realiza recomendaciones clasificadas en cuatro categorías, según la evidencia científica y el consenso del panel de miembros de NCCN. Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta GPC se encuentran en la página web de la organización www.nccn.org (<https://www.nccn.org/professionals/default.aspx>). Para asignar el nivel de evidencia de una recomendación se considera la calidad, cantidad y consistencia de la información disponible; la cual queda al voto de los panelistas para determinar finalmente la categoría de recomendación de la NCCN³.

Con respecto a la información de relevancia para el presente dictamen, el panel de la GPC de la NCCN elaboró una recomendación en contra del uso de denosumab en los pacientes adultos con CPRCm y TFG < 30 mL/min (i. e. ERCA) (recomendación de categoría 2A). Asimismo, los panelistas de la GPC de NCCN indican que todos los pacientes adultos con CPRCm deben recibir la MTS como parte de su manejo integral (recomendación de categoría 2A).

La recomendación en relación a denosumab en la población de interés del presente dictamen se basó en los resultados del ensayo clínico de Block *et al.*, 2012. Este es un estudio de fase I, de etiqueta abierta, llevado a cabo en múltiples centros de investigación de Estados Unidos, que evaluó la farmacocinética, farmacodinamia y seguridad de una sola dosis de denosumab de 60 mg en 55 pacientes sin antecedentes oncológicos, de los cuales, 12 pacientes no tenían daño renal, 26 pacientes tenían enfermedad renal leve y moderada y 17 pacientes tenían ERCA. De acuerdo con lo mencionado por el panel, dicho estudio mostró que los pacientes con falla renal y aquellos con hemodiálisis presentaron un alto riesgo de hipocalcemia e hipofosfatemia severa, por lo que las dosis, los esquemas y la seguridad de denosumab en los pacientes con ERCA aún no estarían definidos.

³Categoría 1: Basado en evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada;

Categoría 2A: Según las pruebas de nivel inferior, existe un consenso uniforme de la NCCN de que la intervención es apropiada;

Categoría 2B: según la evidencia de nivel inferior, existe un consenso de la NCCN de que la intervención es apropiada;

Categoría 3: En función de cualquier nivel de evidencia, existe un gran desacuerdo de la NCCN en cuanto a que la intervención es apropiada.



Entre las principales limitaciones de la metodología utilizada en la guía, considerando el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009), se encuentran el riesgo de sesgo de publicación, en vista que el panel elaborador de la GPC de la NCCN sólo utiliza la base de datos PubMed para la búsqueda bibliográfica sistemática de la literatura científica, lo que limita la inclusión de estudios publicados en otras bases de datos científicas. Asimismo, no se encuentran disponibles las estrategias de búsqueda bibliográfica utilizadas por los expertos en diseño metodológico, ni tampoco se describen con claridad los criterios de selección de los estudios para ser incluidos en la GPC y formular las recomendaciones. Adicionalmente, algunos de los miembros del panel que elaboraron la GPC de la NCCN presentaron conflictos de interés, dado que habían recibido honorarios por parte de Amgen Inc., que es la empresa farmacéutica que fabrica denosumab.

Además, es importante señalar que las recomendaciones relacionadas a denosumab por parte del panel elaborador de la GPC de la NCCN se basan en el estudio de Block *et al.*, 2012, un ensayo clínico de fase I, de etiqueta abierta, con pacientes ambulatorios, financiado por el laboratorio que manufactura denosumab (Amgen Inc.), el cual tuvo como objetivo evaluar la seguridad de una sola dosis de denosumab 60 mg en pacientes sin antecedentes oncológicos, con diferentes grados de daño renal. Así, los autores reclutaron a 12 pacientes sin daño renal (TFG > 80 mL/min), 13 pacientes con ERC leve (TFG 50 – 80 mL/min), 13 pacientes ERC moderada (TFG 30 – 49 mL/min), 9 pacientes con ERC grave (TFG <30 mL/min) y 8 pacientes con ERC en diálisis, los cuales fueron seguidos durante 16 semanas. Es decir, en la población del estudio de Block *et al.*, 2012 no se incluyeron a pacientes con CPRCm, sino que incluyeron en total a 17 pacientes con ERCA (9 pacientes con ERC grave y 8 paciente con ERC en diálisis). Asimismo, el desenlace primario del estudio fue la evaluación de los parámetros farmacológicos del medicamento denosumab, tales como área bajo la curva de concentración sérica y concentración máxima en suero, mientras que los desenlaces secundarios fueron los eventos adversos y la incidencia de cambios clínicos y de laboratorio en el total de pacientes incluidos.

