



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 010-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2020 EFICACIA Y SEGURIDAD DE DENOSUMAB EN LOS PACIENTES ADULTOS CON MIELOMA MÚLTIPLE, ENFERMEDAD ÓSEA Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA

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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Junio, 2020



EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente, 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 e Investigación – 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 Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-EsSalud.

REVISOR CLÍNICO

- Celina Herrera Cunti - Médica Hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – 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 mieloma múltiple, enfermedad ósea y enfermedad renal crónica avanzada. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 010-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2020. 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
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú
EA	Evento adverso
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ERC	Enfermedad renal crónica
ERCA	Enfermedad renal crónica avanzada
ERE	Eventos relacionados al esqueleto
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - Perú
IQWiG	The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare
MM	Mieloma múltiple
NA	No alcanzado
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RS	Revisión sistemática
SG	Sobrevida global
TFG	Tasa de filtración glomerular

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	9
A. ANTECEDENTES	9
B. ASPECTOS GENERALES	10
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: DENOSUMAB	12
III. METODOLOGÍA.....	13
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	13
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	13
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	14
IV. RESULTADOS.....	15
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	16
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	18
i. Guías de práctica clínica:.....	18
V. DISCUSIÓN.....	23
VI. CONCLUSIONES.....	28
VII. RECOMENDACIONES	30
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO	33

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia maligna de las células plasmáticas que se asocia frecuentemente a enfermedad ósea (hasta en un 90 % de casos al momento del diagnóstico). La enfermedad ósea se caracteriza por un desbalance entre la reabsorción y la remodelación ósea, y se manifiesta clínicamente mediante los denominados eventos óseos que incluyen, por ejemplo, fracturas patológicas, dolor óseo severo, compresión vertebral, etc. Asimismo, el MM está también altamente asociado a la enfermedad renal crónica (ERC, hasta un 60 % de casos la desarrollan), siendo que los estadios cuatro y cinco corresponden a la ERC avanzada (ERCA), definida como una tasa de filtrado glomerular (TFG) < 30 mL/min.
- El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con los bifosfonatos (e. g. pamidronato) para el tratamiento de los pacientes con MM y enfermedad ósea. No obstante, los bifosfonatos se excretan a través del riñón por lo que cuentan con advertencia de uso en los pacientes con insuficiencia renal. En ese sentido, a pesar de que la etiqueta de pamidronato no recomienda su uso en los pacientes que presentan insuficiencia renal grave (i. e. ERCA), las guías de práctica clínica (GPC) internacionales vienen recomendando su uso en los pacientes con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA, bajo ciertos parámetros que incluyen un monitoreo estricto de la función renal. Así, considerando el riesgo de daño renal con pamidronato, 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 los bifosfonatos en los pacientes con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA.
- En ese sentido, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo la evaluación de uso de denosumab, en comparación con pamidronato, en los pacientes con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA.
- Tras una búsqueda sistemática de la literatura llevada a cabo hasta febrero del 2020, se identificaron dos guías de práctica clínica (GPC) de *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) 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.
- Las GPC de NCCN y ASCO, recomiendan, en general, a pamidronato y denosumab en la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Si bien ambas GPC indican que denosumab es el medicamento de preferencia para los pacientes

con enfermedad renal, las recomendaciones respecto a denosumab se basan en los resultados del ECA de Raje et al., 2018), un estudio de fase III, multicéntrico, doble ciego, de doble simulación, financiado por el fabricante de denosumab, *Amgen Inc.*, que evaluó la eficacia y seguridad de denosumab comparado con zoledronato (un bifosfonato diferente al comparador de interés) en 1718 pacientes adultos con MM que tienen enfermedad ósea pero sin ERCA. Es decir, dichas recomendaciones deben ser interpretadas con precaución, en vista de que el ECA de Raje et al., 2018 excluyó a los pacientes con ERCA o con TFG < 30 mL/min, la cual es la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Los resultados de dicho estudio mostraron que denosumab no era inferior a zoledronato respecto al tiempo al primer evento óseo, y que no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia global entre los grupos de tratamiento, con una madurez de los datos de mortalidad al 15 %. Asimismo, los panelistas de las GPC consideraron que dicho estudio aportó datos favorables respecto a la seguridad de denosumab en los pacientes con enfermedad renal, sin embargo, no tomaron en cuenta que dichos datos se obtuvieron luego de llevar a cabo un análisis por subgrupos, el cual comparó sólo a los pacientes que presentaban una TFG < 60 mL/min en la evaluación basal, lo cual introduce sesgos y una variedad de factores de confusión, porque se desconoce si dichos subgrupos no preespecificados y que no fueron considerados en la estratificación durante la aleatorización, presentaban características basales comparables. En ese sentido, consideramos que dichas recomendaciones, respecto a denosumab, no serían extrapolables para la población de la pregunta PICO, por lo que se decidió indagar en la literatura científica evidencia correspondiente a la 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 evidencia de estudios observacionales que hayan incluido el uso de denosumab y/o pamidronato en pacientes con ERCA. Así, un metaanálisis que incluyó a seis estudios observacionales con un total de 84 pacientes con ERCA en diálisis que fueron tratados con denosumab 120 mg, mostró una incidencia agrupada del 42 % de hipocalcemia (Thongprayoon et al. 2018). Además, 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, ocho desarrollaron hipocalcemia severa (8/14, 57 %), así como otros eventos adversos serios, tales como convulsiones (n=1), edema pulmonar (n=3), prolongación del QT (n=1), laringoespasma (n=1), y vasculitis cutánea (n=1). Asimismo, 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 60 mg desarrollaron hipocalcemia sintomática (calcio sérico corregido < 2.10 mmol/L), de los cuales, siete necesitaron hospitalización (i. e. EA serio) (Jalleh et al. 2018).

