

**INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA  
BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE  
PARA DROGAS ONCOLÓGICAS DE ALTO  
COSTO  
2023**

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible para Drogas Oncológicas de Alto Costo, Santiago, MINSAL 2023.

Todos los derechos reservados. Este material es de uso interno del Ministerio de Salud. Prohibida su venta.

Fecha primera edición: agosto de 2023

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN .....   | 9  |
| RESUMEN EJECUTIVO .....  | 10 |
| TECNOLOGÍAS SANITARIAS EVALUADAS .....   | 1  |
| CRITERIOS METODOLÓGICOS .....  | 35 |
| Definición de las preguntas clínicas .....   | 35 |
| Métodos utilizados para evaluación de eficacia y efectividad relativas .....         | 35 |
| 1. USO DE TRASTUZUMAB EMTANSINA (TDM1) ADYUVANTE EN PERSONAS CON CÁNCER DE MAMA HER2 |    |
| POSITIVO LOCALIZADO .....  | 40 |
| I. Pregunta Clínica.....   | 40 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....                     | 40 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....   | 42 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....   | 42 |
| 2. FULVESTRANT EN PERSONAS CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL AVANZADO .....                 | 44 |
| I. Pregunta clínica .....  | 44 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....                     | 44 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....   | 46 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....   | 46 |
| 3. INHIBIDORES DE CDK EN PERSONAS CON CÁNCER DE MAMA AVANZADO .....                  | 52 |
| I. Pregunta clínica .....  | 52 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....                     | 52 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....   | 56 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....   | 56 |
| 4. USO DE PERTUZUMAB EN PERSONAS CON CÁNCER DE MAMA.....                             | 66 |
| I. Pregunta clínica .....  | 66 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....                     | 66 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....   | 68 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....   | 68 |
| 5. BEVACIZUMAB EN PERSONAS CON CÁNCER COLORRECTAL .....                              | 71 |
| I. Pregunta clínica.....   | 71 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....                     | 71 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....   | 73 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....   | 73 |
| 6. USO DE CETUXIMAB EN PERSONAS CON CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO .....                | 79 |

|   |     |
|---|-----|
| I. Pregunta Clínica.....  | 79  |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....                          | 79  |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 81  |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 81  |
| 7. SORAFENIB Y LENVATINIB EN PERSONAS CON HEPATOCARCINOMA .....                           | 86  |
| I. Pregunta clínica .....   | 86  |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....                          | 86  |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 88  |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 88  |
| 8. USO DE PEMBROLIZUMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PERSONAS CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO ..... | 92  |
| I. Pregunta clínica .....   | 92  |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....                          | 92  |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 94  |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 94  |
| 9. USO DE PEMBROLIZUMAB EN PERSONAS CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO.....                    | 97  |
| I. Pregunta clínica .....   | 97  |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....                          | 97  |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 99  |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 99  |
| 10. USO DE LENVATINIB O SORAFENIB EN PERSONAS CON CÁNCER DE TIROIDES DIFERENCIADO.....    | 102 |
| I. Pregunta Clínica.....  | 102 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....                          | 102 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 105 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 105 |
| 11. USO DE PEMBROLIZUMAB O NIVOLUMAB EN PERSONAS CON MELANOMA EN ETAPA III Ó IV .....     | 108 |
| I. Pregunta Clínica.....  | 108 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....                          | 108 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 111 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 111 |
| 12. AVELUMAB EN PERSONAS CON CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL METASTÁSICO .....             | 114 |
| I. Pregunta clínica .....   | 114 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....                          | 114 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 116 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 116 |
| 13. ABIRATERONA O ENZALUTAMIDA PARA PERSONAS CON CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO .....     | 118 |

|   |     |
|---|-----|
| I. Pregunta Clínica.....  | 118 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....                            | 118 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 120 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 120 |
| 14. ALECTINIB, LORLATINIB O BRIGATINIB EN PERSONAS CON ADENOCARCINOMA PULMONAR ALK (+)..... | 128 |
| I. Pregunta clínica .....   | 128 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....                            | 129 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 132 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 132 |
| 15. CRIZOTINIB O ENTRECTINIB CON ADENOCARCINOMA PULMONAR AVANZADO .....                     | 136 |
| I. Pregunta clínica .....   | 136 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....                            | 136 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 136 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 136 |
| 16. OSIMERTINIB EN PERSONAS CON CÁNCER PULMON .....   | 139 |
| I. Pregunta clínica .....   | 139 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....                            | 139 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 141 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 141 |
| 17. USO DE PEMBROLIZUMAB EN PERSONAS CON CÁNCER DE PULMÓN .....                             | 145 |
| I. Pregunta clínica .....   | 145 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....                            | 145 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 147 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 147 |
| 18. USO DE PEMBROLIZUMAB EN PERSONAS CON CÁNCER PULMONAR AVANZADO DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS    | 152 |
| I. Pregunta clínica .....   | 152 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....                            | 153 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 157 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 157 |
| 19. NIVOLUMAB EN PERSONAS CON CÁNCER RENAL .....  | 162 |
| I. Pregunta clínica .....   | 162 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....                            | 162 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 164 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 164 |
| 20. USO DE EVEROLIMUS EN PERSONAS CON TUMORES NEUROENDOCRINOS AVANZADOS NO PANCREÁTICOS..   | 167 |

|   |     |
|---|-----|
| I. Pregunta Clínica.....  | 167 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....  | 167 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 169 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 169 |
| 21. RITUXIMAB Y BENDAMUSTINA EN PERSONAS CON LINFOMAS NO HODGKIN INDOLENTES EN SEGUNDA O MÁS<br>LÍNEAS DE TRATAMIENTO ..... | 171 |
| I. Pregunta clínica .....   | 171 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....  | 171 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 173 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 173 |
| 22. RITUXIMAB EN PERSONAS CON LINFOMA NO HODGKIN .....  | 183 |
| I. Pregunta clínica .....   | 183 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....  | 183 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 185 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 185 |
| 23. DASATINIB EN PERSONAS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA .....  | 192 |
| I. Pregunta clínica .....   | 192 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....  | 192 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 193 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 193 |
| 24. MIDOSTAURINA EN PERSONAS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.....   | 199 |
| I. Pregunta clínica .....   | 199 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....  | 199 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 201 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 201 |
| 25. USO DE PONATINIB EN PERSONAS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA .....  | 204 |
| I. Pregunta clínica .....   | 204 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....  | 204 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 207 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 207 |
| 26. RITUXIMAB EN PERSONAS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA ESTIRPE B CD20 (+) .....   | 211 |
| I. Pregunta Clínica.....  | 211 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....  | 211 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 213 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 213 |

|  |     |
|--|-----|
| 27. USO DE VTD-PACE EN PERSONAS CON LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS .....  | 217 |
| I. Pregunta Clínica.....   | 217 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....   | 217 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....   | 219 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....   | 219 |
| 28. USO DE LENALIDOMIDA EN PERSONAS CON MIELOMA MÚLTIPLE POST TRASPLANTE AUTÓLOGO DE MÉDULA ÓSEA .....             | 236 |
| I. Pregunta Clínica.....   | 236 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....   | 236 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....   | 238 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....   | 238 |
| 29. USO DE ESQUEMA VRD EN PERSONAS CON MIELOMA MÚLTIPLE NO CANDIDATAS A TAMO .....                                 | 245 |
| I. Pregunta Clínica.....   | 245 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....   | 245 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....   | 247 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....   | 247 |
| 30. USO DE ESQUEMA VDT-PACE EN PERSONAS CON MIELOMA MÚLTIPLE CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE MÉDULA ÓSEA ..... | 263 |
| I. Pregunta Clínica.....   | 263 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....   | 263 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....   | 265 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....   | 265 |
| 31. USO DE LENALIDOMIDA EN PERSONAS CON MIELOMA MÚLTIPLE NO CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE MÉDULA ÓSEA .....  | 286 |
| I. Pregunta Clínica.....   | 286 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....   | 286 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....   | 288 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....   | 288 |
| 32. USO DE AZACITADINA EN PERSONAS CON SÍNDROME MIELOMONOCÍTICO CRÓNICO DE ALTO RIESGO .....                       | 299 |
| I. Pregunta Clínica.....   | 299 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....   | 299 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....   | 301 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....   | 301 |
| 33. USO DE AZACITADINA EN PERSONAS CON SINDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO .....                               | 304 |
| I. Pregunta Clínica.....   | 304 |

|   |     |
|---|-----|
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....  | 304 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 308 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 308 |
| 34. USO DE LENALIDOMIDA EN PERSONAS CON SINDROME MIELODISPLÁSICO CON DELECIÓN 5Q.....                         | 316 |
| I. Pregunta clínica .....   | 316 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....  | 316 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 318 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 318 |
| 35. RITUXIMAB EN PERSONAS CON SINDROME LINFOPROLIFERATIVO POST TRASPLANTE .....                               | 326 |
| I. Pregunta clínica .....   | 326 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....  | 326 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 327 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 327 |
| 36. INMUNOGLOBULINA LINFOCÍTICA EN PERSONAS CON APLASIA MEDULAR INFANTIL .....                                | 334 |
| I. Pregunta clínica .....   | 334 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....  | 334 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 336 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 336 |
| 37. BLINATUMUMAB EN PERSONAS MENORES DE 15 AÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA ESTIRPE B O CD19<br>POSITIVA ..... | 338 |
| I. Pregunta clínica .....   | 338 |
| II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia .....  | 338 |
| III. Evidencia de costo-efectividad.....  | 340 |
| IV. Identificación de los tratamientos .....  | 340 |
| CONFLICTOS DE INTERÉS .....   | 343 |



## INTRODUCCIÓN

En el año 2022 la oficina de Coordinación de Drogas de Alto Costo (Oficina de Coordinación DAC), del Departamento de Coordinación de Garantías y Prestaciones en Salud, de la División de Planificación Sanitaria (DIPLAS), de la Subsecretaría de Salud Pública (SSP), del Ministerio de Salud (MINSAL), solicitó al Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia (ETESA) de la misma División, llevar a cabo la evaluación de todos los medicamentos oncológicos de alto costo incluidos en la Resolución Exenta Nº1269 de 2021 de la Subsecretaría de Salud Pública, además de tres tecnologías sanitarias adicionales, lo que suma un total de 37 evaluaciones.

Este informe, da respuesta al requerimiento antes mencionado y en particular, contiene la metodología de evaluación utilizada en este proceso y los resultados de eficacia y efectividad clínica y del análisis económico para cada una de las tecnologías analizadas. Esta síntesis de evidencia se llevó a cabo entre los meses de marzo y junio 2023.

Para facilitar la lectura de este informe, cada evaluación se reporta de forma independiente, donde se podrá encontrar la pregunta clínica planteada, la evaluación de efectividad clínica y el análisis de impacto presupuestario.

Por último, cabe mencionar que la totalidad del análisis fue realizado por profesionales pertenecientes al Departamento ETESA. Todos declararon no tener conflictos de interés.

## RESUMEN EJECUTIVO

El presente informe reporta la evaluación de tecnologías sanitarias realizada por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la División de Planificación Sanitaria, de la Subsecretaría de Salud Pública a solicitud del Departamento de Coordinación de Garantías y Prestaciones en Salud de la misma División, para tecnologías que actualmente son financiadas por Mecanismo de Financiamiento de Drogas Oncológicas de Alto Costo. Se solicitó la evaluación de 40 fármacos, entre los cuales se encuentran 8 corresponden a evaluaciones de alternativas terapéuticas (comparaciones head-to-head) y las restantes, a evaluaciones de un fármaco en comparación al tratamiento estándar o habitual.

Cada una de las evaluaciones solicitadas se precisó en términos de una población, intervención y comparación específica, con un grupo de expertos clínicos. Este proceso estuvo compuesto por la evaluación de efectividad clínica y análisis económico. Por un lado, la evaluación de efectividad clínica se realizó a través de la revisión sistemática de la literatura y síntesis de la evidencia mediante metodología GRADE; considerando para la magnitud de los efectos la realización de un análisis de umbrales de beneficio, de acuerdo con los publicados por la European Society for Medical Oncology (ESMO), y en el caso de no contar con ellos, se realizó una estimación con las utilidades en salud para cada desenlace. Por otro lado, el análisis económico incluyó distintos escenarios de impacto presupuestario para cada una de las solicitudes.

De las 40 solicitudes de evaluación, se llevaron a cabo 37, ya que no se realizó la evaluación de carfilzomib en población infantil con leucemia linfoblástica aguda, debido a que el fármaco no cuenta con registro sanitario en el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) y, adicionalmente se fusionaron 2 preguntas correspondientes al uso de timoglobulina y linfoglobulina; y otras dos preguntas correspondientes al uso de pembrolizumab en comparación con nivolumab en personas con melanoma.

## TECNOLOGÍAS SANITARIAS EVALUADAS

Tabla 1. Resumen de tecnologías sanitarias evaluadas

| Nº | Problema de salud                | Población  | Intervención                         | Comparador  |
|----|----------------------------------|--|--------------------------------------|---|
| 1  | <b>Cáncer de mama</b>            | Personas con cáncer de mama HER2 (+) tratadas con quimioterapia neoadyuvante usando trastuzumab y que no tuvieron respuesta patológica completa.                           | TDM-1 (trastuzumab-<br>emtansina)    | trastuzumab   |
| 2  | <b>Cáncer de mama</b>            | Personas con cáncer de mama luminal avanzado progresando tras terapia endocrina de primera línea y que no estén cursando con crisis visceral.                              | Fulvestrant                          | Inhibidor de aromatasa<br>(anastrozol/exemestano)                           |
| 3  | <b>Cáncer de mama</b>            | Personas con cáncer de mama luminal progresando tras terapia endocrina paliativa y máximo una línea QMT citotóxica paliativa, y que no estén cursando con crisis visceral. | Fulvestrant +<br>palbociclib         | Inhibidores de ciclinas<br>tiene a palbociclib,<br>ribociclib y abemaciclib |
| 4  | <b>Cáncer de mama</b>            | Personas con cáncer de mama Etapa IV HER2 + avanzado y en tratamiento de primera línea paliativa con taxanos y trastuzumab.  | Pertuzumab +Taxanos +<br>trastuzumab | Taxanos + trastuzumab   |
| 5  | <b>Cáncer Colorrectal</b>        | Personas con cáncer colon rectal con metástasis hepáticas potencialmente resecables, con RAS o BRAF mutados.   | Bevacizumab +<br>quimioterapia       | Quimioterapia   |
| 6  | <b>Cáncer Colorrectal</b>        | Personas con cáncer color rectal con metástasis hepáticas potencialmente resecables, sin RAS o BRAF mutados y como tratamiento preoperatorio.                              | Cetuximab                            | Quimioterapia   |
| 7  | <b>Cáncer de hígado</b>          | Personas con hepatocarcinoma avanzado con daño hepático crónico Child A y sin contraindicación para el tratamiento con anti-angiogénicos.                                  | Sorafenib                            | Lenvatinib  |
| 8  | <b>Cáncer de cabeza y cuello</b> | Personas con cáncer escamoso de cabeza y cuello avanzado sin expresión de PDL-1 y como primera línea de tratamiento paliativo en combinación con QMT con platino y 5-FU.   | Pembrolizumab +<br>quimioterapia     | Quimioterapia   |

| Nº | Problema de salud                | Población   | Intervención  | Comparador  |
|----|----------------------------------|---|---------------|---|
| 9  | <b>Cáncer de cabeza y cuello</b> | Personas con cáncer escamoso de cabeza y cuello con expresión de PDL-1 igual o mayor a 1% y como monoterapia.   | Pembrolizumab | Quimioterapia                                     |
| 10 | <b>Cáncer de tiroides</b>        | Personas con cáncer de tiroides diferenciado lodo resistente y como primera línea de tratamiento paliativo.   | Sorafenib     | Lenvatinib  |
| 11 | <b>Cáncer de piel</b>            | Personas con melanoma reseado R0 etapas III o IV.   | Pembrolizumab | Nivolumab   |
| 12 | <b>Cáncer de piel</b>            | Personas con Melanoma avanzado que no hubiesen recibido previamente tratamiento anti PD1 y como primera línea de tratamiento paliativo.   | Pembrolizumab | Nivolumab   |
| 13 | <b>Cáncer de piel</b>            | Personas con carcinoma de células de Merkel metastásico.  | avelumab      | Quimioterapia                                     |
| 14 | <b>Cáncer de próstata</b>        | Personas con cáncer de próstata metastásico, resistente a la castración y que progresa tras recibir QMT con docetaxel o no puede recibirla por contraindicación o intolerancia. | abiraterona   | enzalutamida                                      |
| 15 | <b>Cáncer de pulmón</b>          | Personas con adenocarcinoma pulmonar ALK + como tratamiento paliativo.  | Alectinib     | Brigatinib y lorlatinib                           |
| 16 | <b>Cáncer de pulmón</b>          | Personas con adenocarcinoma pulmonar ALK + como tratamiento paliativo, positivo a ROS1.   | Crizotinib    | Entrectinib                                       |
| 17 | <b>Cáncer de pulmón</b>          | Personas con cáncer pulmonar no escamoso avanzado con EGFR mutado y con mutación de resistencia T790M.  | Osimertinib   | Quimioterapia o Inhibidores de la tirosin quinasa |
| 18 | <b>Cáncer de pulmón</b>          | Personas con cáncer pulmonar no células pequeñas sin EGFR mutado ni re-arreglo de ALK en que se detecta expresión de PDL-1 > 50% y como tratamiento paliativo de primera línea. | Pembrolizumab | Quimioterapia o Inhibidores de la tirosin quinasa |
| 19 | <b>Cáncer de pulmón</b>          | Personas con cáncer pulmonar avanzado no células pequeñas que no han recibido previamente inmunoterapia, y que son EGFR y ALK negativos   | Nivolumab     | Atezolizumab                                      |

| Nº | Problema de salud           | Población  | Intervención                                  | Comparador                        |
|----|-----------------------------|--|---|-----------------------------------|
| 20 | <b>Cáncer renal</b>         | Personas con cáncer renal avanzado tipo células claras y que ya recibieron pazopanib o sunitinib o no pueden recibirlos por contraindicación o intolerancia y como segunda línea de tratamiento paliativo. | Nivolumab + Inhibidores de la tirosin quinasa | Inhibidores de la tirosin quinasa |
| 21 | <b>Tumor neuroendocrino</b> | Personas con tumores neuroendocrinos avanzados no pancreáticos que están progresando tras tratamiento con análogos del receptor de somatostatina y como segunda línea de tratamiento paliativo.            | Everolimus                                    | no usar                           |
| 22 | <b>Linfomas no Hodgkin</b>  | Personas con linfomas no Hodgkin indolentes en segunda o más líneas de tratamiento.  | Rituximab + bendamustina                      | Rituximab + Quimioterapia         |
| 23 | <b>Linfomas no Hodgkin</b>  | Personas con linfomas no Hodgkin Alto Grado en segunda o más líneas de tratamiento y como complemento de esquemas ICE y ESHAP.   | Rituximab (para asociar a ICE o ESHAP)        | Quimioterapia                     |
| 24 | <b>Leucemias</b>            | Personas con leucemia Linfoblástica aguda Philadelphia +.  | Dasatinib                                     | Quimioterapia                     |
| 25 | <b>Leucemias</b>            | Personas con leucemia Mieloide aguda FLT3 ITD positivo en personas candidatas a TMO.   | Midostaurina                                  | Quimioterapia                     |
| 26 | <b>Leucemias</b>            | Personas con leucemia Mieloide crónica con mutación T315I o refractarios a tratamientos con ITK de primera o segunda línea.  | Ponatinib                                     | Trasplante                        |
| 27 | <b>Leucemias</b>            | Personas con leucemia Linfoblástica aguda CD20+.   | Rituximab                                     | Quimioterapia                     |
| 28 | <b>Leucemias</b>            | Personas con leucemia de células plasmáticas.  | VTD-PACE                                      | no usar                           |
| 29 | <b>Mieloma múltiple</b>     | Personas con mieloma múltiple post TAMO.   | Lenalidomida                                  | no usar                           |
| 30 | <b>Mieloma múltiple</b>     | Personas con mieloma múltiple no candidato a TAMO.   | Lenalidomida-dexametasona                     | Esquemas con CDT                  |
| 31 | <b>Mieloma múltiple</b>     | Personas con mieloma múltiple refractario/recaído candidato a TMO y como tratamiento de rescate.   | VTD-PACE                                      | no usar                           |
| 32 | <b>Mieloma múltiple</b>     | Personas con mieloma múltiple no candidato a TAMO FIT y como segunda o más línea de tratamiento.   | VRD   | Quimioterapia con melfalán        |

| Nº | Problema de salud                   | Población  | Intervención   | Comparador  |
|----|-------------------------------------|--|----------------|-------------|
| 33 | <b>Síndrome mielodisplásico</b>     | Personas con síndrome mielodisplásico.                               | Azacitidina    | no usar     |
| 34 | <b>Síndrome mielodisplásico</b>     | Personas con leucemia mielomonocítica crónica de alto riesgo.        | Azacitidina    | no usar     |
| 35 | <b>Síndrome mielodisplásico</b>     | Personas con síndrome mielodisplásico con delección 5Q.              | Lenalidomida   | no usar     |
| 36 | <b>Síndrome linfoproliferativo</b>  | Personas con síndrome linfoproliferativo post TMO.                   | Rituximab      | no usar     |
| 37 | <b>Aplasia medular</b>              | Aplasia medular infantil.  | Linfoglobulina | Trasplante  |
| 38 | <b>Aplasia medular</b>              | Aplasia medular infantil.  | Timoglobulina  |             |
| 39 | <b>Leucemia linfoblástica aguda</b> | Leucemia linfoblástica aguda (LLA) células T (población pediátrica). | Blinatumomab   | no usar     |
| 40 | <b>Leucemia linfoblástica aguda</b> | Leucemia linfoblástica aguda (LLA) células T (población pediátrica). | No tiene       | Carfilzomib |

## CRITERIOS METODOLÓGICOS

A continuación, se describen los criterios metodológicos empleados en la evaluación de tecnologías sanitarias, analizadas en el marco de la solicitud de evaluación de Drogas Oncológicas de Alto Costo.

### Definición de las preguntas clínicas

Para llevar a cabo este proceso, se generaron preguntas clínicas en formato PIC (población, intervención y comparación), donde el subgrupo diagnóstico y el medicamento cubierto actualmente a través de este mecanismo de financiamiento, correspondieron a la población e intervención respectivamente, toda vez que se encontraran contenidas en la Resolución Exenta N°1269 de 2021 de la Subsecretaría de Salud Pública, para las tecnologías que no forman parte actualmente, estas se evaluaron de acuerdo a lo requerido por la Oficina de Coordinación DAC. Adicionalmente, para definir el comparador, se convocó a un grupo de expertos clínicos para así precisar cada una de las preguntas. En este proceso participaron 7 médicos especialistas, los cuales firmaron la declaración de conflictos de intereses, con el fin de transparentar su colaboración dentro del proceso, lo cual está en detalle al final del documento.

En algunos casos, tras la búsqueda inicial de evidencia, se precisó la pregunta nuevamente, debido principalmente a que la comparación no se encontró en la evidencia o había otras comparaciones que pudieron haber sido de interés.

### Métodos utilizados para evaluación de eficacia y efectividad relativas

La evaluación de la eficacia y efectividad relativas comprende la estimación del beneficio adicional que genera una intervención sanitaria en una población determinada, frente a un comparador definido. La eficacia o efectividad se midió por medio de los siguientes desenlaces para problemas de salud oncológicos:

- Sobrevida global (de no encontrarse se utilizaron como desenlaces subrogados sobrevida libre de progresión o enfermedad y mortalidad), considerado como desenlace crítico.
- Calidad de vida, considerado como desenlace importante.
- Eventos adversos, considerado como desenlace importante.

En caso de no haberse reportado alguno de los desenlaces previamente descritos, o de identificar otro desenlace reportado como crítico dentro del cuerpo de la investigación, también fue reportado.

#### *Búsqueda de evidencia de eficacia y efectividad relativas*

Se llevó a cabo una búsqueda de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, CENTRAL a través de Ovid®. La selección de los estudios se llevó a cabo por dos profesionales de forma independiente y los desacuerdos fueron resueltos por un tercero, tanto para la revisión de título y resumen como para la revisión de texto completo. Para el proceso de selección se utilizó el software en línea Covidence.

Cuando no se identificaron ensayos clínicos aleatorizados que respondieran la pregunta de investigación planteada, se realizó una búsqueda de estudios observacionales de cohortes

comparativas. En el caso de no identificar estudios de cohortes comparadas, se buscó estudios de un solo brazo. No se aplicaron restricciones en base al idioma, fecha o estado de publicación.

### *Síntesis de la evidencia identificada*

De cada uno de los estudios clínicos identificados, dos revisores independientes extrajeron los datos reportados respecto a los desenlaces de interés especificados anteriormente.

En caso de existir más de un estudio, se realizó un metaanálisis para cada desenlace usando el método de Mantel-Haenszel y el modelo de efectos aleatorios en el software RevMan 5.3 de la colaboración Cochrane (Versión 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014).

El resultado del metaanálisis se reportó en una Tabla de resumen de hallazgos (Summary of Findings - SoF), donde se exponen los efectos relativos y absolutos de la intervención respecto de la comparación. Para desenlaces dicotómicos, la estimación del efecto absoluto se obtuvo multiplicando el riesgo relativo resultante del metaanálisis por la mediana de los riesgos basales de los grupos controles. Para desenlaces continuos, se reportó la diferencia de medias obtenida del meta-análisis cuando los estudios reportaron sus resultados utilizando una misma escala y la diferencia de medias estandarizada cuando utilizaron escalas distintas.

En los casos que cuentan con más de una alternativa terapéutica disponible (comparación head-to-head) y no existieron estudios aleatorizados con comparaciones directas disponibles, se realizó un meta-análisis en red para poder obtener las estimaciones relativas con sus respectivos intervalos de confianza. Este análisis se realizó en el software nma-studio (<https://www.nmastudioapp.com/>).

### *Evaluación de la certeza de la evidencia*

Para la evaluación de la certeza de la evidencia se utilizó la metodología GRADE(1,2), clasificando la certeza de la evidencia en 4 categorías de acuerdo con lo descrito a continuación:

| <b>Certeza</b>   | <b>Definición</b>  |
|------------------|--|
| Alta<br>⊕⊕⊕⊕     | Existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.  |
| Moderada<br>⊕⊕⊕○ | Existe una confianza moderada en el estimador de efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia, pero existe la posibilidad de que sea diferente. |
| Baja<br>⊕⊕○○     | La confianza en el estimador de efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.  |
| Muy baja<br>⊕○○○ | Existe muy poca confianza en el estimador de efecto. Es altamente probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.                                  |



Dos revisores independientes evaluaron la certeza de la evidencia, basado en los métodos publicados en la *Journal of Clinical Epidemiology*(3). En resumen, la graduación de la certeza de la evidencia se realiza mediante la evaluación secuencial de 6 dominios, y en cada Tabla de resumen de hallazgos se detallan las razones que llevaron a una reducción de la certeza de la evidencia para cada uno de los desenlaces:

1. *Diseño del estudio*

Los estudios aleatorizados parten en GRADE con certeza alta, mientras que los estudios observacionales parten con certeza baja.

2. *Riesgo de sesgo*

Se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios incluidos utilizando la herramienta *Risk of Bias* de la Colaboración Cochrane (4), que evalúa el proceso de aleatorización, el ciego de los participantes del estudio y el seguimiento de los desenlaces. La certeza de la evidencia se redujo entre 1 a 3 niveles, de acuerdo con las limitaciones de los estudios identificados.

3. *Inconsistencia*

Se evaluó la inconsistencia mediante la estadística  $I^2$ . Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia cuando el  $I^2$  fue mayor a 50%.

4. *Evidencia indirecta*

Se evaluó la similitud entre la población y las intervenciones de interés y las reportadas por los estudios seleccionados. Se disminuyó la certeza de la evidencia entre 1 y 2 niveles cuando existieron diferencias importantes entre la población o las intervenciones de interés y la evidencia identificada.

5. *Imprecisión*

Se disminuyó la certeza de la evidencia entre 1 a 3 niveles de acuerdo con la estimación del error aleatorio presente en el conjunto de evidencia, siguiendo los principios descritos por Schunemann et al.(5) respecto a la amplitud de los intervalos de confianza, el número de eventos y el tamaño mínimo de información.

6. *Sesgo de publicación*

En caso de existir más de 10 estudios por desenlace, se realizó una inspección visual del funnel plot. Se redujo la certeza de la evidencia en 1 nivel cuando se observó asimetrías en el funnel plot con ausencia de estudios pequeños con resultados negativos.

### *Umbrales de magnitud de los efectos*

En relación con la magnitud de los efectos de los resultados, se midieron a través de umbrales preestablecidos, con el objetivo de reducir el sesgo en la interpretación y el análisis de datos, proporcionando una evaluación confiable para la toma de decisión. Los umbrales fueron adaptados en base a lo propuesto por la Sociedad Europea de Oncología Médica - Escala de Magnitud de Beneficio Clínico (ESMO-MCBS) versión 1 y de una encuesta de umbrales realizadas a expertos clínicos(5,6).

En el caso de no contar con umbrales de magnitud del efecto, se realizó una estimación utilizando los umbrales de mortalidad y la utilidad en salud<sup>1</sup> para el desenlace específico.

### *Manejo de cross-over en los estudios identificados*

En relación con el manejo de cross-over presente en los estudios identificados, si el porcentaje de personas que cambiaron de intervención no fue mayor al 25%, se reportó la sobrevida global y se disminuyó un nivel de la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo. Cuando el cross-over fue entre 25-49%, se realizó un consenso con el equipo metodológico respecto si reportar la sobrevida global, penalizando la certeza de la evidencia o reportar un desenlace subrogado. En el caso de cross-over mayor al 50% se reportó el desenlace subrogado de sobrevida global (sobrevida libre de progresión o sobrevida libre de enfermedad).

---

<sup>1</sup>Utilidad en salud son valores cardinales que reflejan las preferencias de un individuo por diferentes resultados de salud. Se miden en una escala de intervalo 0 a 1, donde 0 refleja estados de salud equivalentes a la muerte y 1 refleja una salud perfecta (14).

