



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



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

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 013-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES LOCALMENTE
AVANZADO O IRRESECABLE

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, 01 de junio del 2021

Revisión Rápida N° 013-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE		Código: UFETS-INEN.RR N° 013-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección De Control Del Cáncer

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Fradis Gil Olivares

Fuente de financiación:

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

Conflicto de intereses:

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

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 013-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE. Lima, junio de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

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

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

Revisión Rápida N° 013-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE		Código: UFETS-INEN.RR N° 013-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

INDICE

I.	RESUMEN EJECUTIVO	4
II.	ANTECEDENTES	5
III.	DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	6
V.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA ..	7
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA	9
VII.	RESUMEN DE DISPONIBILIDAD.....	14
VIII.	RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS.....	14
IX.	RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO.....	15
X.	DISCUSIÓN	16
XI.	CONCLUSIONES	17

Revisión Rápida N° 013-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE	Código: UFETS-INEN.RR N° 013-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

I.RESUMEN EJECUTIVO

1. El Tumor Óseo de Células Gigantes (TOCG) es una neoplasia benigna con comportamiento agresivo y recurrente. Presenta una carga de enfermedad importante para los sistemas de salud sobre todo por su predominancia en pacientes jóvenes (20-40 años). En TOCG irresecable tiene como opción terapéutica a denosumab. Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que inhibe la formación, la función y la supervivencia de osteoclastos. Su beneficio puede significar: reducir el tumor, convertir en resecable y permite realizar cirugías menos cruentas, además de tener un beneficio clínico (reducción del dolor, funcionalidad del miembro afectado).
2. Es considerado una enfermedad rara o huérfana. En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), durante los años 2013 y 2017, se han reportado 182 casos, con una edad de promedio de 33 años (rango de 13 a 85 años) y una proporción por sexo 1:1. Por este motivo, se realizó una Evaluación de Tecnologías Sanitarias para poder establecer la eficacia, seguridad y el uso de denosumab en el tratamiento de pacientes con tumor óseo de células gigantes localmente avanzado irresecable a nivel institucional.
3. Con respecto a la evidencia encontrada se ha incluido en nuestro análisis la Evaluación de Tecnologías del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI – ESSALUD) la cual realizó una evaluación de denosumab y concluyó en la aprobación de su uso en pacientes con tumor óseo de células gigantes con enfermedad localmente avanzado e irresecable que sigue vigente a la fecha. Además, se analizaron las principales guías de práctica clínica a nivel internacional sobre el manejo de esta enfermedad las cuales concluyen en avalar el uso de denosumab como tratamiento para control de enfermedad en TOCG irresecable; además, la GPC institucional elaborada hace un año que utiliza metodología GRADE establece una recomendación débil a favor sobre el uso de denosumab en TOCG irresecable. En el caso de las revisiones sistemáticas incluidas en esta ETS se ha evidenciado que el denosumab podría ser de utilidad en el manejo de pacientes con tumor óseo de células gigantes; sin embargo, se deben monitorizar los posibles eventos adversos asociadas al medicamento en los estudios primarios como osteonecrosis mandibular, entre otros.
4. Por otro lado con respecto a su aprobación, la disponibilidad y costos del medicamento se encontró que el medicamento ha sido aprobado por FDA, EMA y DIGEMID, en el caso de la última entidad regulatoria se menciona que *“Tratamiento de adultos y adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso no resecable o cuando la resección quirúrgica implique morbilidad grave”* y *“La dosis recomendada de Denosumab para el tratamiento de tumor de células gigantes de hueso es de 120 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 4 semanas en el muslo, el abdomen o la parte*

Revisión Rápida N° 013-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE	Código: UFETS-INEN.RR N° 013-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

superior del brazo con unas dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 de tratamiento". El denosumab está disponible en diferentes marcas a nivel nacional y su costo promedio es de dos mil soles por dosis de aplicación que implicaría un gasto anual promedio de 26 mil soles por paciente.