- En ese sentido, existe cierta evidencia indirecta que sugiere que el uso de denosumab tendría potenciales riesgos (e. g. hipocalcemia severa) en los pacientes con ERCA.
- En cuanto a pamidronato, cabe resaltar que no existe evidencia científica que haya evaluado su perfil de eficacia y seguridad en pacientes con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA. No obstante, existe cierta evidencia que sugiere que este medicamento sería seguro en los pacientes con ERCA. Por ejemplo, un estudio retrospectivo mostró que de 31 pacientes con ERCA que habían recibido 33 cursos de pamidronato en dosis de 60 mg a 90 mg, se observó un deterioro renal transitorio en ocho del total de los cursos, los cuales, a criterio de los autores, no estuvieron relacionados a dicho medicamento (Machado y Flombaum 1996). Asimismo, un ensayo clínico de fase I mostró que de los cuatro pacientes con ERCA que recibieron una dosis de pamidronato 90 mg, ninguno mostró deterioro renal, hepático o trastornos electrolíticos considerables, por lo cual los autores recomendaron que no sería necesaria una reducción de la dosis de pamidronato en los pacientes con deterioro renal (Berenson et al. 1997). En línea con esta evidencia, las GPC internacionales, tales como NCCN y ASCO, así como las herramientas de referencia clínica basada en la evidencia como UpToDate y Dynamed, vienen recomendando el uso de pamidronato en los pacientes con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA, subrayando el hecho de asociarlo con una monitorización renal estrecha, así como la reducción inicial de la dosis (60 mg) y la administración en un periodo de tiempo más prolongado (cuatro a seis horas) (UpToDate 2019; DynaMed [Internet]. 2018).
- En resumen, existe una incertidumbre con relación a la eficacia y seguridad de denosumab, en comparación con pamidronato, en la población de pacientes con MM, enfermedad ósea y ERCA. Si bien ambas GPC recomiendan el uso de denosumab y pamidronato en los pacientes de la población de la pregunta PICO, no existe evidencia convincente que muestre un beneficio neto con denosumab, en comparación con pamidronato, respecto a los principales desenlaces de seguridad, en los pacientes con ERCA. Finalmente, se viene desarrollando un ensayo clínico de fase II (NCT02833610) que brindará una mayor información acerca de la seguridad de denosumab en los pacientes con MM, enfermedad ósea y ERCA y que ayudará a responder a la pregunta PICO del presente dictamen.

- En ese sentido, no se cuenta con argumentos técnicos para recomendar la financiación de denosumab en los pacientes de la población de interés para el presente dictamen. Esto porque, además de la incertidumbre con relación al balance riesgo beneficio entre denosumab y pamidronato respecto a los desenlaces clínicamente relevantes en los pacientes adultos con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA, existe preocupación sobre los potenciales daños que podría ocasionar denosumab en este tipo de pacientes. A ello se le suma el alto costo de denosumab, el cual es aproximadamente 50 veces mayor al de pamidronato (costo anual por paciente de S/ 20,709.00 vs. S/ 367.90). Es decir, la aprobación de denosumab no sería una decisión costo-oportuna, en vista que se pondría en riesgo el financiamiento de otras intervenciones que sí han demostrado beneficios para los asegurados. Mientras que, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con pamidronato para el tratamiento de la población de interés, siendo éste un medicamento ampliamente recomendado en las GPC internacionales y herramientas de referencia clínica basada en la evidencia como UpToDate y DynaMed, así como que cuenta con experiencia de uso por parte de los especialistas de la institución.
- 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 MM, enfermedad ósea, y ERCA.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de denosumab en comparación con pamidronato para el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) que tienen enfermedad ósea y enfermedad renal crónica avanzada (i. e. estadio 4 o 5 -ERCA-). Así, el médico hematólogo Daniel Del Carpio Jayo 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	Pacientes con mieloma múltiple que requieren tratamiento o profilaxis de enfermedad ósea y además presentan enfermedad renal grado IV-V
I	Denosumab 120 mg subcutánea cada 30 días
C	No existe
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Disminuir el riesgo de fracturas (eventos óseos relacionados) 2. Prevención y/o tratamiento de hipercalcemia 3. Mejorar la calidad de vida

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron a cabo reuniones técnicas con la médica hematóloga Dra. Celina Herrera Cunti del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y representantes del equipo evaluador del IETSI. En dicha reunión se formuló la pregunta PICO final, con el objetivo de poder satisfacer la necesidad de los pacientes que inspiraron la solicitud, así como las necesidades 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 3. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes adultos con mieloma múltiple, enfermedad ósea y enfermedad renal crónica avanzada ^a
I	Denosumab 120 mg subcutáneo

C	Pamidronato endovenoso
O	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sobrevida global 2. Calidad de vida 3. Eventos óseos^b 4. 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 a las fracturas patológicas, compresión medular, etc.

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales en relación al mieloma múltiple (MM) se encuentran disponibles en profundidad en dictámenes preliminares previos (Dictámenes Preliminares de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2015, N° 019-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018, N° 003-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019, N° 018-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 y N° 036-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019). Brevemente, el MM es una neoplasia maligna caracterizada por la proliferación descontrolada de las células plasmáticas que llegan a producir inmunoglobulinas monoclonales y que cuenta como principales complicaciones a la producción de lesiones osteolíticas, la hipercalcemia y la enfermedad renal crónica. Las alteraciones asociadas a los huesos y al calcio se desarrollan como parte de un proceso de desbalance entre la reabsorción y la remodelación ósea asociada al MM, lo que conlleva a la destrucción ósea inducida por el cáncer (enfermedad ósea). La enfermedad ósea en los pacientes con MM es muy frecuente, en vista que se ha reportado que hasta un 90 % de pacientes la presentan al momento del diagnóstico y se manifiesta clínicamente como eventos relacionados al esqueleto (ERE, de ahora en adelante reconocido como eventos óseos para términos del presente dictamen preliminar), por ejemplo: fracturas patológicas, dolor óseo severo, compresión vertebral, etc. En ese sentido, el tratamiento ampliamente aceptado de la enfermedad ósea en los pacientes con MM consiste en el uso temprano de los bifosfonatos, tales como pamidronato o zoledronato (Eda et al. 2016).

Asimismo, como se mencionó anteriormente, los pacientes con MM presentan frecuentemente alteración de la función renal, siendo que alrededor de un 60 % de los pacientes con MM desarrollan enfermedad renal crónica (ERC) luego del diagnóstico inicial (Qian et al. 2017). Al respecto, la ERC se clasifica en cinco estadios según la tasa de filtrado

glomerular¹, entre los cuales tenemos que los estadios cuatro y cinco corresponden a la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). En ese sentido, cabe indicar que el uso de los bifosfonatos es de precaución en los pacientes con MM y enfermedad renal. Por ejemplo, la información de las etiquetas de los bifosfonatos endovenosos como el zoledronato y pamidronato menciona que no se recomienda su uso en los pacientes con ERCA (DIGEMID 2018). Sin embargo, es de relevancia para el presente dictamen indicar que pamidronato es el único bifosfonato que viene siendo recomendado en las herramientas de referencia clínica basada en la evidencia, tales como UpToDate y Dynamed, para su uso en los pacientes con MM, enfermedad ósea y ERCA, bajo un monitoreo estricto de la función renal (DynaMed [Internet]. 2018; UpToDate 2019).

No obstante, en enero del 2018, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó denosumab para la prevención de ERE en los pacientes con MM e indicó que debía usarse con precaución en los pacientes con ERCA y de manera asociada con suplementos de calcio y de vitamina D (FDA 2018). Asimismo, en abril del 2018, la *European Medicines Agency* (EMA) aprobó en el uso de denosumab para adultos con neoplasias avanzadas con afectación ósea para la prevención de ERE (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) sin ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (EMA 2018).

Así, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con pamidronato para el tratamiento de los pacientes adultos con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA. Y tal como se indicó anteriormente, a pesar de que la información de etiqueta no recomienda su uso en pacientes con ERCA, ésta viene siendo recomendada ampliamente en las guías de práctica clínica internacionales en los pacientes con TFG < 30 mL/min (ERCA). En ese sentido, 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 pamidronato en la población de pacientes con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA.