## Referencias

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924–6.
2. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):383–94.
3. *Journal of Clinical Epidemiology*. GRADE series [Internet]. [citado 2023 Jun 13]. Disponible en: <https://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series>
4. Cochrane Training. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial [Internet]. [citado 2023 Jun 13]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>
5. Schünemann HJ, Neumann I, Hultcrantz M, Brignardello-Petersen R, Zeng L, Murad MH, et al. GRADE guidance 35: update on rating imprecision for assessing contextualized certainty of evidence and making decisions. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2022 Oct 1 [citado 2023 Jun 13];150:225–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35934266/>
6. Society for Medical Oncology E. ESMO-MAGNITUDE OF CLINICAL BENEFIT SCALE V1.1 EVALUATION FORM 1.
7. Augustovski F, García Martí S, Espinoza MA, Palacios A, Husereau D, Pichon-Riviere A. Estándares Consolidados de Reporte de Evaluaciones Económicas Sanitarias: adaptación al español de la lista de comprobación CHEERS 2022. *Value Health Reg Issues*. 2022;27:110–4.
8. Micromedex. MICROMEDEX Web Applications Access [Internet]. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/deeplinkaccess>.
9. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
10. International Agency for Research on Cancer. Chile, GLOBOCAN 2020. Chile; 2020.
11. National Cancer Institute. National Cancer Institute [Internet]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/>
12. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 [Internet]. 2022 [citado 2023 May 3]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>
13. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. Santiago, Chile: Ministerio de Salud, Chile; 2021. p. 41.
14. Tolley Mphil K. What is...? series Second edition What are health utilities? *Health economics* [Internet]. 2009 Apr. Disponible en: [www.whatisseries.co.uk](http://www.whatisseries.co.uk)
15. Ministerio de Salud. Ley 20850. Crea un Sistema de Protección Financiera Para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo y Rinde Homenaje Póstumo a Don Luis Ricarte Soto Gallegos [Internet]. [citado 2023 Jun 13]. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1078148>

## 1. USO DE TRASTUZUMAB EMTANSINA (TDM1) ADYUVANTE EN PERSONAS CON CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO LOCALIZADO

### I. Pregunta Clínica

En personas con cáncer de mama HER2-positivo localizado, tratado con quimioterapia neoadyuvante usando trastuzumab que no lograron una respuesta patológica completa, con alto riesgo de recurrencia ¿se debe usar tratamiento trastuzumab emtansina (TDM1) adyuvante, en comparación a usar trastuzumab?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta


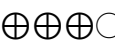

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Población             | Personas con cáncer de mama HER2-positivo localizado, tratado con quimioterapia neoadyuvante, usando trastuzumab, que no lograron respuesta patológica completa, con alto riesgo de recurrencia. |
| Intervención          | Tratamiento adyuvante con TDM1.  |
| Comparación           | Tratamiento adyuvante con trastuzumab.   |
| Desenlaces (outcomes) | Mortalidad, calidad de vida y eventos adversos serios.   |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|  |  |
|--|--|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Con el fin de abordar la pregunta planteada, se ha identificado en un artículo (1), un ensayo clínico aleatorio (ECA) denominado KATHERINE (NCT01772472) (2) en un artículo (2) llevado a cabo desde 2013. Este estudio multicéntrico y de fase III, se propuso evaluar la eficacia y seguridad de trastuzumab emtansina en comparación con trastuzumab como terapia adyuvante en personas con cáncer de mama HER2 positivo que presentaban un tumor residual patológico en la mama o en los ganglios linfáticos axilares.                           |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | El estudio incluyó a 1.486 personas de 28 países con cáncer de mama temprano HER2 positivo no metastásico, con hallazgo en la cirugía de enfermedad invasiva residual en la mama o axila después de recibir terapia neoadyuvante con taxano (con o sin antraciclina) y trastuzumab. Estadio clínico T1-4 / N0-3 / M0 en el momento de la presentación y estado funcional del <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) 0 ó 1. El 91,5% (n=1.360) de los participantes tenían entre 18 y 65 años y 5 (0,3%) fueron personas de sexo masculino. |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | Los participantes del grupo de intervención recibieron trastuzumab emtansina 3,6 mg/kg intravenoso cada 3 semanas durante 14 ciclos, y el grupo control recibió trastuzumab 6 mg/kg intravenoso cada 3 semanas durante 14 ciclos.  |
| Financiamiento de los estudios                       | El estudio fue financiado por Hoffmann-La Roche, laboratorio fabricante del fármaco.   |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de TDM1 para personas con cáncer de mama HER2-positivo localizado, tratado con quimioterapia neoadyuvante usando trastuzumab que no lograron una respuesta patológica completa, con alto riesgo de recurrencia.**

| Personas   | Personas con cáncer de mama HER2-positivo localizado tratado con quimioterapia neoadyuvante usando trastuzumab, que no lograron respuesta patológica completa, con alto riesgo de recurrencia. |                                |                           |                                       |  |  |
|--|--|--------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|--|--|
| Intervención   | TDM-1  |                                |                           |                                       |  |  |
| Comparador   | Trastuzumab  |                                |                           |                                       |  |  |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)<br>N personas<br>N estudios   | Efecto absoluto estimado       |                           |                                       | Certeza de la evidencia (GRADE)  | Mensajes claves  |
|  |  | CON TDM1                       | SIN TDM1                  | Diferencia (IC 95%)                   |  |  |
| <b>Mortalidad<sup>a</sup></b><br>Mediana de seguimiento de 41,4 meses              | <b>RR 0,75 (0,51 a 1,1)</b><br><br>1.486 personas<br><br>1 estudio(1)  | 57 por 1000                    | 75 por 1000 <sup>b</sup>  | <b>19 menos</b> (de 37 menos a 8 más) | <br><b>Baja<sup>c</sup></b>         | Con baja certeza de la evidencia, se observa que el uso de TDM-1 en personas con cáncer de mama HER2-positivo, disminuye la mortalidad en comparación con el uso de trastuzumab.   |
| <b>Calidad de vida<sup>d</sup></b><br>Seguimiento de 12 meses                      | --<br>814 personas<br><br>1 estudio (1)  | <b>DM -0,40</b> (-3,12 a 2,32) |                           |                                       | <br><b>Moderada<sup>e</sup></b>   | Con moderada certeza de la evidencia, se observa que el uso de TDM-1 en personas con cáncer de mama HER2-positivo, tiene un efecto no importante sobre la calidad de vida, en comparación con usar trastuzumab.                                      |
| <b>Eventos adversos serios<sup>f</sup></b><br>Mediana de seguimiento de 41,4 meses | <b>RR 1,57 (1,35 a 2,06)</b><br><br>1460 personas<br><br>1 estudio (1)   | 257 por 1.000                  | 154 por 1000 <sup>b</sup> | <b>103 más</b> (de 54 a 163 más)      | <br><b>Muy Baja<sup>e,g</sup></b> | El uso de TDM-1 en personas con cáncer de mama HER2-positivo, podría aumentar los eventos adversos serios en comparación con el uso de trastuzumab. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |

RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. DM: Diferencia de medias. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

**Explicaciones:**

- El estudio incluido en este análisis presenta datos inmaduros en su seguimiento y ninguno de los dos grupos han alcanzado las medianas de sobrevida global, por lo que se reportan los datos de mortalidad ocurridos hasta el corte de seguimiento.
- El efecto absoluto estimado se obtuvo a partir del riesgo del grupo control del estudio incluido.
- Se disminuyeron dos niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto

|   |
|---|
| <p>atraviesa dos umbrales de magnitud del efecto. Para mortalidad se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 16 por 1000, pequeño/moderado 31 por 1000, moderado/grande 58 por 1000. (Resultados de estudio en curso. Comunicación personal).</p> <p>d. El desenlace de la calidad de vida fue medido como el cambio desde la base, a los 12 meses de seguimiento en Global Health Status, a través del cuestionario de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30). La puntuación va entre 0 a 100, en donde a mayor puntaje hay más disminución de la calidad de vida. La diferencia mínima importante fue reportada como mayor o igual a 10 pts. (3).</p> <p>e. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, ya que el estudio incluido es de etiqueta abierta y no describen si los participantes y evaluadores de los desenlaces fueron ciegos.</p> <p>f. Los eventos adversos reportados de grado 3 ó más, más comunes fueron trombocitopenia, la hepatotoxicidad y la hemorragia.</p> <p>g. Se disminuyeron dos niveles de certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa tres umbrales de magnitud del efecto. Para eventos adversos se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 23 por 1000; pequeño/moderado 60 por 1000; moderado/grande 125 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,6 (trombocitopenia) (4).</p> |
|---|

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar. La posología se obtuvo de la *European Medicines Agency* (EMA) (5).

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: trastuzumab emtansina - Kadcyła®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Kadcyła®   |
| Principio activo             | Trastuzumab emtansina  |
| Presentación                 | Ampolla de 100 mg y 160 mg<br>Liofilizado para solución endovenosa   |
| Titular de registro          | Roche Chile Ltda.  |
| Número de registro sanitario | B-2356/18<br>B-2355/18<br>B-2742/18<br>B-2743/18   |
| Indicación                   | 3,6 mg por kilogramo de peso corporal.   |
| Posología                    | Kadcyła® en monoterapia está indicado para el tratamiento de personas con cáncer de mama HER2-positivo metastásico irreseccable que hayan recibido previamente tratamiento con trastuzumab y un taxano, por separado o en combinación. Las personas debieron haber recibido terapia previa para la enfermedad metastásica o haber desarrollado recurrencia de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses de haber completado la terapia adyuvante.<br>Kadcyła®, en monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de personas con cáncer de mama temprano HER2-positivo que presentan enfermedad residual, después del tratamiento sistémico preoperatorio. |

Comparadores: No aplica.

## Referencias

1. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Feb 14 [citado 2023 May 18];380(7):617–28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30516102/>
2. Mamounas EP, Untch M, Mano MS, Huang CS, Geyer Jr CE, Minckwitz G von, et al. Search of: 01772472 - List Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2023 [citado 2023 May 18]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=01772472&cntry=&state=&city=&dist=citado>
3. Musoro JZ, Coens C, Fiteni F, Katarzyna P, Cardoso F, Russell NS, et al. Minimally Important Differences for Interpreting EORTC QLQ-C30 Scores in Patients With Advanced Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectr.* 2019 Sep 1;3(3).
4. Chou TC, Chiang SC, Ko Y. Health state utilities for metastatic breast cancer in Taiwan. *The Breast.* 2020 Jun;51:57–64.
5. European Agency of Medicines. Ficha técnica o resumen de las características del producto trastuzumab emtansina. 2023.
6. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-poblacion-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-poblacion-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
7. International Agency for Research on Cancer. Chile, GLOBOCAN 2020. Chile; 2020.
8. Krishnamurti U, Silverman JF. HER2 in Breast Cancer: A Review and Update. 2014.
9. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2018 Jan 1;19(1):115–26.
10. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, De Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. In: *The Lancet.* Elsevier B.V.; 2012. p. 633–40.
11. Reina Sofi H, Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Articles Lancet Oncol.* 2012;13:25–32.
12. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *The Lancet.* 2017 Mar 25;389(10075):1195–205.
13. FONASA. <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c> [Internet]. [citado 2023 Mar 15]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>
14. MINSAL. Guía Metodológica Impacto Presupuestario.
15. Instituto de Salud Pública M de S. Consulta Productos Registrados [Internet]. 2023 [citado 2023 May 16]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>

## 2. FULVESTRANT EN PERSONAS CON CÁNCER DE MAMA LUMINAL AVANZADO

### I. Pregunta clínica

En personas con cáncer de mama luminal avanzado, progresando al menos una primera línea de tratamiento endocrino paliativo y que no estén cursando una crisis visceral, ¿se debe usar fulvestrant en comparación a usar inhibidor de aromatasa (anastrozol/exemestano)?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Población             | Personas con cáncer de mama luminal avanzado progresando tras al menos una primera línea de tratamiento endocrino paliativo y que no estén cursando una crisis visceral. |
| Intervención          | Fulvestrant  |
| Comparación           | Inhibidor de aromatasa (anastrozol/exemestano)   |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios  |




### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|  |   |
|--|---|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Se identificaron 4 ensayos clínicos aleatorizados, fase III, tres de ellos doble ciego y uno <i>open label</i> : estudio EFECT, Osborne, Xu y SoFEA respectivamente (1–4).  |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | Los estudios incluyeron un total de 714 mujeres posmenopáusicas (60 años y más) estado funcional de 0 a 2, con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptores de hormonas positivos cuya enfermedad había progresado con tratamiento de primera línea. |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | La intervención consistió en la administración de fulvestrant vía intramuscular en dosis de 250 mg o 500 mg como dosis de carga y luego cada 28 días.<br><br>La comparación consistió en exemestano oral 25 mg día, o anastrozol oral 1 mg una vez al día.              |
| Financiamiento de los estudios                       | Todos los estudios fueron financiados por su fabricante.  |



**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de fulvestrant para personas con cáncer de mama luminal avanzado.**

| Personas  | Personas con cáncer de mama luminal avanzado progresando tras al menos una primera línea de tratamiento endocrino paliativo y que no estén cursando una crisis visceral. |                          |                            |  |   |  |
|---|--|--------------------------|----------------------------|--|---|--|
| Intervención  | Fulvestrant  |                          |                            |  |   |  |
| Comparador  | Inhibidor de aromatasa (anastrozol/exemestano)   |                          |                            |  |   |  |
| Desenlaces  | Efecto relativo (IC 95%)<br><br>N personas<br>N estudios   | Efecto absoluto estimado |                            |  | Certeza de la evidencia (GRADE)   | Mensajes clave   |
|   |  | CON fulvestrant          | CON inhibidor de aromatasa | Diferencia (IC 95%)                      |   |  |
| <b>Sobrevida global</b><br>(seguimiento 37,9 meses)                                   | <b>HR 1,05 (0,85 a 1,30)</b><br><br>480 personas<br><br>1 estudio (4)  | 19,4 meses               | 21,6 meses                 | 2,2 menos (5 menos a 3.8 más)            | <br><b>Baja</b> c,d,e                | Con certeza baja de la evidencia, se observa que el uso fulvestrant en personas con cáncer de mama luminal avanzado progresando tras al menos una primera línea de tratamiento no tiene un efecto sobre la sobrevida global, en comparación a usar inhibidor de aromatasa (anastrozol/exemestano).   |
| <b>Calidad de vida</b> <sup>f</sup><br>(rango de seguimiento mediana 3,7 a 5,4 meses) | En 2 estudios (1,2) no hubo diferencias respecto a la calidad de vida con o sin fulvestrant.   |                          |                            |  | <br><b>Moderada</b> d,f            | Con certeza moderada de la evidencia, se observa que el uso fulvestrant en personas con cáncer de mama luminal avanzado progresando tras al menos una primera línea de tratamiento no tiene un efecto sobre la calidad de vida en comparación a usar inhibidor de aromatasa (anastrozol/exemestano). |
| <b>Efectos adversos</b> <sup>g</sup><br>(seguimiento 16,8 meses)                      | <b>RR 0,81 (0,50 a 1,31)</b><br><br>714 personas<br><br>2 estudios (3,4)   | 78 por 1000              | 97 <sup>b</sup> por 1000   | 18 menos por 1000 (de 48 menos a 30 más) | <br><b>Moderada</b> <sup>h,i</sup> | Con certeza moderada de la evidencia, se observa que el uso fulvestrant en personas con cáncer de mama luminal avanzado progresando tras al menos una primera línea de tratamiento no aumenta los efectos adversos en comparación a usar inhibidor de aromatasa (anastrozol/exemestano).             |

RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

**Explicaciones:**

a. El efecto absoluto estimado se obtuvo a partir de la mediana de sobrevida del grupo control del estudio incluido y el hazard ratio.

|    |  |
|----|--|
| b. | El efecto basal de eventos adversos se estimó a partir del riesgo del grupo control del estudio incluido.  |
| c. | Para sobrevida global se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 1,5 meses, pequeño/moderado 3 meses y moderado/grande 5 meses. Estos umbrales se definieron basándose en la escala de magnitud del beneficio desarrollada por la ESMO (disponible en <a href="http://www.esmo.org">www.esmo.org</a> ) |
| d. | Se disminuyó en 1 nivel la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, dado que el estudio (SoFEA) no fue ciego para los participantes y los investigadores.  |
| e. | Se disminuyó en 2 niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa 2 umbrales del rango de categorías de magnitud del efecto.  |
| f. | La calidad de vida se evaluó mediante el instrumento de terapia contra el cáncer: síntomas endocrinos (FACT-ES) y el Trial Outcome Index (TOI).  |
| g. | Los eventos adversos serios más frecuentes fueron náuseas, vómitos, astenia, letargia, dolor en el lugar de la inyección, artralgia.   |
| h. | Para efectos adversos se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 26 por 1000, pequeño/moderado 66 por 100. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,62 (náuseas) (Medical Decision Making 2022, Vol. 42(5) 704–719).  |

Se disminuyó 1 nivel la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa más de 1 umbral de magnitud del efecto.

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar. Las indicaciones son las mencionadas en el Instituto de Salud Pública (ISP).

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: fulvestrant - Atonox®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Atonox®   |
| Principio activo             | Fulvestrant 250 mg  |
| Presentación                 | Jeringa prellenada  |
| Titular de registro          | Exeltis S.p.A   |
| Número de registro sanitario | F-25745/20  |
| Indicación                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tratamiento como monoterapia: está indicado para: el tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)- negativo con progresión de la enfermedad, luego de una terapia endocrina previa; el tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)- negativo, no tratadas previamente con terapia endocrina.</li> <li>▪ Tratamiento en combinación: está indicado en combinación con palbociclib para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)-negativo y con progresión de la enfermedad luego de una terapia endocrina.</li> </ul> |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.   |

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: fulvestrant - Faslodex®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Faslodex®   |
| Principio activo             | Fulvestrant 250 mg  |
| Presentación                 | Jeringa prellenada  |
| Titular de registro          | Astrazeneca S.p.A   |
| Número de registro sanitario | F-17316/18  |
| Indicación                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tratamiento como monoterapia: está indicado para: el tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)- negativo con progresión de la enfermedad, luego de una terapia endocrina previa; el tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)- negativo, no tratadas previamente con terapia endocrina.</li> <li>▪ Tratamiento en combinación: está indicado en combinación con palbociclib para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)-negativo y con progresión de la enfermedad luego de una terapia endocrina.</li> </ul> |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.   |

**Tabla 5. Identificación del tratamiento: fulvestrant.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Fulvestrant   |
| Principio activo             | Fulvestrant 250 mg  |
| Presentación                 | Jeringa prellenada  |
| Titular de registro          | Novartis Chile S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-24201/18  |
| Indicación                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tratamiento como monoterapia: está indicado para: el tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)- negativo con progresión de la enfermedad, luego de una terapia endocrina previa; el tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)- negativo, no tratadas previamente con terapia endocrina.</li> <li>▪ Tratamiento en combinación: está indicado en combinación con palbociclib para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)-negativo y con progresión de la enfermedad luego de una terapia endocrina.</li> </ul> |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.   |

**Tabla 6. Identificación del tratamiento: fulvestrant.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Fulvestrant   |
| Principio activo             | Fulvestrant 250 mg  |
| Presentación                 | Jeringa prellenada  |
| Titular de registro          | Seven Pharma Chile S.P.A.   |
| Número de registro sanitario | F-26863/22  |
| Indicación                   | <p>Tratamiento como monoterapia, está indicado para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)- negativo con progresión de la enfermedad, luego de una terapia endocrina previa y;</li> <li>▪ El tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)- negativo, no tratadas previamente con terapia endocrina.</li> </ul> <p>Tratamiento en combinación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Está indicado en combinación con palbociclib para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)-negativo y con progresión de la enfermedad luego de una terapia endocrina.</li> </ul> |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 500mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.  |

**Tabla 7. Identificación del tratamiento: fulvestrant.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Fulvestrant  |
| Principio activo             | Fulvestrant 250 mg   |
| Presentación                 | Jeringa prellenada   |
| Titular de registro          | Laboratorio LKM Chile S.P.A.   |
| Número de registro sanitario | F-21754/20   |
| Indicación                   | Tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor estrogénico positivo, cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o bien cuya enfermedad ha progresado durante el tratamiento con un antiestrógeno. |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.  |

**Tabla 8. Identificación del tratamiento: fulvestrant.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Fulvestrant   |
| Principio activo             | Fulvestrant 250 mg  |
| Presentación                 | Jeringa prellenada  |
| Titular de registro          | Eurofarma Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-22622/21  |
| Indica                       | Fulvestrant es indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor estrogénico positivo, cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento |

|           |  |
|-----------|--|
|           | adyuvante con antiestrógenos o bien cuya enfermedad ha progresado durante el tratamiento con un antiestrógeno.                           |
| Posología | La dosis recomendada es de 500mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial. |

**Tabla 9. Identificación del tratamiento: fulvestrant – Kemflud®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Kemflud®  |
| Principio activo             | Fulvestrant 250 mg  |
| Presentación                 | Jeringa prellenada  |
| Titular de registro          | Laboratorio Kemex Chile Ltda.   |
| Número de registro sanitario | F-26087/21  |
| Indicación                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tratamiento como monoterapia: está indicado para: el tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)- negativo con progresión de la enfermedad, luego de una terapia endocrina previa; el tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)- negativo, no tratadas previamente con terapia endocrina.</li> <li>▪ Tratamiento en combinación: está indicado en combinación con palbociclib para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)-negativo y con progresión de la enfermedad luego de una terapia endocrina.</li> </ul> |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.   |

**Tabla 10. Identificación del tratamiento: fulvestrant - Phalvaxred®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Phalvaxred®   |
| Principio activo             | Fulvestrant 250 mg  |
| Presentación                 | Jeringa prellenada  |
| Titular de registro          | Dr. Reddys Laboratories Chile S.P.A.  |
| Número de registro sanitario | F-24314/18  |
| Indicación                   | <p>Fulvestrant está indicado en monoterapia para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)-negativo con progresión de la enfermedad, luego de una terapia endocrina previa.</li> <li>▪ El tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptores hormonales (HR)-positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)-negativo, no tratadas previamente con terapia endocrina.</li> </ul> <p>Fulvestrant está indicado en combinación con palbociclib para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)-negativo y con progresión de la enfermedad luego de una terapia endocrina.</p> |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 500mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.  |

**Tabla 11. Identificación del tratamiento: fulvestrant - Strabin®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Strabin®  |
| Principio activo             | Fulvestrant 250 mg  |
| Presentación                 | Jeringa prellenada  |
| Titular de registro          | Vitafarma S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-26966/22  |
| Indicación                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tratamiento como monoterapia: está indicado para: el tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)- negativo con progresión de la enfermedad, luego de una terapia endocrina previa; el tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)- negativo, no tratadas previamente con terapia endocrina.</li> <li>▪ Tratamiento en combinación: está indicado en combinación con palbociclib para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)-negativo y con progresión de la enfermedad luego de una terapia endocrina.</li> </ul> |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.   |

Comparadores

No aplica.

## Referencias

1. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: Results from EFACT. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008;26(10):1664–70.
2. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol*. 2002 Aug;20(16):3386–95.
3. Xu B, Jiang Z, Shao Z, Wang J, Feng J, Song S, et al. Fulvestrant 250 mg versus anastrozole for Chinese patients with advanced breast cancer: results of a multicentre, double-blind, randomised phase III trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Jan;67(1):223–30.
4. Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, Dodwell D, Cameron D, Hayward L, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentr. *Lancet Oncol*. 2013 Sep;14(10):989–98.
5. Merino GF, Alfaro T, Petric M. Caracterización de la incidencia del cáncer de mama en un servicio público de salud chileno en el período 2006-2015. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2022;87(3):188–93.
6. Luque S G, Walbaum G B, Camus A M, Domínguez C F, Merino L T, Acevedo C F, et al. Cáncer de mama triple negativo : terapias sistémicas actuales y experiencia local. *Revi Cir* [Internet]. 2021;73(2):188–96. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2452-45492021000200188&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2452-45492021000200188&lng=es)
7. World Health Organization. GLOBOCAN - Cancer Today International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2023 [citado 2023 Mar 16]. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=152&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&i](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=152&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&i)
8. National Institute for Health and Care Excellence. Putting NICE guidance into practice Resource impact report : Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy (TA725). 2021.
9. Chile. M de S de. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. [Internet]. 2021. 41 p. Disponible en: [https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16\\_12\\_2021\\_FINAL.pdf](https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16_12_2021_FINAL.pdf)
10. Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). Faslodex\_folleto de información al profesional 2018.pdf. Santiago, Chile;

### 3. INHIBIDORES DE CDK EN PERSONAS CON CÁNCER DE MAMA AVANZADO

#### I. Pregunta clínica

- a. En personas con cáncer de mama avanzado ¿se debe usar palbociclib más fulvestrant en comparación con abemaciclib más fulvestrant?

##### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Población             | Personas con cáncer de mama avanzado luminal.                                |
| Intervención          | Usar palbociclib más fulvestrant.  |
| Comparación           | Usar abemaciclib más fulvestrant.  |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios (grado 3 ó más). |

- b. En personas con cáncer de mama avanzado ¿se debe usar palbociclib más fulvestrant en comparación con ribociclib más fulvestrant?

##### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | Personas con cáncer de mama avanzado luminal.   |
| Intervención          | Palbociclib más fulvestrant.  |
| Comparación           | Ribociclib más fulvestrant.   |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, calidad de vida y eventos adversos serios (grado 3 ó más). |

#### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada? | Se identificaron cuatro ensayos clínicos aleatorizados: MONARCH-2 (NCT02107703)(1), PALOMA-3 (NCT01942135)(2), MONALEESA-3 (NCT02422615)(3) y MONARCH-plus (NCT02763566)(4). Estos ensayos fueron controlados con placebo y se llevaron a cabo bajo condiciones de doble o cuádruple ciego. El objetivo de los de los ensayos fue comparar la supervivencia libre de progresión(1), la superioridad(2), eficacia y seguridad(3,4) de abemaciclib(1,4), palbociclib(2) o ribociclib(3) en combinación con fulvestrant, en comparación con placebo asociado a fulvestrant, en mujeres con cáncer de mama avanzado negativo en el receptor hormonal positivo (HR+), receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) o HER2 negativo. |
|-------------------------------------|---|



|   |  |
|---|--|
| <p>¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?</p>      | <p>Los estudios incluyeron a mujeres con diagnóstico de cáncer de mama avanzado(1,3) o metastásico(2,4), que eran negativas para HER-2, HER+(1) y HER-(2-4), y cuya enfermedad había progresado después de recibir una terapia endocrina previa(2,3), o que no habían recibido tratamiento hormonal previo.</p> <p>En total, participaron 2.073 mujeres en los ensayos clínicos (MONARCH-2 n=669, PALOMA-3 n=521, MONALEESA-3 n=726, MONARCH-plus n=157). Y la edad promedio de las participantes varió entre 56,9 (±11,3) (2) y los 63,2 (±10,05) años (3).a</p>  |
| <p>¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios?</p> | <p>Las personas del grupo intervención recibieron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MONARCH-2: abemaciclib 150 mg administrado por vía oral (VO) una vez cada 12 horas en ciclos de 28 días. Además de 500 mg de fulvestrant administrados como dos inyecciones de 250 mg por vía intramuscular (IM) en los días 1 y 15 del ciclo 1, luego en el día 1 del ciclo 2 y posteriores.</li> <li>- PALOMA-3: dosis inicial de palbociclib de 125 mg por día VO de forma continua durante 3 semanas, seguida de 1 semana de descanso que se puede reducir a 100 mg ó 75 mg en caso de toxicidad; se repitió en cada ciclo posterior y fulvestrant 500 mg IM en los días 1 y 15 del ciclo 1 y luego cada 28 días Las mujeres pre y perimenopáusicas recibieron goserelina al menos cuatro semanas antes del inicio del tratamiento del estudio y continuaron recibiendo supresión simultánea de la función ovárica con goserelina administrada por vía subcutánea (SC) cada 28 días durante la fase de tratamiento activo.</li> <li>- MONALEESA-3: ribociclib 600 mg diarios VO (días 1 a 21 en un ciclo de 28 días) en combinación con inyecciones de fulvestrant de 500 mg cada 28 días, con 1 dosis adicional en el día 15 del ciclo 1.</li> <li>- MONARCH-plus: abemaciclib VO cada 12 horas los días 1 a 28 de un ciclo de 28 días, más fulvestrant IM los días 1 y 15 del ciclo 1, luego el día 1 del ciclo 2.</li> </ul> <p>Las personas del grupo control recibieron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MONARCH-2: placebo suministrado en forma de cápsulas VO cada 12 horas en ciclos de 28 días. Además de 500 mg de fulvestrant administrados como dos inyecciones IM de 250 mg en los días 1 y 15 del ciclo 1, luego en el día 1 del ciclo 2 y posteriores. Los participantes pueden continuar recibiendo tratamiento hasta que se cumplan los criterios de interrupción.</li> <li>- PALOMA-3: placebo VO de manera continua durante tres semanas, seguido de una semana de descanso; se repitió en cada ciclo posterior, y fulvestrant 500 mg IM los días 1 y 15 del ciclo 1 y luego cada 28 días. Las mujeres pre y perimenopáusicas recibieron goserelina al menos cuatro semanas antes del inicio del tratamiento del estudio y continuaron recibiendo supresión simultánea de la función ovárica con goserelina SC cada 28 días durante la fase de tratamiento activo.</li> <li>- MONALEESA-3: ribociclib placebo 600 mg diarios VO (días 1 a 21 en un ciclo de 28 días) en combinación con inyecciones de fulvestrant de 500 mg cada 28 días, con 1 dosis adicional en el día 15 del ciclo 1.</li> <li>- MONARCH-plus: placebo VO cada 12 horas los días 1 a 28 de un ciclo de 28 días, más fulvestrant IM los días 1 y 15 del ciclo 1, luego el día 1 del ciclo 2.</li> </ul> |
| <p>Financiamiento de los estudios</p>                       | <p>Los estudios fueron financiados por Eli Lilly and Company(1,4), Novartis Pharmaceuticals(3) y Pfizer con la colaboración de AstraZeneca(2).</p>   |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de Fulvestrant para personas con cáncer de mama luminal avanzado.**

| Personas  | Personas con cáncer de mama avanzado luminal  |  |                 |   |                                      |  |
|---|---|--|-----------------|---|--------------------------------------|--|
| Intervención  | Usar palbociclib  |  |                 |   |                                      |  |
| Comparador  | Usar abemaciclib  |  |                 |   |                                      |  |
| Desenlaces  | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios                                   | Efecto absoluto estimado                                 |                 |   | Certeza de la evidencia (GRADE)      | Mensajes claves  |
|   |   | CON palbociclib  | CON abemaciclib | Diferencia (IC 95%)                                     |                                      |  |
| <b>Sobrevida Global</b><br>Seguimiento<br>47,7 meses                    | <b>HR 0,95</b><br><b>(0,68 a 1,31)</b><br><br>1.347 personas<br><br>(3 estudios)<br>(1,2,4) | 44,4 meses   | 42,2 meses      | <b>2,2 meses más</b><br>(10 meses menos a 20 meses más) | <b>Muy Baja</b><br>⊕○○○ <sup>a</sup> | El uso de palbociclib en personas con cáncer de mama avanzado podría aumentar la sobrevida global en comparación con el uso de abemaciclib. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado.   |
| <b>Calidad de vida</b>  | <b>No estimable</b>   | El desenlace no fue medido o reportados por los estudios |                 |   | --                                   |  |
| <b>Eventos adversos serios<sup>b</sup></b><br>Seguimiento<br>47,7 meses | <b>RR 0,67</b><br><b>(0,4 a 1,1)</b><br><br>1.347 personas<br><br>(3 estudios)<br>(1,2,4)   | 258 por 1000   | 385 por 1000    | <b>127 menos por 1000</b><br>(de 231 menos a 39 más)    | <b>Muy Baja</b><br>⊕○○○ <sup>c</sup> | El uso de palbociclib en personas con cáncer de mama avanzado podría disminuir los eventos adversos en comparación con el uso de abemaciclib. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |

RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

**Explicaciones:**

- Se disminuyeron tres niveles de certeza en la evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto cruza más de 3 umbrales de magnitud del efecto absoluto. Para la sobrevida se utilizaron los umbrales definidos por la ESMO que son beneficio trivial a pequeño 1,5 meses; pequeño a moderado 3 meses; y moderado a grande 5 meses (5).
- Los eventos adversos serios más frecuentes fueron embolia, sepsis y derrame pleural.
- Se disminuyeron tres niveles de certeza en la evidencia por imprecisión, debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto cruza 4 umbrales de magnitud del efecto absoluto. Los umbrales establecidos para la disminución de eventos adversos fueron trivial/pequeño 47 eventos, pequeño/moderado 91 eventos y moderado/grande 171 eventos, y para aumento de eventos adversos fueron trivial/pequeño 26 eventos, pequeño/moderado 71 eventos y moderado/grande 200 eventos; considerando una utilidad de 0,66 para personas con cáncer de mama que presentan tromboembolismo como evento adverso durante el tratamiento (6).

**Tabla 3. Resumen de los hallazgos.**

| Personas   | Personas con cáncer de mama avanzado luminal  |  |                |   |                                      |   |
|--|---|--|----------------|---|--------------------------------------|---|
| Intervención   | Usar palbociclib  |  |                |   |                                      |   |
| Comparador   | Usar ribociclib   |  |                |   |                                      |   |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios                           | Efecto absoluto estimado                                 |                |   | Certeza de la evidencia (GRADE)      | Mensajes claves   |
|  |   | CON palbociclib  | CON ribociclib | Diferencia (IC 95%)   |                                      |   |
| <b>Sobrevida global</b><br>Seguimiento 44,8 meses                    | <b>HR 0,92</b><br>(0,67 a 1,26)<br><br>1.247 personas<br><br>(2 estudios)<br>(2,3)  | 45,8 meses   | 42,2 meses     | <b>Diferencia: 3,6 meses más a favor de palbociclib meses más</b><br>(8,7 meses menos a 21 meses más) | <b>Muy Baja</b><br>⊕○○○ <sup>a</sup> | El uso de palbociclib en personas con cáncer de mama avanzado, podría aumentar la sobrevida global en comparación con usar ribociclib. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |
| <b>Calidad de vida</b>   | <b>No estimable</b>   | El desenlace no fue medido o reportados por los estudios |                |   | --                                   |   |
| <b>Eventos adversos serios<sup>b</sup></b><br>Seguimiento 44,8 meses | <b>RR 0,28</b><br>(0,18 a 0, 43)<br><br>1.247 personas<br><br>(2 estudios)<br>(2,3) | 108 por 1000   | 385 por 1000   | <b>277 menos por 1.000</b><br>(de 316 menos a 220 menos)  | <b>Alta</b><br>⊕⊕⊕⊕ <sup>c</sup>     | Con alta certeza de la evidencia, se observa que el uso de palbociclib en personas con cáncer de mama avanzado, disminuye en gran medida los eventos adversos serios en comparación con el uso de ribociclib.                           |

RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

**Explicaciones:**

a. Se disminuyeron tres niveles de certeza en la evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto cruza más de 3 umbrales de magnitud del efecto absoluto. Para la sobrevida se utilizaron los umbrales definidos por la ESMO que son beneficio trivial a pequeño 1,5 meses; pequeño a moderado 3 meses; y moderado a grande 5 meses (5).

b. Los eventos adversos serios más frecuentes fueron derrame pleural, disnea y neumonía.

Los umbrales establecidos para la disminución de eventos adversos fueron trivial/pequeño 47 eventos, pequeño/moderado 91 eventos y moderado/grande 171 eventos, y para aumento de eventos adversos fueron trivial/pequeño 26 eventos, pequeño/moderado 71 eventos y moderado/grande 200 eventos; considerando una utilidad de 0,66 para personas con cáncer de mama que presentan tromboembolismo como evento adverso durante el tratamiento (6).

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar.