5. Finalmente, en base a la evidencia encontrada tanto a nivel internacional como a nivel nacional el panel aprueba el uso de denosumab en pacientes con tumor óseo de células gigantes localmente avanzado o irresecable. Sin embargo, al no encontrar aún una evidencia que permita conclusiones en base a desenlaces críticos, es necesario que la decisión sea reevaluada en 01 año y que incluya la data institucional que vaya recolectándose con respecto a su uso en los pacientes tratados en INEN.

II. ANTECEDENTES

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

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	Denosumab
Indicación específica:	Paciente con tumor óseo de células gigantes localmente avanzado o irresecable
Población	200 aproximadamente ^a

- (a) Según datos reportados por el área de epidemiología entre el 2009 al 2018 se han reportado de 93 a 133 casos de cáncer de hueso y cartílago en INEN¹. Además, durante los años 2013-2017 se han reportado 182 casos de TOCG en pacientes con edad promedio de 33 años (18 años a 85 años).

¹ <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/12/INEN-2009-2018.pdf>

Revisión Rápida N° 013-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE	Código: UFETS-INEN.RR N° 013-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes con tumor óseo de células gigantes localmente avanzado o irresecable
¿Cuál es la eficacia y seguridad del denosumab como tratamiento de primera línea?

P	Pacientes con TOCG localmente avanzado o irresecable
I	Denosumab
C	Bifosfonatos Ninguna intervención Placebo
O	Supervivencia global Supervivencia libre de progresión Calidad de vida Eventos Adversos serios Tasa de respuesta según RECIST Respuesta Patológica Beneficio clínico (reducción del dolor, movilidad mejorada y función mejorada) Reducción del dolor Eventos Adversos

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

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

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

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

Fuentes de información:

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

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

Revisión Rápida N° 013-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECCABLE	Código: UFETS-INEN.RR N° 013-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

Términos de Búsqueda

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

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PubMed	("Prolia"[Title/Abstract] OR "amg 162"[Title/Abstract] OR "Xgeva"[Title/Abstract] OR "Denosumab"[Title/Abstract] OR "Denosumab"[MeSH Terms]) AND ("giant cell tumor of bone"[Title/Abstract] OR "giant cell tumor of bone"[MeSH Terms])	234 Seleccionados : 3
Cochrane	(denosumab):ti,ab,kw AND (Giant Cell Tumor of Bone):ti,ab,kw	0 Seleccionados: 0

V.INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

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

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

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

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

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

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

Revisión Rápida N° 013-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECCABLE	Código: UFETS-INEN.RR N° 013-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

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

En TOCG irresecable tiene como opciones terapéuticas radioterapia, interferón alfa 2b, embolización arterial seriada (EAS) o Denosumab^{8 9}. Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, impidiendo la activación de su receptor RANK en la superficie de los osteoclastos inhibiendo la formación, la función y la supervivencia de estos últimos y provocando la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical. El beneficio del denosumab, se encuentra principalmente, en la tasa de respuesta ya que al reducir el tumor lo puede convertir en resecable y permite realizar cirugías menos cruentas, además de tener un beneficio clínico (reducción del dolor, funcionalidad del miembro afectado). Por lo tanto, puede permitir la preservación del miembro y su funcionalidad, mejorando así la calidad de vida de los pacientes.^{10 11 12}

Es considerado una enfermedad rara o huérfana. En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), durante los años 2013 y 2017, se han reportado 182 casos, con una edad de promedio de 33 años (rango de 13 a 85 años) y una proporción por sexo 1:1. Por este motivo, es necesario realizar una Evaluación de Tecnologías Sanitarias que incluya una búsqueda sistemática, análisis y síntesis de evidencia que nos permitan concluir y establecer recomendaciones del uso de denosumab en el tratamiento de pacientes con tumor óseo de células gigantes a nivel nacional.

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

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

⁸ Skubitz KM. Giant cell tumor of bone: current treatment options. *Curr Treat Options Oncol.* 2014 Sep;15(3):507-18. doi: 10.1007/s11864-014-0289-1. PMID: 24788576.

⁹ van der Heijden L, Dijkstra PDS, Blay JY, Gelderblom H. Giant cell tumour of bone in the denosumab era. *Eur J Cancer.* 2017 May;77:75-83. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.021. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28365529.

