

INFORME DE RECOMENDACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 001-2023-IETSI-RENETSA

FECHA : 11 de julio de 2023

Este informe de recomendación de tecnología sanitaria fue generado en el marco de la Décima sexta Disposición Complementaria Final del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional del Cáncer, Decreto Supremo N° 004-2022-SA. Es realizado para aquellos productos farmacéuticos oncológicos no considerados en el PNUME o sus listas complementarias que, a la fecha de publicación del DS N°004-2022-SA hayan sido aprobados para su uso por algún miembro de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA).

1. ANTECEDENTES

- Con fecha 30 de marzo, la RENETSA recibió el OFICIO N° 57-IETSI-ESSALUD-2023 en donde el IETSI remite a la RENETSA el listado de dictámenes aprobatorios publicados hasta el 30 de marzo del 2022, no incluidos en el PNUME, ni en el listado complementario y que superan el umbral de alto costo determinado por la Autoridad Nacional de Salud (AUT), conteniendo 22 dictámenes.
- Del total de 22 dictámenes, se acordó mediante sesión de miembros del RENETSA, que se procederá con las actualizaciones de 19 dictámenes asignados a IETSI.

2. ANÁLISIS

- Se identificó el **"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 IRRESECCABLE"** publicado en agosto del 2016. Dicho dictamen responde a la siguiente pregunta PICO validada con especialistas:

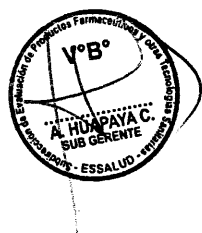
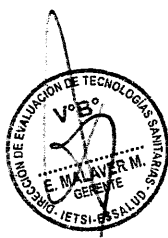
Población	Pacientes con tumor óseo de células gigantes (TOCG), con enfermedad localmente avanzada e irresecable*
Intervención	Denosumab subcutáneo
Comparación	Bifosfonatos
Desenlaces	Calidad de vida (Cirugía conservadora del miembro) Respuesta objetiva (respuesta histológica) Eventos adversos

*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.

2.1 Evaluación de eficacia y seguridad

a. Metodología

- Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 063-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos: PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS y en el metabuscador TRIP Database. Además, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC).
- La actualización se realizó desde agosto de 2016 hasta el 20 de junio del 2023, según se detalla en el Anexo 01. Posteriormente, los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web del Rayyan (<https://rayyan.ai/>) para una revisión manual por título y resumen.
- La selección de los estudios en las diferentes bases de datos se realizó en una primera fase por dos evaluadores del equipo técnico del IETSI de manera independiente. Durante este proceso, se evaluaron los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO, seleccionando aquellos que serían evaluados a texto completo en una segunda fase. En esta segunda fase, se dio lectura a las referencias identificadas, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión contenidos en el dictamen aprobatorio.



b. Resultados de evidencia

Se realizó una actualización basada en la mejor evidencia disponible del Dictamen preliminar N.º 063-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016, sobre eficacia y seguridad de Denosumab en pacientes con tumor óseo de células gigantes (TOCG), con enfermedad localmente avanzada e irresecable. El comparador de interés fueron los bifosfonatos. Los desenlaces fueron la calidad de vida (cirugía conservadora del miembro), la respuesta objetiva (respuesta histológica) y eventos adversos (toxicidad). Como resultado de una búsqueda exhaustiva se identificaron 02 GPC (una elaborada por la National Comprehensive Cancer Network – NCCN-2023 y una realizada conjuntamente por la European Society for Medical Oncology y otras agencias europeas – ESMO / EURACAN / GENUTRIS / ERNS-2021), además se incluyó la actualización del estudio por Chawla y col. (NCT 00680992) cuyo análisis interino fue incluido en el dictamen anterior. Adicionalmente se encontraron 03 evaluaciones de tecnologías sanitarias de las siguientes agencias: DIGEMID 2022, INEN 2021 y HAS 2015. Adicionalmente se encontraron tres evaluaciones de tecnologías sanitarias de las siguientes agencias: DIGEMID 2022, INEN 2021 y HAS 2015.