#### Intervención

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: fulvestrant - Atonox®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Atonox®  |
| Principio activo             | Fulvestrant 250 mg   |
| Presentación                 | Jeringa prellenada   |
| Titular de registro          | Exeltis S.p.A  |
| Número de registro sanitario | F-25745/20   |
| Indicación                   | <p>Tratamiento como monoterapia</p> <p>Está indicado para:</p> <p>El tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)- negativo con progresión de la enfermedad, luego de una terapia endocrina previa; el tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)- negativo, no tratadas previamente con terapia endocrina.</p> <p>Tratamiento en combinación:</p> <p>Está indicado en combinación con palbociclib para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)-negativo y con progresión de la enfermedad luego de una terapia endocrina.</p> |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.  |

**Tabla 5. Identificación del tratamiento: fulvestrant - Faslodex®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Faslodex®   |
| Principio activo             | Fulvestrant 250 mg  |
| Presentación                 | Jeringa prellenada  |
| Titular de registro          | Astrazeneca S.p.A   |
| Número de registro sanitario | F-17316/18  |
| Indicación                   | <p>Tratamiento como monoterapia:</p> <p>Está indicado para:</p> |

|           |  |
|-----------|--|
|           | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)- negativo con progresión de la enfermedad, luego de una terapia endocrina previa; el tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)-negativo, no tratadas previamente con terapia endocrina.</li> </ul> <p>Tratamiento en combinación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Está indicado en combinación con palbociclib para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)-negativo y con progresión de la enfermedad luego de una terapia endocrina.</li> </ul> |
| Posología | La dosis recomendada es de 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.  |

**Tabla 6. Identificación del tratamiento: fulvestrant.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Fulvestrant  |
| Principio activo             | Fulvestrant 250 mg   |
| Presentación                 | Jeringa prellenada   |
| Titular de registro          | Novartis Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-24201/18   |
| Indicación                   | <p>Tratamiento como monoterapia</p> <p>Está indicado para:</p> <p>El tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)- negativo con progresión de la enfermedad, luego de una terapia endocrina previa; el tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)- negativo, no tratadas previamente con terapia endocrina.</p> <p>Tratamiento en combinación:</p> <p>Está indicado en combinación con palbociclib para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)-negativo y con progresión de la enfermedad luego de una terapia endocrina.</p> |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.  |

**Tabla 7. Identificación del tratamiento: fulvestrant.**

|                              |                               |
|------------------------------|-------------------------------|
| Nombre del Producto          | Fulvestrant                   |
| Principio activo             | Fulvestrant 250 mg            |
| Presentación                 | Jeringa prellenada            |
| Titular de registro          | Seven Pharma Chile S.P.A.     |
| Número de registro sanitario | F-26863/22                    |
| Indicación                   | Tratamiento como monoterapia: |

|           |   |
|-----------|---|
|           | <p>Está indicado para: el tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)- negativo con progresión de la enfermedad, luego de una terapia endocrina previa y;</p> <p>El tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)- negativo, no tratadas previamente con terapia endocrina.</p> <p>Tratamiento en combinación:<br/>Está indicado en combinación con palbociclib para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)-negativo y con progresión de la enfermedad luego de una terapia endocrina.</p> |
| Posología | La dosis recomendada es de 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.   |

**Tabla 8. Identificación del tratamiento: fulvestrant.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Fulvestrant   |
| Principio activo             | Fulvestrant 250 mg  |
| Presentación                 | Jeringa prellenada  |
| Titular de registro          | Laboratorio LKM Chile S.P.A.  |
| Número de registro sanitario | F-21754/20  |
| Indicación                   | Tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor estrogénico positivo, cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o bien cuya enfermedad ha progresado durante el tratamiento con un antiestrógeno |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.   |

**Tabla 9. Identificación del tratamiento: fulvestrant.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Fulvestrant  |
| Principio activo             | Fulvestrant 250 mg   |
| Presentación                 | Jeringa prellenada   |
| Titular de registro          | Eurofarma Chile S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-22622/21   |
| Indicación                   | Fulvestrant es indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor estrogénico positivo, cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o bien cuya enfermedad ha progresado durante el tratamiento con un antiestrógeno. |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.  |

**Tabla 10. Identificación del tratamiento: fulvestrant - Kemflud®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Kemflud®  |
| Principio activo             | Fulvestrant 250 mg  |
| Presentación                 | Jeringa prellenada  |
| Titular de registro          | Laboratorio Kemex Chile Ltda.   |
| Número de registro sanitario | F-26087/21  |
| Indicación                   | <p>Tratamiento como monoterapia:<br/>                     Está indicado para:<br/>                     El tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)- negativo con progresión de la enfermedad, luego de una terapia endocrina previa; el tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)- negativo, no tratadas previamente con terapia endocrina.</p> <p>Tratamiento en combinación:<br/>                     Está indicado en combinación con palbociclib para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)-negativo y con progresión de la enfermedad luego de una terapia endocrina.</p> |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.   |

**Tabla 11. Identificación del tratamiento: fulvestrant - Phalvaxred®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Phalvaxred®   |
| Principio activo             | Fulvestrant 250 mg  |
| Presentación                 | Jeringa prellenada  |
| Titular de registro          | Dr. Reddys Laboratories Chile S.P.A.  |
| Número de registro sanitario | F-24314/18  |
| Indicación                   | <p>Fulvestrant está indicado en monoterapia para:</p> <p>El tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)-negativo con progresión de la enfermedad, luego de una terapia endocrina previa.</p> <p>El tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptores hormonales (HR)-positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)-negativo, no tratadas previamente con terapia endocrina.</p> <p>Fulvestrant está indicado en combinación con palbociclib para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)-negativo y con progresión de la enfermedad luego de una terapia endocrina</p> |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.   |

**Tabla 12. Identificación del tratamiento: fulvestrant - Strabin®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Strabin®   |
| Principio activo             | Fulvestrant 250 mg   |
| Presentación                 | Jeringa prellenada   |
| Titular de registro          | Vitafarma S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-26966/22   |
| Indicación                   | Tratamiento como monoterapia:<br>Está indicado para:<br>El tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)- negativo con progresión de la enfermedad, luego de una terapia endocrina previa; el tratamiento de mujeres post menopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)- negativo, no tratadas previamente con terapia endocrina. Tratamiento en combinación: está indicado en combinación con palbociclib para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor (HR)-positivo y receptor (HER2)-negativo y con progresión de la enfermedad luego de una terapia endocrina. |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 500 mg una vez al mes, con una dosis adicional de 500 mg administrada dos semanas después de la dosis inicial.  |

**Tabla 13. Identificación del tratamiento: palbociclib**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Palbociclib   |
| Principio activo             | Palbociclib cápsulas 100 mg, 125 mg y 75 mg   |
| Presentación                 | Cápsulas  |
| Titular de registro          | Alembic Pharmaceuticals S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | F-27311/23, F-27310/23 y F-27312/23   |
| Indicación                   | Indicado en combinación con la terapia endocrina para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico con receptor de hormona (HR) positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:<br>Con un inhibidor de la aromatasa como terapia endocrina inicial en mujeres postmenopáusicas.<br>Con fulvestrant en mujeres que recibieron tratamiento anterior. |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 125 mg de palbociclib una vez al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento (esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días. Junto con dosis de fulvestrant de 500 mg por vía intramuscular los días 1, 15, 29 y una vez al mes a partir de entonces.  |



**Tabla 14. Identificación del tratamiento: palbociclib - Bapocil®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bapocil®   |
| Principio activo             | Palbociclib cápsulas 100 mg, 125 mg y 75 mg  |
| Presentación                 | Cápsulas   |
| Titular de registro          | Laboratorio LKM Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-27390/23, F-27391/23 y F-27389/23  |
| Indicación                   | Está indicado en combinación con la terapia endocrina para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico con receptor de hormona (HR) positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:<br>Con un inhibidor de la aromatasa como terapia endocrina inicial en mujeres postmenopáusicas.<br>Con fulvestrant en mujeres que recibieron tratamiento anterior. |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 125 mg de palbociclib una vez al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento (esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días. Junto con dosis de fulvestrant de 500 mg por vía intramuscular los días 1, 15, 29 y una vez al mes a partir de entonces.   |

**Tabla 15. Identificación del tratamiento: palbociclib – Ibrance®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Ibrance®   |
| Principio activo             | Palbociclib cápsulas 100 mg, 125 mg y 75 mg<br>Palbociclib comprimidos 100 mg, 125 mg y 75 mg  |
| Presentación                 | Cápsulas y comprimidos recubiertos   |
| Titular de registro          | Pfizer Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-21926/20, F-21927/20, F-21925/20<br>F-26143/21, F-26144/21 y F-26142/21  |
| Indicación                   | Está indicado en combinación con la terapia endocrina para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico con receptor de hormona (HR) positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:<br>Con un inhibidor de la aromatasa como terapia endocrina inicial en mujeres postmenopáusicas.<br>Con fulvestrant en mujeres que recibieron tratamiento anterior. |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 125 mg de palbociclib una vez al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento (esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días. Junto con dosis de fulvestrant de 500 mg por vía intramuscular los días 1, 15, 29 y una vez al mes a partir de entonces.   |

**Tabla 16. Identificación del tratamiento: palbociclib**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Palbociclib                                 |
| Principio activo             | Palbociclib cápsulas 100 mg, 125 mg y 75 mg |
| Presentación                 | Cápsulas                                    |
| Titular de registro          | Seven Pharma Chile S.p.A.                   |
| Número de registro sanitario | F-27200/22, F-27201/22 y F-27212/22         |

|            |  |
|------------|--|
| Indicación | Está indicado en combinación con la terapia endocrina para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico con receptor de hormona (HR) positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:<br>Con un inhibidor de la aromatasa como terapia endocrina inicial en mujeres postmenopáusicas.<br>Con fulvestrant en mujeres que recibieron tratamiento anterior. |
| Posología  | La dosis recomendada es de 125 mg de palbociclib una vez al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento (esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días. Junto con dosis de fulvestrant de 500 mg por vía intramuscular los días 1, 15, 29 y una vez al mes a partir de entonces.   |

**Tabla 17. Identificación del tratamiento: palbociclib - Idelya®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Idelya®  |
| Principio activo             | Palbociclib cápsulas 100 mg, 125 mg y 75 mg  |
| Presentación                 | Cápsulas   |
| Titular de registro          | Synthon Chile Ltda.  |
| Número de registro sanitario | F-26423/21, F-26424/21 y F-26422/21  |
| Indicación                   | Está indicado en combinación con la terapia endocrina para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico con receptor de hormona (HR) positivo y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:<br>Con un inhibidor de la aromatasa como terapia endocrina inicial en mujeres postmenopáusicas.<br>Con fulvestrant en mujeres que recibieron tratamiento anterior. |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 125 mg de palbociclib una vez al día durante 21 días consecutivos, seguido de 7 días sin tratamiento (esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días. Junto con dosis de fulvestrant de 500 mg por vía intramuscular los días 1, 15, 29 y una vez al mes a partir de entonces.   |

**Tabla 18. Identificación del tratamiento: ribociclib - Kisqali®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Kisqali®   |
| Principio activo             | Ribociclib 200 mg  |
| Presentación                 | Comprimidos recubiertos  |
| Titular de registro          | Novartis Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-23727/23 y F-26226/21  |
| Indicación                   | Kisqali® (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, CDKi) está indicado para el tratamiento de personas con cáncer de mama (localmente) avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH+) y negatividad del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-) en combinación con un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant. En las mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas, o en los varones, el tratamiento endocrino se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH). |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 600 mg de ribociclib (tres comprimidos de 200 mg) una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento, lo que completa el ciclo de 28 días. Se debe utilizar junto a 500 mg de fulvestrant, éste se administra por vía intramuscular los días 1, 15 y 29 y posteriormente una vez al mes.   |

**Tabla 19. Identificación del tratamiento: abemaciclib - Verzenio®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Verzenio®  |
| Principio activo             | Abemaciclib 100 mg, 150 mg y 50 mg   |
| Presentación                 | Comprimidos recubiertos  |
| Titular de registro          | Tecnofarma S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-25146/19, F-25147/19 y F-25145/19  |
| Indicación                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ En combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-).</li> <li>▪ En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.</li> <li>▪ Cáncer de mama en estado inicial: Verzenio® en combinación con hormonoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de personas adultas con cáncer de mama en estados, iniciales positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimientos epidérmico humano (HER2), con afección ganglionar o con alto riesgo de recurrencia.</li> <li>▪ En mujeres pre o perimenopáusicas, la hormonoterapia con inhibidores de la aromatasa deberá combinarse con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).</li> <li>▪ Cáncer de mama avanzado o metastásico Verzenio® está indicado para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, positivo para el receptor hormonal (HR) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimientos epidérmico-humanos (HER2), en combinación con un inhibidor de la aromatasa o fulvestrant como hormonoterapia inicial o en mujeres de hayan recibido hormonoterapia previa. En mujeres pre o perimenopáusicas, la hormonoterapia deberá combinarse con un agonista de LHRH.</li> </ul> |
| Posología                    | En combinación con hormonoterapia la dosis recomendada de abemaciclib es de 150 mg dos veces al día cuando se utiliza en combinación con hormonoterapia.   |

Comparadores

No aplica.

## Referencias

1. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Sep 1;35(25):2875–84.
2. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018 Nov 15;379(20):1926–36.
3. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Aug 20;36(24):2465–72.
4. Zhang QY, Sun T, Yin YM, Li HP, Yan M, Tong ZS, et al. MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2– advanced breast cancer: the multinational randomized phase III study. *Ther Adv Med Oncol*. 2020 Jan 22;12:175883592096392.
5. Gyawali B, de Vries EGE, Dafni U, Amaral T, Barriuso J, Bogaerts J, et al. Biases in study design, implementation, and data analysis that distort the appraisal of clinical benefit and ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) scoring. *ESMO Open*. 2021 Jun 1;6(3).
6. Kaur MN, Yan J, Klassen AF, David JP, Pieris D, Sharma M, et al. A Systematic Literature Review of Health Utility Values in Breast Cancer. *Med Decis Making [Internet]*. 2022 Jul 1 [citado 2023 Jun 13];42(5):704–19. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35042379/>
7. Merino GF, Alfaro T, Petric M. Caracterización de la incidencia del cáncer de mama en un servicio público de salud chileno en el período 2006-2015. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. 2022;87(3):188–93.
8. Luque S G, Walbaum G B, Camus A M, Domínguez C F, Merino L T, Acevedo C F, et al. Cáncer de mama triple negativo : terapias sistémicas actuales y experiencia local. *Revi Cir*. 2021;73(2):188–96.
9. World Health Organization. GLOBOCAN - Cancer Today International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2023 [citado 2023 Mar 16]. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=152&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&i](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=152&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&i)
10. National Institute for Health and Care Excellence. Putting NICE guidance into practice Resource impact report : Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy (TA725). 2021.
11. Chile. M de S de. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. 2021. 41 p.
12. European Medicines Agency (EMA). Anexo I Ficha técnica o resumen de las características de Fulvestrant.
13. European Medicines Agency (EMA). Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características de palbociclib. Agencia Europea de Medicamentos. 2020.

14. European Medicines Agency (EMA). Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características de ribociclib. Agencia Europea de Medicamentos. 2020;1–33.
15. European Medicines Agency (EMA). Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características de abemaciclib. Agencia Europea de Medicamentos. 2020.

## 4. USO DE PERTUZUMAB EN PERSONAS CON CÁNCER DE MAMA

### I. Pregunta clínica

En personas con cáncer de mama HER2-positivo, avanzado como primera línea de tratamiento paliativo, ¿se debe usar pertuzumab + taxano + trastuzumab en comparación a usar taxanos + trastuzumab?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Población</b>             | Personas con cáncer de mama HER2-positivo, avanzado como primera línea de tratamiento paliativo |
| <b>Intervención</b>          | Pertuzumab + taxano + trastuzumab   |
| <b>Comparación</b>           | Taxanos + trastuzumab   |
| <b>Desenlaces (outcomes)</b> | Sobrevida, calidad de vida y neutropenia.   |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|  |  |
|--|--|
| ¿Cuál es la evidencia Seleccionada?                  | Se identificaron 12 revisiones sistemáticas (1,2,11,3–10) y se seleccionó un ensayo clínico aleatorizado, controlado (con placebo) Fase 3, Triple ciego (Participante, investigador, evaluador de resultados) (12)   |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | El “estudio CLEOPATRA” NCT00567190 incluyó a personas con cáncer de mama HER2 positivo localmente recurrente, irreseccable o metastásico previamente no tratadas. Se reclutaron 808 participantes, distribuidos en grupo intervención (n=402) y grupo control (n=406) (12).  |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los Estudios? | <b>Intervención</b><br>Se administró en el brazo intervención: pertuzumab 420 miligramos (mg) + trastuzumab 6 mg/kg + docetaxel 75 (mg/m <sup>2</sup> ) i.v. cada 3 semanas.<br>En el brazo control recibieron trastuzumab 6 mg/kg + docetaxel 75 (mg/m <sup>2</sup> ) i.v. cada 3 semanas.<br>Después del ciclo 6, la continuación del tratamiento con docetaxel fue a discreción del participante y del médico tratante. |
| ¿Qué tipo de desenlaces se midieron?                 | Mortalidad, calidad de vida, eventos adversos serios.  |
| Financiamiento de los estudios                       | El estudio fue financiado por Genentech, Inc y Hoffmann-La Roche (12)  |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de pertuzumab para personas con cáncer de mama HER2 positivo, avanzado como primera línea de tratamiento paliativo.**

| Personas   | Personas con cáncer de mama HER2 positivo, avanzado como primera línea de tratamiento paliativo. |                          |                             |                                       |  |  |
|--|--|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|--|--|
| Intervención   | Pertuzumab + Taxano + Trastuzumab  |                          |                             |                                       |  |  |
| Comparador   | Taxanos + Trastuzumab  |                          |                             |                                       |  |  |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios  | Efecto absoluto estimado |                             |                                       | Certeza de la evidencia (GRADE)        | Mensajes claves  |
|  |  | CON Pertuzumab           | SIN Pertuzumab <sup>a</sup> | Diferencia (IC 95%)                   |  |  |
| <b>Sobrevida</b><br>(seguimiento 8 años)                       | <b>HR 0,68</b><br>(0,56 a 0,85)<br><br>804 personas<br><br>1 estudio (12)                        | 57 meses                 | 40 meses                    | 17 meses más<br>(de 8 a 31 meses más) | ⊕⊕⊕○<br><b>Moderada</b> <sup>b,c</sup> | Con moderada certeza de la evidencia, se observa que el uso de pertuzumab como primera línea en personas con cáncer de mama avanzado HER2 positivo aumenta en gran medida la sobrevida en comparación a uso de sólo taxanos + trastuzumab.     |
| <b>Calidad de vida<sup>d</sup></b><br>(seguimiento 18 semanas) | No se observó diferencia importante en la calidad de vida (10)                                   |                          |                             |                                       | ⊕⊕⊕⊕<br><b>Alta</b>                    | Con alta certeza de la evidencia, se observa que el uso de pertuzumab como primera línea en personas con cáncer de mama avanzado HER2 positivo no tiene un efecto sobre la calidad de vida en comparación a uso de sólo taxanos + trastuzumab. |
| <b>Neutropenia</b><br>(seguimiento 8 años)                     | <b>RR 1.06</b><br>(0,92 a 1,23)<br><br>804 personas<br><br>1 estudio (12)                        | 490 por 1000             | 462 por 1000                | 28 más<br>(37 menos a 106 más)        | ⊕⊕○○<br><b>Baja</b> <sup>e, f</sup>    | Con baja certeza de la evidencia, se observa que el uso de pertuzumab como primera línea en personas con cáncer de mama avanzado HER2 positivo aumenta levemente el riesgo   |

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  | de neutropenia en comparación con uso de sólo taxanos + trastuzumab. |
| <p>HR: Hazard Ratio, RR: Riesgo relativo, IC: Intervalo de confianza del 95%, GRADE: grados de evidencia del GRADE <i>Working Group</i>.</p> <p>Explicaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>El riesgo basal se obtuvo de los eventos del grupo control.</li> <li>Para sobrevida global se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 4 meses, pequeño/moderado 6 meses y moderado/grande 9 meses. Estos umbrales se definieron basándose en la escala de magnitud del beneficio desarrollada por la ESMO (disponible en <a href="http://www.esmo.org">www.esmo.org</a>).</li> <li>Se disminuyó la certeza de la evidencia en 1 nivel, dado que el intervalo de confianza alrededor del efecto absoluto atraviesa 1 umbral de decisión.</li> <li>TOI-PFB (Trial Outcome Index-Physical/Dominios de evaluación: bienestar físico, bienestar social/familiar, bienestar emocional y bienestar funcional. Cada dominio va de 0 a 4 puntos a mayor puntaje mejor. El umbral para TOI-PFB es de 5 a 6 puntos y el umbral para PBF es de 2 a 3 puntos.</li> <li>Para efectos adversos (neutropenia), se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 26 por 1000, pequeño/moderado 68 por 1000 y mediano/grande 142/1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,65. (13)</li> </ol> <p>Se disminuyó la certeza de la evidencia en 2 niveles, dado que el intervalo de confianza alrededor del efecto absoluto atraviesa 2 umbrales de decisión.</p> |  |  |  |  |  |  |

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento pertuzumab - Perjeta®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Perjeta®   |
| Principio activo             | Pertuzumab   |
| Presentación                 | 420 mg/14 ml solución inyectable (1 caja, frasco ampolla)  |
| Titular de registro          | ROCHE CHILE LTDA.  |
| Número de registro sanitario | B-2348/18  |
| Indicación                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Indicado en combinación con trastuzumab y quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante de personas con cáncer de mama positivo para HER2 positivo localmente avanzado, inflamatorio o precoz (ya sea &gt;2 cm de diámetro o nódulo positivo), como parte de un régimen de tratamiento completo para el cáncer de mama precoz.</li> <li>▪ Cáncer de mama temprano: Está indicado en combinación con trastuzumab y quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante de personas con cáncer de mama positivo para HER2 localmente avanzado, inflamatorio o temprano (ya sea &gt;2 cm de diámetro o nódulo positivo), como parte de un esquema de tratamiento para el cáncer de mama precoz. Tratamiento adyuvante de personas con cáncer de mama HER-positivo temprano.</li> </ul> |
| Posología                    | Carga inicial 840 mg.<br>Dosis mantenimiento: 420 mg cada 3 semanas.   |



## Referencias

1. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020 Apr 1;21(4):519–30.
2. Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): Overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013 May;14(6):461–71.
3. Swain SM, Schneeweiss A, Gianni L, Gao JJ, Stein A, Waldron-Lynch M, et al. Incidence and management of diarrhea in patients with HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab. *Ann Oncol.* 2017 Apr 1;28(4):761–8.
4. Swain SM, Baselga J, Miles D, Im YH, Quah C, Lee LF, et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: Results from the randomized phase III study CLEOPATRA. *Ann Oncol.* 2014;25(6):1116–21.
5. Miles D, Baselga J, Amadori D, Sunpaweravong P, Semiglazov V, Knott A, et al. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: Subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA). *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Nov;142(1):89–99.
6. Miles D, Im YH, Fung A, Yoo B, Knott A, Heeson S, et al. Effect of docetaxel duration on clinical outcomes: Exploratory analysis of CLEOPATRA, a phase III randomized controlled trial. *Ann Oncol.* 2017 Nov 1;28(11):2761–7.
7. Luen SJ, Salgado R, Fox S, Savas P, Eng-Wong J, Clark E, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes in advanced HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab or placebo in addition to trastuzumab and docetaxel: a retrospective analysis of the CLEOPATRA study. *Lancet Oncol.* 2017 Jan 1;18(1):52–62.
8. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jan 12;366(2):109–19.
9. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):724–34.
10. Cortés J, Baselga J, Im YH, Im SA, Pivot X, Ross G, et al. Health-Related quality-Of-Life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(10):2630–5.
11. Baselga J, Swain SM. CLEOPATRA: A phase III evaluation of pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2010;10(6):489–91.
12. Genentech Inc. A Study to Evaluate Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel in Previously Untreated HER2-Positive Metastatic Breast Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2019 [citado 2023 May 29]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00567190>

13. Chou TC, Chiang SC, Ko Y. Health state utilities for metastatic breast cancer in Taiwan. *Breast*. 2020 Jun 1;51:57–64.
14. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
15. International Agency for Research on Cancer. Chile, GLOBOCAN 2020 [Internet]. Chile; 2020 [citado 2023 May 5]. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=152&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=0&include\\_nmsc\\_other=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=152&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1)
16. Khan SA. Surgical Management of de novo Stage IV Breast Cancer. Vol. 26, *Seminars in Radiation Oncology*. W.B. Saunders; 2016. p. 79–86.
17. Merino GF, Alfaro T, Petric M, Sánchez C, Labbé TP, Ríos JA. Characterization of incidence rates of breast cancer in public health service, period 2006-2015. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2022 May 1;87(3):188–93.
18. Krishnamurti U, Silverman JF. HER2 in Breast Cancer: A Review and Update [Internet]. 2014. Disponible en: <http://journals.lww.com/anatomicpathology>
19. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 . 2022.
20. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile [Internet]. Santiago, Chile: Ministerio de Salud, Chile; 2021. p. 41. Disponible en: [https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16\\_12\\_2021\\_FINAL.pdf](https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16_12_2021_FINAL.pdf)
21. European Agency of Medicines. Ficha técnica o resumen de las características del producto pertuzuamb. 2020.
22. Wuerstlein R, Harbeck N. Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer. *Rev Recent Clin Trials*. 2017 Feb 23;12(2):81–92.

## 5. BEVACIZUMAB EN PERSONAS CON CÁNCER COLORRECTAL

### I. Pregunta clínica

En personas con cáncer colorrectal avanzado con metástasis hepáticas potencialmente resecables, RAS o BRAF mutados, ¿se debe usar bevacizumab más quimioterapia en comparación a sólo quimioterapia?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta.

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | Cáncer colorrectal avanzado con metástasis hepáticas potencialmente resecables, RAS o BRAF mutados. |
| Intervención          | Bevacizumab más quimioterapia.  |
| Comparación           | Quimioterapia.  |
| Desenlaces (outcomes) | Mortalidad y eventos adversos serios.   |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|  |  |
|--|--|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | 4 estudios clínicos aleatorizados, en población con cáncer colorrectal avanzado con metástasis hepáticas que compararon la adición de bevacizumab más a la quimioterapia (1–4).<br>No se identificaron estudios que analizaran de manera específica a la población con mutación RAS o BRAF.  |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | Los estudios incluyeron un total de 1.303 personas. 3 de los estudios (1,3,4) incluyeron a personas de 18 años de edad o más con cáncer colorrectal metastásico, recurrente o avanzado, histológicamente confirmado. Un estudio (2) incluyó a personas de 70 años o más con cáncer de colon, recto o ambos, con evidencia de metástasis, histológicamente confirmado.                                      |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | Intervención:<br>Las personas de los grupos de intervención de los estudios recibieron esquemas de quimioterapia junto bevacizumab endovenosa en dosis entre 5 ó 10 mg/kg, cada 2 ó 3 semanas, según esquema de tratamiento de cada estudio.<br><br>Comparación:<br>Los participantes de los grupos controles de los estudios recibieron el mismo esquema de tratamiento de quimioterapia sin bevacizumab. |
| Financiamiento de los estudios                       | Todos los estudios fueron financiados por el fabricante.   |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de bevacizumab para personas con cáncer colorrectal avanzado con metástasis hepáticas potencialmente reseccables, RAS o BRAF mutados**

| Población   | Personas con cáncer colorrectal avanzado con metástasis hepáticas potencialmente reseccables, RAS o BRAF mutados. |                             |                             |   |  |   |
|---|---|-----------------------------|-----------------------------|---|--|---|
| Intervención  | Bevacizumab + quimioterapia.  |                             |                             |   |  |   |
| Comparador  | Quimioterapia.  |                             |                             |   |  |   |
| Desenlaces  | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios   | Efecto absoluto estimado*   |                             |   | Certeza de la evidencia (GRADE)              | Mensajes claves   |
|   |   | CON bevacizumab             | SIN bevacizumab             | Diferencia (IC 95%)                                   |  |   |
| <b>Mortalidad</b><br>(seguimiento 12 a 28 meses)                            | <b>RR 0,74</b><br>(0,63 a 0,86)<br><br>937 personas<br><br>2 estudios (3,4)                                       | <b>362</b><br>Por cada 1000 | <b>489</b><br>Por cada 1000 | <b>127 menos</b><br>Por cada 1000 (de 181 a 68 menos) | <b>⊕⊕⊕⊕</b><br><b>Alta<sup>a</sup></b>       | Con alta certeza de la evidencia, se observa que el uso de bevacizumab en personas con cáncer colorrectal avanzado con metástasis hepáticas potencialmente reseccables disminuye en gran medida la mortalidad a los 12 meses en comparación con sólo quimioterapia.   |
| <b>Eventos adversos serios<sup>b</sup></b><br>(seguimiento 12 a 34,4 meses) | <b>RR 1,23</b><br>(1,03 a 1,47)<br><br>1.303 personas<br><br>4 estudios (1–4)                                     | <b>624</b><br>Por cada 1000 | <b>507</b><br>Por cada 1000 | <b>117 más</b><br>Por cada 1000 (de 15 a 238 más)     | <b>⊕○○○<sup>c,d</sup></b><br><b>Muy baja</b> | Bevacizumab más quimioterapia en personas con cáncer colorrectal avanzado con metástasis hepáticas potencialmente reseccables podría aumentar los eventos adversos serios en comparación con sólo quimioterapia. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |

|   |
|---|
| <p>RR: Riesgo relativo, HR: Tiempo al evento, IC: Intervalo de confianza del 95%, GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.</p> <p><b>Explicaciones:</b></p> <p><i>*Los riesgos SIN bevacizumab están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON bevacizumab (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).</i></p> <p>a. Para mortalidad se utilizaron los siguientes umbrales: efecto trivial/pequeño 16 por 1000; efecto pequeño/moderado 31 por 1000; efecto moderado/grande 58 por 1000.</p> <p>b. Los eventos adversos serios más frecuentes reportados en los estudios fueron: neutropenia, diarrea, eventos tromboembólicos e hipertensión.</p> <p>c. Se disminuyó un nivel de la certeza en la evidencia en un nivel por inconsistencia (I2=58%).</p> <p>Se disminuyen tres niveles de certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa tres umbrales de magnitud del efecto. Para efectos adversos, se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 28 por 1000, pequeño/moderado 75 por 1000, moderado/grande 156 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,68 (5).</p> |
|---|

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar.

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: bevacizumab - Avastin®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Avastin®  |
| Principio activo             | Bevacizumab   |
| Presentación                 | Avastin® concentrado para solución para infusión 100 mg/4 ml y Avastin® concentrado para solución para infusión 400 mg/16 ml.   |
| Titular de registro          | Roche Chile.  |
| Número de registro sanitario | B-2357/18. Avastin® concentrado 100 mg/4 ml (6).<br>B-1862/20. Avastin® concentrado 100 mg/4 ml (7).<br>B-1863/20. Avastin® concentrado 400 mg/16 ml(8).<br>B-2358/18. Avastin® concentrado 400 mg/16 ml(9).  |
| Indicación                   | Cáncer colorrectal metastásico (CCRM).<br>Avastin® en asociación con quimioterapia que incluya alguna fluoropirimidina está indicado para el tratamiento de personas con carcinoma metastásico de colon o recto.<br><br>Cáncer de mama localmente recidivante o metastásico (CMm).<br>Avastin® en asociación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de primera línea de personas con cáncer de mama localmente recidivante o metastásico.<br><br>Cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recidivante. |

|               |   |
|---------------|---|
|               | <p>Avastin<sup>®</sup>, combinado con quimioterapia que incluya algún derivado del platino, está indicado en el tratamiento de primera línea de personas con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable.</p> <p>Avastin<sup>®</sup>, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de personas con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.</p> <p>Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm).<br/>Avastin<sup>®</sup> asociado al interferón <math>\alpha</math>-2<sup>a</sup> está indicado en el tratamiento de primera línea de personas con cáncer renal avanzado o metastásico.</p> <p>Glioma maligno (grado IV según la clasificación de la OMS) – Glioblastoma.<br/>Avastin<sup>®</sup>, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de las personas con glioblastoma en recidiva o progresión de la enfermedad.</p> <p>Cáncer epitelial de ovario, cáncer de la trompa de Falopio, cáncer peritoneal primario.<br/>Avastin<sup>®</sup> en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer epitelial de ovario, el cáncer de trompa de Falopio y el cáncer peritoneal primario.</p> <p>Avastin<sup>®</sup> en combinación con carboplatino o gemcitabina o en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado en el tratamiento de personas con cáncer epitelial de ovario, cáncer de la trompa de Falopio y cáncer peritoneal primario recidivantes y sensibles a los derivados del platino.</p> <p>Avastin<sup>®</sup> en asociación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposómica pegilada está indicado en el tratamiento de personas con cáncer epitelial de ovario, cáncer de la trompa de Falopio o cáncer peritoneal primario recidivantes y resistentes a derivados del platino que previamente no hayan recibido más de dos regímenes de quimioterapia.</p> <p>Cáncer cervicouterino<br/>Avastin<sup>®</sup> combinado con paclitaxel y cisplatino o con paclitaxel y topotecán está indicado en el tratamiento del carcinoma cervicouterino persistente, recidivante o metastásico.</p> |
| Posología(10) | <p>Cáncer colorrectal metastásico (CCRm).<br/>La dosis recomendada de Avastin<sup>®</sup>, administrada en perfusión intravenosa, es la siguiente:</p> <p>Tratamiento de primera línea.<br/>5 mg/Kg 1 vez cada 2 semanas ó 7,5 mg/Kg 1 vez cada 3 semanas.</p> <p>Tratamiento de segunda línea.<br/>5 mg/kg ó 10 mg/kg 1 vez cada 2 semanas ó 7,5 mg/kg ó 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas.</p> <p>Se recomienda mantener el tratamiento con Avastin<sup>®</sup> hasta la progresión de la enfermedad subyacente. Las personas tratadas previamente con este medicamento pueden proseguir el tratamiento con Avastin<sup>®</sup> después de la primera progresión.</p>   |

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: bevacizumab- Zirabev®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Zirabev®   |
| Principio activo             | Bevacizumab  |
| Presentación                 | Zirabev® concentrado para solución para perfusión 100 mg/4 ml y Zirabev® concentrado para solución para perfusión 400 mg/16 ml.  |
| Titular de registro          | Pfizer Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | B-2953/22. Zirabev® concentrado 100 mg/4 ml. (11)<br>B-2954/22. Zirabev® concentrado 400 mg/16 ml. (12)  |
| Indicación                   | <p>Zirabev® está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina para el tratamiento de personas adultos con carcinoma metastásico del colon o recto.</p> <p>Zirabev® está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento de primera línea de personas adultos con cáncer de mama metastásico.</p> <p>Bevacizumab está indicado en combinación con capecitabina para el tratamiento de primera línea de personas adultos con cáncer de mama metastásico, para los cuales el tratamiento con otras opciones de quimioterapia, como con taxanos o con antraciclinas, no se considera apropiado. Las personas que han recibido tratamiento con regímenes que contienen taxanos y antraciclinas en el entorno adyuvante en los últimos 12 meses, deberían ser excluidos del tratamiento con Avastin® en combinación con capecitabina.</p> <p>Zirabev® está indicado como complemento a la quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de personas adultas con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no reseccable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas.</p> <p>Bevacizumab está indicado en combinación con erlotinib para el tratamiento de primera línea de personas adultas con cáncer de pulmón avanzado no reseccable, no microcítico, no escamoso metastásico o recidivante con mutaciones que activan al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).</p> <p>Zirabev® está indicado en combinación con interferón alfa-2A para el tratamiento de primera línea de personas adultas con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico.</p> <p>Zirabev® está indicado en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de primera línea de personas adultas con cáncer avanzado peritoneal primario, de trompa de Falopio, o de ovario epitelial (International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO] etapas III B, III C y IV).</p> <p>Zirabev® está indicado en combinación con carboplatino y gemcitabina o en combinación con carboplatino y paclitaxel para el tratamiento de personas adultas con primera recurrencia de cáncer peritoneal primario, de trompa de Falopio, o de ovario epitelial platino-sensible que no han recibido tratamiento previo con bevacizumab u otro agente dirigido contra inhibidores o receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).</p> |

|               |  |
|---------------|--|
|               | <p>Zirabev® está indicado en combinación con paclitaxel, topotecán o doxorubicina liposomal pegilada, para el tratamiento de personas adultos con cáncer peritoneal primario, de trompa de Falopio, o de ovario epitelial platino-resistente recidivante que han recibido dos o menos regímenes de quimioterapia previos y que no han recibido tratamiento previo con bevacizumab u otro agente dirigido contra inhibidores o receptores de VEGF.</p> <p>Zirabev® está indicado en combinación con paclitaxel y cisplatino o, alternativamente, paclitaxel y topotecán para el tratamiento de personas adultas con cáncer de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico en personas que no pueden recibir terapia de platino.</p> <p>Zirabev® está indicado para el tratamiento de glioblastoma recidivante en adultos.</p> |
| Posología(13) | <p>Cáncer metastásico de colon o recto (CCRm).</p> <p>La dosis recomendada de Zirabev® es de 5 mg/kg ó 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas ó de 7,5 mg/kg ó 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.</p> <p>Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta una toxicidad inaceptable.</p>   |

Comparadores

No aplica.