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

¹¹ van Langevelde K, McCarthy CL. Radiological findings of denosumab treatment for giant cell tumours of bone. *Skeletal Radiol.* 2020 Sep;49(9):1345-1358. doi: 10.1007/s00256-020-03449-1. Epub 2020 Apr 26. PMID: 32335707; PMCID: PMC7360539

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

Revisión Rápida N° 013-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECCABLE	Código: UFETS-INEN.RR N° 013-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

VI.RESUMEN DE LA EVIDENCIA

6.1.- RECOMENDACIONES DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.

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

- La **“NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology – Bone Cancer (NCCN)”**: La versión 1.2021 publicada en Noviembre 2020, recomienda el uso de denosumab con un grado de recomendación 2A (basado en evidencia de nivel más bajo, pero existe un consenso uniforme de que la intervención es apropiada) en tumor óseo de células gigantes, como tratamiento de primera línea, en los casos de TOCG irresecable o donde la resección quirúrgica probablemente resulte en morbilidad severa o no aceptable.¹³
- **“Bone sarcomas: ESMO–PaedCan–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” (Sociedad Europea de Oncología Médica)**: La guía ESMO, publicada en Agosto del 2018, menciona que en el escenario de pacientes con tumor óseo de células gigante metastásico o irresecable se recomienda el uso de denosumab como tratamiento estándar con un nivel de evidencia y grado de recomendación III-A (estudios de cohorte prospectiva que muestran fuerte eficacia con beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado) y su uso como tratamiento neoadyuvante está en debate.¹⁴
- **Guía de práctica clínica de tumor óseo de células gigantes irresecable, INEN - 2020**: Plantea lo siguiente *“Se sugiere el uso de Denosumab en pacientes con tumor óseo de células gigantes irresecable definido como toda enfermedad no tributaria de cirugía radical por tamaño tumoral, localización (sacra, espinal, etc) o contraindicación quirúrgica”*. La recomendación tiene una certeza de la evidencia *“Muy baja”* y una fuerza y dirección de recomendación de *“Condicional a Favor”*.¹⁵
- **Malignant bone tumors (other than Ewing’s): clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up by Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS), 2017**: La GPC desarrollada por un panel multidisciplinario de especialista de diferentes campos se enfoca en el diagnóstico y tratamiento de tumores óseos. Además, el panel adopta los niveles de evidencia y grados de recomendación de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO). Denosumab en tumor óseo de células gigantes puede indicarse como tratamiento

¹³NCCN. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology – Bone Cancer. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf. Ingresado 19-05-2021.

¹⁴Casali PG, Bielack S, Abecassis N, et al. Bone sarcomas: ESMO–PaedCan–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. VOLUME 29, SUPPLEMENT 4, IV79-IV95, OCTOBER 01, 2018.

¹⁵ Instituto Nacional De Enfermedades Oncológicas. Guía de Práctica Clínica tumor óseo de células gigantes irresecable. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2020/06/180-2020.pdf>. Ingresado 19-05-2020.

Revisión Rápida N° 013-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE	Código: UFETS-INEN.RR N° 013-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

neoadyuvante para evitar o al menos retrasar la resección quirúrgica en bloque, facilitando la resección intralesional extensa en casos de destrucción cortical y como tratamiento para el control de la enfermedad en entornos axiales o metastásicos donde la cirugía no está indicada o es desproporcionada (III, B)

6.1.- EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.

- **Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 63-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, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI, 2016:** Se realizó una Evaluación de Tecnologías Sanitarias que concluye: *“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 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 en los pacientes que se benefician con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo”¹⁶*. Sin embargo, este reporte se está prorrogando hasta la actualidad.