Guías de práctica clínica (GPC)

National Comprehensive Cancer Network – NCCN-2023

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bone Cancer. Version 3.2023 — April 4, 2023.

En su actualización de 2023, la NCCN recomienda tanto el uso de denosumab (preferido) como embolizaciones seriadas (preferido) y/o radioterapia para el tratamiento de pacientes con tumor óseo de células gigantes, con enfermedad irresecable o resecable con morbilidad inaceptable, categoría 2A¹. Esta recomendación se basa principalmente en los estudios de Branstetter y col. 2012 y Thomas y col. 2010 los cuales fueron descritos en el dictamen anterior.

European Society for Medical Oncology - ESMO-2019

Bone sarcomas: ESMOeEURACANeGENTURISeERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up

La guía conjunta de la ESMO-EURACAN-GENUTRIS-ERNS de 2021 igualmente recomienda el uso de Denosumab como tratamiento estándar de TOCG metastásico o irresecable, categoría III A². Esta recomendación se basa tanto en los estudios de Chawla y col., cuya actualización del 2019 se encuentra descrita en el presente informe, y en el estudio por Rutkowski y col. 2015 que se encuentra descrito en el dictamen anterior.

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)

Se incluye la actualización del estudio NCT 00680992 por Chawla y col. 2019 cuyo reporte interino (2013) fue incluido en el dictamen anterior. En este estudio multicéntrico, abierto, de fase 2 se reclutaron pacientes mayores de 12 años, con peso de al menos 45 kg, con tumor óseo de células gigantes histológicamente confirmado y radiográficamente medible, estado funcional ECOG 0-2 y enfermedad activa medible dentro del año anterior a la inscripción en el estudio; se siguieron 3 cohortes de las cuales solo la cohorte 1 (n=267) incluyó pacientes con enfermedad irresecable; los desenlaces principales fueron de seguridad incluyendo el número de participantes con eventos adversos emergentes y el número de participantes con toxicidad grado 3 o superior y los desenlaces de eficacia se dividieron por cohortes siendo para la cohorte 1 el tiempo hasta la progresión de enfermedad. La mediana de seguimiento fue de 65.8 meses (IQR 40.9-82.4) para la cohorte 1, no se alcanzó la mediana de tiempo de recurrencia o progresión (28 [11 %] de 262 pacientes tuvieron progresión o recurrencia).

¹Categoría 2A: basada en un nivel de evidencia bajo y un consenso uniforme de que la intervención es apropiada.

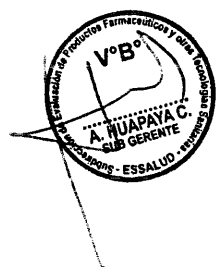
²Categoría III A: basada en estudios de cohorte prospectivos, recomendación fuerte de eficacia con un beneficio clínico sustancial.

Evaluaciones de Tecnología Sanitarias (ETS)

Se encontraron tres ETS que evaluaron denosumab en comparación con bifosfonatos, en el 2021 el INEN aprobó el uso de denosumab en pacientes con tumor óseo de células gigantes localmente avanzado irresecable, no obstante, considera necesario reevaluar esta decisión en 01 año incluyendo datos institucionales al no encontrar aún una evidencia que permita conclusiones en base a desenlaces críticos. En 2022, DIGEMID realizó esta evaluación y decidió no incluir Denosumab en la lista complementaria de medicamentos oncológicos.



Adicionalmente en 2015 la Haute Autorité de Santé (HAS) de Francia realizó la evaluación para la extensión de indicación de Xgeva (denosumab) para el tratamiento de TOCG en pacientes adultos y adolescentes, se consideró que el medicamento brinda un beneficio moderado y por tanto se dio una opinión favorable para su inscripción en la lista de especialidades reembolsables a los asegurados de la seguridad social.