## Referencias

1. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase I, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/Leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1 de enero de 2003;21(1):60–5.
2. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 de octubre de 2013;14(11):1077–85.
3. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results of the TREE study. *Journal of Clinical Oncology*. 21 de septiembre de 2008;26(21):3523–9.
4. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O’Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *Journal of Clinical Oncology*. 20 de abril de 2007;25(12):1539–44.
5. Djalalov S, Rabeneck L, Tomlinson G, Bremner KE, Hilsden R, Hoch JS. A Review and Meta-analysis of Colorectal Cancer Utilities. <http://dx.doi.org/10.1177/0272989X14536779> [Internet]. 5 de junio de 2014 [citado 4 de abril de 2023];34(6):809–18. Disponible en: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X14536779?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X14536779?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)
6. Instituto de Salud Pública de Chile. Ficha Producto: Avastin concentrado para solución para infusión 100 mg/4 mL (Bevacizumab) [Internet]. [citado 5 de abril de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-2357/18>
7. Instituto de Salud Pública de Chile. Ficha Producto: Avastin concentrado para solución para infusión 100 mg/4 mL (Bevacizumab) [Internet]. [citado 5 de abril de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-1862/20>
8. Instituto de Salud Pública de Chile. Ficha Producto: Avastin concentrado para solución para infusión 400 mg/16 mL (Bevacizumab) [Internet]. [citado 5 de abril de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-2358/18>
9. Instituto de Salud Pública de Chile. Ficha Producto: Avastin concentrado para solución para infusión 400 mg/16 mL (Bevacizumab) [Internet]. [citado 5 de abril de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-1863/20>
10. Instituto de Salud Pública. Folleto de información al profesional. Avastin concentrado para solución para infusión 400 mg/16 mL [Internet]. [citado 5 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/sites/default/files/B-1863-15.pdf>

11. Instituto de Salud Pública de Chile. Ficha Producto: Zirabev concentrado para solución para perfusión 100 mg/4 mL (Bevacizumab) [Internet]. [citado 5 de abril de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-2953/22>
12. Instituto de Salud Pública de Chile. Ficha Producto: Zirabev concentrado para solución para perfusión 400 mg/16 mL (Bevacizumab) [Internet]. [citado 5 de abril de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-2954/22>
13. Instituto de Salud Pública de Chile. Folleto de información al profesional. Zirabev concentrado para solución para perfusión 100 mg/ 4 ml [Internet]. [citado 5 de abril de 2023]. Disponible en: [https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2022/11/B\\_2953.pdf](https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2022/11/B_2953.pdf)
14. International Agency for Research on Cancer. Chile, GLOBOCAN 2020 [Internet]. [citado 28 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/152-chile-factsheets.pdf>
15. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país. [Internet]. [citado 25 de enero de 2023]. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-poblaci%C3%B3n-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-poblaci%C3%B3n-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
16. Chaudhury P, Hassanain M, Bouganim N, Salman A, Kavan P, Metrakos P. Perioperative chemotherapy with bevacizumab and liver resection for colorectal cancer liver metastasis. *HPB*. febrero de 2010;12(1):37–42.
17. Shen Y, Wang X, Lu J, Salfenmoser M, Wirsik NM, Schleussner N, et al. Reduction of Liver Metastasis Stiffness Improves Response to Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Cell*. junio de 2020;37(6):800-817.e7.
18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Treatment for Metastatic Colorectal Cancer in the Liver Amenable to Treatment with Curative Intent: Colorectal Cancer (Update): Evidence Review D2a. [Internet]. 2020 [citado 5 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng151/evidence/d2a-treatment-for-metastatic-colorectal-cancer-in-the-liver-amenable-to-treatment-with-curative-intent-pdf-253058083672>
19. Peeters M, Oliner KS, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, et al. Analysis of *KRAS* / *NRAS* Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research*. 15 de diciembre de 2015;21(24):5469–79.
20. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 [Internet]. 2022 [citado 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>
21. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. 2021.

## 6. USO DE CETUXIMAB EN PERSONAS CON CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO

### I. Pregunta Clínica

En personas con cáncer colorrectal avanzado con metástasis hepáticas potencialmente resecable, sin mutación RAS ni BRAF (neoadyuvante) ¿se debe usar cetuximab más quimioterapia en comparación a usar sólo quimioterapia?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | En personas con cáncer colorrectal avanzado con metástasis hepáticas potencialmente resecable sin mutación RAS ni BRAF (neoadyuvante) |
| Intervención          | Cetuximab + quimioterapia   |
| Comparación           | Quimioterapia   |
| Desenlaces (outcomes) | - Sobrevida global y eventos adversos serios  |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|  |  |
|--|--|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Se identificó 1 estudio; ensayo clínico aleatorizado, controlado open-label multicéntrico fase III (EPIC). (1)   |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | El estudio EPIC incluyó 1.298 personas con metástasis de cáncer colorrectal sin mutación, documentado histológicamente con evidencia inmunohistoquímica de expresión EGFR tumores y que habían recibido terapia previa con fluoropirimidina y oxiplatino. Los participantes fueron distribuidos en grupo intervención (648) y grupo control (n=650).   |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | En el brazo intervención se administró 400 mg/m <sup>2</sup> de cetuximab por 2 horas endovenoso y luego 250 mg/m <sup>2</sup> por 1 hora endovenosa semanalmente, recibiendo premedicación con antihistamínicos. Se administró irinotecan 350 mg/m <sup>2</sup> por 90 minutos endovenosos; 300 mg/m <sup>2</sup> a personas mayores de 70 años con performance status ECOG de 2 ó con irradiación en el abdomen /pelvis anteriormente. En el brazo control recibieron irinotecan 350 mg/m <sup>2</sup> endovenoso. Ambos tratamientos fueron administrados cada 3 semanas. |
| Financiamiento de los estudios                       | El estudio no informa fuente de financiamiento   |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de cetuximab más quimioterapia en personas con cáncer colorrectal avanzado con metástasis hepáticas potencialmente resecable sin mutación RAS ni BRAF (neoadyuvante)**

| Personas   | en personas con cáncer colorrectal avanzado con metástasis hepáticas potencialmente resecable sin mutación RAS ni BRAF (neoadyuvante) |                           |                           |  |  |  |
|--|---|---------------------------|---------------------------|--|--|--|
| Intervención   | Cetuximab + quimioterapia   |                           |                           |  |  |  |
| Comparador   | Quimioterapia   |                           |                           |  |  |  |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios   | Efecto absoluto estimado  |                           |  | Certeza de la evidencia (GRADE)        | Mensajes claves  |
|  |   | cetuximab + quimioterapia | quimioterapia             | Diferencia (IC 95%)                          |  |  |
| <b>Sobrevida libre de progresión</b><br>Seguimiento 33 meses         | <b>HR 0,62</b><br>(0,61 a 0,77)<br><br>1298 personas<br><br>1 estudio (1)   | 4 meses                   | 2,6 meses                 | 1,4 meses más (0,8 meses más a 1,7 meses mas | <b>Muy Baja</b><br>⊕○○○ <sup>a,b</sup> | El uso de cetuximab + quimioterapia (irinotecan), en personas con cáncer colorrectal avanzado con metástasis hepáticas potencialmente resecable sin mutación RAS ni BRAF (neoadyuvante), aumenta la supervivencia libre de progresión, en comparación a usar sólo quimioterapia, sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este efecto. |
| <b>Eventos adversos serios<sup>c,d</sup></b><br>seguimiento 33 meses | <b>RR 1,55</b><br>(1,44 a 1,68)<br><br>1267 personas<br><br>1 estudio (1)   | 868 por 1000              | 560 <sup>e</sup> por 1000 | 308 más por 1000 (246 más 381 más)           | <b>Moderada</b><br>⊕⊕⊕○ <sup>a</sup>   | Con moderada certeza de la evidencia se observa que el uso de cetuximab + quimioterapia (irinotecan), en personas con cáncer colorrectal avanzado con metástasis   |

|  |  |  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|--|--|---|
|  |  |  |  |  |  | <p>hepáticas<br/>potencialmente<br/>resecable sin<br/>mutación RAS ni<br/>BRAF<br/>(neoadyuvante),<br/>aumenta en gran<br/>medida los<br/>eventos adversos<br/>serios en<br/>comparación a<br/>usar sólo<br/>quimioterapia.</p> |
| <p>RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.</p> <p><b>Explicaciones:</b></p> <p>a. Se disminuyó dos niveles de certeza de la evidencia porque los extremos del intervalo de confianza traspasan dos de los umbrales establecidos para establecer la magnitud del beneficio. Para sobrevida libre de progresión se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 1 mes, pequeño/moderado 1,5 meses y moderado/grande 3 meses. Estos umbrales se definieron basándose en la escala de magnitud del beneficio desarrollada por la ESMO (disponible en <a href="http://www.esmo.org">www.esmo.org</a>).</p> <p>b. Se disminuyó dos niveles de certeza de la evidencia debido a que la sobrevida libre de progresión es un desenlace subrogado de sobrevida global.</p> <p>c. Los eventos adversos serios más frecuentes fueron: diarrea, neutropenia, rash cutáneo, náuseas, vómitos, fatiga, anemia.</p> <p>d. Para efectos adversos, se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 33 por 1000, pequeño/moderado 89 por 1000; moderado/grande 185 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,43 (tratamiento con cetuximab medido a las 8 semanas)(2).</p> <p>El riesgo basal se estimó a partir de los eventos del grupo control.</p> |  |  |  |  |  |   |

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar.

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: cetuximab – Erbitux®**

|                     |  |
|---------------------|--|
| Nombre del Producto | Erbitux®                                 |
| Principio activo    | Cetuximab                                |
| Presentación        | Erbitux® solución para perfusión 5 mg/mL |

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Titular de registro          | Merck S.A.  |
| Número de registro sanitario | B-2350/18. Erbitux® solución para perfusión 100 mg/20 mL.   |
| Indicación                   | <p>Erbitux® está indicado para el tratamiento de personas con cáncer colorrectal metastásico con gen RAS de tipo natural:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ En combinación con quimioterapia basada en irinotecan o perfusión continua de 5-fluorouracilo/ácido folínico más oxaliplatino.</li> <li>▪ En monoterapia en aquellas personas en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecan y que no toleren irinotecan.</li> </ul> <p>Erbitux® está indicado en combinación con encorafenib, para el tratamiento de personas adultas con cáncer colorrectal (CCRM) con mutación BRAF V600E, que han recibido terapia sistémica previa.</p> <p>Erbitux® está indicado para el tratamiento de personas con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ En combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada.</li> <li>▪ En combinación con quimioterapia basada en el platino (cisplatino o carboplatino) para la enfermedad recurrente y/o metastásica.</li> <li>▪ Como agente único después del fracaso de la quimioterapia para la enfermedad recurrente y/o metastásica.</li> </ul> |
| Posología(1,2)               | La primera dosis es de 400 mg de cetuximab por m <sup>2</sup> de superficie corporal. Todas las dosis semanales posteriores son de 250 mg de cetuximab por m <sup>2</sup> cada una.   |

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: panitumumab - Vectibix®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Vectibix®   |
| Principio activo             | Panitumumab   |
| Presentación                 | Vectibix® solución concentrada para infusión 20 mg/mL.  |
| Titular de registro          | Tecnofarma S.A.   |
| Número de registro sanitario | B-2200/21. Vectibix® concentrado 100 mg/5 ml.   |
| Indicación                   | <p>Vectibix® está indicado como monoterapia para el tratamiento de personas con carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR con KRAS no mutado (de tipo salvaje), luego del fracaso de los regímenes de quimioterapia con fluoropirimidina, oxaliplatino, e irinotecán.</p> <p>Vectibix® está indicado para el tratamiento de personas adultas con carcinoma colorrectal metastásico (CCRM) con KRAS no mutado (wild-type):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ En primera línea en combinación con FOLFOX.</li> <li>▪ En segunda línea en combinación con FOLFIRI en personas que han recibido primera línea con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (excepto Irinotecán).</li> <li>▪ En monoterapia tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.</li> </ul> |

|                |  |
|----------------|--|
|                | Vectibix® está indicado para el tratamiento de personas con carcinoma colorrectal metastásico (CCRm) con RAS no mutado (wild- type): En primera línea en combinación con FOLFOX o FOLFIRI. |
| Posología(3,4) | La dosis recomendada de Vectibix® es de 6 mg/kg de peso corporal, administrada una vez cada dos semanas.   |

**Comparadores**

No aplica.

## Referencias

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Ficha Producto: Folleto de información al profesional Erbitux solución para perfusión 5 mg/mL. [Internet]. Santiago, Chile; 2014. Disponible en: [https://www.ispch.cl/sites/default/files/erbitux\\_solucion\\_5mg\\_ml.pdf](https://www.ispch.cl/sites/default/files/erbitux_solucion_5mg_ml.pdf)
2. European Medicines Agency (EMA). Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. Erbitux 5 mg/ml solución para perfusión. :1–38. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/erbitux-epar-product-information_es.pdf)
3. European Medicines Agency (EMA). Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. Vectibix 20 mg/ml concentrado para solución para perfusión. :1–37.
4. Instituto de Salud Pública de Chile. Ficha Producto: Folleto de información al profesional. Vectibix (panitumumab) solución concentrada para infusión 20 mg/mL. [Internet]. Santiago, Chile; 2015. p. 16. Disponible en: [https://www.ispch.gob.cl/sites/default/files/vectibix\\_solucion.pdf](https://www.ispch.gob.cl/sites/default/files/vectibix_solucion.pdf)
5. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
6. Cancer IA for R on. Chile, GLOBOCAN 2020 [Internet]. Chile; Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/152-chile-fact-sheets.pdf>
7. Shen Y, Wang X, Lu J, Salfenmoser M, Wirsik NM, Schleussner N, et al. Reduction of Liver Metastasis Stiffness Improves Response to Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Cell* [Internet]. junio de 2020;37(6):800-817.e7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1535610820302555>
8. Chaudhury P, Hassanain M, Bouganin N, Salman A, Kavan P, Metrakos P. Perioperative chemotherapy with bevacizumab and liver resection for colorectal cancer liver metastasis. *HPB* [Internet]. febrero de 2010;12(1):37–42. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1365182X1530246X>
9. National Guideline Alliance (UK). Treatment for metastatic colorectal cancer in the liver amenable to treatment with curative intent: Colorectal cancer (update): Evidence review D2a. [Internet]. Evidence Review D2a. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020. 154 p. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng151/evidence/d2a-treatment-for-metastatic-colorectal-cancer-in-the-liver-amenable-to-treatment-with-curative-intent-pdf-253058083672>
10. Ushida Y, Shinozaki E, Chin K, Suenaga M, Takahari D, Ozaka M, et al. Clinical outcomes of anti-EGFR antibody treatment for right-sided colon cancer patients without RAS, BRAF , and PIK3CA mutations in the later line. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de febrero de 2018;36(4\_suppl):812–812. Disponible en: [https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.4\\_suppl.812](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.812)
11. Peeters M, Oliner KS, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, et al. Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 15 de diciembre de 2015;21(24):5469–79. Disponible en: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/21/24/5469/262790/Analysis-of-KRAS-NRAS->



Mutations-in-a-Phase-III

12. Roa I, Game A, Bizama C, Schalper K. [BRAF gene mutation in wild-type KRAS patients with colorectal cancers]. *Rev Med Chil* [Internet]. 2014;142(1):55–60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24861115>
13. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 [Internet]. 2022 [citado 3 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>
14. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile [Internet]. Santiago, Chile: Ministerio de Salud, Chile; 2021. p. 41. Disponible en: [https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16\\_12\\_2021\\_FINAL.pdf](https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16_12_2021_FINAL.pdf)

## 7. SORAFENIB Y LENVATINIB EN PERSONAS CON HEPATOCARCINOMA

### I. Pregunta clínica

En personas con hepatocarcinoma avanzado con daño hepático crónico Child A y sin otras contraindicaciones para el tratamiento con anti-angiogénicos ¿se debe usar sorafenib o lenvatinib como primera línea de tratamiento paliativo?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta



|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | Personas con hepatocarcinoma avanzado con daño hepático crónico Child A y sin otras contraindicaciones para el tratamiento con anti-angiogénicos. |
| Intervención          | Lenvatinib.   |
| Comparación           | Sorafenib.  |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida global y eventos adversos.  |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|  |   |
|--|---|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Se identificaron cuatro network meta-análisis (1–4). Se revisaron los estudios primarios incluidos, y se seleccionó un único ensayo clínico aleatorizado, <i>open label</i> , que responde la pregunta de manera directa (5).   |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | El estudio aleatorizado, evaluó el uso de lenvatinib versus sorafenib como tratamiento de primera línea para carcinoma hepatocelular irresecable. Las personas elegibles tenían carcinoma hepatocelular no resecable, con diagnóstico confirmado histológica o citológicamente, o confirmado clínicamente de acuerdo con los criterios de la Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades del Hígado. Las personas incluidas también tenían una o más lesiones medibles (las lesiones previamente tratadas con radioterapia o terapia locorregional tenían que mostrar evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad para ser consideradas lesiones target) según mRECIST, Barcelona Clinic Liver Clasificación del estadio B o C del cáncer, clase A de Child-Pugh y una puntuación del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group de 0 ó 1. |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | -Lenvatinib oral (Eisai Inc., Woodcliff Lake, NJ, Estados Unidos) 12 mg/día (para peso corporal $\geq 60$ kg).<br>-Sorafenib (Bayer, Leverkusen, Alemania) 400 mg dos veces al día en ciclos de 28 días.  |
| ¿Qué tipo de desenlaces se midieron?                 | Sobrevida global, sobrevida libre de progresión y eventos adversos.   |
| Financiamiento de los estudios                       | El estudio declara que fue financiado por Eisai Inc.  |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de lenvatinib-sorafenib para personas con hepatocarcinoma avanzado con daño hepático crónico Child A y sin otras contraindicaciones para el tratamiento con anti-angiogénicos.**

| Personas   | Personas con hepatocarcinoma avanzado con daño hepático crónico Child A y sin otras contraindicaciones para el tratamiento con anti-angiogénicos. |                          |               |   |   |   |
|--|---|--------------------------|---------------|---|---|---|
| Intervención   | Lenvatinib  |                          |               |   |   |   |
| Comparador   | Sorafenib   |                          |               |   |   |   |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios   | Efecto absoluto estimado |               |   | Certeza de la evidencia (GRADE)   | Mensajes claves   |
|  |   | Con lenvatinib           | Con sorafenib | Diferencia (IC 95%)   |   |   |
| <b>Sobrevida global</b><br>(seguimiento 40 semanas)                | <b>HR 0,92</b><br><b>(0,79 a 1,06)</b><br><br>954 personas<br><br>1 estudio   | 13,6 meses               | 12,3 meses    | 1,3 meses más a favor de lenvatinib<br><br>(0,7 menos a 3,2 más) <sup>a</sup> | <br><b>Baja</b> <sup>b, c</sup>   | Con certeza baja de la evidencia, se observa que el uso de lenvatinib en personas con hepatocarcinoma avanzado con daño hepático crónico Child A tiene el mismo efecto en supervivencia que sorafenib.                |
| <b>Efectos adversos serios<sup>d</sup></b><br>(seguimiento 3 años) | <b>RR 1,13</b><br><b>(1,04 a 1,22)</b><br><br>954 personas<br><br>1 estudio   | 752 por 1000             | 665 por 1000  | 87 más por 1.000<br><br>(de 27 más a 146 más)                                 | <br><b>Baja</b> <sup>c, e</sup> | Con certeza baja de la evidencia, se observa que el uso de lenvatinib en personas con hepatocarcinoma avanzado con daño hepático crónico Child A aumenta levemente los efectos adversos en comparación con sorafenib. |

RR: Riesgo relativo.  
 HR: Hazard ratio o cociente de riesgos instantáneos.  
 IC: Intervalo de confianza del 95%.  
 GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group*.  
 Explicaciones:  
 a. El efecto absoluto estimado se obtuvo a partir de la mediana de supervivencia del grupo control del estudio incluido y el hazard ratio, según el cálculo  $MST1 = MST0 / HR$ .  
 b. Para supervivencia global se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 1,5 meses, pequeño/moderado 3 meses y moderado/grande 5 meses cuando la mediana de supervivencia global con el tratamiento estándar se encuentra entre los 12 y 24 meses. Estos umbrales se definieron basándose en la escala de magnitud del beneficio desarrollada por la ESMO (disponible en [www.esmo.org](http://www.esmo.org)).  
 c. Se disminuyó en 2 niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa 2 umbrales de decisión.  
 d. Para los eventos adversos serios, se consideraron los eventos adversos emergentes del tratamiento de grado  $\geq 3$ .  
 e. Para efectos adversos, se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 40 por 1000, pequeño/moderado 109 por 1000, moderado/grande 227 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,78 (Saed Y., et al. A systematic review and meta-analysis of health utilities in patients with chronic hepatitis C. Value in Health, 2020, vol. 23, no 1, p. 127-137.)

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar. Las indicaciones y posologías fueron obtenidas de Instituto de Salud Pública de Chile.

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: sorafenib- Nexavar®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | <b>Nexavar®</b>  |
| Principio activo             | Sofarenib  |
| Presentación                 | Nexavar® comprimidos recubiertos 200 mg (6).   |
| Titular de registro          | Bayer S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-15545/21   |
| Indicación                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tratamiento de personas con carcinoma avanzado de células renales.</li> <li>▪ Tratamiento de personas con carcinoma hepatocelular.</li> <li>▪ Tratamiento de personas con carcinoma de tiroides diferenciado localmente recurrente o metastásico, progresivo, que es refractario a yodo radioactivo.</li> </ul> |
| Posología (7)                | La dosis diaria recomendada de sorafenib es 400 mg (2 comprimidos de 200 mg) tomados dos veces al día, bien sin alimentos o con una comida con un contenido bajo o moderado de grasa.  |

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: sorafenib- Soravita®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | <b>Soravita®</b>   |
| Principio activo             | Sofarenib  |
| Presentación                 | Soravita® comprimidos recubiertos 200 mg.  |
| Titular de registro          | Galenicum Health Chile S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | F-26819/22(8)  |
| Indicación                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tratamiento de personas con carcinoma avanzado de células renales.</li> <li>▪ Tratamiento de personas con carcinoma hepatocelular.</li> <li>▪ Tratamiento de personas con carcinoma de tiroides diferenciado localmente recurrente o metastásico, progresivo, que es refractario a yodo radioactivo.</li> </ul> |

|               |   |
|---------------|---|
| Posología (9) | <p>Administración oral, 400 mg/2 veces al día, administrar con un vaso de agua, al menos 1 h antes o 2 h después de comidas grasas o bien junto a una comida moderada o baja en grasa. Continuar con el tratamiento mientras se observe beneficio clínico o hasta que se produzca toxicidad inaceptable. La sospecha de reacciones adversas puede hacer necesaria la interrupción transitoria o reducir la dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En tratamiento del carcinoma hepatocelular y el carcinoma de células renales avanzado, reducir a 400 mg una vez/día.</li> <li>- En tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides reducir a 600 mg/día en dosis divididas (400 mg y 200 mg separados por un intervalo de 12 h). Si es necesaria una disminución adicional reducir a 400 mg/día en dosis divididas (200 mg/12 h), y si es necesario a 200 mg una vez/día. Tras mejoría de las reacciones adversas no hematológicas, puede aumentarse la dosis.</li> </ul> |
|---------------|---|

**Tabla 5. Identificación del tratamiento: lenvatinib- Lenvima®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Lenvima®   |
| Principio activo             | Lenvatinib   |
| Presentación                 | Lenvima® cápsulas 4 mg(10,11) y Lenvima® cápsulas 10 mg(12,13).  |
| Titular de registro          | Laboratorio Biotoscana Farma S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | F-25007/19 y F-24945/19 (cápsulas 4 mg)<br>F-25008/19 y F-24944/19 (cápsulas 10 mg)  |
| Indicación                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lenvatinib está indicado para el tratamiento de personas con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) progresivo y resistente al tratamiento con yodo radiactivo.</li> <li>▪ Lenvatinib está indicado en combinación con everolimus para el tratamiento de personas con carcinoma renal (CR) avanzado después de un tratamiento antiangiogénico previo.</li> <li>▪ Lenvatinib está indicado para el tratamiento de personas con carcinoma hepatocelular (CH).</li> </ul>   |
| Posología (14)               | <p>Administración oral, 400 mg/2 veces al día, administrar con un vaso de agua, al menos 1 h antes ó 2 h después de comidas grasas o bien junto a una comida moderada o baja en grasa. Continuar con el tratamiento mientras se observe beneficio clínico o hasta que se produzca toxicidad inaceptable. La sospecha de reacciones adversas puede hacer necesaria la interrupción transitoria o reducir la dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En tratamiento del carcinoma hepatocelular y el carcinoma de células renales avanzado, reducir a 400 mg una vez/día.</li> <li>- En tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides reducir a 600 mg/día en dosis divididas (400 mg y 200 mg separados por un intervalo de 12 h). Si es necesaria una disminución adicional reducir a 400 mg/día en dosis divididas (200 mg/12 h), y si es necesario a 200 mg una vez/día.</li> </ul> <p>Tras mejoría de las reacciones adversas no hematológicas, puede aumentarse la dosis.</p> |

Comparadores

No aplica.

## Referencias

1. Liu W, Quan B, Lu S, Tang B, Li M, Chen R, et al. First-Line Systemic Treatment Strategies for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Front Oncol.* 24 de diciembre de 2021;11.
2. Roccarina D, Majumdar A, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 10 de marzo de 2017;
3. Tremblay G, Meier G, Misurski D, Baig M, Tamai T, Kraljevic S, et al. Network meta-analysis (NMA) of treatments for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *Annals of Oncology.* septiembre de 2017;28:v241.
4. An J, Han S, Kim H II, Shim JH. Ranking of transarterial and targeted therapies for advanced hepatocellular carcinoma in the era of immuno-oncology: A network meta-analysis of randomized sorafenib-controlled trials. *Hepatol Commun.* 4 de octubre de 2022;6(10):2886–900.
5. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet.* marzo de 2018;391(10126):1163–73.
6. Instituto de Salud Pública. Ficha Producto: Nexavar comprimidos recubiertos 200 mg [Internet]. [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-15545/21>
7. Instituto de Salud Pública de Chile AN de MSR y AS. Folleto de información al profesional Nexavar [Internet]. [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://www.ispch.gob.cl/sites/default/files/nexavar\\_200 mg.pdf](https://www.ispch.gob.cl/sites/default/files/nexavar_200 mg.pdf)
8. Instituto de Salud Pública. Ficha Producto: Soravitae comprimidos recubiertos 200 mg [Internet]. [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-15545/21>
9. Vidal Vademecum Spain. Soravitae Comprimidos recubiertos 200 mg [Internet]. [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-soravitae+comprimidos+recubiertos+200+mg-chile-l01ex02-1515557-cl\\_1](https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-soravitae+comprimidos+recubiertos+200+mg-chile-l01ex02-1515557-cl_1)
10. Instituto de Salud Pública. Ficha Producto: Lenvima cápsulas 4 mg [Internet]. [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-24944/19>
11. Instituto de Salud Pública. Ficha Producto: Lenvima cápsulas 4 mg [Internet]. [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-25008/19>
12. Instituto de Salud Pública. Ficha Producto: Lenvima cápsulas 10 mg [Internet]. [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-24945/19>
13. Instituto de Salud Pública. Ficha Producto: Lenvima cápsulas 10 mg [Internet]. [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-25007/19>
14. Instituto de Salud Pública de Chile AN de M. Folleto de información al profesional Lenvima [Internet]. [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/sites/default/files/monografias/agosto2019/f-25008.pdf>

15. International Agency for Research on Cancer. Chile, GLOBOCAN 2020 [Internet]. [citado 28 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/152-chile-factsheets.pdf>
16. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país. [Internet]. [citado 25 de enero de 2023]. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-poblaci%C3%B3n-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-poblaci%C3%B3n-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
17. National Institute for Health and Care Excellence. Sorafenib for treating advanced hepatocellular carcinoma [Internet]. [citado 29 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta474>
18. Karvellas CJ, Cardoso FS, Senzolo M, Wells M, Alghanem MG, Handou F, et al. Clinical Impact of Portal Vein Thrombosis Prior to Liver Transplantation: A Retrospective Cohort Study. *Ann Hepatol.* marzo de 2017;16(2):236–46.
19. Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Condición de Salud: Hepatocarcinoma. Tecnología Sanitaria: Sorafenib. 2018.
20. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 [Internet]. 2022 [citado 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>
21. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. 2021.

## 8. USO DE PEMBROLIZUMAB MÁS QUIMIOTERAPIA EN PERSONAS CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

### I. Pregunta clínica

En personas con cáncer escamoso de cabeza y cuello avanzado sin expresión de PD-L1 ¿se debe utilizar pembrolizumab o cetuximab en adición a quimioterapia como primera línea paliativa?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | Personas con cáncer escamoso de cabeza y cuello avanzado, sin expresión de PD-L1.                           |
| Intervención          | Pembrolizumab combinado con esquema de quimioterapia con platino y fluoracilo como primera línea paliativa. |
| Comparación           | Cetuximab combinado con esquema de quimioterapia con platino y fluoracilo.                                  |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos.   |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada**

|  |  |
|--|--|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Se identificó 1 ensayo clínico aleatorizado, controlado, no ciego, fase 3 que comparó de pembrolizumab versus cetuximab en el tratamiento de primera línea del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente/metastásico.   |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | El estudio KEYNOTE-048 (1) uso de pembrolizumab como monoterapia, pembrolizumab más quimioterapia con un fármaco a base de platino y 5-Fluororacilo (5-FU) y cetuximab más un fármaco a base de platino y 5-FU.<br>Para el presente informe se utilizaron los brazos de pembrolizumab combinado con quimioterapia y el brazo control (cetuximab combinado con quimioterapia), lo que corresponde a n=581 personas, la media de edad varió entre 60,7 (9,8) y 61,0 (10,0) años en el grupo intervención y control respectivamente; el 83,5% (n=485) de las personas fueron hombres, n=224 del grupo intervención y n=261 del grupo control; todas las personas incluidas tenían diagnóstico de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico confirmado histológica o citológicamente, con tumor primario localizado en orofaringe, cavidad oral, hipofaringe o laringe, y no contaban con tratamiento previo administrado en el entorno recurrente o metastásico. |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | Los participantes del grupo intervención recibieron pembrolizumab 200 mg vía intravenosa (IV) el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta por 24 meses, acompañado de cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> IV o carboplatino en un área objetivo bajo la curva de 5 (AUC 5) IV, según decisión del investigador, en el día de cada ciclo de 3 semanas (máximo 6 ciclos); más 5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /día IV continuo desde el día 1 al 4 de cada ciclo de 3 semanas (máximo de 6 ciclos).<br>Los participantes del grupo control recibieron cetuximab el día 1 en una dosis de 400 mg/m <sup>2</sup> IV y luego 250 mg/m <sup>2</sup> IV el día 1 de cada semana subsiguiente hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, acompañado de cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> IV o carboplatino AUC 5 IV, según decisión del investigador el día 1 de  |



|                                |   |
|--------------------------------|---|
|                                | cada ciclo de 3 semanas (máximo 6 ciclos para la terapia de platino); más 5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /día IV continuo desde el día 1 al 4 de cada ciclo de 3 semanas (máximo de 6 ciclos). |
| Financiamiento de los estudios | El estudio fue financiado por Merck Sharp & Dohme.  |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de pembrolizumab combinado con esquema de quimioterapia con platino y fluoracilo para personas con cáncer escamoso de cabeza y cuello avanzado.**

| <b>Personas</b>  | Personas con cáncer escamoso de cabeza y cuello avanzado, sin expresión de PD-L1 |  |                   |                                      |  |  |
|--|--|--|-------------------|--------------------------------------|--|--|
| <b>Intervención</b>  | Pembrolizumab + Quimioterapia (Platino + Fluoracilo)                             |  |                   |                                      |  |  |
| <b>Comparador</b>  | Cetuximab + Quimioterapia (Platino + Fluoracilo)                                 |  |                   |                                      |  |  |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios                        | Efecto absoluto estimado                                 |                   |                                      | Certeza de la evidencia (GRADE)        | Mensajes claves  |
|  |  | CON Pembrolizumab  | SIN Pembrolizumab | Diferencia (IC 95%)                  |  |  |
| <b>Sobrevida global</b><br>Seguimiento 47 meses              | <b>HR 0,72 (0,60 a 0,87)</b><br>559 personas<br>1 estudio (1)                    | 13 meses   | 10,7 meses        | <b>2,3 meses más (1,6 a 7,1 más)</b> | ⊕○○○<br><b>Muy Baja</b> <sup>a,b</sup> | El uso de pembrolizumab podría aumentar la sobrevida global en comparación con el uso de cetuximab. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado.               |
| <b>Calidad de vida<sup>c</sup></b><br>Seguimiento 15 semanas | <b>DM 0,40 (-3,81 a 4,61)</b><br>527 personas<br>1 estudio (1)                   | 0,4 puntos más<br>De 3,81 puntos menos a 4,61 puntos más |                   |                                      | ⊕⊕○○<br><b>Baja</b> <sup>b,d</sup>     | Con baja certeza de la evidencia se observa que el uso de pembrolizumab en personas con cáncer escamoso de cabeza y cuello podría no tener efecto sobre la calidad de vida en comparación con el uso de cetuximab. |
| <b>Eventos adversos</b>                                      | <b>RR 1,22 (1,04 a 1,42)</b>   | 599 por 1000   | 491 por 1000      | <b>108 más</b>                       | ⊕○○○                                   | El uso de pembrolizumab  |

|  |  |  |  |                              |  |  |
|--|--|--|--|------------------------------|--|--|
| <p><b>serios<sup>e</sup></b><br/>Seguimiento<br/>47 meses</p>  | <p>563 personas<br/><br/>1 estudio (1)</p> |  |  | <p>(de 20 a 206<br/>más)</p> | <p><b>Muy<br/>Baja<sup>b,d,f</sup></b></p> | <p>en personas con<br/>cáncer escamoso<br/>de cabeza y cuello<br/>podría aumentar<br/>los eventos<br/>adversos serios en<br/>comparación con<br/>el uso de<br/>cetuximab. Sin<br/>embargo, la<br/>evidencia es<br/>limitada y se<br/>requieren más<br/>estudios para<br/>confirmar este<br/>resultado.</p> |
| <p>RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. DM: Diferencia de medias. GRADE: grados de evidencia del GRADE <i>Working Group</i> (ver más adelante).<br/> <b>Explicaciones:</b><br/> a. Se disminuyeron dos niveles de la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa dos umbrales de magnitud del efecto. Para la sobrevida se utilizaron los umbrales definidos por la ESMO que son beneficio trivial a pequeño 1,5 meses; pequeño a moderado 3 meses; y moderado a grande 5 meses (2)<br/> b. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por evidencia indirecta, ya que el grupo de personas incluidas en el estudio contempló a personas con distinta expresión de PD-L1, siendo la población con expresión de PD-L1 &lt;1% el 14,5% (n=84) de la población estudiada.<br/> c. El desenlace de la calidad de vida fue medido a través de EORTC-QLQ-C30, que es un cuestionario de 30 ítems desarrollado para evaluar la calidad de vida de las personas con cáncer. Las respuestas de los participantes a la pregunta sobre el estado de salud global (GHS, por sus siglas en inglés) "¿Cómo calificaría su estado general de salud durante la última semana?" (Ítem 29) y la pregunta de Calidad de Vida (QoL) "¿Cómo calificaría su calidad de vida en general durante la última semana?" (Ítem 30) se calificaron en una escala de 7 puntos (1=Muy pobre a 7=Excelente). Usando la transformación lineal, las puntuaciones brutas se estandarizaron de modo que las puntuaciones oscilaron entre 0 y 100, donde una puntuación más alta indicaba un mejor resultado general. La diferencia mínima importante de la escala EORTC QLQ-C30 es de 5 y 10 puntos (3).<br/> d. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, dado que ni los adjudicadores ni las personas fueron ciegos.<br/> e. Los eventos adversos serios más frecuentes fueron neumonía, anemia y neutropenia febril.<br/> Se disminuyeron dos niveles de certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa 3 umbrales de magnitud del efecto. Se utilizó una utilidad de 0,73 para quimioterapia en el cálculo de umbrales (4).</p> |  |  |  |                              |  |  |

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar.