Los resultados del estudio de Block *et al.*, 2012 mostraron diferencias estadísticamente significativas, entre los grupos con ERCA y sin daño renal, respecto a la prevalencia de EA totales (94 % vs. 50 %, $p = 0.0106$) e hipocalcemia < 8 mg/dL (47 % vs. 0 %, $p = 0.0089$). Los resultados completos se encuentran disponibles en la tabla 3.



Tabla 3. Resultados del estudio de Block et al., 2012 de relevancia para el presente dictamen sobre el uso de denosumab en pacientes con ERCA y sin daño renal

Resultados del estudio	ERCA (n=17)	Sin daño renal (n=12)	RR (IC 95 %)*	valor del p*
Eventos adversos totales n (%)	16 (94)	6 (50)	1.90 (1.1 – 3.4)	0.0106
EA hipocalcemia n (%)	4 (23)	0 (0)	NA	0.1210
Hipocalcemia < 8 mg/dL n (%)	8 (47)	0 (0)	NA	0.0089
Hipocalcemia sintomática o como EA serio n (%)	3 (18)	0 (0)	NA	0.2463

Abreviaturas: ERCA: enfermedad renal crónica avanzada; NA: no aplica; EA: evento adverso; RR: riesgo relativo.

* Cálculo llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI con el programa estadístico STATA® usando el comando *csi*.

En conclusión, la GPC de la NCCN presenta una recomendación en contra del uso de denosumab en pacientes adultos con CPRcm y TFG < 30 mL/min, basada en los resultados del estudio de Block et al., 2012; mientras que recomienda el uso de la MTS para la población de interés del presente dictamen preliminar. Ambas recomendaciones fueron clasificadas con un moderado nivel de evidencia y consenso. Al respecto, el equipo técnico del IETSI encontró que, de acuerdo con los resultados del estudio de Block et al., 2012, los pacientes con ERCA presentaron un mayor riesgo de EA e hipocalcemia < 8 mg/dL que aquellos pacientes sin daño renal luego de una dosis reducida de denosumab (60 mg), con diferencias estadísticamente significativas. Aunque, las recomendaciones realizadas por el panel de NCCN, respecto al uso de denosumab en pacientes con ERCA, deben ser tomadas con precaución porque se sustentan en evidencia descriptiva preliminar; estas sugieren que denosumab posee un perfil de seguridad desfavorable en los pacientes con daño renal avanzado. En consecuencia, el equipo técnico del IETSI considera válido lo planteado por el panel de la NCCN, que ante un balance riesgo-beneficio incierto con denosumab en los pacientes con ERCA, se opte por una recomendación en contra para evitar la posibilidad de generar mayor daño en los pacientes de la población de interés del presente dictamen preliminar.



V. DISCUSIÓN

Comentarios sobre la evidencia



El presente dictamen evaluó la eficacia y seguridad de denosumab, en comparación con la MTS, como tratamiento de los pacientes adultos con CPRCm y ERCA. Para ello se realizó una búsqueda sistemática de la literatura hasta marzo del 2020, la cual permitió la identificación de una GPC, pero no se identificó ningún estudio primario que responda directamente a la pregunta PICO; en el cual se compare denosumab vs. la MTS en pacientes adultos con CPRCm y ERCA.