En consecuencia, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de denosumab, comparado con pamidronato, como tratamiento de los pacientes adultos con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA.

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)

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: DENOSUMAB

Denosumab ha sido descrito ampliamente en un dictamen preliminar previo (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 032-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018). Brevemente, denosumab es un anticuerpo monoclonal de origen humano (IgG2) que se une al ligando del receptor activador del factor nuclear kappa beta (RANKL, por sus siglas en inglés), el cual es el principal responsable de la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, células del hueso encargadas de la destrucción ósea en condiciones normales y también en el MM. Así, dicha unión impide la activación del receptor natural del RANKL (RANK), lo cual limita la resorción ósea dirigida por los osteoclastos, y en consecuencia, la destrucción ósea inducida por diversos tipos de cáncer (EMA 2018; FDA 2018).

Tanto la FDA (FDA 2018) como la EMA (EMA 2018) aprobaron denosumab (*XGEVA*®, Compañía *Amgen Inc.*) en enero y abril del 2018, respectivamente, para la prevención de ERE en adultos con MM. 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 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 para la prevención de enfermedad ósea en pacientes con MM. La dosis indicada es de 120 mg por vía subcutánea, cada cuatro semanas, aplicada en la parte superior del brazo, parte superior del muslo o el abdomen. Denosumab debe asociarse a suplementos con calcio y vitamina D según sea necesario para tratar o prevenir la hipocalcemia (DIGEMID 2017).

Los eventos adversos (EA) más frecuentes con denosumab en los pacientes con MM consisten en 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 costo 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 por paciente. Mientras tanto, el costo de adquisición de pamidronato, según el Sistema Informático SAP de EsSalud, es de S/ 28.30 por un vial de 90 mg. Considerando una dosis de 90 mg cada cuatro semanas para el tratamiento de un paciente adulto, el costo anual ascendería a S/ 367.90.

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 comparada con pamidronato, para el tratamiento de pacientes adultos con MM con enfermedad ósea 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. Asimismo, 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 Health Care (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), la American Cancer Society, la European Society for Medical Oncology (ESMO), International Myeloma Working Group (IMWG), American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), European Society of Blood and Marrow Transplantation (ESBMT), y European Myeloma Network (EMN). 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 y la intervención. 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 Nº 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 seleccionaron aquellos que guardaban relación con la pregunta PICO validada para su evaluación a texto completo.

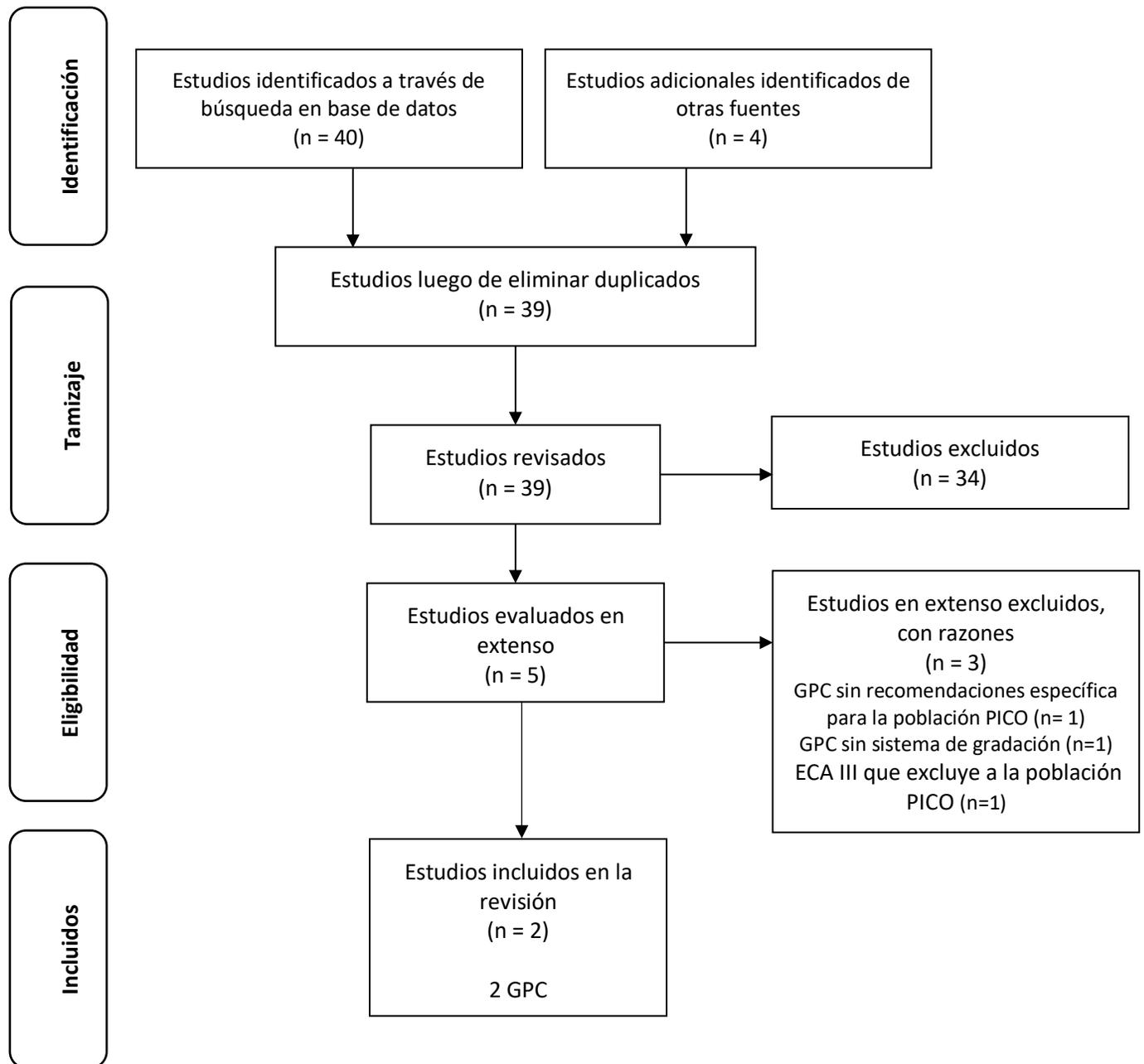
En la selección de estudios se priorizaron las revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) que permitían responder a la pregunta PICO validada. En el caso de las GPC, se priorizaron aquellas que tuvieron un sistema de gradación de la evidencia y que fueron publicadas en los dos 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 20 de febrero del 2020.