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: pembrolizumab - Keytruda®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Keytruda®  |
| Principio activo             | Pembrolizumab  |
| Presentación                 | 100 mg/4 ml solución concentrada para perfusión  |
| Titular de registro          | Merck Sharp & Dohme (I.A.) LLC   |
| Número de registro sanitario | B-2631/21  |
| Indicación                   | Keytruda, en combinación con platino y 5-fluorouracilo (5-FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de personas con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por las siglas en inglés para <i>head and neck squamous cell carcinoma</i> ), metastásico o recurrente irresecable.<br>Keytruda, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de personas con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, metastásico o recurrente irresecable cuyos tumores expresan PD-L1 determinado por una prueba aprobada por la <i>Food and Drugs Administration</i> . |
| Posología                    | 200 mg cada 3 semanas ó 400 mg cada 6 semanas de duración por vía endovenosa   |

## Referencias

1. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1915–28.
2. ESMO. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale [Internet]. [citado 2023 Apr 20]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs>
3. Bedard G, Zeng L, Zhang L, Lauzon N, Holden L, Tsao M, et al. Minimal important differences in the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Jun 1 [citado 2023 Apr 20];10(2):109–17. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajco.12070>
4. Liao LJ, Hsu WL, Lo WC, Cheng PW, Shueng PW, Hsieh CH. Health-related quality of life and utility in head and neck cancer survivors. *BMC Cancer* [Internet]. 2019 May 7 [citado 2023 Apr 20];19(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31064331/>
5. GLOBOCAN. Tasa de incidencia de cáncer ajustada por edad (2020) [Internet]. 2020. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=population&mode\\_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=8&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=8&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items)
6. Cardemil F. Epidemiología del cáncer escamoso de cabeza y cuello. Vol. 66, *Rev Chil Cir*. 2014.
7. Chow LQM. Head and Neck Cancer. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jan 2;382(1):60–72. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1715715>
8. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle. Vol. 39, *Immunity*. 2013. p. 1–10.
9. UEE(Unidad de Evaluaciones Economicas). Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. [Internet]. Santiago, Chile: Ministerio de Salud; 2021. Disponible en: [https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16\\_12\\_2021\\_FINAL.pdf](https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16_12_2021_FINAL.pdf)
10. European Medicines Agency. Ficha Técnica o resumen de las características de pembrolizumab. 2022.
11. FONASA. <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c> [Internet]. 2022 [citado 2023 Mar 15]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>

## 9. USO DE PEMBROLIZUMAB EN PERSONAS CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

### I. Pregunta clínica

En personas con cáncer escamoso de cabeza y cuello avanzado con expresión de PD-L1 de 1% o superior, ¿se debe utilizar pembrolizumab o quimioterapia como primera línea paliativa?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta




|                       |  |
|-----------------------|--|
| Población             | Personas con cáncer escamoso de cabeza y cuello avanzado, con expresión de PD-L1 de 1% o superior. |
| Intervención          | Pembrolizumab como primera línea de tratamiento paliativo.   |
| Comparación           | Cetuximab combinado con esquema de quimioterapia con platino y fluoracilo.                         |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios.                                       |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada**

|  |  |
|--|--|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Se identificó 1 ensayo clínico aleatorizado, controlado, no ciego, fase 3 que comparó el uso de pembrolizumab versus cetuximab más quimioterapia en el tratamiento de primera línea del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente/metastásico.  |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | El estudio KEYNOTE-048 (1) evaluó el uso de pembrolizumab como monoterapia, pembrolizumab más quimioterapia con un fármaco a base de platino y 5-Fluororacilo (5-FU) y cetuximab más quimioterapia con un fármaco a base de platino y 5-FU.<br>Para el presente informe, se utilizaron los brazos de pembrolizumab como monoterapia y el brazo control (cetuximab combinado con quimioterapia), lo que corresponde a n=601 personas. La media de edad varió entre 61,2 (±9,4) y 61,0 (±10,0) años en el grupo intervención y control respectivamente. El 78,9% (n=474) de las personas fueron hombres (n=250 del grupo intervención y n=261 del grupo control). Todas las personas incluidas mantenían diagnóstico de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico confirmado histológica o citológicamente, con tumor primario localizado en orofaringe, cavidad oral, hipofaringe o laringe, y no contaban con tratamiento previo administrado en el entorno recurrente o metastásico. |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | Los participantes del grupo intervención recibieron pembrolizumab 200 mg vía intravenosa (IV) el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta por 24 meses.<br>Los participantes del grupo control recibieron cetuximab el día 1 en una dosis de 400 mg/m <sup>2</sup> IV y luego 250 mg/m <sup>2</sup> IV el día 1 de cada semana subsiguiente, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.<br>Ambos grupos recibieron cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> IV o carboplatino AUC 5 IV (AUC: área bajo la curva, representa el área deseada bajo la curva de concentración de medicamento frente al tiempo), según decisión del investigador el día 1 de cada ciclo de 3 semanas (máximo 6 ciclos para la terapia de platino); más 5-FU 1000 mg/m <sup>2</sup> /día IV continuo desde el día 1 al 4 de cada ciclo de 3 semanas (máximo de 6 ciclos).  |
| Financiamiento de los estudios                       | Los estudios fueron financiados por Merck Sharp & Dohme.   |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de Pembrolizumab como primera línea de tratamiento paliativo en personas con cáncer de cabeza y cuello avanzado con expresión PD-L1 de 1% o superior.**

| Personas   | Personas con cáncer de cabeza y cuello avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1. |  |                   |  |  |   |
|--|---|--|-------------------|--|--|---|
| Intervención   | Pembrolizumab   |  |                   |  |  |   |
| Comparador   | Cetuximab + quimioterapia (Platino + Fluoracilo)  |  |                   |  |  |   |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)  | Efecto absoluto estimado                           |                   |  | Certeza de la evidencia (GRADE)  | Mensajes claves   |
|  |   | CON Pembrolizumab                                  | SIN Pembrolizumab | Diferencia (IC 95%)                      |  |   |
| <b>Sobrevida global</b><br>Seguimiento 47 meses                    | <b>HR 0,74 (0,61 a 0,90)</b><br>1 estudio (1) 512 personas  | 12,3 meses   | 10,3 meses        | <b>2 meses más (1,1 menos a 6,6 más)</b> | <br><b>Muy Baja<sup>a,b</sup></b> | El uso de pembrolizumab en personas con cáncer escamoso de cabeza y cuello con expresión PD-L1 podría aumentar la supervivencia global en comparación con el uso de cetuximab. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |
| <b>Calidad de vida<sup>c</sup></b><br>Seguimiento 15 semanas       | <b>DM 0,25 (-3,66 a 4,16)</b><br>1 estudio(1) 573 personas  | 0,25 puntos más<br>De 3,66 menos a 4,16 puntos más |                   |  | <br><b>Baja<sup>d</sup></b>     | Con baja certeza de la evidencia, se observa que el uso de pembrolizumab en personas con cáncer escamoso de cabeza y cuello con expresión PD-L1, podría no tener efecto sobre la calidad de vida en comparación con el uso de cetuximab   |
| <b>Eventos adversos serios<sup>f</sup></b><br>Seguimiento 47 meses | <b>RR 0,83 (0,70 a 1)</b><br>1 estudio (1) 587 personas   | 407 por 1000                                       | 491 por 1000      | <b>84 menos (de 147 menos a 0)</b>       | <br><b>Baja<sup>g</sup></b>     | Con baja certeza de la evidencia, se observa que el uso de pembrolizumab en personas con cáncer escamoso de cabeza y cuello con expresión PD-L1, disminuye levemente los eventos adversos serios en comparación con el uso de cetuximab   |

RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (2,3)

**Explicaciones:**

- a. Se disminuyeron tres niveles de la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa tres umbrales de magnitud del efecto.
- b. Para la sobrevida se utilizaron los umbrales definidos por la ESMO que son beneficio trivial a pequeño 1,5 meses; pequeño a moderado 3 meses; y moderado a grande 5 meses(4).
- c. El desenlace de la calidad de vida fue medido a través de EORTC-QLQ-C30, que es un cuestionario de 30 ítems desarrollado para evaluar la calidad de vida de las personas con cáncer. Las respuestas de los participantes a la pregunta sobre el estado de salud global (GHS, por sus siglas en inglés) "¿Cómo calificaría su estado general de salud durante la última semana?" (Ítem 29) y la pregunta de Calidad de Vida (QoL) "¿Cómo calificaría su calidad de vida en general durante la última semana?" (Ítem 30) se calificaron en una escala de 7 puntos (1=Muy pobre a 7=Excelente). Usando la transformación lineal, las puntuaciones brutas se estandarizaron de modo que las puntuaciones oscilaron entre 0 y 100, donde una puntuación más alta indicaba un mejor resultado general. La diferencia mínima importante de la escala EORTC QLQ-C30 es de 5 puntos(5).
- d. Se disminuyeron dos niveles de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, dado que ni los adjudicadores ni las personas fueron ciegos.
- e. La mortalidad incluye los eventos por cualquier causa.
- f. Los eventos adversos serios más frecuentes fueron neumonía, tumor hemorrágico y disnea.
- g. Se disminuyeron dos niveles de certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa 2 umbrales de magnitud del efecto. Los umbrales son daño trivial a pequeño 59 eventos, pequeño a moderado 115 eventos y moderado a grande 215 eventos. Para el cálculo de umbrales asociados a eventos adversos serios se utilizó una utilidad de 0,73 (6).

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar.

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: pembrolizumab - Keytruda®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Keytruda®   |
| Principio activo             | pembrolizumab   |
| Presentación                 | 100 mg/4 ml solución concentrada para perfusión   |
| Titular de registro          | Merck Sharp & Dohme (I.A.) LLC  |
| Número de registro sanitario | B-2631/21   |
| Indicación                   | Keytruda, en combinación con platino y 5-fluorouracilo (5-FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de personas con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por las siglas en inglés para <i>head and neck squamous cell carcinoma</i> ), metastásico o recurrente irreseccable. |

|           |  |
|-----------|--|
|           | Keytruda, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de personas con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, metastásico o recurrente irresecable cuyos tumores expresan PD-L1 determinado por una prueba aprobada por la <i>Food and Drugs Administration</i> . |
| Posología | 200 mg cada 3 semanas<br>ó<br>400 mg cada 6 semanas de duración por vía endovenosa.  |



## Referencias

1. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1915–28.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924–6.
3. Santesso N, Rader T, Nilsen ES, Glenton C, Rosenbaum S, Ciapponi A, et al. A summary to communicate evidence from systematic reviews to the public improved understanding and accessibility of information: a randomized controlled trial. *J Clin Epidemiol*. 2015 Feb 1;68(2):182–90.
4. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale [Internet]. ESMO. [citado 2023 Apr 6]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs>
5. Bedard G, Zeng L, Zhang L, Lauzon N, Holden L, Tsao M, et al. Minimal important differences in the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* [Internet]. 2014;10(2):109–17. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajco.12070>
6. Liao L-J, Hsu W-L, Lo W-C, Cheng P-W, Shueng P-W, Hsieh C-H. Health-related quality of life and utility in head and neck cancer survivors. *BMC Cancer* [Internet]. 2019;19:425. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6505071/>
7. GLOBOCAN. Tasa de incidencia de cáncer ajustada por edad (2020) [Internet]. 2020. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=population&mode\\_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=8&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=8&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items)
8. Cardemil F. Epidemiología del cáncer escamoso de cabeza y cuello. Vol. 66, *Rev Chil Cir*. 2014.
9. Chow LQM. Head and Neck Cancer. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jan 2;382(1):60–72. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1715715>
10. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle. Vol. 39, *Immunity*. 2013. p. 1–10.
11. UEE(Unidad de Evaluaciones Economicas). Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. [Internet]. Santiago, Chile: Ministerio de Salud; 2021. Disponible en: [https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16\\_12\\_2021\\_FINAL.pdf](https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16_12_2021_FINAL.pdf)
12. European Medicines Agency. Ficha Técnica o resumen de las características de pembrolizumab. 2022.
13. FONASA. <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c> [Internet]. 2022 [citado 2023 Mar 15]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>

## 10. USO DE LENVATINIB O SORAFENIB EN PERSONAS CON CÁNCER DE TIROIDES DIFERENCIADO

### I. Pregunta Clínica

En personas con cáncer de tiroides diferenciado, lodo resistente, ¿se debe usar lenvatinib en comparación con usar sorafenib?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | Personas con cáncer de tiroides diferenciado, lodo resistente.  |
| Intervención          | Lenvatinib  |
| Comparación           | Sorafenib   |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida global, supervivencia libre de progresión, calidad de vida y eventos adversos serios (grado 3 ó más). |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada**

|  |  |
|--|--|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Se identificaron tres ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos, de fase III NCT00984282 (1), NCT01321554 (2) y NCT02966093 (3).<br>El ensayo NCT01321554 (2) corresponde a un estudio que se llevó a cabo con triple ciego, donde los participantes, los proveedores de atención y el investigador desconocían el tratamiento asignado. Por otro lado, en los ensayos NCT00984282 y NCT02966093 (1,3) los participantes, los proveedores de atención, los investigadores y los evaluadores de los resultados se encontraban ciegos.<br>Todos los ensayos incluyeron personas con cáncer de tiroides, evaluaron la eficacia y seguridad de sorafenib (1) y levantinib (2,3) controlado con grupos placebo. |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | Los participantes de los estudios fueron personas con cáncer de tiroides diferenciado localmente avanzado o metastásico refractario al yodo radioactivo que había progresado en los últimos 14 meses (1), personas con cáncer de tiroides progresivo que eran refractario al yodo-131 (2) y personas con cáncer de tiroides diferenciado refractario reactivo con yodo radioactivo-131 y progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses previos (3).<br>Se incluyó un total de 960 participantes, distribuidos equitativamente entre ambos sexos (n=483 (50,3%) mujeres y n=477 (49,7%) hombres), con medianas de edad entre los 60 (3) y 61,9 años (2).   |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | Las personas del grupo intervención recibieron: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NCT00984282: sorafenib 400 mg vía oral (VO) (dos tabletas de 200 mg) por dos veces al día, por 28 días cumpliendo un ciclo.</li> <li>▪ NCT01321554: lenvatinib 24mg cápsula dura VO, una vez al día hasta la documentación de la progresión de la enfermedad, el desarrollo de toxicidad o el retiro del consentimiento.</li> <li>▪ NCT02966093: lenvatinib 24 mg (dos cápsulas de 10 mg + una cápsula de 4 mg) VO, una vez al día de forma continua en ciclos de 28 días hasta la progresión de la</li> </ul>  |

|                                |   |
|--------------------------------|---|
|                                | <p>enfermedad, el desarrollo de una toxicidad, el retiro del consentimiento o la terminación del estudio por parte del patrocinador.</p> <p>Los participantes del grupo comparador recibieron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NCT00984282: comprimidos placebos coincidentes con los entregados al grupo intervención, vía oral dos veces al día.</li> <li>▪ NCT01321554: comprimidos placebos, cápsula dura, VO, una vez al día hasta la documentación de la progresión de la enfermedad, el desarrollo de toxicidad o el retiro del consentimiento.</li> <li>▪ NCT02966093: comprimidos placebos emparejado con lenvatinib (dos cápsulas de 10 mg + una cápsula de 4 mg) por vía oral, una vez al día de forma continua en ciclos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad, el desarrollo de toxicidad, el retiro del consentimiento o la terminación del estudio por parte del patrocinador.</li> </ul> |
| Financiamiento de los estudios | Los estudios fueron financiados por Bayer (1) y Eisai Inc (2,3).  |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto**

| <b>Personas</b>                      | Personas con cáncer de tiroides diferenciado, lodo resistente                |   |                          |                            |  |   |
|--------------------------------------|--|---|--------------------------|----------------------------|--|---|
| <b>Intervención</b>                  | Usar lenvatinib  |   |                          |                            |  |   |
| <b>Comparador</b>                    | Usar sorafenib   |   |                          |                            |  |   |
| <b>Desenlaces</b>                    | <b>Efecto relativo (IC 95%)</b><br>—<br>N personas<br>N estudios             | <b>Efecto absoluto estimado</b>   |                          |                            | <b>Certeza de la evidencia (GRADE)</b>   | <b>Mensajes claves</b>  |
|                                      |  | <b>CON lenvatinib</b>   | <b>CON sorafenib</b>     | <b>Diferencia (IC 95%)</b> |  |   |
| <b>Sobrevida Global</b>              | <b>HR 0,84</b><br>(0,48 a 1,47)<br><br>960 personas<br>(3 estudios)<br>(1–3) | Medianas de supervivencia global no alcanzadas tanto para lenvatinib como para sorafenib. |                          |                            | <b>Muy Baja</b><br>⊕○○○ <sup>a,b,c</sup> | No es posible establecer el efecto absoluto del uso de lenvatinib en personas con cáncer de tiroides sobre la supervivencia global, en comparación con usar sorafenib, debido a que las medianas de supervivencia no fueron alcanzadas. Además, la certeza de la evidencia existente es muy baja. |
| <b>Sobrevida libre de progresión</b> | <b>HR 0,33</b><br>(0,23 a 0,48)  | mediana de supervivencia libre de   | mediana de supervivencia | 23,9 meses más a           | <b>Muy Baja</b><br>⊕○○○ <sup>c,d,e</sup> | El uso lenvatinib en personas con cáncer de tiroides  |

|   |  |  |  |  |                                    |  |
|---|--|--|--|--|------------------------------------|--|
|   | 960 personas<br>(3 estudios)<br>(1–3)                                    | progresión<br>de 35,7<br>meses                           | libre de<br>progresión<br>de 11,8<br>meses | favor de<br>lenvatinib<br>(12,7<br>meses<br>más a<br>51,3<br>meses<br>más) |                                    | podría aumentar<br>la sobrevida libre<br>de progresión, en<br>comparación con<br>el uso de<br>sorafenib. Sin<br>embargo, la<br>evidencia es<br>limitada y se<br>requieren más<br>estudios para<br>confirmar este<br>resultado.   |
| <b>Calidad de vida</b>  | <b>NA</b>  | El desenlace no fue medido o reportados por los estudios |  |  |                                    | --   |
| <b>Eventos adversos grado 3 o más</b>   | <b>RR 1,52</b><br>(0,82 a 2,79)<br>960 personas<br>(3 estudios)<br>(1–3) | 639 por<br>1000  | 420 por<br>1000                            | 219 más<br>por 1.000<br>(de 76<br>menos a<br>752 más)                      | <b>Baja</b><br>⊕⊕○○ <sup>c,g</sup> | El uso lenvatinib<br>en personas con<br>cáncer de tiroides<br>podría aumentar<br>los eventos<br>adversos, en<br>comparación con<br>el uso de<br>sorafenib. Sin<br>embargo, la<br>evidencia es<br>limitada y se<br>requieren más<br>estudios para<br>confirmar este<br>resultado.<br>Con baja certeza de<br>la evidencia, se<br>observa que el uso<br>de lenvatinib en<br>personas con<br>cáncer pulmonar<br>disminuye en gran<br>medida los eventos<br>adversos, en<br>comparación con el<br>uso de sorafenib. |
| <p>RR: Riesgo relativo. HR: Hazard ratio. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.</p> <p><b>Explicaciones:</b></p> <p>a. Se disminuyeron dos niveles de certeza en la evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza del efecto es muy amplio. Además, la muestra es pequeña.</p> <p>b. Se disminuyeron dos niveles de certeza en la evidencia por ser indirecta, debido a que las medianas de sobrevida no fueron alcanzadas para ninguno de los grupos.</p> <p>c. Se disminuye un nivel de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, dado que, no queda claro el ocultamiento de la secuencia de aleatorización del estudio Zheng 2021, ni si el adjudicador de evento fue ciego en el estudio Schlumberger 2015.</p> <p>d. Para sobrevida libre de progresión se utilizaron los umbrales establecidos por ESMO para intervenciones curativas: pequeño/moderado HR &gt;0,80; moderado/grande HR&lt;0,65.</p> <p>e. Se disminuyeron dos niveles de certeza en la evidencia por ser indirecta, debido a que el desenlace sobrevida libre de progresión es un desenlace subrogado de sobrevida global.</p> <p>f. El riesgo basal se estimó a partir de los eventos del grupo control.</p> |  |  |  |  |                                    |  |

- g. Se disminuyó 1 nivel en la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa 1 umbral de magnitud del efecto. Además, el número de eventos no alcanza el tamaño óptimo de información. Para efectos adversos, se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 23 por 1000, pequeño/moderado 61 por 1000; moderado/grande 145 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,72 (enfermedad progresiva).
- h. Los eventos adversos más comunes reportados fueron: trastornos cardiacos, hipertensión, infarto agudo al miocardio, fibrilación auricular, hipocalcemia, reacción alérgica y fiebre.

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar. La posología se obtuvo de la *European Medicines Agency (EMA)*(4,5).

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: sorafenib - Nexavar®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Nexavar®   |
| Principio activo             | Sorafenib  |
| Presentación                 | Comprimidos recubiertos 200 mg   |
| Titulares de registro        | Bayer S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-15545/21   |
| Indicación                   | Tratamiento de personas con carcinoma de tiroides diferenciado localmente recurrente o metastásico, progresivo, que es refractario a yodo radiactivo.  |
| Posología                    | En adultos es de 400 mg de sorafenib (dos comprimidos de 200 mg), tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 800 mg). El tratamiento debe continuarse mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se produzca toxicidad inaceptable. |

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: sorafenib - Soravita®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Soravita®   |
| Principio activo             | Sorafenib   |
| Presentación                 | Comprimidos recubiertos 200 mg  |
| Titulares de registro        | Galenicum Health Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-26819/22  |
| Indicación                   | Tratamiento de personas con carcinoma de tiroides diferenciado localmente recurrente o metastásico, progresivo, que es refractario a yodo radiactivo. |

|           |  |
|-----------|--|
| Posología | En adultos es de 400 mg de sorafenib (dos comprimidos de 200 mg), tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 800 mg). El tratamiento debe continuarse mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se produzca toxicidad inaceptable. |
|-----------|--|

**Tabla 5. Identificación del tratamiento: lenvatinib - Lenvima®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | lenvima®   |
| Principio activo             | Lenvatinib   |
| Presentación                 | Cápsulas de 10 mg<br>Cápsulas de 4 mg  |
| Titulares de registro        | Laboratorio Biotoscana Farma S.p.A   |
| Número de registro sanitario | F-25007/19<br>F-24945/19<br>F-25008/19<br>F-24944/19   |
| Indicación                   | Lenvatinib está indicado para el tratamiento de personas con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) progresivo y resistente al tratamiento con yodo radiactivo. |
| Posología                    | 24 mg (dos cápsulas de 10 mg y una cápsula de 4 mg) una vez al día.  |

**Comparadores**

No aplica.

## Referencias

1. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*. 2014 Jul;384(9940):319–28.
2. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015 Feb 12;372(7):621–30.
3. Zheng X, Xu Z, Ji Q, Ge M, Shi F, Qin J, et al. A Randomized, Phase III Study of Lenvatinib in Chinese Patients with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2021 Oct 15;27(20):5502–9.
4. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto nexavar. Agencia Europea de Medicamentos. 2020.
5. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto Lenvima. Agencia Europea de Medicamentos. 2020.
6. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
7. International Agency for Research on Cancer. Chile, GLOBOCAN 2020. Chile; 2020.
8. Medina-Ornelas S, Granados-García M. Cáncer de tiroides, redefiniendo la radioyodo-refractoriedad (RAIR). *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2021;20(4):148–57.
9. Schmidt A, Cross G. De Tiroides: Diagnóstico Y Tratamiento. 2017;4(2):92–100.
10. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. Santiago, Chile: Ministerio de Salud, Chile; 2021. p. 41.

## 11. USO DE PEMBROLIZUMAB O NIVOLUMAB EN PERSONAS CON MELANOMA EN ETAPA III Ó IV

### I. Pregunta Clínica

En personas con melanoma en etapa III o IV ¿se debe utilizar pembrolizumab en comparación a usar nivolumab?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | Personas con melanoma etapa III o IV                        |
| Intervención          | Pembrolizumab   |
| Comparación           | Nivolumab   |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada**

|  |  |
|--|--|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | <p>Se identificaron cuatro ensayos clínicos aleatorizados CHECKMATE037 (1), CHECKMATE067 (2), KEYNOTE006 (3) y KEYNOTE002 (4) los cuales corresponden a estudios de fase II (4) y fase III (1–3).</p> <p>Los ensayos CHECKMATE037 y KEYNOTE006 fueron estudios de etiqueta abierta; el ensayo CHECKMATE067 se llevó a cabo con un diseño de cuatro ciegos, donde los participantes, el personal de atención de salud, los investigadores y los evaluadores de los resultados desconocían el tratamiento asignado; y, por otro lado, en el ensayo KEYNOTE002 los participantes y los investigadores se encontraban ciegos.</p> <p>Todos estos ensayos se enfocaron en personas con diagnóstico de melanoma avanzado, metastásico o irreseccable, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de nivolumab, pembrolizumab e ipilimumab.</p> |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | <p>Los estudios incluyeron a personas con diagnóstico de melanoma metastásico o irreseccable que progresaron después de ipilimumab o, ipilimumab y un inhibidor de BRAF (1) ; melanomas en estadio III o IV sin tratamiento previo (2) y con una terapia sistémica previa (3) y tratamiento previo con inhibidores de BRAK o MEK o ambos (4).</p> <p>Los ensayos incluyeron un total de 2.410 participantes (CHECKMATE037 n=405; CHECKMATE067 n=631; KEYNOTE006 n=834; y KEYNOTE002 n=540), donde el 61,8% (n=1489) fueron hombres y la media de edad de los estudios fluctuó entre los 58,7 (<math>\pm 13,92</math>) (2) y los 60,3 (<math>\pm 14,1</math>) años (3).</p>   |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | <p>Las personas del grupo intervención recibieron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CHECKMATE037: nivolumab 3 mg/kg IV durante 60 minutos, cada dos semanas.</li> <li>▪ CHECKMATE067: nivolumab en monoterapia 3 mg/kg por vía intravenosa (IV) una vez cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.</li> <li>▪ KEYNOTE006: pembrolizumab, 10 mg/kg IV, una vez cada dos semanas durante un plazo de aproximadamente 24 meses; el segundo brazo de participantes recibió</li> </ul>  |



|                                |  |
|--------------------------------|--|
|                                | <p>pembrolizumab 10 mg/kg IV, cada tres semanas, durante un período de aproximadamente 24 meses.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ KEYNOTE002: pembrolizumab 2 mg/kg cada tres semanas; el segundo brazo de participantes recibió pembrolizumab 10 mg/kg administrados por vía intravenosa cada tres semanas.</li> </ul> <p>Los participantes del grupo comparador recibieron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CHECKMATE037: tratamiento a elección del investigador, pudiendo ser dacarbazina (1000 mg/m<sup>2</sup> IV durante 30 a 60 minutos cada tres semanas) o carboplatino (área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) 6 IV durante 30 minutos cada tres semanas), y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> IV durante 180 minutos cada tres semanas)</li> <li>▪ CHECKMATE067: ipilimumab en monoterapia 3 mg/kg IV cada tres semanas para un total de 4 dosis</li> <li>▪ KEYNOTE006: ipilimumab, 3 mg/kg IV, una vez cada 3 semanas para un total de 4 dosis (hasta aproximadamente 3 meses).</li> <li>▪ KEYNOTE002: quimioterapia a elección del investigador, los participantes fueron aleatorizados para recibir 1 de los 4 posibles regímenes de quimioterapia decididos en la institución de tratamiento (carboplatino+paclitaxel, paclitaxel solo, dacarbazina o temozolomida). Los participantes recibieron el medicamento del estudio hasta la interrupción debido a la progresión de la enfermedad, la toxicidad o la elección del investigador.</li> </ul> |
| Financiamiento de los estudios | Los estudios fueron financiados por Bristol-Myers Squibb (1,2) y Merck Sharp & Dohme LLC (3,4).  |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de pembrolizumab y de nivolumab para personas con melanoma en etapa III o IV**

| Personas                                   | Personas con melanoma etapa III o IV  |  |               |  |  |  |
|--|---|--|---------------|--|--|--|
| Intervención                               | Usar pembrolizumab  |  |               |  |  |  |
| Comparador                                 | Usar nivolumab  |  |               |  |  |  |
| Desenlaces                                 | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios                           | Efecto absoluto estimado                                 |               |  | Certeza de la evidencia (GRADE) <sup>d</sup> | Mensajes claves  |
|  |   | CON Pembrolizumab  | CON Nivolumab | Diferencia (IC 95%)                                  |  |  |
| <b>Sobrevida Global</b>                    | <b>HR</b><br><b>1,03</b><br>(0,84 a 1,28)<br><br>2.410<br><br>(4 estudios)<br>(1–4) | 25,55 meses  | 26,32 meses   | 0,82 meses menos (5,75 meses menos a 31,3 meses más) | <b>Baja</b><br>⊕⊕○○ <sup>a</sup>             | Con baja certeza de la evidencia, se observa que el uso de pembrolizumab en personas con cáncer pulmonar podría no tener impacto en la sobrevida global, en comparación con el uso de nivolumab.   |
| <b>Calidad de vida</b>                     | <b>No estimable</b>   | El desenlace no fue medido o reportados por los estudios |               |  | --   |  |
| <b>Eventos adversos serios<sup>b</sup></b> | <b>RR</b><br><b>1,17</b><br>(0,61 a 2,24)<br><br>2.410<br><br>(4 estudios)<br>(1–4) | 665 por 1000   | 568 por 1000  | 97 más por 1000 (318 menos a 704 más)                | <b>Muy Baja</b><br>⊕○○○ <sup>d</sup>         | El uso de pembrolizumab en personas con melanoma etapa III O IV podría aumentar la sobrevida global, en comparación con usar nivolumab. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |

RR: Riesgo relativo. HR: Hazard ratio. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

**Explicaciones:**

- a. Se disminuyó dos niveles de certeza en la evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto cruza 2 umbrales de magnitud del efecto absoluto. Los umbrales establecidos por ESMO para la sobrevida global fueron para beneficio trivial/pequeño 4 meses, pequeño/moderado 6 meses y moderado/grande 9 meses.
- b. Los eventos adversos serios más frecuentes fueron diarrea grado III e Hiperglicemia.
- c. El riesgo basal se estimó a partir de los eventos del grupo control.