La GPC de NCCN recomienda la MTS en todos los pacientes con CPRCm; a la vez que realizó una recomendación contra el uso de denosumab en la población de interés del presente dictamen preliminar. Estas recomendaciones tuvieron un moderado nivel de evidencia y consenso; y estuvieron basadas en el estudio de fase I de Block *et al.*, 2012. Dicho estudio comparó la seguridad de una dosis de denosumab de 60 mg entre pacientes con diferentes grados de enfermedad renal y pacientes sin enfermedad renal; pero no incluyó a pacientes con CPRCm ni con otros antecedentes oncológicos. Dado que los resultados del estudio de Block *et al.*, 2012 sugirieron que los pacientes con ERCA que recibieron una dosis de denosumab de 60 mg tendrían un mayor riesgo de presentar hipocalcemia e hipofosfatemia severa, los panelistas indicaron que la seguridad de este medicamento aún era incierta en los pacientes con daño renal severo, por lo que recomendaron no usar denosumab en la población de pacientes con CPRCm y ERCA.



En breve, el estudio de Block *et al.*, 2012 es un ensayo clínico de fase I, de un solo brazo de tratamiento, de etiqueta abierta, llevado a cabo en múltiples centros de investigación de Estados Unidos, que evaluó la farmacocinética, farmacodinamia y seguridad de una sola dosis de denosumab de 60 mg en 12 pacientes sin daño renal, 26 pacientes con enfermedad renal leve y moderada y 17 pacientes con ERCA, sin antecedentes oncológicos. El análisis llevado a cabo por el equipo técnico del IETSI mostró que los pacientes con ERCA presentaron un mayor riesgo de presentar hipocalcemia < 8 mg/dL (47 % vs. 0 %, $p = 0.0089$) y EA totales (94 % vs. 50 %, $p = 0.0106$) que los pacientes sin daño renal, con resultados estadísticamente significativos. Y si bien se presentaron mayores proporciones de los EA de hipocalcemia (23 % vs. 0 %) y de EA serios de hipocalcemia o hipocalcemia sintomática (18 % vs. 0 %) en los pacientes con ERCA que, en aquellos sin daño renal, éstas diferencias no fueron estadísticamente significativas (ver tabla 3). Siendo que dicho estudio no puede atribuir a denosumab un rol causal sobre los eventos adversos observados, producto del diseño de un solo brazo de tratamiento, con falta de aleatorización, con una muestra pequeña y con subgrupos cuyas características basales son desconocidas, sus resultados se deben interpretar con precaución y se deben considerar como evidencia preliminar a ser evaluada en ensayos clínicos controlados más grandes. En ese sentido, con la evidencia proveniente



del ensayo de Block et al., 2012 no es posible establecer un beneficio neto respecto a los desenlaces de seguridad de denosumab en los pacientes con ERCA.



En línea con lo planteado anteriormente, otro ensayo clínico de fase I (NCT01464931)⁴ de un solo brazo de tratamiento evaluó la seguridad del uso de denosumab 120 mg en pacientes con ERCA (Block et al. 2014), y mostró menor incidencia de hipocalcemia severa que el estudio de Block et al., 2012. Dicho estudio también mostró una incidencia de EA totales del 78 %, de EA serios del 9 %, de EA severos del 31 % y de discontinuación del tratamiento por EA del 0 %, tras recibir dos dosis de denosumab 120 mg en la población total del estudio. De manera similar al ensayo clínico de Block et al., 2012, el ensayo clínico de Block et al., 2014 plantea similares limitaciones inherentes al diseño del estudio, por lo que sus resultados son preliminares y deberían usarse para generar hipótesis a ser estudiadas en ensayos clínicos más amplios. Así, con la evidencia proveniente del ensayo de Block et al., 2014 tampoco es posible formular conclusiones respecto a los desenlaces de seguridad de denosumab en los pacientes con ERCA.



A pesar de las limitaciones de los ensayos de Block et al., 2012 y Block et al., 2014, los resultados de otros estudios observacionales también sugieren que denosumab tendría un perfil de seguridad desfavorable en los pacientes con ERCA. Así, un MA de seis estudios observacionales (84 pacientes con ERCA en diálisis) mostró una incidencia agregada de hipocalcemia del 42 % (IC 95 % 29 - 55, I² = 0 %) en usuarios de denosumab (Thongprayoon et al. 2018).