6.2.- REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS:

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

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DE LA RS/MA	CALIDAD DE LA EVIDENCIA AMSTAR II
Denosumab treatment for giant-cell tumor of bone: a systematic	Los autores realizan una revisión sistemática desde el año 2000. Se incluyeron un total de 19 artículos. La calidad de los estudios incluidos se evaluó mediante STROBE para la evaluación de estudios observacionales. Se incluyó un total de 1095 pacientes en los 19 estudios. En todos los estudios	Críticamente baja

¹⁶ Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación – IETSI. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 063-SDEPFyOTS-DETS IETSI-2016 Eficacia y Seguridad de Denosumab para el tratamiento de Tumor Óseo de Células Gigantes en pacientes con enfermedad localmente avanzada e irresecable. Ingresado 19-05-020

Revisión Rápida N° 013-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECCABLE		Código: UFETS-INEN.RR N° 013-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

review of the literature, Gonzalo Luengo-Alonso ¹⁷	incluidos, hubo 615 mujeres y 480 hombres. La edad media de los pacientes fue de 33,7 ± 8,3 años al iniciar el tratamiento con denosumab. La tasa de recurrencia local ponderada agrupada fue del 9% (IC del 95%: 6-12%) y la tasa de metástasis ponderada agrupada fue del 3% (IC del 95%: 1-7%). El evento adverso más común fue fatiga y dolor muscular. Se estimó que la respuesta radiológica se produjo en el 66-100% de los pacientes. En siete estudios se informó una reducción significativa del dolor con el tratamiento con denosumab y varios autores informaron una mejora adicional en la función y la movilidad. Sólo dos estudios informaron puntuaciones de la sociedad de tumores musculoesqueléticos (MSTS) que fueron mejores después del tratamiento con denosumab. Por ello, los autores concluyen que el uso de denosumab como tratamiento adyuvante de GCTB ha mostrado una respuesta histológica positiva pero variable con cambios radiológicos consistentes y varios tipos de efectos adversos.	
Denosumab in Patients with Giant Cell Tumor and Its Recurrence: A Systematic Review, Jamshidi ¹⁸	La RS tuvo como objetivo determinar la efectividad y seguridad del denosumab para reducir la actividad de destrucción ósea del tumor de células gigantes y los eventos relacionados al sistema esqueleto (SRE) en pacientes afectados con tumor óseo de células gigantes (GCTB) y su recurrencia. De los 686 pacientes, el 55% tuvo TCGC primaria y el 45% tuvo recidiva del tumor de células gigantes, y el 2% experimentó recidiva secundaria. Los resultados mostraron la eficacia del denosumab para reducir el tamaño del tumor debido a la inhibición de la osteoclastogénesis. Con respecto a resultados histopatológicos ese encontró que hubo mejoras en tasa de evento cuando más del 80% de células gigantes osteoclasticas resultaron positivas al tratamiento. En los resultados radiológicos se encontró una tasa de eventos por encima de 60% mejor en el tamaño y forma del tumor por resultados de imágenes de pacientes que recibieron tratamiento con denosumab. También se encontraron resultados	Críticamente baja

¹⁷ Luengo-Alonso G, Mellado-Romero M, Shemesh S, Ramos-Pascua L, Pretell-Mazzini J. Denosumab treatment for giant-cell tumor of bone: a systematic review of the literature. Arch Orthop Trauma Surg. 2019 Oct;139(10):1339-1349. doi: 10.1007/s00402-019-03167-x.

¹⁸ Jamshidi K, Gharehdaghi M, Hajjaliloo SS, Mirkazemi M, Ghaffarzadehgan K, Izanloo A. Denosumab in Patients with Giant Cell Tumor and Its Recurrence: A Systematic Review. Arch Bone Jt Surg. 2018 Jul;6(4):260-268. PMID: 30175172; PMCID: PMC6110426.

Revisión Rápida N° 013-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE		Código: UFETS-INEN.RR N° 013-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

	favorables tanto en el dolor.	
Denosumab for Effective Tumor Size Reduction in Patients With Giant Cell Tumors of the Bone: A Systematic Review and Meta-Analysis, Yayan J ¹⁹	El objetivo de esta revisión sistemática y metanálisis fue investigar a los pacientes con tumores óseos de células gigantes que experimentaron progresión tumoral durante el tratamiento con denosumab y compararlos con pacientes que experimentaron una reducción de sus tumores óseos de células gigantes durante el tratamiento con denosumab. Se revisaron sesenta estudios, que involucraron a un total de 1074 pacientes que tenían tumores óseos de células gigantes y fueron tratados con denosumab. De los 60 estudios, el 58% de los pacientes procedían de estudios de series de casos, el 39% de estudios abiertos de fase II y el 3% de informes de casos. La tasa de respuesta al denosumab como tratamiento para los tumores óseos de células gigantes fue del 97,5%, con significación estadística ($p < 0,0001$). El dolor en las extremidades fue estadísticamente el evento adverso más común para el tratamiento con denosumab en los estudios de series de casos ($p < 0,0001$). No se produjeron muertes relacionadas con el tratamiento en los estudios revisados.	Baja