² Los 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 Nº 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 LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la evidencia científica relacionada al uso de denosumab, comparado con pamidronato, como tratamiento de pacientes adultos con MM con enfermedad ósea 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

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Multiple Myeloma (Version 2.2020 – October 9, 2019).*(NCCN 2019)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) - *Role of Bone-Modifying Agents in Multiple Myeloma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update.*(Anderson et al. 2018)

Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- European Society for Medical Oncology (ESMO) - *Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up.*(Moreau et al. 2017)

La GPC mencionada no fue incluida en el cuerpo de evidencia del presente dictamen preliminar porque no realizó recomendaciones específicas para la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar: pacientes con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA (ERC con estadio 4 o 5).

- International Myeloma Working Group (IMWG) - *International Myeloma Working Group Recommendations for the Treatment of Multiple Myeloma-Related Bone Disease.*(Terpos et al. 2013)

La GPC mencionada no fue incluida en el cuerpo de evidencia del presente dictamen preliminar porque las recomendaciones de interés para el presente dictamen carecen de graduación de evidencia.

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)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

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:

- Raje et al., 2018 - *Denosumab Versus Zoledronic Acid in Bone Disease Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An International, Double-Blind, Double-Dummy, Randomised, Controlled, Phase 3 Study.*(Raje et al. 2018)

El ECA de Raje et al., 2018 es un estudio de fase III, multicéntrico, doble ciego, de doble simulación, financiado por el fabricante de denosumab, *Amgen Inc.*, que evaluó la eficacia y seguridad de denosumab (n=859) comparado con zoledronato (n=859), en 1718 pacientes adultos con MM y enfermedad ósea sin ERCA. Es decir, se excluyeron a los pacientes con TFG < 30 mL/min, por lo que no sería posible extrapolar dichos resultados para la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar.

Ensayos clínicos en curso o no publicados

- A Study of Denosumab in Multiple Myeloma Patients With Renal Insufficiency. (NCT02833610).(O'Donnell 2016)

Este estudio corresponde a un ensayo clínico de fase II de un solo brazo de tratamiento que evaluará la seguridad y tolerabilidad de denosumab en pacientes adultos con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA, que no son elegibles para uso de bifosfonatos. Dicho estudio tiene planeado culminar en octubre del 2022.

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 2019)

Esta es una GPC sobre el manejo del MM 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 organización³. En general, empiezan realizando una búsqueda sistemática de la literatura en la base de datos de PubMed de ECA, RS, MA, estudios observaciones y series de casos. Posteriormente, el panel de la GPC de NCCN, compuesto por especialistas y expertos, evalúa los estudios tomando en cuenta la calidad, cantidad y consistencia de la información disponible, para luego asignar el nivel de evidencia de una recomendación, terminando con el voto de los panelistas para determinar la categoría de la recomendación⁴.

Con respecto a la información de relevancia para el presente dictamen, el panel de la GPC de la NCCN recomienda el uso de bifosfonatos, tales como pamidronato (categoría 1) así como el uso de denosumab (categoría 2A), como alternativas de tratamiento de los pacientes adultos con MM con enfermedad ósea. El panel de la GPC de NCCN no menciona que alguno de los mencionados tratamientos sea de elección, pero indica que se prefiere el uso de denosumab en los pacientes con insuficiencia renal (categoría 2A). Por otro lado, el panel también recomienda el uso de pamidronato a una dosis de 60 – 90 mg en una infusión endovenosa de 4 a 6 horas de duración en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) definida como aquellos pacientes con TFG < 30 mL/min sin diálisis (categoría 2A).

La recomendación en relación a denosumab en nuestra población de interés se basó en los resultados del ECA de fase III de Raje et al., 2018, un estudio multicéntrico⁵, doble ciego,

³ Disponible en la página web www.nccn.org (<https://www.nccn.org/professionals/default.aspx>).

⁴ Categoría 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.

⁵ El estudio de Raje et al., (2018) fue llevado a cabo en 259 centros de 29 países de Norteamérica, Europa, Asia y Oceanía.

de doble simulación, que fue financiado por el laboratorio *Amgen Inc.*, fabricante de denosumab y que evaluó la eficacia y seguridad de denosumab (n=859) vs. zoledronato (n=859) en 1718 pacientes adultos con MM que tienen enfermedad ósea y sin ERCA. De acuerdo con lo mencionado por el panel, el estudio mostró resultados similares entre denosumab y zoledronato en relación a la sobrevida global (SG) y en el tiempo de desarrollo del primer evento óseo. Asimismo, el panel indicó que el grupo denosumab presentó menores tasas de toxicidad renal y mayores tasas de hipocalcemia que el brazo de estudio de zoledronato. No obstante, los panelistas no indicaron si las diferencias en las tasas de toxicidad renal fueron clínicamente relevantes o si fueron estadísticamente significativas. Cabe resaltar que, respecto a la recomendación de pamidronato para la población de la pregunta PICO, el panel de la GPC no presentó algún estudio para sustentarla.

En conclusión, la GPC de la NCCN recomienda a denosumab y pamidronato como opciones terapéuticas para la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, con un moderado nivel de evidencia y consenso.

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 utilizadas por los expertos en diseño metodológico para seleccionar la evidencia, ni tampoco se describen con claridad los criterios de selección de los estudios incluidos para formular las recomendaciones. Por otro lado, algunos de los miembros del panel que elaboraron la GPC de la NCCN presentaron conflictos de interés⁶, dado que recibieron 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 un ECA de fase III de Raje et al., 2018 que no incluyó pacientes con MM con enfermedad ósea o con una TFG < 30 mL/min (ERCA), como los pacientes de la población de la pregunta PICO. No obstante, los miembros del panel no brindan alguna evidencia adicional en la que se haya basado el proceso de extrapolación de los resultados de dicho estudio para la población de pacientes con insuficiencia renal. Los panelistas sólo se limitan a decir que, en dicho estudio, se presentaron menores tasas de toxicidad renal y mayores tasas de hipocalcemia en el brazo denosumab, que en el brazo zoledronato, sin corroborar si dichos análisis fueron adecuados

⁶ Según la página web <https://www.nccn.org/disclosures/PanelDisclosureList.aspx?MeetingId=0&GroupId=591>. Ingresado el 17 de febrero del 2020.

o si dichas diferencias fueron clínicamente relevantes. Al respecto, el Equipo Técnico del IETSI encontró que el análisis de la toxicidad renal en dicho estudio fue llevado a cabo en subgrupos de pacientes que presentaron TGF < 60 mL/min en el basal, lo que limita la interpretación de dichos resultados, porque los análisis por subgrupos rompen con la aleatorización inicial e introducen una serie de sesgos y de factores de confusión en los resultados. Es más, el Equipo Técnico del IETSI encontró que, según el reporte de EA serios publicados en la página web *clinicaltrials.gov*⁷ del ECA de Raje et al., 2018, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos denosumab y zoledronato respecto a la prevalencia de los EA serios de relevancia para el presente dictamen, tales como daño renal agudo (2 % vs. 2 %), enfermedad renal crónica (0.2 % vs. 0.1 %), falla renal (0.5 % vs. 0.6 %), hipercalcemia (0.2 % vs. 0.7 %, $p = 0.288$)⁸, hipocalcemia (1 % vs. 0.2 %, $p = 0.108$)⁹, y osteonecrosis mandibular (1.3 % vs. 0.7 %, $p = 0.236$)¹⁰ en la población total del estudio. En ese sentido, las recomendaciones realizadas por el panel de NCCN respecto a la preferencia de uso de denosumab en los pacientes con insuficiencia renal carecen de un análisis a profundidad, por lo que deben ser interpretados con precaución. Sumado a ello, se debe tener en consideración que el comparador del presente dictamen es pamidronato y no zoledronato, por lo que aún no se tiene evidencia certera respecto a los efectos en la seguridad para la comparación de interés del presente dictamen.