Adicionalmente, se cuenta con un estudio observacional retrospectivo llevado a cabo en un hospital del tercer nivel de Estados Unidos que evaluó la tolerabilidad del uso de denosumab de 120 mg en 22 pacientes oncológicos con metástasis óseas y ERCA (TFG < 30 mL/min), de noviembre del 2010 a setiembre del 2013 (Watkins, Rogers, y Atkinson 2015). De los pacientes incluidos, sólo dos pacientes (9 %) tenían CP avanzado (no indican si presentaban resistencia a la castración). Así, los autores reportaron que luego de una mediana de 3.5 dosis de denosumab, 10 pacientes (45 %) presentaron hipocalcemia de cualquier grado (definido como calcio sérico < 8.4 mg/dL) y siete pacientes (32 %) presentaron hipofosfatemia de cualquier grado (definido como fosfato sérico < 2.5 mg/dL).

Asimismo, un estudio retrospectivo llevado a cabo en un hospital de tercer nivel en Australia (Dave et al. 2015), reportó que entre el 2011 al 2014, de los 14 pacientes que presentaban ERCA y que recibieron al menos una dosis de denosumab (no se especifica las dosis), ocho desarrollaron hipocalcemia severa (definida como calcio sérico corregido < 7.5 mg/dL) (8/14, 57 %), así como otros EA serios, tales como convulsiones (n=1), edema pulmonar (n=3), prolongación del QT (n=1), laringoespasma

⁴ Según la página web <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01464931>. Ingresado el 18 de febrero del 2020.



(n=1) y vasculitis cutánea (n=1). Además, otro estudio retrospectivo llevado a cabo en otro hospital de tercer nivel de Australia reportó que entre el 2013 al 2017, ocho pacientes con ERCA que recibieron al menos una dosis de denosumab de 60 mg para el tratamiento de osteoporosis desarrollaron hipocalcemia sintomática (definida como calcio sérico ajustado < 8.4 mg/dL), de los cuales, siete necesitaron hospitalización -i. e. EA serio- (Jalleh et al. 2018). Adicionalmente, otro estudio retrospectivo llevado a cabo en un distinto centro hospitalario del tercer nivel de Australia mostró que del total de pacientes que recibieron al menos una dosis de denosumab de 60 mg o 120 mg, aquellos con ERCA tenían un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia (definida como calcio sérico corregido < 8.4 mg/dL) que aquellos sin ERCA. Es decir, dicho estudio encontró que de 155 pacientes (100 con osteoporosis y 55 por metástasis óseas) que recibieron denosumab, 22 pacientes (14%) presentaron hipocalcemia, resultando que, los pacientes con ERCA presentaron un aumento de cuatro veces el riesgo de hipocalcemia que aquellos sin ERCA (*odds ratio* ajustado de 4.71, IC 95 % 1.6 - 13.8, $p = 0.005$) (Huynh et al. 2016).