Se disminuyeron 3 niveles de certeza en la evidencia por imprecisión, debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto cruza 2 umbrales de magnitud del efecto absoluto. Los umbrales establecidos para la eventos adversos fueron trivial/pequeño 27 eventos, pequeño/moderado 73 eventos y moderado/grande 152 eventos, considerando una utilidad de 0,65 para personas con melanoma bajo tratamiento con inmunoterapia (5).

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar. La posología se obtuvo desde la European Medicines Agency.

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: nivolumab - Opdivo®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Opdivo®  |
| Principio activo             | Nivolumab  |
| Presentación                 | Recombinante solución inyectable para perfusión intravenosa 100 mg/10ml.<br>Recombinante solución inyectable para perfusión intravenosa 40 mg/4ml.   |
| Titular de registro          | Bristol - Myers Squibb de Chile.   |
| Número de registro sanitario | B-2561/20<br>B-2562/20   |
| Indicación                   | <p>Melanoma irresecable o metastásico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Opdivo como monoterapia está indicado para el tratamiento de personas con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600 (<i>wild-type</i>).</li> <li>▪ Opdivo como monoterapia está indicado para el tratamiento de personas con melanoma irresecable o metastásico, positivo para la mutación BRAF V600.</li> <li>▪ OPDIVO, en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de personas con melanoma irresecable o metastásico.</li> </ul> <p><b>Tratamiento adyuvante del melanoma:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Opdivo está indicado para el tratamiento adyuvante de personas con melanoma y compromiso de ganglios linfáticos o con enfermedad metastásica que han sido sometidas a resección completa.</li> </ul> |
| Posología                    | 240 mg cada 2 semanas<br>(perfusión intravenosa de 30 minutos)<br>ó<br>480 mg cada 4 semanas<br>(perfusión intravenosa de 60 minutos)  |

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: pembrolizumab – Keytruda®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | <b>Keytruda®</b>  |
| Principio activo             | Pembrolizumab   |
| Presentación                 | Recombinante concentrado para solución para perfusión 100 mg/4ml.   |
| Titular de registro          | Merck Sharp & Dome.   |
| Número de registro sanitario | B-2631/21   |
| Indicación                   | <p>Melanoma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Keytruda está indicado para el tratamiento de personas con melanoma no resecable o metastásico.</li> <li>▪ Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de personas con melanoma con compromiso de ganglios linfáticos, quienes se han sometidas a resección completa.</li> </ul> |
| Posología                    | 200 mg cada 3 semanas<br>ó<br>400 mg cada 6 semanas.  |

**Comparadores**

No aplica.

## Referencias

1. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate113 randomized controlled, open-label, phase 3 trial). *Lancet Oncol*. 2015 Apr;16(4):375–84.
2. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2019 Oct 17;381(16):1535–46.
3. Schachter J, Ribas A, Long G V, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multirandomized, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *The Lancet*. 2017 Oct;390(10105):1853–62.
4. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE113 randomized controlled, phase 2 trial). *Lancet Oncol*. 2015 Aug;16(8):908–18.
5. Tran AD, Fogarty G, Nowak AK, Espinoza D, Rowbotham N, Stockler MR, et al. A systematic review and meta-analysis of utility estimates in melanoma. *Br J Dermatol* [Internet]. 2018 Feb 1 [citado 2023 May 31];178(2):384–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077983/>
6. MINSAL. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. 2021. 41 p.
7. European Medicines Agency (EMA). ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE PEMBROLIZUMAB.
8. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características o resumen de las características de Nivolumab.

## 12. AVELUMAB EN PERSONAS CON CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL METASTÁSICO

### I. Pregunta clínica

En personas con carcinoma de células de Merkel metastásico, ¿se debe usar avelumab en comparación a no usar o usar quimioterapia?

#### **Análisis y definición de los componentes de la pregunta**

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | Personas con carcinoma de células de Merkel metastásico |
| Intervención          | Avelumab  |
| Comparación           | Quimioterapia citotóxica.                               |
| Desenlaces (outcomes) | - Mortalidad y eventos adversos serios                  |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la Evidencia encontrada**

|  |  |
|--|--|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Se identificó 1 estudio; ensayo clínico de un solo brazo, <i>open label</i> , fase 2 (1). Este estudio se dividió en dos partes para la misma intervención, pero en diferentes grupos de personas con carcinoma metastásico de células de Merkel (MCC) (2,3).  |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | El “estudio JAVELIN Merkel 200” NCT02155647 incluyó:<br>Parte A: personas de 18 años y más con carcinoma metastásico de células de Merkel (MCC) con falla de tratamiento de primera línea con quimioterapia (n=88)(2).<br>Parte B: personas de 18 años y más con carcinoma metastásico de células de Merkel (MCC) que no hayan recibido tratamiento previo para la condición metastásica (n=116)(3). |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los Estudios? | En el estudio se administró, para ambas partes, avelumab en una dosis de 10 mg/kg por vía intravenosa (IV) de 1 hora una vez cada 2 semanas.   |
| Qué tipo de desenlaces se midieron                   | Mortalidad y eventos adversos serios.  |
| Financiamiento de los estudios                       | Este estudio fue financiado por Merck KGaA y EMD Serono Research & Development Institute, Inc.   |

**Tabla 2. Resumen de los hallazgos para uso de avelumab en personas con carcinoma de células de Merkel metastásico**

| <b>Población</b>   | Personas con carcinoma de células de Merkel metastásico        |  |              |                     |  |   |
|--|--|--|--------------|---------------------|--|---|
| <b>Intervención</b>  | Avelumab como primera o segunda línea de tratamiento paliativo |  |              |                     |  |   |
| <b>Comparador</b>  | No usar o usar quimioterapia                                   |  |              |                     |  |   |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)                                       | Efecto absoluto estimado   |              |                     | Certeza de la evidencia (GRADE)          | Mensajes claves   |
|  |  | SIN avelumab   | CON avelumab | Diferencia (IC 95%) |  |   |
| <b>Mortalidad</b><br>Seguimiento: 1,7 años (segunda línea); 3,1 años (primera línea)   | NE<br><br>1 estudio<br>204 personas                            | 72% (63/88) de las personas que recibieron avelumab en segunda línea (parte A) fallecieron.<br><br>48% (56/116) de las personas que recibieron avelumab en primera línea (parte B) fallecieron.<br><br>La mortalidad reportada en personas con carcinoma de células de Merkel metastásico a los 24 meses de seguimiento 77,3% (n=277)(4) |              |                     | ⊕○○○ <sup>a,b</sup><br><b>Muy baja</b>   | No es posible establecer el efecto de avelumab en personas con carcinoma de células de Merkel sobre la mortalidad en comparación con no usar, por falta de información en los estudios.               |
| <b>Eventos adversos serios<sup>d</sup></b><br>Seguimiento: 1,7 años (segunda línea); 3,1 años (primera línea)  | NE<br><br>1 estudio<br>204 personas                            | 41% (36/88) de las personas que recibieron avelumab en segunda línea presentaron eventos adversos serios.<br><br>45% (52/116) de las personas que recibieron avelumab en primera línea presentaron eventos adversos serios.  |              |                     | ⊕○○○ <sup>a,b,c</sup><br><b>Muy baja</b> | No es posible establecer el efecto de avelumab en personas con carcinoma de células de Merkel sobre los eventos adversos serios en comparación con no usar, por falta de información en los estudios. |
| NE: no estimable<br>IC: Intervalo de confianza del 95%<br>GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.<br><br>Explicaciones:<br>a. Se disminuyó 3 niveles de la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, dado que el estudio no poseía grupo comparador.<br>b. Se disminuyó 2 niveles de la certeza de la evidencia por bajo número de eventos (tamaño óptimo de la información).<br>c. Los eventos adversos serios más frecuentes fueron para la parte A: lesión renal aguda, anemia, progresión de la enfermedad, celulitis, astenia, dolor abdominal; y para la parte B: sepsis, lesión relacionada a la infusión, hiponatremia. |  |  |              |                     |  |   |

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar.

#### **Intervención**

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: avelumab - Bavencio®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Bavencio®   |
| Principio activo             | Avelumab  |
| Presentación                 | Bavencio® concentrado para solución para perfusión 20 mg/ml (avelumab).   |
| Titular de registro          | Merck S.A.  |
| Número de registro sanitario | B-2711/18. Bavencio® concentrado para solución para perfusión 20 mg/ml(5).  |
| Indicación                   | <b>- Carcinoma de células de Merkel (MCC)</b><br><br>Está indicado para el tratamiento de personas con carcinoma de células de Merkel metastásico (MCC). La aprobación continua de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos de confirmación. |
| Posología(6)                 | La dosis recomendada de Bavencio® es de 800 mg administrados como perfusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.  |

#### **Comparadores**

No aplica.



## Referencias

1. Avelumab in Participants With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 16 de abril de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02155647>
2. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, Hamid O, Mehnert JM, Terheyden P, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): updated overall survival data after >5 years of follow-up. *ESMO Open*. 1 de diciembre de 2021;6(6):100290.
3. Angelo D. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2021 [citado 16 de abril de 2023];9:2646. Disponible en: <http://jitc.bmj.com/>
4. Gonzalez MR, Bryce-Alberti M, Portmann-Baracco A, Castillo-Flores S, Pretell-Mazzini J. Treatment and survival outcomes in metastatic Merkel cell carcinoma: Analysis of 2010 patients from the SEER database. *Cancer Treat Res Commun*. 1 de enero de 2022;33:100665.
5. Instituto de Salud Pública de Chile. Ficha producto: Bavencio concentrado para solución para perfusión 20 mg/mL (Avelumab) [Internet]. [citado 24 de abril de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-2711/18>
6. Instituto de Salud Pública de Chile. Folleto de información al profesional Bavencio concentrado para solución para perfusión 20 mg/mL [Internet]. [citado 24 de abril de 2023]. Disponible en: [https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2022/03/B\\_2711.pdf](https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2022/03/B_2711.pdf)
7. Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. *J Am Acad Dermatol*. noviembre de 2003;49(5):832–41.
8. Song Y, Azari FS, Tang R, Shannon AB, Miura JT, Fraker DL, et al. Patterns of Metastasis in Merkel Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 13 de enero de 2021;28(1):519–29.
9. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 [Internet]. 2022 [citado 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>
10. Bhatia S, Nghiem P, Veeranki SP, Vanegas A, Lachance K, Tachiki L, et al. Real-world clinical outcomes with avelumab in patients with Merkel cell carcinoma treated in the USA: a multicenter chart review study. *J Immunother Cancer*. 18 de agosto de 2022;10(8):e004904.
11. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. 2021.

## 13. ABIRATERONA O ENZALUTAMIDA PARA PERSONAS CON CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO

### I. Pregunta Clínica

En personas con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, que progresa tras recibir quimioterapia con docetaxel, o no puede recibirla por contraindicaciones o intolerancia ¿se debe usar antiandrógeno de segunda generación (abiraterona) o inhibidor del metabolismo androgénico (enzalutamida)?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta



|                       |  |
|-----------------------|--|
| Población             | Personas con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, que progresa tras recibir quimioterapia con docetaxel, o no puede recibirla por contraindicaciones o intolerancia. |
| Intervención          | Antiandrógeno de segunda generación (abiraterona).   |
| Comparación           | Inhibidor del metabolismo androgénico (enzalutamida).  |
| Desenlaces (outcomes) | - Sobrevida global y eventos adversos serios.  |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada**

|  |   |
|--|---|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Se identificaron 5 meta-análisis en red (1–5). Se revisaron los estudios primarios incluidos, y se seleccionaron 3 ensayos clínicos aleatorizados que responden la pregunta de manera directa (6–8).  |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | Dos ensayos clínicos reclutaron personas con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, que progresa tras recibir quimioterapia con docetaxel (mCRPC), y evaluaron el uso de abiraterona versus placebo (7,8); el cuarto ensayo aleatorizado reclutó a personas con cáncer de próstata resistente a castración, que progresa tras recibir quimioterapia con docetaxel (CRPC), y evaluó el uso de enzalutamida versus placebo (6).   |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | Abiraterona y prednisona: 1 gr de acetato de abiraterona (administrado en cuatro tabletas de 250 mg) + prednisona de 5 mg por vía oral dos veces al día; placebo y prednisona: cuatro tabletas de placebo por vía oral una vez al día + una dosis de prednisona de 5 mg por vía oral. Cada ciclo de tratamiento fue de 28 días(7).<br>Acetato de abiraterona (1000 mg, una vez al día y por vía oral) más prednisona (5 mg, por vía oral dos veces al día) o placebo más prednisona (8).<br>Enzalutamida (160 mg por vía oral una vez al día en cuatro cápsulas de 40 mg) o cápsulas de placebo correspondientes (6). |
| Financiamiento de los estudios                       | <i>Sun et. al.</i> , declaró que fue financiado por Janssen Research & Development.<br><i>Sher et. al.</i> , declaró apoyo de Medication y Astellas Pharma Global Development.<br><i>Fizazi et. al.</i> , fue financiado por Janssen Global Services.   |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de abiraterona en comparación con enzalutamida para personas con cáncer de próstata metastásico resistente a castración que progresa tras recibir quimioterapia con docetaxel, o no puede recibirla por contraindicaciones o intolerancia.**

| <b>Personas</b>  | Personas con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, que progresa tras recibir quimioterapia con docetaxel, o no puede recibirla por contraindicaciones o intolerancia. |                          |                  |   |  |   |
|--|--|--------------------------|------------------|---|--|---|
| <b>Intervención</b>  | Antiandrógeno de segunda generación (abiraterona).   |                          |                  |   |  |   |
| <b>Comparador</b>  | Inhibidor del metabolismo androgénico (enzalutamida).  |                          |                  |   |  |   |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios  | Efecto absoluto estimado |                  |   | Certeza de la evidencia (GRADE)  | Mensajes claves   |
|  |  | CON Abiraterona          | CON Enzalutamida | Diferencia (IC 95%)                                     |  |   |
| <b>Sobrevida global</b><br><br>Seguimiento entre 1 a 2 años                    | <b>HR 1,11 (0,89 a 1,39)</b><br><br>2608 personas<br><br>3 estudios  | 16,6 meses               | 18,4 meses       | <b>1,8 meses menos</b><br><br>(4,6 s menos a 2,2 más)   | <br><b>Muy baja</b> <sup>a,b,c</sup>   | Abiraterona en personas con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, que progresa tras recibir quimioterapia con docetaxel, o no puede recibirla por contraindicaciones o intolerancia podría disminuir la supervivencia global, en comparación con usar enzalutamida. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado.     |
| <b>Eventos adversos serios<sup>d</sup></b><br><br>Seguimiento entre 1 a 2 años | <b>RR 0,86 (0,33 a 1,23)</b><br><br>2598 personas<br><br>3 estudios  | 287 por 1000             | 334 por 1000     | <b>47 menos por 1000</b><br><br>(de 223 menos a 77 más) | <br><b>Muy baja</b> <sup>a,b,e</sup> | Abiraterona en personas con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, que progresa tras recibir quimioterapia con docetaxel, o no puede recibirla por contraindicaciones o intolerancia podría disminuir los eventos adversos serios, en comparación con usar enzalutamida. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |

RR: Riesgo relativo. HR: Hazard ratio. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

**Explicaciones:**

- Se disminuyó la certeza de la evidencia por ser indirecta, dado que las estimaciones se realizaron mediante un meta-análisis en red indirecto.
- Se disminuyó en 2 niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa 2 umbrales del rango de categorías de magnitud del efecto.
- Para supervivencia global se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 1,5 meses, pequeño/moderado 3 meses y moderado/grande 5 meses cuando la mediana de supervivencia global con el tratamiento estándar se encuentra entre los 12 y 24 meses. Estos umbrales se definieron basándose en la escala de magnitud del beneficio desarrollada por la ESMO (disponible en [www.esmo.org](http://www.esmo.org)).
- Para los eventos adversos serios se consideraron aquellos de grado 3 ó mayor.

Para efectos adversos, se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 26 por 1000, pequeño/moderado 71 por 1000, moderado/grande 147 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,66 (Diels J, Hamberg P, Ford D, Price PW, Spencer M, Dass RN. Mapping FACT-P to EQ-5D in a large cross-sectional study of metastatic castration-resistant prostate cancer patients. Qual Life Res.

2015;24(3):591-8

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: abiraterona - Abatero®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Abatero®  |
| Principio activo             | Abiraterona   |
| Presentación                 | Acetato de abiraterona 250 mg   |
| Titular de registro          | Seven Pharma Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-24490/18  |
| Indicación                   | <p>En combinación con prednisona o prednisolona está indicado para:</p> <p>El tratamiento de personas con cáncer de próstata metastásico resistente a castración en hombres adultos que son asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada.</p> <p>El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras régimen de quimioterapia basado en Docetaxel.</p> |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 1000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos.  |

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: abiraterona - Abirand®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Abirand®   |
| Principio activo             | Abiraterona  |
| Presentación                 | Acetato de abiraterona 250 mg  |
| Titular de registro          | Msn Labs Chile S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | F-24317/18   |
| Indicación                   | Abiraterona está indicado con prednisona o prednisolona para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos, en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada. |

|           |   |
|-----------|---|
| Posología | La dosis recomendada es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar junto con alimentos. |
|-----------|---|

**Tabla 5. Identificación del tratamiento: abiraterona – Abiraterona acetato.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Abiraterona acetato  |
| Principio activo             | Abiraterona  |
| Presentación                 | Acetato de abiraterona 250 mg<br>Acetato de abiraterona 500 mg   |
| Titular de registro          | Indopharma S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-27130/22<br>F-27103/22   |
| Indicación                   | Está indicado con prednisona o prednisolona para:<br>El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico, de alto riesgo, hormonosensible, de nuevo diagnóstico (CPHSm) en combinación con tratamiento de deprivación de andrógenos (TDA).<br>El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada.<br>El tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel. |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos.  |

**Tabla 6. Identificación del tratamiento: abiraterona - Abiratral®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Abiratral®  |
| Principio activo             | Abiraterona   |
| Presentación                 | Acetato de abiraterona 250 mg   |
| Titular de registro          | Megalabs Chile S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-24297/18  |
| Indicación                   | Abiratral está indicado con prednisona o prednisolona para:<br>El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos, en los cuales la quimioterapia aún no está clínicamente indicada.<br>El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel. |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos.   |

**Tabla 7. Identificación del tratamiento: abiraterona - Abiravitae®.**

|                     |                               |
|---------------------|-------------------------------|
| Nombre del Producto | Abiravitae®                   |
| Principio activo    | Abiraterona                   |
| Presentación        | Acetato de abiraterona 250 mg |

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Titular de registro          | Galenicum Health Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-23872/18  |
| Indicación                   | Abiravita <sup>®</sup> está indicado con prednisona o prednisolona para el tratamiento del cáncer metastásico de próstata avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en personas que han recibido quimioterapia previa con docetaxel. Está indicado con prednisona o prednisolona para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada. |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos.   |

**Tabla 8. Identificación del tratamiento: abiraterona - Matiz<sup>®</sup>.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Matiz <sup>®</sup>   |
| Principio activo             | Abiraterona  |
| Presentación                 | Acetato de abiraterona 250 mg  |
| Titular de registro          | Eurofarma Chile S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-24947/19   |
| Indicación                   | Abiraterona Acetato está indicado con prednisona o prednisolona para: ·<br>El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico, de alto riesgo, hormonosensible, de nuevo diagnóstico (CPHSm) en combinación con tratamiento de privación de andrógenos (TDA). ·<br>El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada. ·<br>El tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel. |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos.  |

**Tabla 9. Identificación del tratamiento: abiraterona – Protiga<sup>®</sup>.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Protiga <sup>®</sup>   |
| Principio activo             | Abiraterona  |
| Presentación                 | Acetato de abiraterona 250 mg<br>Acetato de abiraterona 500 mg   |
| Titular de registro          | Synthon Chile Ltda.  |
| Número de registro sanitario | F-24172/18<br>F-25616/20   |
| Indicación                   | Protiga <sup>®</sup> está indicado con prednisona o prednisolona para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada. |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos.  |

**Tabla 10. Identificación del tratamiento: abiraterona - Teronred®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Teronred®   |
| Principio activo             | Abiraterona   |
| Presentación                 | Acetato de abiraterona 250 mg<br>Acetato de abiraterona 500 mg  |
| Titular de registro          | Dr. Reddys Laboratories Chile S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | F-24001/18<br>F-26849/22  |
| Indicación                   | <p>En combinación con prednisona o prednisolona está indicado para:</p> <p>El tratamiento de personas con cáncer de próstata metastásico resistente a castración en hombres adultos que son asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada.</p> <p>El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras régimen de quimioterapia basado en docetaxel.</p> <p>Teronred ® está indicado con prednisona o prednisolona para:<br/>El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico, de alto riesgo, hormonosensible, de nuevo diagnóstico (CPHSm) en combinación con tratamiento de deprivación de andrógenos (TDA).</p> <p>El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada.</p> <p>El tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.</p> |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos.   |

**Tabla 11. Identificación del tratamiento: abiraterona - Zytiga®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Zytiga®  |
| Principio activo             | Abiraterona  |
| Presentación                 | Acetato de abiraterona 250 mg<br>Acetato de abiraterona 500 mg   |
| Titular de registro          | Johnson & Johnson de Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-19630/22<br>F-23613/22   |
| Indicación                   | <p>ZYTIGA está indicado con prednisona o prednisolona para:</p> <p>El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico, de alto riesgo, hormonosensible, de nuevo diagnóstico (CPHSm) en combinación con tratamiento de deprivación de andrógenos (TDA) (ver "Propiedades farmacodinámicas").</p> <p>El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos</p> |

|           |   |
|-----------|---|
|           | en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada (ver "Propiedades farmacodinámicas").<br>El tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel. |
| Posología | La dosis recomendada es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos.   |

**Tabla 12. Identificación del tratamiento: abiraterona - Zylaxix®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Zylaxix®  |
| Principio activo             | Abiraterona   |
| Presentación                 | Acetato de abiraterona 250 mg   |
| Titular de registro          | Laboratorio Lkm Chile S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | F-24528/19  |
| Indicación                   | Zylaxix® está indicado con prednisona o prednisolona para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel. |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos.   |

**Tabla 13. Identificación del tratamiento enzalutamida - Enzavita®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Enzavita®   |
| Principio activo             | Enzalutamida  |
| Presentación                 | Enzalutamida cápsulas blandas 40 mg   |
| Titular de registro          | Galenicum Health Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-25898/21  |
| Indicación                   | Está indicado para el tratamiento de personas (hombres adultos) con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC). |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro cápsulas blandas de 40 mg) en una sola dosis diaria oral.       |

**Tabla 14. Identificación del tratamiento: enzalutamida - Tuprocycde®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Tuprocycde®   |
| Principio activo             | Enzalutamida  |
| Presentación                 | Enzalutamida cápsulas blandas 40 mg   |
| Titular de registro          | Dr. Reddys Laboratories Chile S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | F-27259/23  |
| Indicación                   | Está indicado para:<br>El tratamiento de personas (hombres adultos) con cáncer de próstata metastásico, hormono-sensible (mCPHS).<br>El tratamiento de personas (hombres adultos) con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC). |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro cápsulas blandas de 40 mg) en una sola dosis diaria oral.   |



**Tabla 15. Identificación del tratamiento enzalutamida - Xalut®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Xalut®  |
| Principio activo             | Enzalutamida  |
| Presentación                 | Enzalutamida cápsulas blandas 40 mg   |
| Titular de registro          | Megalabs Chile S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-26479/21  |
| Indicación                   | Xalut ® está indicado para el tratamiento de personas (hombres adultos) con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC). |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro cápsulas blandas de 40 mg) en una sola dosis diaria oral.               |

**Tabla 16. Identificación del tratamiento enzalutamida - Xtandi®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Xtandi®   |
| Principio activo             | Enzalutamida  |
| Presentación                 | Enzalutamida cápsulas blandas 40 mg   |
| Titular de registro          | Tecnofarma S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-24134/18  |
| Indicación                   | Tratamiento de personas (hombres adultos) con cáncer de próstata metastásico resistente a castración (CPRC).<br>Xtandi ®: Está indicado para el tratamiento de personas (hombres adultos) con cáncer de próstata metastásico, hormono-sensible (mCPHS). |
| Posología                    | La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro cápsulas blandas de 40 mg) en una sola dosis diaria oral.   |

Comparadores

No aplica.

## Referencias

1. Zhao Y, Huang H, Chen C, Liu H, Liu H, Su F, et al. Efficacy and safety of different interventions in castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel-based chemotherapy: Bayesian network analysis of randomized controlled trials. *J Cancer* [Internet]. 2018;9(4):690–701. Disponible en: <http://www.jcancer.org/v09p0690.htm>
2. Chen J, Zhang Y, Zhang X, Zhao J, Ni Y, Zhu S, et al. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Docetaxel Failure: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. 18 de enero de 2022;12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.789319/full>
3. Wang Y, Zhang H, Shen W, He P, Zhou Z. Effectiveness and tolerability of targeted drugs for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 24 de septiembre de 2018;144(9):1751–68. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00432-018-2664-y>
4. Kang M, Jeong CW, Kwak C, Ku JH, Kim HH. Comparing the clinical efficacy of abiraterone acetate, enzalutamide, and orteronel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer by performing a network meta-analysis of eight randomized controlled trials. *Oncotarget* [Internet]. 29 de agosto de 2017;8(35):59690–7. Disponible en: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.17741>
5. Cao B, Kim M, Reizine NM, Moreira DM. Adverse Events and Androgen Receptor Signaling Inhibitors in the Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review and Multivariate Network Meta-analysis. *Eur Urol Oncol* [Internet]. enero de 2023; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2588931123000019>
6. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. Cabot RC, Harris NL, Rosenberg ES, Shepard J-AO, Cort AM, Ebeling SH, et al., editores. *N Engl J Med* [Internet]. 27 de septiembre de 2012;367(13):1187–97. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1207506>
7. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. octubre de 2012;13(10):983–92. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204512703790>
8. Sun Y, Zou Q, Sun Z, Li C, Du C, Chen Z, et al. Abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 bridging study. *Int J Urol* [Internet]. mayo de 2016;23(5):404–11. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iju.13051>
9. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
10. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 4 de mayo de 2021;71(3):209–49. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>

11. WHO. Cancer Incident in Global 2020. World Heal Organ. 2020;419:1–2.
12. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
13. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* [Internet]. noviembre de 2011;65(11):1180–92. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x>
14. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 7 de octubre de 2004;351(15):1502–12. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa040720>
15. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 . 2022.
16. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. 2021. 41 p.
17. Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). Posología [Internet]. 2023 [citado 27 de marzo de 2023]. p. 1. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>

## 14. ALECTINIB, LORLATINIB O BRIGATINIB EN PERSONAS CON ADENOCARCINOMA PULMONAR ALK (+)

### I. Pregunta clínica.

- a. En personas con adenocarcinoma pulmonar ALK (+) en tratamiento paliativo ¿se debe usar alectinib en comparación a usar lorlatinib?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | Personas con adenocarcinoma pulmonar ALK (+) en tratamiento paliativo                     |
| Intervención          | Alectinib   |
| Comparación           | Lorlatinib  |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida libre de progresión, calidad de vida y eventos adversos serios (grado 3 o más). |

- b. En personas con adenocarcinoma pulmonar ALK (+) en tratamiento paliativo ¿se debe usar alectinib en comparación a usar brigatinib?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | Personas con adenocarcinoma pulmonar ALK (+) en tratamiento paliativo                     |
| Intervención          | Alectinib   |
| Comparación           | Brigatinib  |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida libre de progresión, calidad de vida y eventos adversos serios (grado 3 o más). |

## II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada**

|   |   |
|---|---|
| <p>¿Cuál es la evidencia seleccionada?</p>                  | <p>Se identificaron 5 ensayos clínicos aleatorizados ALEX (NCT02075840)(1), J-ALEX (JapicCTI-132316)(2), ALESIA (NCT02838420)(3), ALTA-1L (NCT02737501)(4) y CROWN (NCT03052608)(5). Los ensayos fueron randomizados, de etiqueta abierta y compararon crizotinib (control) con alectinib(1–3), brigatinib(4) y lorlatinib(5). Por objetivo los ensayos buscaron comparar la eficacia y seguridad(1,2) y la farmacocinética(3) de alectinib versus crizotinib, además en otros ensayos se comparó la eficacia de brigatinib(4) versus crizotinib y la superioridad en la sobrevida global de lorlatinib en comparación a crizotinib(5). Todo lo anterior en contexto de cáncer de células no pequeñas de pulmón avanzado.</p>   |
| <p>¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?</p>      | <p>La población de estudio fueron personas adultas, mayores de 18 años diagnosticados/as con cáncer de células no pequeñas de pulmón en etapa avanzada o metastásico con ALK positivo(1–3,5), que no habían recibido terapia dirigida a ALK. En total se analizaron datos de 1266 participantes, los cuales se distribuyeron en 697 para alectinib(1–3), 237 para brigatinib(4) y 296 para lorlatinib(5).</p>   |
| <p>¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios?</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ALEX: se entregó 600 mg de alectinib o 250 mg de crizotinib hasta la progresión de la enfermedad, no tolerancia del medicamento o la muerte de los participantes.</li> <li>- J-ALEX: Se entregó 300 mg de alectinib o 250 de crizotinib hasta la progresión de la enfermedad, no tolerancia del medicamento o la muerte de los participantes.</li> <li>- ALESIA: se entregó 600 mg de alectinib o 250 mg de crizotinib hasta la progresión de la enfermedad, no tolerancia del medicamento o la muerte de los participantes.</li> <li>- ALTA-1L: Se entregó 90 mg diario de brigatinib por 7 días y luego un aumento a 180 mg por 28 días o dos cápsulas de 250 mg de crizotinib hasta la progresión de la enfermedad, no tolerancia del medicamento o la muerte de los participantes.</li> </ul> <p>CROWN: Se entregó 100 mg diario de lorlatinib o dos cápsulas de 250 mg de crizotinib al día hasta la progresión de la enfermedad, no tolerancia del medicamento o la muerte de los participantes.</p> |
| <p>Financiamiento de los estudios</p>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- J-ALEX: Chugai Pharmaceutical</li> <li>- ALEX: Hoffmann-La Roche.</li> <li>- ALESIA: Hoffmann-La Roche.</li> <li>- ALT-L1: Ariad Pharmaceuticals</li> <li>- CROWN: Pfizer.</li> </ul>  |

**Tabla 2. Resumen de los hallazgos**

| Personas  | Personas con adenocarcinoma pulmonar ALK (+) en tratamiento paliativo              |   |                |  |  |  |
|---|--|---|----------------|--|--|--|
| Intervención  | Alectinib  |   |                |  |  |  |
| Comparador  | Lorlatinib   |   |                |  |  |  |
| Desenlaces  | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios                          | Efecto absoluto estimado                                |                |  | Certeza de la evidencia (GRADE)        | Mensajes claves  |
|   |  | CON Alectinib   | CON Lorlatinib | Diferencia (IC 95%)                                    |  |  |
| <b>Sobrevida libre de progresión</b><br>Mediana de seguimiento 21 meses       | <b>HR 0,91</b><br>(0,58 a 1,43)<br><br>993 personas<br><br>(4 estudios)<br>(1–3,5) | 12,16 meses   | 11,07 meses    | <b>1,09 meses más</b><br>(3 meses menos a 8 meses más) | <b>Muy Baja</b><br>⊕○○○ <sup>a,b</sup> | El uso de alectinib en personas con cáncer pulmonar podría no tener efecto en la supervivencia libre de progresión en comparación con el uso de lorlatinib. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |
| <b>Calidad de vida</b>  | <b>No estimable</b>  | El desenlace no fue medido o reportado por los estudios |                |  | --                                     |  |
| <b>Eventos adversos serios<sup>c</sup></b><br>Mediana de seguimiento 21 meses | <b>RR 0,45</b><br>(0,16 a 1,24)<br><br>993 personas<br><br>(4 estudios)<br>(1–3,5) | 248 por 1000  | 550 por 1000   | <b>302 menos por 1000</b><br>(de 462 menos a 132 más)  | <b>Muy Baja</b><br>⊕○○○ <sup>d</sup>   | El uso de alectinib en personas con cáncer pulmonar podría disminuir los eventos adversos en comparación con el uso de lorlatinib. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado.                          |

RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

**Explicaciones:**

- Se disminuyeron tres niveles de certeza en la evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto cruza 3 umbrales de magnitud del efecto absoluto. Para supervivencia libre de progresión se utilizaron los umbrales establecidos por ESMO para intervenciones no curativas: trivial/moderado HR>0,65; pequeño/moderado <1,5 meses y HR ≤0,65; moderado/grande ≥1,5 meses y HR ≤0,65 (6).
- Se disminuyeron dos niveles de la certeza de la evidencia debido a que la supervivencia libre de progresión es un desenlace subrogado de supervivencia global por lo que se considera evidencia indirecta.
- Los eventos adversos serios más frecuentes fueron aumento de alanina aminotransferasa, hipertrigliceridemia y anemia.

Se disminuyeron tres niveles de certeza en la evidencia por imprecisión, debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto cruza 3 umbrales de magnitud del efecto absoluto. Los umbrales establecidos para la disminución de eventos adversos fueron trivial/pequeño 64 eventos, pequeño/moderado 124 eventos y moderado/grande 232 eventos, y para aumento de eventos adversos fueron trivial/pequeño 36 eventos, pequeño/moderado 96 eventos y moderado/grande 200 eventos; considerando una utilidad de 0,75 para personas con cáncer pulmonar avanzado (7).