American Society of Clinical Oncology (ASCO) - Role of Bone-Modifying Agents in Multiple Myeloma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update.(Anderson et al. 2018)

La GPC elaborada por un panel de expertos de la ASCO corresponde a una actualización de la del 2007, la cual brinda recomendaciones sobre el rol de los agentes modificadores óseos en los pacientes con MM. Esta GPC de ASCO fue desarrollada de acuerdo a procedimientos estandarizados disponibles en la página web¹¹. Primero realizaron una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos de PubMed y Cochrane Library de ECA, RS, MA, GPC y estudios observacionales en inglés. Posteriormente, el panel de la GPC de ASCO utilizó la metodología *GuideLines Into DEcision Support* y el software

⁷ Publicado en la página web <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01345019>. Ingresado el 14 de febrero del 2020.

⁸ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: *csi 2 6 857 853, exact*.

⁹ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: *csi 8 2 851 857, exact*.

¹⁰ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: *csi 11 6 848 853, exact*.

¹¹ Disponible en página web https://ascopubs.org/doi/suppl/10.1200/JCO.2017.76.6402/suppl_file/ms_2017.766402.pdf. Ingresado el 17 de febrero del 2020.

BRIDGE-Wiz software® para elaborar las recomendaciones, teniendo en cuenta el tipo¹² y calidad¹³ de la evidencia, así como el balance riesgo beneficio de las intervenciones¹⁴, para luego finalizar con el grado de recomendación¹⁵.

El panel elaborador de la GPC de la ASCO recomienda el uso de pamidronato para los pacientes con MM y enfermedad ósea que presenten un aclaramiento renal de creatinina (i. e. TFG) < 30 mL/min (consenso formal). El panel elaborador de la GPC de ASCO agrega que los especialistas deberían considerar la reducción de la dosis inicial de pamidronato en los pacientes con daño renal preexistente y no deberían realizar infusiones endovenosas de menos de dos horas de duración. Respecto a denosumab, el panel elaborador de la GPC de ASCO indica que este medicamento es una alternativa en los pacientes con MM y enfermedad ósea y que podría ser de preferencia en los pacientes con compromiso renal, pero que se debería tener en cuenta el precio de dicho medicamento en la decisión final del especialista (consenso formal).

Las recomendaciones de la GPC de ASCO respecto a denosumab en nuestra población de interés se realizaron con base en los resultados del ECA de Rajee et al., 2018. Los panelistas de la GPC de ASCO argumentaron que los resultados de dicho estudio indicaron que denosumab era no inferior a zoledronato respecto al desenlace primario de tiempo de desarrollo al primer evento óseo, que los resultados de SG fueron similares entre denosumab y zoledronato y que se reportaron menores EA renales con denosumab que con pamidronato, por lo que denosumab sería una opción terapéutica en los pacientes con MM que tienen enfermedad ósea y compromiso renal. No obstante, para la comparación específica de interés, los miembros del panel agregaron que, tras comparar el precio de costo de denosumab vs. pamidronato, denosumab era un medicamento mucho más caro

¹² Basada en evidencia: existe suficiente evidencia para elaborar una recomendación. Consenso formal: la evidencia a la fecha no es suficiente por lo que la recomendación se alcanza luego de un consenso en el panel. Consenso informal: la evidencia a la fecha no es suficiente para elaborar una recomendación, por lo que el panel llega a un consenso de manera informal. No recomendación: no existe evidencia a la fecha, ni acuerdo entre el panel de expertos para elaborar una recomendación.

¹³ Calidad de la evidencia. Alta: alta confianza que la evidencia refleja una verdadera magnitud y dirección del efecto neto (balance riesgo beneficio), y es poco probable que una nueva evidencia cambie dicha dirección. Intermedia: moderada confianza que la evidencia refleje la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. Nueva evidencia no podría alterar la dirección del efecto neto, pero sí la magnitud. Baja: baja confianza en que la evidencia refleje la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. Nueva evidencia podría cambiar tanto la magnitud como la dirección del efecto. Insuficiente: se desconoce la magnitud y dirección del efecto neto. Se necesita mayor investigación en el área.

¹⁴ Balance riesgo beneficio: luego de considerar los eventos adversos y costos de las intervenciones, el panel de expertos juzga que existe un equilibrio; una preponderancia de los riesgos, daños o costos; o una preponderancia de los beneficios.

¹⁵ Grado de recomendación: Fuerte: Alta confianza que la recomendación refleja la mejor práctica. Moderada: moderada confianza que la recomendación refleja la mejor práctica. Débil: alguna confianza que la recomendación ofrece, a la fecha, la mejor indicación para la práctica.

(costo anual por paciente en Estados Unidos de \$ 25,941.24 vs. \$ 398.71)¹⁶, lo que debería ser tomado en cuenta por los especialistas al momento de la elección del medicamento.

En conclusión, para la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, la GPC de la ASCO recomienda pamidronato y denosumab basado en consenso entre los miembros del panel.

La metodología de elaboración la GPC de la ASCO siguió todos los pasos incluidos en el dominio de rigor metodológico del instrumento AGREE II (AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation 2009). No obstante, tal como se comentó en la sección anterior, cabe indicar que las recomendaciones de la GPC de ASCO en relación a denosumab en la población de pacientes con ERCA también se deben interpretar con precaución, en vista que el ECA de Raje et al. (2018) excluyó a los pacientes con TFG < 30 mL/min, y porque los análisis de los desenlaces de los EA renales fueron llevados a cabo en subgrupos no preespecificados. Adicionalmente, cabe indicar que algunos miembros del panel elaborador presentaron conflictos de interés con el laboratorio que produce denosumab (*Amgen Inc.*), dado que recibieron estipendios por parte de esta compañía.

¹⁶ Precio en dólares americanos, según los datos provistos por Anderson et al., 2018.

V. DISCUSIÓN

Comentarios sobre la evidencia

El presente dictamen evaluó la eficacia y seguridad de denosumab, en comparación con pamidronato, como tratamiento de los pacientes adultos con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA. Para ello se realizó una búsqueda sistemática de la literatura hasta febrero del 2020, la cual permitió la identificación de dos GPC, pero no se identificó ningún estudio que responda directamente a la pregunta PICO donde se compare denosumab vs. pamidronato en los pacientes adultos con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA.