Además, entre los reportes de casos que alertan sobre el riesgo de hipocalcemia severa tras el uso de denosumab en los pacientes con CP avanzado y ERCA, tenemos el caso de un paciente de 70 años con CPRCm presentó un cuadro de hipocalcemia severa (desde un nivel inicial de 8.8 mg/dL hasta 2.7 mg/dL al momento de ser admitido), con prolongación del intervalo QT luego de 28 días de la primera dosis de denosumab de 120 mg (Marlow et al. 2018). Asimismo, un paciente de 45 años con CP metastásico desarrolló hipocalcemia (desde un nivel inicial de 8.4 mg/dL hasta 4.5 mg/dL al momento de ser admitido) y prolongación del intervalo QT luego de 13 días de recibir una dosis de denosumab de 120 mg (MuqeetAdnan et al. 2014). De manera similar, otro reporte de caso mostró el cuadro de hipocalcemia (desde un nivel inicial de 10 mg/dL hasta 5.7mg/dL al momento de ser admitido) y rabdomiolisis en un paciente de 76 años con CP metastásico con enfermedad renal moderada luego de 21 días de la primera dosis de denosumab de 120 mg (Neyra et al. 2015). Adicionalmente, otro reporte de caso mostró a un paciente de 71 años con CPRCm en hemodiálisis (con ERCA) que presentó un cuadro de hipocalcemia severa (no se precisa valores de calcio sérico corregido) con cambios eléctricos en el electrocardiograma luego de una dosis de denosumab de 120 mg (Saleem et al. 2018). Similares reportes de casos de uso de denosumab en pacientes con ERCA con otras neoplasias también han señalado cuadros de hipocalcemia severa tras el uso de denosumab de 120 mg (Ungprasert et al. 2013; Monge Rafael, Arias, y Fernández-Fresnedo 2016; Monge Rafael, Martin de Francisco, y Fernández-Fresnedo 2018).



Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, no es posible determinar qué beneficios brindaría denosumab, frente a la MTS, en los pacientes con CPRCm y ERCA. La evidencia disponible a la fecha sugiere que el uso de denosumab estaría asociado a un alto riesgo (alrededor del 50 %) de desarrollar hipocalcemia severa en los pacientes con ERCA. No obstante, dicha evidencia es de muy baja calidad y no permite responder

a la pregunta PICO del presente dictamen que plantea una comparación entre denosumab y la MTS en los pacientes con CPRCm y ERCA. En ese sentido, se necesitan de más estudios para recomendar este medicamento en los pacientes de la población de la pregunta PICO.



Comentarios finales del IETSI

En resumen, no se cuenta con evidencia directa que responda a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. La evidencia indirecta proveniente de ensayos clínicos de un solo brazo, estudios observacionales y reportes de casos sugiere que los pacientes con ERCA que usan denosumab tienen un alto riesgo de hipocalcemia y de hipocalcemia severa. Asimismo, la GPC de NCCN incluida en el presente dictamen ha realizado una recomendación en contra del uso de denosumab en la población de la pregunta PICO luego de evaluar el ensayo clínico de Block et al., 2012, el cual mostró que el uso de denosumab aumentaba el riesgo de hipocalcemia en los pacientes con ERCA, en comparación con los pacientes sin daño renal. No obstante, las limitaciones de dicho estudio -inherentes a su diseño no comparativo- impiden formular conclusiones sobre la eficacia y seguridad comparativa de denosumab, comparado con la MTS, en el tratamiento de los pacientes con CPRCm y ERCA (población de interés del presente dictamen). Así, tomando en cuenta la evidencia disponible a la fecha, no es posible determinar si existe un beneficio neto con denosumab, respecto a la MTS, en la población de pacientes adultos con CPRCm y ERCA.