Según la revisión y análisis de la bibliografía actualizada, no se identificaron nuevas evidencias de eficacia y seguridad que cambien la dirección de la recomendación contenida en el dictamen aprobatorio que aprueba el uso de Denosumab en pacientes con TOCG, con enfermedad localmente avanzada e irresecable. El reporte de selección se encuentra disponible en el Anexo 3 del presente informe.

2.2 Evaluación de costo efectividad

Para la identificación de evidencia de costo-efectividad del uso de denosumab de acuerdo a la pregunta PICO del dictamen aprobatorio, se construyó una estrategia de búsqueda en la base de datos de Medline (PubMed). La fecha de búsqueda fue el 20 de junio de 2023. El reporte de la búsqueda se encuentra disponible en el Anexo 2 del presente informe.

No se identificaron estudios de costo-eficacia del uso de denosumab de acuerdo a la pregunta PICO del dictamen aprobatorio.

3. CONCLUSIONES

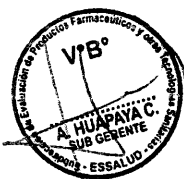
- Por lo expuesto, la recomendación emitida en el dictamen aprobatorio de denosumab para el tratamiento de pacientes con tumor óseo de células gigantes (TOCG), con enfermedad localmente avanzada e irresecable, se mantiene de la siguiente manera:

Se recomienda el uso de Denosumab en pacientes con tumor óseo de células gigantes (TOCG), con enfermedad localmente avanzada e irresecable. (Recomendación a favor del uso)

Comentario:

Los médicos tratantes deben llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que son tratados con Denosumab. Además, también se recomienda reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente, según lo especificado en la normatividad vigente para tales fines.

Los médicos tratantes realizan la evaluación del paciente respecto a la hipocalcemia severa y otras reacciones adversas relacionadas al uso del tratamiento propuesto.



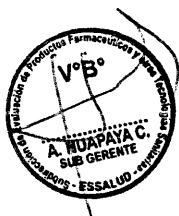
Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre riesgo/beneficio ¿La TS es eficaz y segura?	El balance de riesgo/beneficio estaría a favor de denosumab comparado con la mejor terapia de soporte paliativo.
Tipo de desenlace evaluado	Corresponden a desenlaces finales e intermedios válidos.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No se posee información suficiente para valorar la costo-efectividad

4. RECOMENDACIÓN

- Remitir el presente informe sobre recomendación de uso a la IAFAS correspondiente; así mismo publicar en el repositorio web de la RENETSA.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)- Bone Cancer V.3.2023 [Internet]. 2023 [cited 2023 Jun 12]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf
2. Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. diciembre de 2021;32(12):1520-36.
3. Chawla S, Blay JY, Rutkowski P, Le Cesne A, Reichardt P, Gelderblom H, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. diciembre de 2019;20(12):1719-29.
4. DIGEMID-MINSA. Denosumab 120 mg/1.7 mL Solución inyección subcutánea para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes con diagnóstico histopatológico de tumor óseo de células gigantes (TOCG) irresecable. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión Rápida N°50-2022. Lima, Perú. Agosto de 2022.
5. UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 013-2021. Eficacia y Seguridad del Denosumab en el tratamiento de pacientes con Tumor Óseo De Células Gigantes Irresecable. Lima, junio de 2021.
6. Haute Autorité de Santé. XGEVA (denosumab), anticorps monoclonal. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.