Las GPC de NCCN y de ASCO recomiendan el uso de pamidronato y denosumab (ambos basados en consenso uniforme entre los miembros de los paneles) en la población de la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Ambas GPC manifiestan que denosumab es el medicamento de preferencia en los pacientes adultos con MM que tienen enfermedad ósea y enfermedad renal, basados en los resultados del estudio de Raje et al., 2018 un ECA que evaluó la eficacia y seguridad de denosumab vs. zoledronato (un bifosfonato diferente al de interés del presente dictamen) en pacientes con MM y enfermedad ósea. No obstante, dicho estudio no incluyó a pacientes con una TFG < 30 mL/min (i. e. pacientes con ERCA), mientras que los resultados favorables para denosumab respecto a los EA relacionados a la toxicidad renal fueron llevados a cabo sólo en pacientes que presentaron una TFG < 60 mL/min en la evaluación basal, lo que amenaza la validez interna de dichos resultados porque compara subgrupos que no fueron preespecificados ni tomados en cuenta en la estratificación al momento de la aleatorización, por lo que se desconoce si las características basales estuvieron balanceadas entre ambos grupos de investigación. En consecuencia, las recomendaciones de las GPC de NCCN y ASCO deben ser tomadas con precaución, en vista que los resultados del ECA de Raje et al., 2018 tiene una serie de amenazas a la validez interna y externa (dado que no evaluó la comparación de interés del presente dictamen) que deben ser tomados en cuenta antes de la interpretación de sus resultados.

En breve, el ECA de Raje et al., 2018 es un estudio multicéntrico, de fase III, controlado con un comparador activo, de doble ciego y doble simulación, que tuvo como objetivo la comparación de la eficacia y seguridad de denosumab frente a la de zoledronato para el tratamiento de los pacientes adultos con MM y enfermedad ósea. Los pacientes que corresponden a la población de la pregunta PICO (es decir, pacientes con una TFG < 30 mL/min) fueron excluidos. Dicho estudio tuvo un diseño de no inferioridad, cuyo desenlace primario consistió en la evaluación del tiempo de desarrollo al primer evento óseo entre denosumab y zoledronato. Los desenlaces secundarios de relevancia al presente dictamen fueron la SG y los EA. Los resultados del ECA de Raje et al., 2018 mostraron que denosumab era no inferior a zoledronato respecto al tiempo al primer evento óseo (mediana

de tiempo 22.8 vs. 24.0 meses, hazard ratio (HR) 0.98, $p_{\text{no inferioridad}} = 0.010$) en la población total del estudio. Asimismo, los datos de SG, al momento del análisis primario del desenlace principal, se encontraban a una madurez del 15 % y no mostraban diferencias estadísticamente significativas entre los grupos denosumab y zoledronato (medianas de 49.5 vs. NA¹⁷ meses, HR 0.90, $p_{\text{superioridad}} = 0.41$) en la población total del estudio. El análisis de los EA no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento respecto a la prevalencia de EA totales (95 % vs. 96 %), EA serios (46 % vs. 47 %), EA de grado 3 o más (o severos, 65 % vs. 67 %) así como en la discontinuación del tratamiento por EA (13 % vs. 11 %).

Respecto a los desenlaces de seguridad del ECA Raje et al., 2018, es importante señalar que el Equipo Técnico del IETSI encontró evidencia publicada en la página web *clinicaltrials.gov*¹⁸ que muestra que no habría diferencias entre los grupos denosumab y zoledronato respecto a los EA serios relacionados a daño renal, al metabolismo del calcio y a la osteonecrosis mandibular en los pacientes adultos con MM y enfermedad ósea. Es decir, los análisis llevados a cabo por el Equipo Técnico del IETSI no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos denosumab y zoledronato respecto a los EA serios daño renal agudo (2 % vs. 2 %), enfermedad renal crónica (0.2 % vs. 0.1 %), falla renal (0.5 % vs. 0.6 %), hipercalcemia (0.2 % vs. 0.7 %, $p = 0.288$), hipocalcemia (1 % vs. 0.2 %, $p = 0.108$) y osteonecrosis mandibular (1.3 % vs. 0.7 %, $p = 0.236$) en la población total del estudio. Si bien los autores de la GPC de la NCCN y ASCO indicaron que un menor porcentaje de pacientes con daño renal (definidos como aquellos con TFG ≤ 60 mL/min) del grupo denosumab, comparados con aquellos del grupo zoledronato, presentaron EA asociados a toxicidad renal (30/233, 13 % vs. 58/220, 26 %), dicha comparación cuenta con una serie de sesgos y de factores de confusión, en vista que confronta subgrupos con características que no fueron tomadas en cuenta al momento de la aleatorización ni fueron subgrupos preespecificados, lo cual produce evidencia descriptiva y preliminar que debería ser usada sólo para generar hipótesis para futuras investigaciones más amplias. Ello porque, se desconoce si los subgrupos de pacientes con daño renal de los grupos denosumab y zoledronato son comparables o si presentaron diferentes características clínicas en el basal que puedan explicar las diferencias reportadas. En ese sentido, la evidencia proveniente del ECA de Raje et al., 2018 no brinda información certera que permita determinar que denosumab sea mejor que un bifosfonato en términos de seguridad en los pacientes con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA.

Dado que en la presente evaluación no se encontró evidencia directa que compare el uso de denosumab vs. pamidronato en los pacientes adultos con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA, se pasó a analizar estudios observacionales que hayan incluido el uso de

¹⁷ Mediana no alcanzada.

¹⁸ Publicado en la página web <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01345019>. Ingresado el 14 de febrero del 2020.

denosumab y/o pamidronato en pacientes con ERCA. Así, se encontró evidencia que pone en alerta la seguridad de denosumab en los pacientes con ERCA, especialmente en relación con el EA de hipocalcemia severa. Al respecto, un MA que incluyó seis estudios observacionales con un total de 84 pacientes con ERCA y diálisis, mostró una incidencia agrupada del 42 % (IC 95 % 29 – 55, $I^2 = 0\%$) de hipocalcemia en usuarios de denosumab, la cual ocurría frecuentemente entre los 7 a 20 días luego de la primera dosis y que se alcanzarían los menores niveles de calcio entre las primeras dos semanas a dos meses de iniciado del tratamiento (Thongprayoon et al. 2018). Asimismo, un ensayo clínico de fase I (NCT01464931)¹⁹ llevado a cabo en 32 pacientes con cáncer y ERCA (TFG < 30 mL/min; 16 pacientes sin diálisis, y 16 pacientes con diálisis) mostró que tres pacientes (9 %) desarrollaron hipocalcemia (definida como un nivel de calcio -corregido por el nivel de albúmina-: < 7 mg/dL, o hipocalcemia sintomática²⁰) luego de dos dosis de denosumab 120 mg (día 1 y día 29) tras un periodo de observación de 113 días (Block et al. 2014). Dicho estudio también mostró las incidencias no comparativas de EA totales (78 %), EA serios (9 %), EA severos (31 %) y de discontinuación del tratamiento por EA (0 %) con denosumab 120 mg en la población total del estudio. Además, 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, ocho desarrollaron hipocalcemia severa (8/14, 57 %), así como otros eventos adversos serios, tales como convulsiones (n=1), edema pulmonar (n=3), prolongación del QT (n=1), laringoespasma (n=1), y vasculitis cutánea (n=1). Asimismo, 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 60 mg desarrollaron hipocalcemia sintomática (calcio sérico corregido < 2.10 mmol/L), de los cuales, siete necesitaron hospitalización (i. e. EA serio) (Jalleh et al. 2018).