Al balance riesgo-beneficio incierto entre denosumab y la MTS, respecto a los desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, se le suma el precio de adquisición de denosumab (aproximadamente S/ 20,709.00 anuales por paciente). El IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no es posible asumir como favorable para cumplir con el objetivo de EsSalud de maximizar los beneficios que otorgue a los asegurados con los recursos con los que cuenta. Esto es importante porque financiar una tecnología que no ha probado ser más eficaz o segura que la alternativa actualmente utilizada se traduciría en un gasto que hasta el momento no es posible justificar técnicamente. Asimismo, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con diversas terapias comprendidas en la MTS para el tratamiento de la población de la pregunta PICO, la cual es recomendada por la GPC de NCCN.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo la evaluación de la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de denosumab, comparado con la MTS, en los pacientes adultos con CPRCm y ERCA.
- La búsqueda sistemática de la literatura identificó una GPC de NCCN, pero no se encontraron estudios primarios que hayan comparado denosumab vs. la MTS en la población de interés del presente dictamen.
- La GPC de la NCCN recomienda el uso de la MTS para todos los pacientes con CPRCm, mientras que brinda una recomendación en contra del uso de denosumab para la población de la pregunta PICO. Esta recomendación se basó en el estudio de Block et al., 2012, un ensayo clínico de un solo brazo que reportó que luego del uso de una dosis de denosumab de 60 mg, los pacientes con ERCA tendrían mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia e hipofosfatemia; sin embargo, dadas las limitaciones del diseño estudio, dichos resultados se deben valorar con precaución.
- A pesar de las limitaciones del ensayo clínico de Block et al., 2012, sus resultados coinciden con lo reportado en múltiples estudios observacionales y reportes de caso; lo cual sugiere que el perfil de seguridad de denosumab sería desfavorable en el tratamiento de pacientes con CPRCm y ERCA.
- Aun así, con la evidencia disponible a la fecha, no es posible determinar un beneficio neto con denosumab, en comparación con la MTS, en la población de pacientes con CPRCm y ERCA.
- En ese sentido no es posible justificar la financiación de denosumab, considerando su precio de adquisición, mientras que la evidencia científica disponible a la fecha muestra una incertidumbre en relación al balance riesgo-beneficio en comparación con la MTS en la población de la pregunta PICO. Asimismo, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con las terapias incluidas dentro de la MTS (analgesia y radioterapia paliativas), la cual está recomendada en una GPC internacional.
- Por todo lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de denosumab como tratamiento de los pacientes adultos con CPRCm y ERCA.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a los especialistas utilizar como opción de tratamiento las tecnologías sanitarias que se encuentran disponibles en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, tales como radioterapia y analgesia paliativa para el control del dolor de las metástasis óseas (NCCN 2020a; 2020b) y que son recomendadas también en las GPC incluidas en el presente dictamen.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation. 2009. «Instrumento AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica.» 1 de mayo de 2009. http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf.

Block, G., O. Egbuna, S. Zeig, P. Pergola, B. Singh, A. Braun, Y. Yu, W. Sohn, y D. Padhi. 2014. «1512PSAFETY OF DENOSUMAB (DMAB) IN PATIENTS (PTS) WITH STAGE 4 OR STAGE 5D CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD)». *Annals of Oncology* 25 (suppl_4): iv528-iv528. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu356.33>.

Coleman, R., J. J. Body, M. Aapro, P. Hadji, y J. Herrstedt. 2014. «Bone Health in Cancer Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines †». *Annals of Oncology* 25 (septiembre): iii124-37. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu103>.

Cornford, Philip, Joaquim Bellmunt, Michel Bolla, Erik Briers, Maria De Santis, Tobias Gross, Ann M. Henry, et al. 2017. «EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer». *European Urology* 71 (4): 630-42. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.002>.

Dave, Vatsa, Cherie Y. Chiang, Jane Booth, y Peter F. Mount. 2015. «Hypocalcemia Post Denosumab in Patients with Chronic Kidney Disease Stage 4-5». *American Journal of Nephrology* 41 (2): 129-37. <https://doi.org/10.1159/000380960>.

DIGEMID. 2017. «Denosumab». 14 de diciembre de 2017. <http://www.digemid.minsa.gov.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.



EMA. 2012. «Ácido zoledrónico - Zometa». 20 de abril de 2012. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zometa-epar-product-information_es.pdf.

EMA. 2018. «XGEVA 120 mg solución inyectable». 2 de abril de 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xgeva-epar-product-information_es.pdf.

FDA. 2018. «Xgeva (denosumab) injection, for subcutaneous use». 1 de enero de 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125320s182lbl.pdf.

Fizazi, Karim, Michael Carducci, Matthew Smith, Ronaldo Damião, Janet Brown, Lawrence Karsh, Piotr Milecki, et al. 2011. «Denosumab versus Zoledronic Acid for Treatment of Bone Metastases in Men with Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomised, Double-Blind Study». *Lancet (London, England)* 377 (9768): 813-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62344-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62344-6).

Globocan. 2019. «Population Fact Sheets. Peru.» 1 de mayo de 2019. <http://gco.iarc.fr/today/home>.