a. Análisis de la evidencia

Luengo-Alonso G y col. ¹⁷ publicaron una revisión sistemática (RS) que tuvo el objetivo de investigar las características demográficas de pacientes con tumor óseo de células gigantes tratados con denosumab y su impacto clínico, así como posibles complicaciones asociadas a los desenlaces oncológicos de su uso en términos de recurrencia local y desarrollo de metástasis pulmonar. La población que incluyó la RS estuvo conformada por adultos con tumor óseo de células gigantes tratados con denosumab y que formaron parte de los 19 estudios que fueron incluidos para el análisis. Todos los estudios fueron retrospectivos. La población incluyó 574 tumores primarios y 521 tumores recurrentes que recibieron tratamiento con denosumab. La dosis en todos los estudios fue de 120 mg administradas vía subcutánea una vez al mes. La tasa de recurrencia fue de 9% (95% CI 6–12%) en los 10 estudios revisados. En el desenlace de metástasis se analizaron 12 estudios con 197 pacientes y se encontró una tasa de metástasis de 3% (95% CI 1–7%). Con respecto a los eventos adversos asociados al tratamiento se reportó con mayor frecuencia fatiga/ dolor muscular/ artralgias, dolor en extremidades/ dolor de espalda; otros eventos adversos reportados fueron dolores de cabeza, náuseas, infecciones, osteonecrosis, neuropatía periférica y transformación a malignidad. En el desenlace de cambios radiológicos post-

¹⁹ Yayan J. Denosumab for Effective Tumor Size Reduction in Patients With Giant Cell Tumors of the Bone: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancer Control. 2020 Jul-Aug;27(3):1073274820934822. doi: 10.1177/1073274820934822. PMID: 32869648; PMCID: PMC7710399.

Revisión Rápida N° 013-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECCABLE	Código: UFETS-INEN.RR N° 013-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

tratamiento, se ha descrito reducción en el tamaño del tumor, detención de lisis ósea con esclerosis central y formación de nuevo hueso, formación ósea periférica y contracción de componentes de tejidos blandos que fue observado en un 66%-100% de pacientes. En el estudio también se describe la reducción significativa del dolor en pacientes bajo tratamiento de denosumab con una mejoría en 50%-80% de los casos a los 6 meses postquirúrgicos y del 28%-42% de los casos en donde la cirugía no fue posible; además se reportó mejoría tanto en la función como en la movilidad. Con respecto al desenlace de intervención quirúrgica, se reportó que en algunos casos luego del tratamiento los pacientes programados para resección finalmente se les realizaron curetaje intralesional (10 de los casos) y en 06 si bien la resección se realizó, ésta fue menos agresiva y así también en los otros estudios se encontró una variación entre el 30% al 80% de los casos. Al comparar los desenlaces encontrados los autores mencionan que hubo una reducción en por porcentajes de recurrencia (comúnmente éstos van entre 15% a 45%). Por otro lado, al ser un estudio que incluyó serie de casos retrospectivos, ello podría sesgar los resultados a los que se lleguen. Finalmente, los autores concluyen que si se ha evidenciado en base a los estudios analizados una respuesta clínica positiva en términos de alivio del dolor con disminución en la morbilidad de procedimientos quirúrgicos.