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, se tiene disponible a la fecha cierta evidencia de baja calidad que indicaría que el uso denosumab estaría asociado a un alto riesgo (alrededor de un 50 %) de desarrollar hipocalcemia severa en los pacientes con ERCA. No obstante, dicha evidencia no es comparativa por lo que no sería posible responder a la pregunta PICO del presente dictamen, que plantea una comparación entre denosumab y pamidronato en los pacientes con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA. En ese sentido, sólo se puede indicar que el perfil de seguridad de denosumab en los pacientes de con ERCA es aún incierto y que se necesitan de más estudios para recomendar este medicamento en los pacientes de la población de la pregunta PICO. Finalmente, existe expectativa sobre el ensayo clínico de fase II NCT02833610²¹ que evaluará la seguridad y tolerabilidad de denosumab 120 mg en pacientes con MM que

¹⁹ Según la página web <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01464931>. Ingresado el 18 de febrero del 2020.

²⁰ La hipocalcemia sintomática se define como aquella con bajos niveles de calcio en suero y síntomas tales como hipostesias, parestesias, calambres musculares, convulsiones, prolongación del intervalo QT, etc.

²¹ Disponible en la página web <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02833610>. Ingresado el 14 de febrero del 2020.

tienen enfermedad ósea y ERCA, que ayudará a responder a la pregunta PICO del presente dictamen.

En cuanto a pamidronato, existe evidencia que sugiere un perfil de seguridad tolerable en los pacientes con ERCA. Por ejemplo, un estudio retrospectivo mostró que de 31 pacientes con cáncer y ERCA que habían recibido 33 cursos de pamidronato en dosis de 60 mg a 90 mg, se presentó un deterioro renal transitorio en ocho del total de los cursos, los cuales, a criterio de los autores, no estuvieron relacionados a dicho medicamento (Machado y Flombaum 1996). Asimismo, un ensayo clínico de fase I mostró que, de los cuatro pacientes con cáncer y ERCA que recibieron una dosis de pamidronato 90 mg, ninguno mostró deterioro renal, hepático o trastornos electrolíticos considerables, por lo cual los autores recomendaron que no sería necesaria una reducción de la dosis de pamidronato en los pacientes con deterioro renal (Berenson et al. 1997). Además, diversos portales médicos orientados a brindar recomendaciones clínicas específicas a los especialistas basados en la evidencia tales como UpToDate y Dynamed, recomiendan el uso de pamidronato en los pacientes con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA, subrayando el hecho de asociarlo con una monitorización renal estrecha, así como la reducción inicial de la dosis (60 mg) y la administración en un periodo de tiempo más prolongado (cuatro a seis horas) (UpToDate 2019; DynaMed [Internet]. 2018). En ese sentido, a pesar de que no existe evidencia procedente de ensayos clínicos que haya evaluado la eficacia y seguridad de pamidronato en la población específica de la pregunta PICO, ésta viene siendo recomendada por las GPC internacionales y herramientas de referencia clínica basada en la evidencia como UpToDate y DynaMed en los pacientes con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA.

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 estudios observacionales han sugerido que en los pacientes con ERCA, denosumab tendría un alto riesgo de hipocalcemia severa, mientras que pamidronato tendría un perfil de seguridad tolerable. Asimismo, si bien ambas GPC incluidas en el presente dictamen recomiendan tanto a denosumab y pamidronato en la población de la pregunta PICO, cabe resaltar que la recomendación respecto a denosumab proviene de los resultados del ECA de Raje et al., 2018, el cual mostró que denosumab y zoledronato tendrían un similar perfil de eficacia y seguridad en los pacientes con MM y enfermedad ósea sin ERCA. Es decir, dicho estudio excluyó a pacientes considerados en la pregunta PICO, por lo que actualmente carecemos de evidencia comparativa entre denosumab y los bifosfonatos en los pacientes con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA. Mientras tanto, dichas GPC recomiendan a pamidronato junto con un monitoreo estrecho de la función renal, una reducción de la dosis inicial y una administración en un mayor período de tiempo. Así, tomando en cuenta todo lo mencionado,

no es posible determinar si existe un beneficio neto con denosumab respecto a pamidronato en la población de pacientes adultos con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA.

En ese sentido, a la incertidumbre en relación al balance riesgo beneficio entre denosumab y pamidronato respecto a los desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente en los pacientes adultos con MM que tienen enfermedad ósea, y ERCA, se le suma el hecho de que el costo de denosumab es aproximadamente 50 veces mayor que el de pamidronato (denosumab tiene un costo aproximado de S/ 20,709.00 anuales por paciente, mientras que pamidronato tiene un costo aproximado de S/ 367.90 anuales por paciente). En consecuencia, la decisión de aprobar denosumab para la población de interés no sería costo-oportuna para un sistema público de salud, como es EsSalud, en vista que podría poner en riesgo el financiamiento de otras intervenciones que sí han demostrado beneficios para los asegurados. Además, el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con pamidronato para el tratamiento de la población de la pregunta PICO, un medicamento con amplia experiencia de uso por parte de los especialistas de la institución y que viene siendo recomendado ampliamente por diversas GPC internacionales y por herramientas de referencia clínica basada en la evidencia como UpToDate y Dynamed en los pacientes adultos con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA. Finalmente, existe un ensayo clínico de fase II (NCT02833610) en desarrollo que brindará una mayor información acerca de la seguridad de denosumab en los pacientes con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA y que ayudará a responder a la pregunta PICO en el futuro.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar tiene como objetivo la evaluación de la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de denosumab, comparado con pamidronato, en los pacientes con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA.
- La búsqueda sistemática de la literatura llevada a cabo hasta febrero del 2020 identificó dos GPC, de NCCN y de ASCO, pero no se encontró ningún ECA que haya comparado denosumab vs. pamidronato en la población de interés del presente dictamen.
- Las GPC incluidas en el presente dictamen preliminar recomiendan el uso de denosumab y pamidronato en los pacientes de la población de la pregunta PICO, como consenso formal entre los panelistas. Además, sugieren que denosumab sería preferible en los pacientes con deterioro renal, basados en una comparación por subgrupos no preespecificados proveniente del ECA de Raje et al. (2018), un estudio que evaluó la eficacia y seguridad de denosumab comparado con zoledronato (un bifosfonato diferente al comparador de interés) en pacientes adultos con MM y enfermedad ósea que excluyó a la población de interés del presente dictamen (pacientes con MM que tienen enfermedad ósea y ERCA), por lo que dichas recomendaciones deben ser tomadas con precaución.
- Dado que no existe evidencia directa sobre la eficacia y seguridad comparativa de denosumab y pamidronato en la subpoblación de pacientes con ERCA, se utilizó evidencia indirecta proveniente de estudios observacionales que alertan sobre un alto riesgo de hipocalcemia severa (alrededor del 50 %) con denosumab en los pacientes con ERCA, mientras que sugieren que pamidronato contaría con un perfil de seguridad tolerable en los pacientes con ERCA.
- Con la evidencia científica disponible a la fecha, no ha sido posible determinar un beneficio neto con denosumab, respecto a pamidronato en la población de la pregunta PICO. Dicha evidencia también sugiere que pamidronato podría ser una alternativa válida en la población de interés del presente dictamen preliminar; siendo ampliamente recomendado en las GPC internacionales y herramientas de referencia clínica basada en la evidencia como UpToDate y DynaMed para los pacientes adultos con MM que tienen enfermedad ósea, y ERCA.
- En ese sentido no es posible justificar la financiación de denosumab, en lugar de pamidronato, considerando la gran diferencia de costos entre ambas alternativas (costo anual por paciente de S/ 20,709.00 vs. S/ 367.90), mientras que la evidencia