Hoskin, Peter, SanthanamSundar, Krystyna Reczko, Sharon Forsyth, Natasha Mithal, Bruce Sizer, David Bloomfield, et al. 2015. «A Multicenter Randomized Trial of Ibandronate Compared With Single-Dose Radiotherapy for Localized Metastatic Bone Pain in Prostate Cancer». *Journal of the National Cancer Institute* 107 (10). <https://doi.org/10.1093/jnci/djv197>.



Huynh, Andrew LiamHieu, Scott Thomas Baker, Andrew James Stewardson, y Douglas Forsyth Johnson. 2016. «Denosumab-Associated Hypocalcaemia: Incidence, Severity and Patient Characteristics in a Tertiary Hospital Setting». *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 25 (11): 1274-78. <https://doi.org/10.1002/pds.4045>.

Jalleh, Ryan, Gopal Basu, Richard Le Leu, y ShilpanjaliJesudason. 2018. «Denosumab-Induced Severe Hypocalcaemia in Chronic Kidney Disease». *Case Reports in Nephrology* 2018: 7384763. <https://doi.org/10.1155/2018/7384763>.

Kirby, M., C. Hirst, y E. D. Crawford. 2011. «Characterising the Castration-Resistant Prostate Cancer Population: A Systematic Review». *International Journal of Clinical Practice* 65 (11): 1180-92. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x>.

Marlow, Christina F., Shailendra Sharma, Faizan Babar, y Jianqing Lin. 2018. «Severe Hypocalcemia and Hypomagnesemia with Denosumab in Advanced Chronic Kidney Disease: Case Report and Literature Review». *Case Reports in Oncological Medicine* 2018 (enero): 2059364. <https://doi.org/10.1155/2018/2059364>.

Monge Rafael, Pilar, Manuel Arias, y Gema Fernández-Fresnedo. 2016. «Severe Hypocalcemia Following Denosumab Injection in Patient with Chronic Kidney Disease». *Nefrología: Publicacion Oficial De La Sociedad EspanolaNefrologia* 36 (4): 446-48. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2016.02.007>.

Monge Rafael, Pilar, Ángel Luis Martín de Francisco, y Gema Fernández-Fresnedo. 2018. «Denosumab AnfCronicKidneyDisease: SevereLife-ThreateningHypocalcemia». *Nefrología: Publicacion Oficial De La Sociedad EspanolaNefrologia* 38 (1): 97-98. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.01.004>.

MuqetAdnan, M., U. Bhutta, T. Iqbal, S. AbdulMujeeb, L. Haragsim, y S. Amer. 2014. «Severe Hypocalcemia Due to Denosumab in Metastatic Prostate Cancer». *Case Rep Nephrol* 2014: 565393.

National Kidney Foundation. 2002. «K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification». *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 39 (2 Suppl 1): S1-266.

NCCN. 2020a. «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 1.2020 - March 16, 2020.» https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.

NCCN. 2020b. «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Palliative Care. Version 1.2020 - February 7, 2020.» 2 de julio de 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf.

Neyra, J. A., N. A. Rocha, R. Bhargava, O. U. Vaidya, A. R. Hendricks, y A. R. Rodan. 2015. «Rhabdomyolysis-Induced Acute Kidney Injury in a Cancer Patient Exposed to Denosumab and Abiraterone: A Case Report». *BMC Nephrol* 16: 118.

Parker, C., S. Gillessen, A. Heidenreich, A. Horwich, y ESMO Guidelines Committee. 2015. «Cancer of the Prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 26 Suppl 5 (septiembre): v69-77. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv222>.

Saleem, Sameer, Sabah Patel, Adnan Ahmed, y Nasir Saleem. 2018. «Denosumab Causing Severe, Refractory Hypocalcaemia in a Patient with Chronic Kidney Disease». *BMJ Case Reports* 2018 (mayo). <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-224068>.