En el estudio de Jamshidi y col.¹⁸ se evaluó la efectividad del denosumab a nivel de disminución del tamaño del tumor y prevención de recurrencias y crecimiento de tumor residual. Los autores realizaron una búsqueda sistemática en las principales bases de datos. Los desenlaces que se analizaron fueron eventos relacionados al sistema esquelético (fractura patológica, radioterapia ósea), sobrevida global, resultados histopatológicos y resultados radiológicos; además se tomaron en cuenta desenlaces secundarios como dolor, hipocalcemia, osteonecrosis de la mandíbula, necrosis ósea en la cavidad oral e infección. Se incluyó 10 estudios para el metanálisis con una población de 686 pacientes con una edad promedio de 31.5 ± 2.8 años de los cuales el 55% tenían TOCG primario y el 45% tenían TOCG recurrente. Con respecto al desenlace de mortalidad, no se pudo obtener data si bien hubo 02 casos en 02 estudios de pacientes que fallecieron, ello no estuvo relacionado al tratamiento. En el desenlace resultados histopatológicos se evidenció que en el metanálisis de los estudios hubo asociación del tratamiento a una reducción de casos con menos del 80% de osteoclastos de tipo células gigantes. Con respecto al desenlace de resultados radiológicos se metaanalizaron 05 estudios y se encontró una tasa de evento de 0.83 estadísticamente significativo con respecto a una reducción mayor al 60% del tamaño o forma del tumor en los estudios imagenológicos. En el desenlace dolor se reporta una tasa de evento de 0.511 con resultados estadísticamente significativos. Por ello, los autores concluyen que son necesario ensayos clínicos aleatorizados que puedan corroborar los resultados del metanálisis.

El estudio de Yayan¹⁹ tuvo como objetivo revisar los beneficios y riesgos del uso de denosumab para pacientes con progresión tumoral de TOCG y comparar los resultados con aquellos pacientes que han demostrado progresión tumoral de acuerdo a los resultados de estudios previamente publicados. Se realizó una búsqueda sistemática en las principales bases de datos y en www.clinicaltrials.gov. Se tomaron en cuenta los eventos relevantes de metástasis pulmonar, progresión tumoral, desarrollo tumoral secundario, muerte por TOCG, muerte por otros

Revisión Rápida N° 013-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE	Código: UFETS-INEN.RR N° 013-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

cánceres, muertes relacionadas al tratamiento, rechazo al tratamiento, incumplimiento y pérdida de seguimiento; además, se tomaron en cuenta los siguientes desenlaces primarios: sobrevida libre de enfermedad, recurrencia local de TOCG, fallo tratamiento, eventos adversos, sobrevida libre de recurrencia, sobrevida sin progresión tumoral, y sobrevida global. Se analizaron dos cohortes: la primera (progresión tumoral durante el tratamiento) que incluyó todos los pacientes de los estudios revisados con fallo en el tratamiento que incluye progresión tumoral con posible metástasis pulmonar y la segunda (regresión tumoral durante el tratamiento) que incluyó todos los pacientes de los estudios revisados que tuvieron tumor, ésta última cohorte fue usada como grupo de comparación. Se incluyeron 60 estudios. El metanálisis mostró que solo el 17% de los pacientes tuvieron progresión tumoral después del uso de denosumab. Se encontró también que hubo una diferencia significativa ($p = .006$) cuando se comparan las cohortes con respecto a procedimientos quirúrgicos tomando en cuenta que en la cohorte I se requirió menor cantidad de intervenciones quirúrgicas. Y cuando el análisis es realizado con respecto a la serie de casos se tiene que en la cohorte I hubo una mayor cantidad de casos a los que se realizó curetaje comparado con la cohorte II. La evidencia del metanálisis tiene limitaciones para concluir en el uso de denosumab como un tratamiento adyuvante para reducir el tamaño del TOCG, los síntomas clínicos o la mortalidad. La mayoría de los participantes de la cohorte I y cohorte II en los ensayos clínicos fueron clasificados como portadores de TOCG irresecable. El estudio también concluye que la evidencia fue insuficiente para apoyar la idea de que los pacientes con TOCG irresecable podrían curarse después de usar denosumab además de la cirugía; sin embargo, el tratamiento puede permitir el control del tumor a largo plazo. No se pudo evaluar al denosumab como un remedio potencial. Se ha determinado como parte del análisis que el denosumab es útil para reducir el tamaño del tumor y las complicaciones óseas en pacientes con TOCG avanzado. Se han observado algunos eventos adversos asociados al tratamiento como osteonecrosis mandibular, dolor en las extremidades y dolor de espalda que deberían monitorizarse.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Denosumab se encuentra disponible en el mercado peruano y en nuestra institución. Además, cuenta con aprobación de DIGEMID y tiene registro sanitario vigente hasta el 2023.²⁰

VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

Tecnología	Proveedor	Presentación	Costo unitario (Aprox.)
Denosumab	Tecnofarma S.A.	Vial de 120mg/1.7 mL	S/. 1,975.32 ²¹

²⁰ <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

²¹ <http://portal.inen.sld.pe/farmacia-precios/>

Revisión Rápida N° 013-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECCABLE		Código: UFETS-INEN.RR N° 013-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

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

IX.RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS		
	Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) ²²	Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés del European Medicines Agency) ²³	Dirección general de medicamentos, insumos y drogas (DIGEMID). ²⁴
DENOSUMAB	Se aprobó en el año 2010 y se realizó algunas modificaciones a su aprobación en el 2013. Una de sus indicaciones	Se aprobó en el año 2011. Una de las indicaciones de su uso es en	Se aprobó en el año 2014 a Xgeva (120mg/1.7 mL) con registro RS BE00918 y años posteriores a Prolia (60mg/mL) con registro RS BE00793.

²² Denosumab. FDA Approves XGEVA denosumab. U.S. Food and Drug Administration. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125320s094lbl.pdf

²³ Xgeva - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2021 May]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva>

²⁴ Denosumab (Xgeva). DIGEMID [Internet]. [Cited 2019 Oct 7]. Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Buscador.asp?q=denosumab>

Revisión Rápida N° 013-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECCABLE		Código: UFETS-INEN.RR N° 013-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

aprobadas es en el tratamiento de adultos y adolescentes con sistema esquelético maduro con TOCG que no es resecable o donde la resección quirúrgica produzca una morbilidad grave La aprobación de denosumab a dosis de 120 mg vía subcutánea cada 4 semanas con dosis adicional el día 8 y 15 del primer mes. Administración subcutánea en la parte superior del brazo, la parte superior del muslo o el abdomen.	pacientes con TOCG Su indicación es pacientes con TOCG es dosis de 120 mg una vez a la semana por 03 semanas, y luego una vez cada 04 semanas. Administración subcutánea	Una de las indicaciones de su uso es el <i>“Tratamiento de adultos y adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso no resecable o cuando la resección quirúrgica implique morbilidad grave”</i> <i>“La dosis recomendada de Denosumab para el tratamiento de tumor de células gigantes de hueso es de 120 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 4 semanas en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo con unas dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 de tratamiento”.</i>
---	--	--

X. DISCUSIÓN

Tomando los criterios para un marco de valor de la Health Technology Assessment International (2018)²⁵ para la toma de decisiones y formulación de la recomendación, se describe:

El panel discutió lo reportado por el dictamen preliminar realizado por IETSI con respecto al uso de denosumab y se agregó también que si bien fue elaborado en el 2016 según el documento Memorandum Circular N° 70 – IETSI – ESSALUD – 2020 la vigencia de su uso ha sido extendida en EsSalud hasta el 2021.

En el tema de la GPC revisadas el panel comentó que son las principales que se utilizan para el manejo de las diferentes enfermedades oncológicas. En el caso de la

²⁵ Pichon-Riviere, A., Garcia-Marti, S., Oortwijn, W., Augustovski, F., & Sampietro-Colom, L. (2019).Definiendo el valor de las tecnologías sanitarias en Latino-América: Desarrollo de marcos de valor para informar la priorización de recursos sanitarios. International Journal of Technology Assessment in HealthCare, 35(1), 69-74.

Revisión Rápida N° 013-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECCABLE	Código: UFETS-INEN.RR N° 013-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

GPC institucional que fue desarrollada siguiendo la normatividad nacional y con metodología GRADE se estableció una recomendación débil a favor debido a que los estudios incluidos fueron retrospectivos, series de casos y reportes de casos (Con ello se llegó a una certeza de evidencia de “Muy bajo”). Algo similar sucede cuando se analiza el nivel de evidencia en los respectivos sistemas de clasificación de las guías incluidas en la ETS.