científica disponible a la fecha muestra incertidumbre en relación al balance riesgo-beneficio en la población de la pregunta PICO. Asimismo, pamidronato se encuentra actualmente disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, cuenta con amplia experiencia de uso por parte de los especialistas de la institución.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de denosumab como tratamiento de los pacientes adultos con MM, enfermedad ósea 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 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.

Anderson, Kenneth, Nofisat Ismaila, Patrick J. Flynn, Susan Halabi, Sundar Jagannath, Mohammed S. Ogaily, Jim Omel, et al. 2018. «Role of Bone-Modifying Agents in Multiple Myeloma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 36 (8): 812-18. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.6402>.

Berenson, J. R., L. Rosen, R. Vescio, H. S. Lau, M. Woo, A. Sioufi, M. O. Kowalski, R. D. Knight, y J. J. Seaman. 1997. «Pharmacokinetics of Pamidronate Disodium in Patients with Cancer with Normal or Impaired Renal Function». *Journal of Clinical Pharmacology* 37 (4): 285-90. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1997.tb04304.x>.

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>.

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.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

DIGEMID. 2018. «Ácido pamidrónico 90 mg. Ficha técnica.» 2 de septiembre de 2018. http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/ArchivosFichasTecnicas/2018/EE05703_FT_V01.pdf.

DynaMed [Internet]. 2018. «Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T233418, Pamidronate». 30 de noviembre de 2018. <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T233418>.

Eda, Homare, Loredana Santo, G. David Roodman, y Noopur Raje. 2016. «Bone Disease in Multiple Myeloma». *Cancer Treatment and Research* 169: 251-70. https://doi.org/10.1007/978-3-319-40320-5_14.

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.

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

Machado, C. E., y C. D. Flombaum. 1996. «Safety of Pamidronate in Patients with Renal Failure and Hypercalcemia». *Clinical Nephrology* 45 (3): 175-79.

Moreau, P., J. San Miguel, P. Sonneveld, M. V. Mateos, E. Zamagni, H. Avet-Loiseau, R. Hajek, et al. 2017. «Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 28 (suppl_4): iv52-61. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096>.

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. 2019. «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Multiple Myeloma (Version 2.2020 – October 9, 2019)». https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf.

O'Donnell, E. 2016. «A Study of Denosumab in Multiple Myeloma Patients With Renal Insufficiency - Full Text View - ClinicalTrials.Gov». 14 de junio de 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02833610>.

Qian, Yi, Debajyoti Bhowmik, Christopher Bond, Steven Wang, Sam Colman, Rohini K. Hernandez, Paul Cheng, y Michele Intorcchia. 2017. «Renal Impairment and Use of Nephrotoxic Agents in Patients with Multiple Myeloma in the Clinical Practice Setting in the United States». *Cancer Medicine* 6 (7): 1523-30. <https://doi.org/10.1002/cam4.1075>.

Raje, Noopur, Evangelos Terpos, Wolfgang Willenbacher, Kazuyuki Shimizu, Ramón García-Sanz, Brian Durie, Wojciech Legieć, et al. 2018. «Denosumab versus Zoledronic Acid in Bone Disease Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An International, Double-Blind, Double-Dummy, Randomised, Controlled, Phase 3 Study». *The Lancet. Oncology* 19 (3): 370-81. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30072-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30072-X).

Terpos, Evangelos, Gareth Morgan, Meletios A. Dimopoulos, Matthew T. Drake, Suzanne Lentzsch, Noopur Raje, Orhan Sezer, et al. 2013. «International Myeloma Working Group Recommendations for the Treatment of Multiple Myeloma-Related Bone Disease». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (18): 2347-57. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.7901>.

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>.

UpToDate. 2019. «Multiple myeloma: The use of osteoclast inhibitors - UpToDate». 18 de diciembre de 2019.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 20 de febrero de 2020		Resultado
Estrategia	#1	(Multiple Myeloma[Mesh] OR Multiple Myeloma*[tiab] OR Plasma-Cell Myeloma*[tiab]) AND (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])	2056
	#2	Denosumab[Mesh] OR Prolia[tiab] OR Denosumab[tiab] OR Xgeva[tiab]	2903
	#3	#1 AND #2	6

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library (http://www.cochranelibrary.com/) Fecha de búsqueda: 20 de febrero de 2020		Resultado
Estrategia	#1	(Multiple NEAR/2 Myeloma*):ti,ab,kw	1880
	#2	(Plasma-Cell NEAR/2 Myeloma*):ti,ab,kw	854
	#3	#1 OR #2	50
	#4	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency] explode all trees	8772
	#5	(Kidney NEAR/2 Failure*):ti,ab,kw	12630
	#6	(Renal NEAR/2 Failure*):ti,ab,kw	7101
	#7	(Kidney NEAR/2 Insufficien*):ti,ab,kw	79
	#8	(Renal NEAR/2 Insufficien*):ti,ab,kw	5283
	#9	"Chronic Kidney":ti,ab,kw	8058
	#10	"Chronic Renal":ti,ab,kw	2885
	#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	23723
	#12	#3 AND #11	239
	#13	MeSH descriptor: [Denosumab] explode all trees	293
	#14	Prolia:ti,ab,kw	37
	#15	Denosumab:ti,ab,kw	933
	#16	Xgeva:ti,ab,kw	16
	#17	#13 OR #14 OR #15 OR #16	937
	#18	#12 AND #17	6

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 20 de febrero de 2020		Resultado
Estrategia	#1	Prolia OR Denosumab OR Xgeva [Words]	28