Saylor, Philip J., R. Bryan Rumble, Scott Tagawa, James A. Eastham, Antonio Finelli, Pavan S. Reddy, Terry M. Kungel, Merel G. Nissenberg, y Jeff M. Michalski. 2020. «Bone Health and Bone-Targeted Therapies for Prostate Cancer: ASCO Endorsement of a Cancer Care Ontario Guideline». *Journal of Clinical Oncology*, enero, JCO.19.03148. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03148>.

Shibata, H., S. Kato, I. Sekine, K. Abe, N. Araki, H. Iguchi, T. Izumi, et al. 2016. «Diagnosis and Treatment of Bone Metastasis: Comprehensive Guideline of the Japanese Society of Medical Oncology, Japanese Orthopedic Association, Japanese Urological Association, and Japanese Society for Radiation Oncology». *ESMO Open* 1 (2): e000037. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2016-000037>.

Small, Eric J., Matthew R. Smith, John J. Seaman, Stephanie Petrone, y Mildred Ortu Kowalski. 2003. «Combined Analysis of Two Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Studies of Pamidronate Disodium for the Palliation of Bone Pain in Men with Metastatic Prostate Cancer». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 21 (23): 4277-84. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.05.147>.

Smith, Matthew R., Fred Saad, Robert Coleman, Neal Shore, Karim Fizazi, Bertrand Tombal, Kurt Miller, et al. 2012. «Denosumab and Bone-Metastasis-Free Survival in Men with Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of a Phase 3, Randomised, Placebo-Controlled Trial». *Lancet (London, England)* 379 (9810): 39-46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61226-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61226-9).

Thongprayoon, C., P. Acharya, C. Acharya, J. Chenbhanich, T. Bathini, B. Boonpheng, K. Sharma, et al. 2018. «Hypocalcemia and Bone Mineral Density Changes Following Denosumab Treatment in End-Stage Renal Disease Patients: A Meta-Analysis of Observational Studies». *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 29 (8): 1737-45. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4533-6>.

Ungprasert, Patompong, WisitCheungpasitporn, NaratSrivali, WonngarmKittanamongkolchai, y Edward F. Bischof. 2013. «Life-Threatening Hypocalcemia Associated with Denosumab in a Patient with Moderate Renal Insufficiency». *The American Journal of Emergency Medicine* 31 (4): 756.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.11.011>.

Watkins, Karen R., Jane E. Rogers, y Bradley Atkinson. 2015. «Tolerability of Denosumab in Metastatic Solid Tumor Patients with Renal Insufficiency». *Supportive Care in Cancer* 23 (6): 1657-62. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2521-8>.



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 7 de marzo de 2020	Resultado
Estrategia	#1 Renal Insufficiency[Mesh] OR Kidney Failure*[tiab] OR Renal Failure*[tiab] OR Kidney Insufficien*[tiab] OR Renal Insufficien*[tiab] OR Chronic Kidney[tiab] OR Chronic Renal[tiab]	247164
	#2 Denosumab[Mesh] OR Denosumab[tiab] OR Prolia[tiab] OR Xgeva[tiab]	2919
	#3 #1 AND #2	110



Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 7 de marzo de 2020	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Denosumab] explode all trees	297
	#2 Denosumab:ti,ab,kw	918
	#3 Prolia:ti,ab,kw	39
	#4 Xgeva:ti,ab,kw	17
	#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4	922
	#6 MeSH descriptor: [Renal Insufficiency] explode all trees	8664
	#7 (Kidney NEAR/1 Failure*):ti,ab,kw	11535
	#8 (Renal NEAR/1 Failure*):ti,ab,kw	6655
	#9 (Kidney NEAR/1 Insufficien*):ti,ab,kw	57
	#10 (Renal NEAR/1 Insufficien*):ti,ab,k	5162
	#11 "Chronic Kidney":ti,ab,kw	7624
	#12 "Chronic Renal":ti,ab,kw	2828
	#13 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	23047
	#14 #5 AND #13	24



Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 7 de marzo de 2020	Resultado
Estrategia	#1 MH Denosumab OR Denosumab OR Prolia OR Xgeva [Words]	28