En el caso de las revisiones sistemáticas incluidas el panel estuvo a favor de lo expuesto y consideró importante que se haya adicionado la revisión de Yayan (2020) para el análisis ya que ésta no formó parte del análisis en la GPC institucional (La GPC fue culminada antes de la publicación de dicho artículo). Otro detalle es que como se menciona en los estudios ninguna de las revisiones sistemáticas incluidas ha encontrado ensayos clínicos aleatorizados y que la mayoría de ellos han trabajado para su análisis ya sea con ensayos clínicos fase II, estudios retrospectivos, series de casos o reportes de casos. Por otro lado, si bien en los metanálisis no se evidenció o reportó asociaciones estadísticamente significativas con respecto a los desenlaces críticos, se pudo evidenciar una asociación con aquellos desenlaces que son considerados importantes tanto para los pacientes como para los profesionales de la salud. Con respecto a estos desenlaces, el panel resaltó la disminución de la tasa de recurrencia a 9% comparado con estudios en donde no se recibió denosumab y estuvieron entre 20% a 40%, la disminución de la tasa de metástasis a 3% que fue inferior a la reportada en pacientes en los cuales no se utiliza este medicamento. Otros desenlaces considerados importantes por el panel y en los cuales se obtuvo resultados positivos fueron la disminución del dolor, la disminución del tamaño y forma del hueso y la tasa de respuesta a nivel patológico. A su vez, es necesario prestar mayor atención al aumento de riesgo con respecto a necrosis mandibular y otros eventos adversos evidenciados en los diferentes estudios.

Finalmente, se comentó que en base a la GPC institucional existen aproximadamente 18 pacientes que están siendo tratados con denosumab. Así mismo, se está monitorizando a estos pacientes y a la fecha no se han reportado eventos adversos serios. Esta información servirá para poder incorporar evidencia institucional a la que viene siendo reportada a nivel internacional.

XI.CONCLUSIONES

- En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) se han reportado entre 93 a 133 casos de cáncer de hueso y cartílago. De ellos, en promedio se han venido reportando entre 30 a 50 casos nuevos de tumor óseo de células gigantes que a la fecha podrían llegar a 200 pacientes. Además, se reporta que aproximadamente 18 casos han cumplido con los criterios internacionales e institucionales para recibir tratamiento con denosumab.
- Se ha realizado una búsqueda sistemática y una búsqueda dirigida de la evidencia para evaluar la eficacia y seguridad del uso de denosumab en pacientes con tumor óseo de células gigantes irresecable en la cual se encontró 03 revisiones sistemáticas, 04 guías de práctica clínica y 01 reporte de evaluación de tecnología

Revisión Rápida N° 013-2021. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE	Código: UFETS-INEN.RR N° 013-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

sanitaria.

- Se cuenta con una ETS que fue realizada por un organismo nacional que aprobó el uso de denosumab en pacientes con enfermedad localmente avanzada e irresecable con un periodo de vigencia que se ha prorrogado hasta la actualidad. Con respecto a las 04 guías de práctica clínica encontradas (NCCN, ESMO, INEN, GEIS), todas estuvieron de acuerdo en el uso de denosumab como tratamiento de control de la enfermedad en TOCG irresecable. En el caso de 03 revisiones sistemáticas incluidas en el análisis, en base a estudios retrospectivos, series de casos, reportes de casos o estudios de fase II, concluyen que el uso de denosumab podría tener utilidad en pacientes con TOCG irresecable.
- El medicamento está disponible a nivel nacional y ha sido aprobado tanto por FDA, EMA y DIGEMID para su uso en pacientes con tumor óseo de células gigantes. Con respecto al costo, éste oscila en aproximadamente 2 mil soles por costo unitario.
- Finalmente, en base a la evidencia encontrada tanto a nivel internacional como a nivel nacional el panel aprueba el uso de denosumab en pacientes con tumor óseo de células gigantes localmente avanzado irresecable. Sin embargo, al no encontrar aún una evidencia que permita conclusiones en base a desenlaces críticos, es necesario que la decisión sea reevaluada en 01 año y que incluya la data institucional que vaya recolectándose con respecto a su uso en los pacientes tratados en INEN.