Anexo 1. Actualización de estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 20 de junio de 2023		Resultado
Estrategia	#1	"Giant Cell Tumor of Bone"[MeSH Terms] OR "bone tumour"[Title/Abstract] OR "bone tumor"[Title/Abstract]	8,566
	#2	"Denosumab"[MeSH Terms] OR "Denosumab"[Title/Abstract] OR "Prolia"[Title/Abstract] OR "Xgeva"[Title/Abstract]	4,408
	#3	"systematic review"[Filter] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analys*" [Title/Abstract] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "Metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Metanalysis"[Title/Abstract] OR ("MEDLINE"[Title/Abstract] AND "Cochrane"[Title/Abstract]) OR "Guideline"[Publication Type] OR "practice guideline"[Publication Type] OR "guideline*" [Title] OR "guide line*" [Title/Abstract] OR "Consensus"[Title/Abstract] OR "recommendation*" [Title] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "random*" [Title] OR "controlled trial*" [Title/Abstract] OR "control trial*" [Title/Abstract] OR "technology assessment, biomedical"[MeSH Terms] OR "technology assessment" [Title/Abstract] OR "technology appraisal" [Title/Abstract] OR "HTA" [Title/Abstract] OR "Overview" [Title] OR "Review" [Title]	2,011,560
	#4	#1 AND #2 AND #3 Filters: from 2016/8 - 2023/06/20	42



Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 20 de junio de 2023		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Giant Cell Tumor of Bone] explode all trees	12
	#2	(bone tumour):ti,ab,kw	5,561
	#3	(bone tumor):ti,ab,kw	5,564
	#4	#1 OR #2 OR #3	5,564
	#5	MeSH descriptor: [Denosumab] explode all trees	457
	#6	(Denosumab):ti,ab,kw	1271
	#7	(Prolia):ti,ab,kw	84
	#8	(Xgeva):ti,ab,kw	37
	#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	1279
	#10	#4 AND #9 with Cochrane Library publication date from Aug 2016 to present	69

Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS (BVS) Fecha de búsqueda: 20 de junio de 2023		Resultado
Estrategia	#1	Denosumab\$ OR Prolia OR Xgeva [Palabras] and Tumor óseo de células gigantes [Palabras]	4

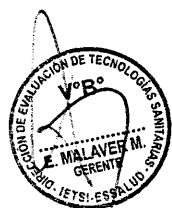
Anexo 2. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

A. Búsqueda para identificar evidencia sobre costo-efectividad en bases de datos

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		20/06/2023	
Rango de fecha de búsqueda		Desde el inicio de los tiempos - 20/06/2023	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	"Giant Cell Tumor of Bone"[MeSH Terms] OR "bone tumour"[Title/Abstract] OR "bone tumor"[Title/Abstract]	8,566
Intervención	2	"Denosumab"[MeSH Terms] OR "Denosumab"[Title/Abstract] OR "Prolia"[Title/Abstract] OR "Xgeva"[Title/Abstract]	4,408
Tipo de estudio: costo-efectividad	3	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmacoeconomic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmacoeconomic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	255,812
Final	4	#1 AND #2 AND #3	0

B. Búsqueda para identificar evidencia sobre costo-efectividad – agencias locales y regionales

Fecha de búsqueda		20/06/2023	
Institución	Link	Estrategia de búsqueda	Resultado
DIGEMID	https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/handle/DIGEMID/321?show=full	Búsqueda manual considerando término DECS: • "denosumab"	1
BRISA	https://pesquisa.bvsa.org/brisa/	Búsqueda manual considerando término: • "denosumab"	0
IETS, Colombia	http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/	Búsqueda manual considerando término DECS: • "denosumab"	0
CONITEC, Brasil	https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude	Búsqueda manual considerando término DECS: • "denosumabe"	0
IECS Argentina	https://www.iecs.org.ar/home-ets/	Búsqueda manual considerando término DECS: • "denosumab"	0
CONETEC Argentina	https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets	Búsqueda manual considerando término DECS: • "denosumab"	0
MINSAL, Chile	https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	Búsqueda manual considerando término DECS: • "denosumab"	0





Anexo 3. Flujoograma de selección de la evidencia para evaluar eficacia y seguridad (nuevos 121)