**Tabla 3. Resumen de los hallazgos**

| Personas  | Personas con adenocarcinoma pulmonar ALK (+) en tratamiento paliativo            |   |                |  |  |  |
|---|--|---|----------------|--|--|--|
| Intervención  | Alectinib  |   |                |  |  |  |
| Comparador  | Brigatinib   |   |                |  |  |  |
| Desenlaces  | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios                        | Efecto absoluto estimado                                |                |  | Certeza de la evidencia (GRADE)        | Mensajes claves  |
|   |  | CON Alectinib   | CON Brigatinib | Diferencia (IC 95%)  |  |  |
| <b>Sobrevida libre de progresión</b><br>Mediana de seguimiento 27 meses       | <b>HR 1,11</b><br>(0,74 a 1,66)<br><br>934 personas<br><br>(4 estudios)<br>(1–4) | 9,98 meses  | 11,07 meses    | <b>1,09 meses menos</b><br>(4,4 meses menos a 3,9 meses más) | <b>Muy Baja</b><br>⊕○○○ <sup>a,b</sup> | El uso de alectinib en personas con cáncer pulmonar podría no tener efecto en la supervivencia libre de progresión en comparación con el uso de brigatinib. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |
| <b>Calidad de vida</b>  | <b>No estimable</b>  | El desenlace no fue medido o reportado por los estudios |                |  | --                                     |  |
| <b>Eventos adversos serios<sup>c</sup></b><br>Mediana de seguimiento 27 meses | <b>RR 0,5</b><br>(0,18 a 1,37)<br><br>934 personas<br><br>(4 estudios)<br>(1–4)  | 275 por 1000  | 550 por 1000   | <b>275 menos por 1000</b><br>(de 451 menos a 203 más)        | <b>Muy Baja</b><br>⊕○○○ <sup>d</sup>   | El uso de alectinib en personas con cáncer pulmonar podría disminuir los eventos adversos en comparación con el uso de brigatinib. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado.                          |

RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

**Explicaciones:**

- Se disminuyeron tres niveles de certeza en la evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto cruza 3 umbrales de magnitud del efecto absoluto. Para supervivencia libre de progresión se utilizaron los umbrales establecidos por ESMO para intervenciones no curativas: trivial/moderado HR>0,65; pequeño/moderado <1,5 meses y HR ≤0,65; moderado/grande ≥1,5 meses y HR ≤0,65 (6).
- Se disminuyeron dos niveles de la certeza de la evidencia debido a que la supervivencia libre de progresión es un desenlace subrogado de supervivencia global por lo que se considera evidencia indirecta.
- Los eventos adversos serios más frecuentes fueron aumento de alanina aminotransferasa, aumento de creatina fosfoquinasa en sangre y anemia.
- Se disminuyeron tres niveles de certeza en la evidencia por imprecisión, debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto cruza 3 umbrales de magnitud del efecto absoluto. Los umbrales establecidos para la disminución de eventos adversos fueron trivial/pequeño 64 eventos, pequeño/moderado 124 eventos y moderado/grande 232 eventos, y para aumento de eventos adversos fueron trivial/pequeño 36 eventos, pequeño/moderado 96 eventos y moderado/grande 200 eventos; considerando una utilidad de 0,75 para personas con cáncer pulmonar avanzado (7).

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar. En este impacto presupuestario se evaluaron tres medicamentos como intervención: alectinib, brigatinib y lorlatinib; mientras que el comparador evaluado fue crizotinib.

La posología se obtuvo de la *European Medicines Agency* (8–11).

#### Intervención

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: alectinib - Alecensa®**

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <b>Nombre del Producto</b>          | Alecensa®   |
| <b>Principio activo</b>             | Alectinib   |
| <b>Presentación</b>                 | Comprimidos orales de 150 mg (caja de 224 comprimidos)  |
| <b>Titular de registro</b>          | F. Hoffman-LaRoche Chile S.A.   |
| <b>Número de registro sanitario</b> | F-23827/18  |
| <b>Indicación</b>                   | Cáncer pulmonar de células no microcítico, localmente avanzado o metastásico, positivo para la quinasa de linfoma anaplásico (ALK positivo) que han progresado bajo el tratamiento de crizotinib o que no ha tolerado este fármaco. |
| <b>Posología</b>                    | 600 mg cada 12 horas vía oral   |



**Tabla 5. Identificación del tratamiento: brigatinib – Alunbrig®**

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>Nombre del Producto</b>          | Alunbrig®  |
| <b>Principio activo</b>             | Brigatinib   |
| <b>Presentación</b>                 | Comprimidos recubiertos 180 mg, 90 mg y 30 mg  |
| <b>Titular de registro</b>          | Takeda Chile Spa.  |
| <b>Número de registro sanitario</b> | F-26837/22<br>F-26839/22<br>F-26838/22   |
| <b>Indicación</b>                   | En monoterapia está indicado para el tratamiento de personas adultas con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, positivo para quinasa de linfoma anaplásico (ALK positivo), que no han sido tratadas previamente con un inhibidor de ALK. Indicado también para el tratamiento de personas adultas con cáncer de pulmón no microcítico avanzado ALK positivo, tratadas previamente con crizotinib |
| <b>Posología</b>                    | 90 mg una vez al día vía oral, los primeros siete días; luego 180 mg una vez al día.   |

**Tabla 6. Identificación del tratamiento: lorlatinib - Lorbrena®**

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>Nombre del Producto</b>          | Lorbrena®  |
| <b>Principio activo</b>             | Lorlatinib   |
| <b>Presentación</b>                 | Comprimidos recubiertos 100 mg y 25 mg   |
| <b>Titular de registro</b>          | Pfizer Chile S.A.  |
| <b>Número de registro sanitario</b> | F-26168<br>F-26170   |
| <b>Indicación</b>                   | Indicado para el tratamiento de personas adultas con cáncer de pulmón no microcítico metastásico positivo para quinasa de linfoma anaplásico (ALK positivo). |
| <b>Posología</b>                    | 100 mg vía oral una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.  |

### Comparadores

**Tabla 7. Identificación del tratamiento: crizotinib - Xalcori®**

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>Nombre del Producto</b>          | Xalcori®   |
| <b>Principio activo</b>             | Crizotinib   |
| <b>Presentación</b>                 | Cápsulas orales de 200 mg<br>Cápsulas orales de 250 mg   |
| <b>Titular de registro</b>          | Pfizer Chile S.A.  |
| <b>Número de registro sanitario</b> | F-19897/23<br>F-19896/23   |
| <b>Indicación</b>                   | Crizotinib está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado y positivo a la kinasa de linfoma anaplásico, previamente tratado (ALK). |
| <b>Posología</b>                    | 250 mg cada 12 horas vía oral.   |

## Referencias

1. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Annals of Oncology*. 2020 Aug 1;31(8):1056–64.
2. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2017 Jul 1 [citado 2023 Jun 13];390(10089):29–39. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S0140673617305652/fulltext>
3. Zhou C, Kim SW, Reungwetwattana T, Zhou J, Zhang Y, He J, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2019 May 1 [citado 2023 Jun 13];7(5):437–46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30981696/>
4. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2021 [citado 2023 Jun 13];16:2091–108. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.035>
5. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Nov 19 [citado 2023 Jun 13];383(21):2018–29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33207094/>
6. Gyawali B, de Vries EGE, Dafni U, Amaral T, Barriuso J, Bogaerts J, et al. Biases in study design, implementation, and data analysis that distort the appraisal of clinical benefit and ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) scoring. *ESMO Open*. 2021 Jun 1;6(3).
7. Paracha N, Abdulla A, MacGilchrist KS. Systematic review of health state utility values in metastatic non-small cell lung cancer with a focus on previously treated patients. Vol. 16, *Health and Quality of Life Outcomes*. BioMed Central; 2018.
8. European Medicines Agency. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO ALECTINIB. 2018.
9. European Medicines Agency. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO BRIGATINIB. 2018.
10. European Medicines Agency. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO LORLATINIB. 2018.
11. European Medicines Agency. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE CRIZOTINIB. 2022.
12. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
13. International Agency for Research on Cancer. Chile, GLOBOCAN 2020. Chile; 2020.
14. Hutchinson BD, Shroff GS, Truong MT, Ko JP. Spectrum of Lung Adenocarcinoma. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2019 Jun 1;40(3):255–64.

15. Sánchez-Ríos CP, Rodríguez-Cid JR, Martínez-Barrera LM, Santillán-Doherty P, Alatorre-Alexander JA. ALK-positive lung adenocarcinoma: A different phenotype clinic and tomographic different. *Neumología y Cirugía de Torax(Mexico)*. 2020 Jan 1;79(1):26–30.
16. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nature Medicine*. 2012 Mar;18(3):378–81.
17. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, Murphy C, Lifshits E, Holmes AJ, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clinical Cancer Research*. 2008 Jul 1;14(13):4275–83.
18. Novello S, Mazières J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland A, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinibpretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: Results from the phase III ALUR study. *Annals of Oncology*. 2018 Jun 1;29(6):1409–16.
19. Novello S, Mazières J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland A, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinibpretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: Results from the phase III ALUR study. *Annals of Oncology*. 2018 Jun 1;29(6):1409–16.
20. Ministerio de Salud de Chile. *Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile*. Santiago, Chile: Ministerio de Salud, Chile; 2021. p. 41.
21. European Medicines Agency. *Ficha técnica o resumen de las características de alectinib*. 2018.
22. Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud. *Contratos Vigentes - CENABAST* [Internet]. 2023 [citado 2023 May 16]. Disponible en: <https://www.cenabast.cl/precios-vigentes-en-contratos/>
23. Instituto de Salud Pública M de S. *Consulta Productos Registrados* [Internet]. 2023 [citado 2023 May 16]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>
24. Instituto de Salud Pública M de S. *Consulta Productos Registrados* [Internet]. 2023 [citado 2023 May 16]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/>

## 15. CRIZOTINIB O ENTRECTINIB CON ADENOCARCINOMA PULMONAR AVANZADO

### I. Pregunta clínica.

En personas con adenocarcinoma avanzado pulmonar ROS1-positivo ¿se debe usar crizotinib en comparación a usar entrectinib?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | Personas con adenocarcinoma avanzado pulmonar ROS1-positivo.  |
| Intervención          | Crizotinib.   |
| Comparación           | Entrectinib.  |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida global, sobrevida libre de progresión, calidad de vida y eventos adversos serios (grado 3 ó más). |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

No se identificaron estudios primarios aleatorizados que compararan de manera directa el uso de crizotinib versus usar entrectinib.

se identificó un ensayo aleatorizado de fase III en curso (NCT04603807) que está realizando una comparación directa de crizotinib y entrectinib en NSCLC ROS1-positivo y que incluye personas con metástasis cerebrales.

Además, no se identificaron estudios experimentales ni datos publicados que comparan las alternativas versus una intervención común, por lo tanto, tampoco es posible realizar un meta-análisis en red.

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

#### *Identificación de los tratamientos*

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar. En este impacto presupuestario se evaluó dos medicamentos, crizotinib y entrectinib. La posología se obtuvo de la *European Medicines Agency* (1)(2)

## Intervención

**Tabla 1. Identificación del tratamiento: crizotinb - Xalcori®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Xalcori®  |
| Principio activo             | Crizotinb   |
| Presentación                 | Cápsulas orales de 200 mg<br>Cápsulas orales de 250 mg                            |
| Titular de registro          | Pfizer Chile S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-19897/23<br>F-19896/23  |
| Indicación                   | Crizotinib está indicado para el tratamiento de NSCLC avanzado y positivo a ROS1. |
| Posología                    | 250 mg cada 12 horas vía oral.  |

**Tabla 2. Identificación del tratamiento: entrectinib- Rozlytrek®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Rozlytrek®  |
| Principio activo             | Entrectinib   |
| Presentación                 | Capsulas orales 100 mg<br>Cápsulas orales 200 mg  |
| Titular de registro          | Roche Chile Ltda.   |
| Número de registro sanitario | F-25925/21<br>F-25924/21  |
| Indicación                   | Rozlytrek® está indicado como tratamiento de personas con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento de ROS1 (en inglés: ROS proto-oncogene 1 receptor <i>tyrosine kinase</i> [protooncogén del receptor tirosina-cinasa ROS1]). |
| Posología                    | Población pediátrica: 300 mg/ m <sup>2</sup> de superficie corporal cada 24 horas<br>Población adulta: 600 mg cada 24 horas vía oral.   |

## Comparadores

No aplica.

## Referencias

1. European Medicines Agency. Ficha técnica o resumen de las características del crizotinib. 2022.
2. European Medicines Agency. Ficha técnica o resumen de las características de entrectinib. 2020.
3. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
4. International Agency for Research on Cancer. Chile, GLOBOCAN 2020 [Internet]. Chile; 2020 [citado 2023 May 5]. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=152&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=0&include\\_nmsc\\_other=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=152&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1)
5. Hutchinson BD, Shroff GS, Truong MT, Ko JP. Spectrum of Lung Adenocarcinoma. Semin Ultrasound, CT MRI. 2019 Jun 1;40(3):255–64.
6. Davies KD, Le AT, Theodoro MF, Skokan MC, Aisner DL, Berge EM, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2012 Sep 1;18(17):4570–9.
7. Bergethon K, Shaw AT, Ou SHI, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. J Clin Oncol. 2012 Mar 10;30(8):863–70.
8. Scheffler M, Schultheis A, Teixido C, Michels S, Morales-Espinosa D, Viteri S, et al. ROS1 rearrangements in lung adenocarcinoma: prognostic impact, therapeutic options and genetic variability [Internet]. Vol. 6, Oncotarget. 2015. Disponible en: [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)
9. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Ann Oncol. 2019 Jul 1;30(7):1121–6.
10. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, Barlesi F, Krebs MG, Shaw AT, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1–2 trials. Lancet Oncol. 2020 Feb 1;21(2):261–70.
11. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 [Internet]. 2022 [citado 2023 May 3]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>
12. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile [Internet]. Santiago, Chile: Ministerio de Salud, Chile; 2021. p. 41. Disponible en: [https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16\\_12\\_2021\\_FINAL.pdf](https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16_12_2021_FINAL.pdf)

## 16. OSIMERTINIB EN PERSONAS CON CÁNCER PULMON

### I. Pregunta clínica

En personas con cáncer pulmonar no escamoso avanzado, EGFR mutado, en que se detecta la mutación de resistencia T790M, ¿se debe usar osimertinib como terapia paliativa en comparación a usar TKI o quimioterapia?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta



|                       |  |
|-----------------------|--|
| Población             | Personas con cáncer pulmonar no escamoso avanzado, EGFR mutado, en que se detecta la mutación de resistencia T790M |
| Intervención          | Osimertinib como terapia paliativa   |
| Comparación           | TKI o quimioterapia  |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida global y eventos adversos serios   |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia



**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|  |   |
|--|---|
| ¿Cuál es la evidencia Seleccionada?                  | Se identificaron 12 revisiones sistemáticas (1–11), en las cuales se identificaron dos ensayos clínicos randomizados (12,13) con un total de 971 personas, para responder la pregunta.  |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | Personas de entre 26 y 93 años con diagnóstico confirmado de NSCLC con mutación positiva del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que han progresado y cuyos tumores albergan una mutación T790M en el gen EGFR (12) y personas con cáncer de pulmón NSCLC previamente no tratados con enfermedad avanzada con EGFR confirmado tratados con una primera línea con gefitinib o erlotinib. (13). Las personas incluidas en los estudios presentaban un performance status 0-1. (12,13) |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los Estudios? | <b>Intervención:</b><br>Osimertinib 80 mg oral, una vez al día.<br><br><b>Comparadores:</b><br>- Quimioterapia doble a base de platino cada 3 semanas hasta 6 ciclos; Se permitió pemetrexed de mantenimiento. (12)<br>- EGFR-TKI (gefitinib dosis de 250 mg o erlotinib dosis de 150 mg una vez al día). (13)  |
| ¿Qué tipo de desenlaces se midieron?                 | Sobrevida global, supervivencia libre de progresión y eventos adversos serios.  |
| Financiamiento de los estudios                       | El estudio AURA 3 fue financiado por Laboratorio AstraZeneca. (12)  |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de osimertinib para Personas con cáncer pulmonar no escamoso avanzado, EGFR mutado, en que se detecta la mutación de resistencia T790M**

| <b>Población</b>   |  | Personas con cáncer pulmonar no escamoso avanzado, EGFR mutado, en que se detecta la mutación de resistencia T790M. |                        |  |  |   |
|--|--|---|------------------------|--|--|---|
| <b>Intervención</b>  |  | Osimertinib como terapia paliativa  |                        |  |  |   |
| <b>Comparador</b>  |  | TKI o quimioterapia   |                        |  |  |   |
| <b>Desenlaces</b>  | <b>Efecto relativo</b>   | <b>Efecto absoluto estimado</b>   |                        |  | <b>Certeza de la evidencia (GRADE)</b>   | <b>Mensajes claves</b>  |
|  | <b>(IC 95%)<br/>N° de Participantes<br/>Estudios</b>   | <b>CON Osimertinib</b>  | <b>SIN Osimertinib</b> | <b>Diferencia (IC 95%)</b>                 |  |   |
| Osimertinib vs sólo QMT  |  |   |                        |  |  |   |
| <b>Sobrevida global</b><br>(seguimiento 5 años)                      | Se desconoce el efecto de osimertinib en sobrevida global, dado que en el grupo control 99 de 140 personas randomizados a QMT se les permitió recibir osimertinib  |   |                        |  |  | No es posible establecer el efecto de osimertinib en personas con cáncer pulmonar no escamoso avanzado sobre la sobrevida global, en comparación con QMT por falta de información en los estudios.                |
| <b>Sobrevida libre de progresión</b><br>(seguimiento 8 meses)        | <b>HR 0,30 (0,23 a 0,41)</b><br>1 estudio<br>419 personas<br>(12)  | 10 meses  | 4 meses                | 6 meses más<br>(5 a 13 meses más)          | <br><b>Baja<sup>a</sup></b>   | Con baja certeza de la evidencia, se observa que el uso de osimertinib en personas con cáncer pulmonar no escamoso avanzado aumenta en gran medida la sobrevida libre de progresión, en comparación con sólo QMT. |
| <b>Efectos adversos serios</b><br>(seguimiento 8 meses) <sup>c</sup> | <b>RR 1,14 (0,82 a 1,59)</b><br>1 estudio<br>419 personas<br>(12)  | 301 por 1000  | 265 por 1000           | 36 más por 1000<br>(de 48 menos a 156 más) | <br><b>Baja<sup>d,e</sup></b> | Con baja certeza de la evidencia, se observa que el uso de osimertinib en personas con cáncer pulmonar no escamoso avanzado aumenta los efectos adversos, en comparación con sólo QMT.                            |
| Osimertinib vs otros TKI (gefitinib o erlotinib)                     |  |   |                        |  |  |   |
| <b>Sobrevida global</b><br>(seguimiento 5 años)                      | Se desconoce el efecto de osimertinib en sobrevida global, dado que en el grupo control 129 de 277 personas randomizados a TKI se les permitió recibir osimertinib |   |                        |  |  | No es posible establecer el efecto de osimertinib en personas con cáncer pulmonar no escamoso avanzado sobre la sobrevida global, en comparación con otros TKI por falta de información en los estudios           |



|  |   |              |              |  |  |  |
|--|---|--------------|--------------|--|--|--|
| <b>Sobrevida libre de progresión</b><br>(seguimiento 15 meses)   | <b>HR 0,46<br/>(0,37 a 0,57)</b><br>1 estudio<br>556 personas<br>(13) | 19 meses     | 10 meses     | 9 meses más<br>(7 a 17 meses más)        | <br><b>Baja<sup>a</sup></b>       | Con baja certeza de la evidencia, se observa que el uso de osimertinib en personas con cáncer pulmonar no escamoso avanzado aumenta en gran medida la sobrevida libre de progresión, en comparación con otros TKI                      |
| <b>Efectos adversos serios</b><br>(seguimiento 15 meses) <sup>c</sup>  | <b>RR 0.78<br/>(0,62 a 0,97)</b><br>1 estudio<br>556 personas<br>(13) | 321 por 1000 | 412 por 1000 | 91 menos por 1000<br>(de 12 a 157 menos) | <br><b>Muy Baja<sup>d,f</sup></b> | Osimertinib en personas con cáncer pulmonar no escamoso avanzado podría disminuir los efectos adversos, en comparación con otros TKI. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |
| <p>RR: Riesgo relativo, HR: Tiempo al evento, IC: Intervalo de confianza del 95%, GRADE: grados de evidencia del GRADE <i>Working Group</i>.</p> <p><b>Explicaciones:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Se disminuyó en 2 niveles la certeza de la evidencia por evidencia indirecta. La sobrevida libre de progresión puede no correlacionarse con un aumento de la sobrevida global y sobreestimar el efecto de la intervención.</li> <li>Para sobrevida global en se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño HR 0.65, pequeño/moderado menos de 1.5 meses y moderado/grande más de 1.5 meses. Estos umbrales se definieron basándose en la escala de magnitud del beneficio desarrollada por la ESMO (disponible en <a href="http://www.esmo.org">www.esmo.org</a>)</li> <li>Los efectos adversos más frecuentes con osimertinib fueron síntomas gastrointestinales y rash.</li> <li>Para efectos adversos, se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 19 por 1000, pequeño/moderado 51 por 1000 y mediano/grande 106 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,53 (14)</li> <li>Se disminuyó 2 niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza en torno al efecto absoluto atraviesa 2 umbrales de decisión.</li> </ol> <p>Se disminuyó 3 niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza en torno al efecto absoluto atraviesa 3 umbrales de decisión.</p> |   |              |              |  |  |  |

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: osimertinib - Tagrisso®**

|                     |  |
|---------------------|--|
| Nombre del Producto | <b>Tagrisso®</b>                               |
| Principio activo    | Osimertinib                                    |
| Presentación        | - Tagrisso® comprimidos recubiertos 40 mg(15). |

|                              |   |
|------------------------------|---|
|                              | - Tagrisso® comprimidos recubiertos 80 mg(16).  |
| Titular de registro          | Astrazeneca S.A.  |
| Número de registro sanitario | - F-23860/18 (Comprimidos recubiertos 40 mg)(15)<br>- F-23861/18 Comprimidos recubiertos 80 mg)(16)   |
| Indicación                   | El tratamiento adyuvante después de una resección completa del tumor en personas con cáncer de pulmón No Microcítico (NSCLC) cuyos tumores presentan deleciones en el exón 19 ó mutaciones de substitución en el exón 21 (L858R) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).<br>Tratamiento de primera línea en personas con NSCLC localmente avanzado o metastásico, portadores de mutaciones en el gen del EGFR, cuyos tumores tienen deleciones en el exón 19 y la mutación L858R en el exón 21 del gen EGFR.<br>Tratamiento de personas con NSCLC localmente avanzado o metastásico cuya enfermedad haya progresado durante o después de una terapia con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) del EGFR y que sean portadores de la mutación T790M del gen EGFR |
| Posología(17,18)             | La dosis recomendada de Tagrisso® es de 80 mg una vez al día.   |

Comparadores

No aplica.

## Referencias

1. Hoang T, Myung SK, Pham TT, Kim J, Ju W. Comparative Efficacy of Targeted Therapies in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Clin Med*. 9 de abril de 2020;9(4):1063.
2. Yi L, Fan J, Qian R, Luo P, Zhang J. Efficacy and safety of osimertinib in treating EGFR-mutated advanced NSCLC: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 20 de julio de 2019;145(1):284–94.
3. Li ZX, Zhao W, Sun Q, Tang MS, Xia QJ, Dong MS. Efficacy of osimertinib for the treatment of previously EGFR TKI treated NSCLC patients: a meta-analysis. *Clinical and Translational Oncology*. 19 de junio de 2020;22(6):892–9.
4. Huang L, Huang H, Zhou XP, Liu JF, Li CR, Fang M, et al. Osimertinib or EGFR-TKIs/chemotherapy in patients with EGFR-mutated advanced nonsmall cell lung cancer. *Medicine*. octubre de 2019;98(43):e17705.
5. Franek J, Cappelleri JC, Larkin-Kaiser KA, Wilner KD, Sandin R. Systematic review and network meta-analysis of first-line therapy for advanced EGFR -positive non-small-cell lung cancer. *Future Oncology*. agosto de 2019;15(24):2857–71.
6. Thein K, Swarup S, Ball S, Quirch M, Vorakunthada Y, Khan S, et al. P3.01-100 Risk of Gastrointestinal and Hepatic Toxicities in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Osimertinib. *Journal of Thoracic Oncology*. octubre de 2018;13(10):S904.
7. Swarup S, Thein K, Ball S, Quirch M, Vorakunthada Y, Sultan A, et al. P3.01-93 Osimertinib-Related Hematological and Pulmonary Toxicities in Advanced NSCLC Patients: Combined Analysis of Phase III Trials. *Journal of Thoracic Oncology*. octubre de 2018;13(10):S902.
8. Chen P, Chen F, Lei J, Zhou B. Curative effectiveness and safety of osimertinib in the treatment for non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the experimental evidence. *Onco Targets Ther*. diciembre de 2018;Volume 11:9033–47.
9. Soejima K, Yasuda H, Hirano T. Osimertinib for EGFR T790M mutation-positive non-small cell lung cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2 de enero de 2017;10(1):31–8.
10. Ahn MJ, Han JY, Kim DW, Cho BC, Kang JH, Kim SW, et al. Osimertinib in Patients with T790M-Positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer: Korean Subgroup Analysis from Phase II Studies. *Cancer Res Treat*. 15 de enero de 2020;52(1):284–91.
11. Liu J, Li X, Shao Y, Guo X, He J. The efficacy and safety of osimertinib in treating nonsmall cell lung cancer. *Medicine*. 21 de agosto de 2020;99(34):e21826.
12. Mok T, Ahn MJ, Han JY, Kang JH, Katakami N, Kim H, et al. CNS response to osimertinib in patients (pts) with T790M-positive advanced NSCLC: Data from a randomized phase III trial (AURA3). *Journal of Clinical Oncology*. 20 de mayo de 2017;35(15\_suppl):9005–9005.
13. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR -Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 11 de enero de 2018;378(2):113–25.

14. Paracha N, Abdulla A, MacGilchrist KS. Systematic review of health state utility values in metastatic non-small cell lung cancer with a focus on previously treated patients. *Health Qual Life Outcomes*. 12 de diciembre de 2018;16(1):179.
15. Instituto de Salud Pública. Ficha Producto: Tagrisso comprimidos recubiertos 40 mg (Osimertinib) [Internet]. [citado 28 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-23860/18>
16. Instituto de Salud Pública. Ficha Producto: Tagrisso comprimidos recubiertos 80 mg (Osimertinib) [Internet]. [citado 28 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-23861/18>
17. Instituto de Salud Pública de Chile. Agencia Nacional de Medicamentos. Sección registro de productos nuevos. Folleto de información al profesional Tagrisso comprimidos recubiertos 80 mg (Osimertinib) [Internet]. [citado 28 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2022/12/F\\_23861.pdf](https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2022/12/F_23861.pdf)
18. Instituto de Salud Pública de Chile. Agencia Nacional de Medicamentos. Sección registro de productos nuevos. Folleto de información al profesional Tagrisso comprimidos recubiertos 40 mg (Osimertinib) [Internet]. [citado 28 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2022/12/F\\_23860.pdf](https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2022/12/F_23860.pdf)
19. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país. [Internet]. [citado 25 de enero de 2023]. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-poblaci%C3%B3n-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-poblaci%C3%B3n-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
20. International Agency for Research on Cancer. Chile, GLOBOCAN 2020 [Internet]. [citado 28 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/152-chile-factsheets.pdf>
21. González L. R, Barra M. S, Riquelme U. A, Reyes M. R, Spencer L. ML, Alarcón O. F, et al. Cáncer pulmonar: caracterización, estadificación y supervivencia en una cohorte de una década en un hospital del sistema público de salud de Chile. *Rev Med Chil*. enero de 2022;150(1):7–16.
22. Kim RH, Lapuk A, Harraway J, Lee E, Walsh M, Topkas E, et al. Prevalence of the EGFR T790M and other resistance mutations in the Australian population and histopathological correlation in a small subset of cases. *Pathology*. junio de 2020;52(4):410–20.
23. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 [Internet]. 2022 [citado 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>
24. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. 2021.

## 17. USO DE PEMBROLIZUMAB EN PERSONAS CON CÁNCER DE PULMÓN

### I. Pregunta clínica

En personas con cáncer pulmonar no células pequeñas sin EGFR mutado ni rearreglo de ALK, en que se detecta expresión de PDL1 mayor al 50%, se debe usar pembrolizumab (monoterapia o asociado a quimioterapia, en comparación a quimioterapia (cisplatino)?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | Personas con cáncer pulmonar no células pequeñas sin EGFR mutado ni rearreglo de ALK, en que se detecta expresión de PDL1 mayor al 50% en primera línea de tratamiento paliativo. |
| Intervención          | Pembrolizumab (monoterapia o asociado a quimioterapia)  |
| Comparación           | Sólo quimioterapia (cisplatino)   |
| Desenlaces (outcomes) | - Sobrevida global, sobrevida libre de progresión global, calidad de vida y eventos adversos serios   |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|  |  |
|--|--|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Se identificaron 2 ensayos clínicos randomizados open label: KEYNOTE 042 (NCT02220894) y KEYNOTE 024 (NCT02142738)(1,2).   |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | KEYNOTE 042 incluyó personas de 18 años y más con cáncer de pulmón no microcítico metastásico o localmente avanzado sin tratamiento previo, sin una mutación de EGFR o translocación de ALK y expresión PDL1 de 1% o más. Se reclutaron 1.274 participantes distribuidos en la misma proporción en ambos brazos de tratamiento (n=637) (1).<br>El estudio KEYNOTE 024 incluyó a personas mayores de 18 años con diagnóstico confirmado histológicamente de cáncer pulmonar no células pequeñas, sin mutaciones EGFR o translocaciones ALK, que no habían recibido tratamiento sistémico previo y con expresión de PDL1 de 50% o más. Se reclutaron 305 participantes distribuidos en grupo intervención (n=154) y grupo control (n=151) (2). |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | La intervención administrar a los participantes pembrolizumab 200 mg intravenoso una vez cada 3 semanas.<br>La comparación consistió en administrar la elección del investigador de quimioterapia con platino (carboplatino/cisplatino) más pemetrexed o gemcitabina, o carboplatino más paclitaxel.   |
| Financiamiento de los estudios                       | Ambos ensayos fueron financiados por el fabricante, Merck & Co.  |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de pembrolizumab en personas con cáncer pulmonar no células pequeñas sin EGFR mutado ni arreglo de ALK, en que se detecta expresión de PDL1 mayor de 50% en primera línea de tratamiento paliativo.**

| Población  | Personas con cáncer pulmonar no células pequeñas sin EGFR mutado ni rearreglo de ALK, en que se detecta expresión de PDL1 mayor al 50% en primera línea de tratamiento paliativo |   |                         |   |  |   |
|--|--|---|-------------------------|---|--|---|
| Intervención   | Pembrolizumab (monoterapia o asociado a quimioterapia)   |   |                         |   |  |   |
| Comparador   | Sólo quimioterapia   |   |                         |   |  |   |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios  | Efecto absoluto estimado                        |                         |   | Certeza de la evidencia (GRADE)          | Mensajes claves   |
|  |  | CON Pembrolizumab                               | SIN Pembrolizumab       | Diferencia (IC 95%)                           |  |   |
| <b>Sobrevida global</b><br>(seguimiento de 61 meses)                       | <b>HR 0,68</b><br>(0,57 a 0,81)<br><br>599 personas<br><br>1 estudios (1)  | 20 meses  | 12,2 meses <sup>a</sup> | <b>7,8 meses más</b><br>(3 a 9 más)           | ⊕⊕⊕⊕ <sup>b</sup><br><b>Moderada</b>     | Con certeza moderada de la evidencia, se observa que el uso de Pembrolizumab en personas con cáncer pulmonar no células pequeñas sin EGFR mutado ni rearreglo de ALK con expresión de PDL1 mayor al 50% aumenta en gran medida la supervivencia global en comparación a usar sólo quimioterapia.  |
| <b>Sobrevida libre de progresión global</b><br>(seguimiento de 60,5 meses) | <b>HR 0,66</b><br>(0,39 a 1,13)<br><br>305 personas<br><br>2 estudios (1,2)  | 9,1 meses                                       | 6 meses <sup>a</sup>    | <b>3,1 meses más</b><br>(0,7 menos a 9,4 más) | ⊕○○○ <sup>c,d,e</sup><br><b>Muy Baja</b> | Pembrolizumab en personas con cáncer pulmonar no células pequeñas sin EGFR mutado ni rearreglo de ALK con expresión de PDL1 mayor al 50% podría aumentar la supervivencia libre de progresión en comparación a usar sólo quimioterapia. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado |
| <b>Calidad de vida<sup>f</sup></b><br>(seguimiento 15 semanas)             | <b>MD 7.3</b><br>(1,51 a 13,09)<br><br>201 personas<br><br>1 estudio (3)   | 7,3 puntos más alto.<br>(1,51 a 13,09 más alto) |                         |   | ⊕⊕○○ <sup>g,h</sup><br><b>Baja</b>       | Con baja certeza de la evidencia, se observa que el uso de pembrolizumab en personas con cáncer pulmonar no células pequeñas sin EGFR mutado ni rearreglo de ALK con expresión de PDL1 mayor al 50% aumenta la calidad de vida en comparación a usar sólo quimioterapia.  |
| <b>Eventos adversos serios<sup>i</sup></b>                                 | <b>RR 1,24</b><br>(1,02 a 1,50)  | 417 por 1000                                    | 336 por 1000            | 81 más por 1000<br>(7 a 168 más)              | ⊕○○○ <sup>j</sup><br><b>Muy baja</b>     | Pembrolizumab en personas con cáncer pulmonar no células pequeñas sin EGFR mutado ni rearreglo de   |

|   |                                       |  |  |  |  |  |
|---|---------------------------------------|--|--|--|--|--|
| (seguimiento mediana de 61 meses)   | 1555 personas<br><br>2 estudios (1,2) |  |  |  |  | ALK con expresión de PDL1 mayor al 50% podría aumentar los eventos adversos serios en comparación con usar sólo quimioterapia. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado |
| <p>RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE <i>Working Group</i>.</p> <p><b>Explicaciones:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>El efecto absoluto estimado se obtuvo a partir de la mediana de sobrevida del grupo control del estudio y el Hazard ratio.</li> <li>Se disminuyó 1 nivel de certeza de la evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa 1 umbral de magnitud del efecto. Se utilizaron los siguientes umbrales para intervenciones con intención no curativa: beneficios triviales/pequeños: 1,5 meses; pequeños/moderados: 3 meses; beneficios moderados/grandes 5 meses. Estos umbrales se definieron basándose en la escala de magnitud del beneficio desarrollada por la ESMO (disponible en <a href="http://www.esmo.org">www.esmo.org</a>)</li> <li>Se disminuyó 1 nivel de certeza de la evidencia por evidencia indirecta, ya que un cambio en la sobrevida libre de progresión puede no llevar a un aumento en la sobrevida global.</li> <li>Se disminuyó 1 nivel de certeza de la evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa 1 umbral de magnitud del efecto. Se utilizaron los umbrales para desenlaces subrogados de mediana de sobrevida libre de progresión con tratamiento estándar ≤6 meses: beneficios triviales/pequeños: HR&gt;0,65; pequeños/moderados: &lt;1,5 meses; beneficios moderados ≥1,5 meses. Estos umbrales se definieron basándose en la escala de magnitud del beneficio desarrollada por la ESMO (disponible en <a href="http://www.esmo.org">www.esmo.org</a>)</li> <li>Se disminuyó un nivel la certeza en la evidencia por inconsistencia (I2=92%)</li> <li>El desenlace calidad de vida fue medida mediante el componente "Estado de Salud general" (GHS) del instrumento de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30), que ha sido validado para su uso en personas con diagnóstico de cáncer de pulmón. Mide 5 dimensiones funcionales (física, de rol, emocional, cognitiva y social), una escala de estado de salud global (GHS), tres ítems de síntomas (fatiga, náuseas o vómitos y dolor), seis ítems individuales (disnea, trastornos del sueño, pérdida de apetito, estreñimiento, diarrea y el impacto financiero). La puntuación varía entre 0 y 100 donde puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida. La diferencia mínima importante de la escala EORTC QLQ-C30 es de 5 puntos.(4)</li> <li>Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo dado que el estudio incluido es open-label.</li> <li>Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión debido al bajo número de participantes (tamaño óptimo de la información)</li> <li>Los eventos adversos serios más frecuentemente reportados fueron neumonía, derrame pleural, diarrea y pirexia.</li> <li>Se disminuyó en 3 niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa 3 umbrales de magnitud del efecto. Para efectos adversos, se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 19 por 1000, pequeño/moderado 51 por 1000; moderado/grande 107 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,53 (diarrea) (5).</li> </ol> |                                       |  |  |  |  |  |

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar. La posología se obtuvo de la European Medicines Agency (EMA)(6,7).

### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: pembrolizumab - Keytruda®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Keytruda®  |
| Principio activo             | Pembrolizumab  |
| Presentación                 | Frasco ampolla 100 mg/4ml  |
| Titular de registro          | Merck Sharp & Dohme (I.A) LLC  |
| Número de registro sanitario | B-2631/21  |
| Indicación                   | <p>Cáncer de pulmón de células no pequeñas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ En combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de personas con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso, metastásico, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.</li> <li>▪ En combinación con carboplatino y ya sea paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de personas con NSCLC escamoso metastásico.</li> <li>▪ Como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de personas con NSCLC, cuyos tumores expresan PD-L1 con una puntuación de proporción tumoral 1%, determinada por una prueba validada, sin aberraciones genómicas tumorales EGFR o ALK.</li> <li>▪ Estadio III donde las personas no son candidatas para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva, o metastásico;</li> <li>▪ Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de personas con NSCLC avanzado cuyos tumores expresan PD-L1 con una TPS-1%, determinada por una prueba validada y que han recibido quimioterapia que contiene platino. Las personas con aberraciones genómicas tumorales EGFR o ALK deberán haber recibido previamente tratamiento para estas aberraciones antes de recibir Keytruda®.</li> </ul> |
| Posología                    | En adultos es de 200 mg cada 3 semanas ó 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.  |

### Comparadores

Sólo se realiza la comparación con crizotinib, ya que es un tratamiento de alto costo.

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: crizotinib - Xalkori®**

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Nombre del Producto | Xalkori®           |
| Principio activo    | Crizotinib         |
| Presentación        | Cápsulas de 200 mg |



|                              |  |
|------------------------------|--|
|                              | Cápsulas de 250 mg   |
| Titular de registro          | Pfizer Chile   |
| Número de registro sanitario | F-19897/23<br>F-19896/23   |
| Indicación                   | Crizotinib está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado y positivo a la kinasa de linfoma anaplásico, previamente tratado (ALK). Crizotinib está indicado para el tratamiento de NSCLC avanzado y positivo a ROS1. |
| Posología                    | 250 mg dos veces al día (500 mg diarios), administrado de manera continua.   |

## Referencias

1. de Castro G, Kudaba I, Wu Y-L, Lopes G, Kowalski DM, Turna HZ, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score  $\geq$  1% in the KEYNOTE-042 Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022 [citado 20 de abril de 2023];41:1986–91. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.1986>.
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq$  50. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de julio de 2021 [citado 19 de abril de 2023];39(21):2339–49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33872070/>
3. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 1 de diciembre de 2017 [citado 19 de abril de 2023];18(12):1600–9. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S1470204517306903/fulltext>
4. Maringwa JT, Quinten C, King M, Ringash J, Osoba D, Coens C, et al. Minimal important differences for interpreting health-related quality of life scores from the EORTC QLQ-C30 in lung cancer patients participating in randomized controlled trials. *Support Care Cancer* [Internet]. 1 de noviembre de 2011 [citado 19 de abril de 2023];19(11):1753–60. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-010-1016-5>
5. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol* [Internet]. 1 de octubre de 2017 [citado 19 de abril de 2023];13(5):e195–203. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajco.12477>
6. European Medicines Agency. Ficha Técnica o resumen de las características de Keytruda [Internet]. 2022. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150717132284/anx\\_132284\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150717132284/anx_132284_es.pdf)
7. European Medicines Agency. Ficha técnica o resumen de las características de Crizotinib. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2020;1–33. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_es.pdf)
8. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
9. International Agency for Research on Cancer. Chile, GLOBOCAN 2020 [Internet]. Chile; 2020 [citado 5 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=152&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=0&include\\_nmssc\\_other=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=152&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmssc=0&include_nmssc_other=1)
10. OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid. Guía Clínica de Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Pulmón [Internet]. Madrid; 2007. Disponible en: <http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/colectivos/grupocoop%0Ae>

rativo/2006/oncosur/guia\_clinica\_oncosur\_cancerpulmon.pdf

11. eCancer. La clasificación de las mutaciones del EGFR según su estructura y función ofrece una mejor manera de adaptar los tratamientos a las personas con cáncer de pulmón no microcítico [Internet]. Disponible en: <https://ecancer.org/es/news/20920-la-clasificacion-de-las-mutaciones-del-egfr-segun-su-estructura-y-funcion-ofrece-una-mejor-manera-de-adaptar-los-tratamientos-a-los-pacientes-con-cancer-de-pulmon-no-microcitico>
12. Ortiz-ibarra J, González-zapata E, Valenzuela-Méndez E. Resultados de las pruebas para mutación EGFR en pacientes mexicanos con CPCNP. *Gac Mex Oncol.* 2013;12(6):401–4.
13. Sánchez-Ríos CP, Rodríguez-Cid JR, Martínez-Barrera LM, Santillán-Doherty P, Alatorre-Alexander JA. ALK-positive lung adenocarcinoma: A different phenotype clinic and tomographic different. *Neumol y Cir Torax(Mexico).* 2020;79(1):26–30.
14. Kerr KM, Bibeau F, Thunnissen E, Botling J, Ryška A, Wolf J, et al. The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe. *Lung Cancer.* 2021;154(December 2020):161–75.
15. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 [Internet]. 2022 [citado 3 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>
16. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile [Internet]. Santiago, Chile: Ministerio de Salud, Chile; 2021. p. 41. Disponible en: [https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16\\_12\\_2021\\_FINAL.pdf](https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16_12_2021_FINAL.pdf)

## 18. USO DE PEMBROLIZUMAB EN PERSONAS CON CÁNCER PULMONAR AVANZADO DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

### I. Pregunta clínica

- a. En personas con cáncer pulmonar avanzado de células no pequeñas que no han recibido previamente inmunoterapia y que son EGFR Y ALK negativos ¿se debe usar pembrolizumab en comparación con atezolizumab como segunda línea de tratamiento?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Población             | Personas con cáncer pulmonar avanzado de células no pequeñas que no han recibido previamente inmunoterapia y que son EGFR Y ALK negativos. |
| Intervención          | Pembrolizumab.   |
| Comparación           | Atezolizumab.  |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios (grado 3 ó más).   |

- b. En personas con cáncer pulmonar avanzado de células no pequeñas que no han recibido previamente inmunoterapia y que son EGFR Y ALK negativos ¿se debe usar nivolumab en comparación con atezolizumab como segunda línea de tratamiento?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | Personas con cáncer pulmonar avanzado de células no pequeñas que no ha recibido previamente inmunoterapia y que son EGFR Y ALK negativos. |
| Intervención          | Nivolumab.  |
| Comparación           | Atezolizumab.   |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios (grado 3 ó más).  |

## II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada**

|   |   |
|---|---|
| <p>¿Cuál es la evidencia seleccionada?</p>                  | <p>Se identificaron siete ensayos clínicos aleatorios que evaluaron diferentes tratamientos para personas con cáncer de pulmón avanzado o metastásico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CHECKMATE057 (NCT01673867) (1)</li> <li>- CHECKMATE017 (NCT01642004) (2)</li> <li>- POPLAR (NCT01903993) (3)</li> <li>- KEYNOTE010 (NCT01905657) (4)</li> <li>- OAK (NCT02008227) (5)</li> <li>- CHECKMATE078 (NCT02613507) (6)</li> <li>- PROLUNG (NCT02574598) (7)</li> </ul> <p>Los ensayos fueron de etiqueta abierta y se llevaron a cabo en diferentes fases, incluyendo fase II (3,7), fase II/III (4) y fase III (1,2,5,6). Los estudios CHECKMATE057, CHECKMATE017 y CHECKMATE078 evaluaron la seguridad y la eficacia de nivolumab frente a docetaxel. Por otro lado, los estudios POPLAR y OAK compararon atezolizumab con docetaxel. El ensayo KEYNOTE010 evaluó pembrolizumab versus docetaxel, mientras que el ensayo PROLUNG analizó la combinación de pembrolizumab y docetaxel en comparación con docetaxel solo.</p>  |
| <p>¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?</p>      | <p>Los estudios incluyeron 3982 personas (n=2253 en el grupo intervención y n=1729 en el grupo control) con diagnóstico de cáncer de pulmón avanzado o metastásico, tanto de células escamosas (2) como no escamosas (1), que previamente habían recibido tratamiento (1,2,7) con quimioterapia a base de platino (3–5). La media de edad fluctuó entre los 59,1 (±8,77) y los 63,3 (±8,36) años, y el 44% (n=1754) de los participantes fueron mujeres.</p>  |
| <p>¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios?</p> | <p>Las personas del grupo intervención recibieron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CHECKMATE057: solución de 3 mg/kg de nivolumab administrada por vía intravenosa (IV) cada 2 semanas. Los participantes recibieron 480 mg de nivolumab cada cuatro semanas hasta la progresión de la enfermedad, la interrupción debido a la toxicidad, la retirada del consentimiento o el final del estudio.</li> <li>- CHECKMATE017: nivolumab 3 mg/kg IV cada 2 semanas hasta que se documente la progresión de la enfermedad, la interrupción debido a la toxicidad, la retirada del consentimiento o el estudio finalice. Los participantes recibieron nivolumab a 480 mg cada cuatro semanas hasta que la progresión documentada de la enfermedad, la interrupción, la retirada del consentimiento o el estudio finalice.</li> <li>- POPLAR: atezolizumab IV el día 1 de cada ciclo de 21 días con una dosis fija de 1200 mg. El tratamiento con atezolizumab continuó mientras los participantes experimentaran un beneficio clínico según lo evaluado por el investigador.</li> <li>- KEYNOTE010: En el grupo 1 los participantes recibieron pembrolizumab 2 mg/kg IV durante 30 minutos cada tres semanas durante un máximo de 2 años. Aquellas personas que experimentaron la progresión de la enfermedad iniciaron un segundo curso de pembrolizumab a discreción del investigador, a 200 mg IV cada tres semanas durante un período de hasta 1 año. El segundo grupo de participantes recibió pembrolizumab 10 mg/kg IV durante 30 minutos cada tres semanas durante un máximo de 2 años. Los participantes que experimentaron la progresión de la enfermedad iniciaron un segundo curso de pembrolizumab a discreción del investigador, a 200 mg IV cada tres semanas durante un período de hasta 1 año.</li> <li>- OAK: atezolizumab 1200 mg IV el día 1 de cada ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad o la pérdida de beneficio clínico, la muerte, la toxicidad inaceptable, la retirada del consentimiento o la terminación del estudio por parte del patrocinador, lo que ocurriera primero.</li> </ul> |

|                                |  |
|--------------------------------|--|
|                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- CHECKMATE078: nivolumab 3 mg/kg IV cada 2 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.</li> <li>- PROLUNG: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada tres semanas durante 6 ciclos de MK-3475 (pembrolizumab) (200 mg, día 8, cada 3 semanas), seguido de terapia de mantenimiento con pembrolizumab hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.</li> </ul> <p>Los participantes del grupo intervención recibieron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CHECKMATE057: solución de docetaxel 75 miligramos por metro cuadrado (mg/m<sup>2</sup>) (Taxotere®) IV cada tres semanas. Los participantes recibieron nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas o 480 mg cada cuatro semanas, tratados hasta la progresión de la enfermedad, la interrupción debido a la toxicidad, la retirada del consentimiento o el final del estudio.</li> <li>- CHECKMATE017: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV cada tres semanas hasta la progresión documentada de la enfermedad, la interrupción debido a la toxicidad, la retirada del consentimiento o el final del estudio.</li> <li>- POPLAR: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV el día 1 de cada ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad o muerte inaceptables.</li> <li>- KEYNOTE010: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV durante 1 hora cada tres semanas durante un tiempo hasta 2 años. Los participantes que experimentaron progresión de la enfermedad, cambiaron a pembrolizumab, a discreción del investigador, a 200 mg IV cada tres semanas durante un tiempo hasta 2 años.</li> <li>- OAK: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV el día 1 de cada ciclo de 21 días hasta la progresión de la enfermedad, la muerte, la toxicidad inaceptable, la retirada del consentimiento o la terminación del estudio por parte del patrocinador, lo que ocurriera primero.</li> <li>- CHECKMATE078: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV cada tres semanas hasta que la enfermedad progrese o una toxicidad inaceptable.</li> <li>- PROLUNG: docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada tres semanas durante 6 ciclos.</li> </ul> |
| Financiamiento de los estudios | <p>Los estudios CHECKMATE057, CHECKMATE017, CHECKMATE078 fueron financiados por Bristol-Myers Squibb; los estudios POPLAR y OAK por Hoffmann-La Roche; el ensayo KEYNOTE010 por Merck Sharp &amp; Dohme LLC y el estudio PROLUNG por el Instituto Nacional de Cancerología de México.</p>  |

**Tabla 2. Resumen de los hallazgos**

| <b>Personas</b>   | Personas con cáncer pulmonar avanzado no células pequeñas que no han recibido previamente inmunoterapia. |  |                  |   |                                      |   |
|---|--|--|------------------|---|--------------------------------------|---|
| <b>Intervención</b>   | Usar pembrolizumab   |  |                  |   |                                      |   |
| <b>Comparador</b>   | Usar atezolizumab  |  |                  |   |                                      |   |
| Desenlaces  | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios  | Efecto absoluto estimado                                 |                  |   | Certeza de la evidencia (GRADE)      | Mensajes claves   |
|   |  | CON Pembrolizumab  | CON Atezolizumab | Diferencia (IC 95%)                                       |                                      |   |
| <b>Sobrevida Global</b>   | <b>HR 0,99</b><br>(0,88 a 1,1)<br><br>(4 estudios)<br>(3–5,7)  | 13,3 meses   | 13,2 meses       | <b>0,1 meses más</b><br>(1,2 meses menos a 1,8 meses más) | <b>Moderada</b><br>⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> | Con moderada certeza de la evidencia, se observa que el uso de pembrolizumab en personas con cáncer pulmonar podría no tener impacto en la sobrevida global, en comparación con el uso de atezolizumab.                                   |
| <b>Calidad de vida</b>  | <b>No estimable</b>  | El desenlace no fue medido o reportados por los estudios |                  |   | --                                   |   |
| <b>Eventos adversos serios<sup>c</sup></b>  | <b>RR 0,67</b><br>(0,4 a 1,1)<br><br>(4 estudios)<br>(3–5,7)   | 258 por 1000   | 385 por 1000     | <b>127 menos por 1000</b><br>(de 231 menos a 39 más)      | <b>Muy Baja</b><br>⊕○○○ <sup>c</sup> | El uso de pembrolizumab en personas con cáncer pulmonar podría disminuir los eventos adversos en comparación con el uso de atezolizumab. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |
| <p>RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.</p> <p><b>Explicaciones:</b></p> <p>a. Se disminuyó un nivel de certeza en la evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto cruza 1 umbrales de magnitud del efecto absoluto. Para la sobrevida se utilizaron los umbrales definidos por la ESMO que son beneficio trivial a pequeño 1,5 meses; pequeño a moderado 3 meses; y moderado a grande 5 meses</p> <p>b. Los eventos adversos serios más frecuentes fueron neumonía, neumonitis, disnea, y progresión de la neoplasia maligna.</p> <p>c. Se disminuyeron 3 niveles de certeza en la evidencia por imprecisión, debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto cruza 3 umbrales de magnitud del efecto absoluto. Los umbrales establecidos para la disminución de eventos adversos fueron trivial/pequeño 64 eventos, pequeño/moderado 124 eventos y moderado/grande 232 eventos, y para aumento de eventos adversos fueron trivial/pequeño 36 eventos, pequeño/moderado 96 eventos y moderado/grande 200 eventos; considerando una utilidad de 0,75 para personas con cáncer pulmonar avanzado (8).</p> <p>El riesgo basal se estimó a partir de los eventos del grupo control.</p> |  |  |                  |   |                                      |   |

**Tabla 3. Resumen de los hallazgos**

| <b>Personas</b>   | Personas con cáncer pulmonar avanzado no células pequeñas que no han recibido previamente inmunoterapia. |   |                  |  |                                      |  |
|---|--|---|------------------|--|--------------------------------------|--|
| <b>Intervención</b>   | Usar nivolumab   |   |                  |  |                                      |  |
| <b>Comparador</b>   | Usar atezolizumab  |   |                  |  |                                      |  |
| Desenlaces  | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios  | Efecto absoluto estimado                                |                  |  | Certeza de la evidencia (GRADE)      | Mensajes claves  |
|   |  | CON Nivolumab   | CON Atezolizumab | Diferencia (IC 95%)  |                                      |  |
| <b>Sobrevida Global</b>   | <b>HR 0,97</b><br>(0,89 a 1,06)<br><br>(5 estudios)<br>(1–3,5,6)   | 13,6 meses  | 13,2 meses       | <b>0,4 meses más</b><br>(0,74 meses menos a 1,6 meses más) | <b>Moderada</b><br>⊕⊕⊕○ <sup>a</sup> | Con moderada certeza de la evidencia, se observa que el uso de nivolumab en personas con cáncer pulmonar no tiene efecto en la supervivencia global, en comparación con el uso de atezolizumab.    |
| <b>Calidad de vida</b>  | <b>No estimable</b>  | El desenlace no fue medido o reportado por los estudios |                  |  | --                                   |  |
| <b>Eventos adversos serios<sup>b</sup></b>  | <b>RR 0,28</b><br>(0,18 a 0,43)<br><br>(5 estudios)<br>(1–3,5,6)   | 112 por 1000  | 385 por 1000     | <b>237 menos por 1.000</b><br>(de 316 menos a 220 menos)   | <b>Moderada</b><br>⊕⊕⊕○ <sup>c</sup> | Con moderada certeza de la evidencia, se observa que el uso de nivolumab en personas con cáncer pulmonar disminuye en gran medida los eventos adversos, en comparación con el uso de atezolizumab. |
| <p>RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.</p> <p><b>Explicaciones:</b></p> <p>a. Se disminuyó un nivel de certeza en la evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto cruza 1 umbral de magnitud del efecto absoluto. Para la supervivencia se utilizaron los umbrales definidos por la ESMO que son beneficio trivial a pequeño 1,5 meses; pequeño a moderado 3 meses; y moderado a grande 5 meses.</p> <p>b. Los eventos adversos serios más frecuentes fueron neumonía, disnea, derrame pleural, neumonitis, bronquitis y progresión de la neoplasia maligna.</p> <p>c. Se disminuyó un nivel de certeza en la evidencia por imprecisión, debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto cruza 3 umbrales de magnitud del efecto absoluto. Los umbrales establecidos para la disminución de eventos adversos fueron trivial/pequeño 64 eventos, pequeño/moderado 124 eventos y moderado/grande 232 eventos, considerando una utilidad de 0,75 para personas con cáncer pulmonar avanzado (8).</p> <p>El riesgo basal se estimó a partir de los eventos del grupo control.</p> |  |   |                  |  |                                      |  |



### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar. La posología se obtuvo de la *European Medicines Agency* (EMA) (9–11).

#### Intervención

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: pembrolizumab - Keytruda®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Nombre del Producto</b>   | Keytruda®   |
| Principio activo             | Pembrolizumab   |
| Presentación                 | Frasco ampolla 100 mg/4ml   |
| Titular de registro          | Merck Sharp & Dohme (I.A) LLC   |
| Número de registro sanitario | B-2631/21   |
| Indicación                   | <p>Cáncer de pulmón de células no pequeñas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ En combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de personas con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso, metastásico, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.</li> <li>▪ En combinación con carboplatino y ya sea paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de personas con NSCLC escamoso metastásico.</li> <li>▪ Como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de personas con NSCLC, cuyos tumores expresan PD-L1 con una puntuación de proporción tumoral 1%, determinada por una prueba validada, sin aberraciones genómicas tumorales EGFR o ALK.</li> <li>▪ Estadio III donde las personas no son candidatas para resección quirúrgica o quimiorradiación definitiva, o -Metastásico; - Keytruda® como monoterapia está indicado para el tratamiento de personas con NSCLC avanzado cuyos tumores expresan PD-L1 con una TPS-1%, determinada por una prueba validada y que han recibido quimioterapia que contiene platino. Las personas con aberraciones genómicas tumorales EGFR o ALK deberán haber recibido previamente tratamiento para estas aberraciones antes de recibir Keytruda®.</li> </ul> |
| Posología                    | En adultos es de 200 mg cada 3 semanas ó 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.   |

**Comparadores**

Sólo se realiza la comparación con nivolumab y atezolizumab, ya que son tratamientos de alto costo.

**Tabla 5. Identificación del tratamiento: nivolumab – Opdivo®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Nombre del Producto</b>   | Opdivo®   |
| Principio activo             | Nivolumab   |
| Presentación                 | Solución inyectable para perfusión intravenosa 100 mg/ 10 ml<br>Solución inyectable para perfusión intravenosa 40 mg/ 4 ml  |
| Titular de registro          | Bristol – Myers Squibb de Chile   |
| Número de registro sanitario | B-2561/20<br>B-2562/20  |
| Indicación                   | Tratamiento neoyuvante del cáncer de pulmón de células no pequeñas reseccable, Opdivo®, en combinación con quimioterapia doble con platino, está indicado como tratamiento neoadyuvante de personas adultas con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) reseccable (tumores > 4 cm o ganglios positivos). |
| Posología                    | 240 mg cada 2 semanas.  |

**Tabla 6. Identificación del tratamiento: atezolizumab - Tecentriq®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>Nombre del Producto</b>   | Tecentriq®   |
| Principio activo             | Atezolizumab   |
| Presentación                 | Solución para perfusión 1200 mg/20 ml  |
| Titular de registro          | Roche Chile LTDA   |
| Número de registro sanitario | B-2794/20<br>B-2793/20<br>B-2662/22  |
| Indicación                   | Cáncer pulmonar no microcítico Tecentriq®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado en el tratamiento de primera línea de personas con cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) no escamoso metastásico. Las personas con aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK deberán haber recibido un tratamiento dirigido si ella esta clínicamente indicado, antes de que se les administre el tratamiento con Tecentriq®. Tecentriq®, en combinación con nab-paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de personas con CPNM no epidermoide metastásico que no tengan aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK. Tecentriq® en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de personas con CPNM metastásico cuyos tumores tengan una expresión del PD-L1 ~50% en las células tumorales (CT) o ~ 10 % en las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI) y que no tengan aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK. Tecentriq® en monoterapia está indicado para el tratamiento de personas con CPNM localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. |
| Posología                    | <u>1L CPNM metastásico y CPNM metastásico:</u><br><ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 840 mg cada 2 semanas o,</li> <li>▪ 1.200 mg cada 3 semanas o,</li> </ul>   |

|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ 1.680 mg cada 4 semanas.</li></ul> <p>Hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inmanejable.</p> <p><u>Estadio temprano CPNM:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ 840 mg cada 2 semanas o,</li><li>▪ 1.200 mg cada 3 semanas o,</li><li>▪ 1.680 mg cada 4 semanas.</li></ul> <p>Durante 1 año a menos que haya recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable. No ha sido estudiada la duración de tratamiento mayor de 1 año.</p> |
|--|--|

## Referencias

1. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Oct 22 [citado 2023 May 30];373(17):1627–39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412456/>
2. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jul 9 [citado 2023 May 30];373(2):123–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26028407/>
3. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzet M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2016 Apr 30 [citado 2023 May 30];387(10030):1837–46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26970723/>
4. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2016 Apr 9 [citado 2023 May 30];387(10027):1540–50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26712084/>
5. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2017 Jan 21 [citado 2023 May 30];389(10066):255–65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979383/>
6. Lu S, Wang J, Cheng Y, Mok T, Chang J, Zhang L, et al. Nivolumab versus docetaxel in a predominantly Chinese patient population with previously treated advanced non-small cell lung cancer: 2-year follow-up from a randomized, open-label, phase 3 study (CheckMate 078). *Lung Cancer* [Internet]. 2021 Feb 1 [citado 2023 May 30];152:7–14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33321441/>
7. Arrieta O, Barrón F, Ramírez-Tirado LA, Zatarain-Barrón ZL, Cardona AF, Díaz-García D, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab Plus Docetaxel vs Docetaxel Alone in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The PROLUNG Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2020 Jun 1 [citado 2023 May 30];6(6):856–64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271354/>
8. Paracha N, Abdulla A, MacGilchrist KS. Systematic review of health state utility values in metastatic non-small cell lung cancer with a focus on previously treated patients. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2018 Sep 12 [citado 2023 May 30];16(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30208899/>
9. European Medicines Agency. Ficha Técnica o resumen de las características de pembrolizumab. 2022.
10. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características o resumen de las características de Nivolumab.
11. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto Tecentriq. Agencia Europea de Medicamentos. 2020;1–33.

12. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
13. International Agency for Research on Cancer. Chile, GLOBOCAN 2020. Chile; 2020.
14. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27(July):V1–27.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Atezolizumab in combination for treating metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta584/resources>
16. Kerr KM, Bibeau F, Thunnissen E, Botling J, Ryška A, Wolf J, et al. The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe. *Lung Cancer*. 2021;154(December 2020):161–75.
17. Terap IDEP, Europa E, Espa E. Informe de Posicionamiento Terapéutico de atezolizumab (Tecentriq®) en combinación con quimioterapia en cáncer de pulmón microcítico en primera línea. 2019;1–9.
18. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 [Internet]. 2022 [citado 2023 May 3]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>
19. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. Santiago, Chile: Ministerio de Salud, Chile; 2021. p. 41.

## 19. NIVOLUMAB EN PERSONAS CON CÁNCER RENAL

### I. Pregunta clínica

En personas con cáncer renal avanzado tipo células claras que ya recibió pazopanib o sunitinib en segunda línea de tratamiento paliativo o no puede recibirlos por contraindicaciones o intolerancia ¿se debe usar nivolumab en comparación a no usar?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Población             | Personas con cáncer renal avanzado tipo células claras que ya recibió pazopanib o sunitinib en segunda línea de tratamiento paliativo o no puede recibirlos por contraindicaciones o intolerancia. |
| Intervención          | Nivolumab más TKI  |
| Comparación           | Sólo TKI   |
| Desenlaces (outcomes) | - Sobrevida Global, eventos adversos serios y calidad de vida  |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|  |  |
|--|--|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Se identificó 1 ensayo clínico randomizado open label el estudio (CheckMate 9ER) NCT03141177 (1).  |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | El estudio incluyó a personas adultas mayores de 18 años con diagnóstico confirmado histológicamente de cáncer renal de células claras metastásico. Se reclutaron 701 participantes y se trataron 670, distribuidos en grupo intervención (n=323) y grupo control (n=328). |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | La intervención consistió en administrar a las personas Nivolumab 240 mg endovenoso cada 2 semanas más cabozantinib 40 mg oral una vez al día.<br><br>La comparación consistió en administrar sunitinib 50 mg oral una vez al día por 4 semanas.                           |
| Financiamiento de los estudios                       | El ensayo fue financiado por Bristol Myers Squibb en colaboración con Ono Pharmaceutical y con Exelixis, Ipsen Pharma, y Takeda Pharmaceutical.  |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de nivolumab en personas con cáncer renal avanzado tipo células claras que ya recibió pazopanib o sunitinib en segunda línea de tratamiento paliativo o no puede recibirlos por contraindicaciones o intolerancia**

| <b>Personas</b>  | En personas con cáncer renal avanzado tipo células claras que ya recibió pazopanib o sunitinib en segunda línea de tratamiento paliativo o no puede recibirlos por contraindicaciones o intolerancia |                                 |                              |                                    |  |  |
|--|--|---------------------------------|------------------------------|------------------------------------|--|--|
| <b>Intervención</b>  | Nivolumab más TKI  |                                 |                              |                                    |  |  |
| <b>Comparador</b>  | Sólo TKI   |                                 |                              |                                    |  |  |
| <b>Desenlaces</b>  | <b>Efecto relativo (IC 95%)</b>  | <b>Efecto absoluto estimado</b> |                              |                                    | <b>Certeza de la evidencia (GRADE)</b> | <b>Mensajes claves</b>   |
|  | <b>—<br/>N personas<br/>N estudios</b>   | <b>CON<br/>Nivolumab</b>        | <b>SIN<br/>Nivolumab</b>     | <b>Diferencia (IC 95%)</b>         |  |  |
| <b>Sobrevida global</b><br>seguimiento<br>mediana de 32 meses                    | <b>HR 0,70</b><br>(0,55 a 0,90)<br><br>670 personas<br><br>1 estudio   | 49 meses                        | 34,3 meses                   | 14,7 meses más<br>(3,8 a 28,1 más) | ⊕○○○ <sup>a</sup><br><b>Muy baja</b>   | Nivolumab en personas con cáncer renal avanzado tipo células claras que ya recibió pazopanib o sunitinib en segunda línea de tratamiento paliativo o no puede recibirlos por contraindicaciones o intolerancia podría aumentar la supervivencia global, en comparación con utilizar sólo TKI. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |
| <b>Eventos adversos serios<sup>b</sup></b><br>seguimiento<br>mediana de 32 meses | <b>RR 1,11</b><br>(0,94 a 1,31)<br><br>670<br><br>1 estudio  | 500<br>Por 1000                 | 450 <sup>h</sup><br>Por 1000 | 50 más<br>(27 menos a 140 más)     | ⊕○○○ <sup>c,i</sup><br><b>Muy baja</b> | Nivolumab más TKI en personas con cáncer renal avanzado tipo células claras que ya recibió pazopanib o sunitinib en segunda línea de tratamiento paliativo o no puede recibirlos por contraindicaciones o intolerancia podría aumentar los   |

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  | eventos adversos serios, en comparación con usar sólo TKI. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado |
| <b>Calidad de vida</b>   | No se encontraron estudios que evaluaran la calidad de vida. |  |  |  |  | No se encontraron estudios que evaluaran la calidad de vida.   |
| <p>RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.</p> <p><b>Explicaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Se disminuyó 3 niveles de certeza de la evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa 3 umbrales de magnitud del efecto. Umbrales intervenciones con intervención no curativa: beneficios triviales/pequeños: 4 meses; pequeños/moderados: 6 meses; beneficios moderados/grandes 9 meses (ref: ESMO).</li> <li>b. Los eventos adversos serios frecuentes reportados fueron: desordenes endocrinos (insuficiencia adrenal, hipertiroidismo), desordenes gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, vómitos), infecciones (infección tracto urinario), desordenes hematológicos (anemia, fibrilación auricular).</li> <li>c. Se disminuyó en 3 niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa 3 umbrales de magnitud del efecto. Además, el número de eventos no alcanza el tamaño óptimo de información. Para efectos adversos, se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 34 por 1000, pequeño/moderado 66 por 1000; moderado/grande 95 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,53 (diarrea)(2).</li> </ul> |  |  |  |  |  |  |

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar. La posología se obtuvo de la European Medicines Agency (EMA) (3).



**Intervención****Tabla 3. Identificación del tratamiento: nivolumab - Opdivo®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Opdivo®  |
| Principio activo             | Nivolumab  |
| Presentación                 | Solución inyectable para perfusión intravenosa 100 mg/10ml<br>Solución inyectable para perfusión intravenosa 40 mg/10ml  |
| Titular de registro          | Bristol - Myers Squibb de Chile  |
| Número de registro sanitario | B-2561/20<br>B-2562/20   |
| Indicación                   | Carcinoma de células renales avanzado: - Opdivo® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de personas con carcinoma de células renales (RCC) avanzado con riesgo intermedio o alto que no ha sido tratado previamente. |
| Posología                    | 3 mg/kg administrado por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.  |

**Comparadores**

No aplica.

## Referencias

1. Motzer RJ, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bours MT, Shah AY, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(7):888–98.
2. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(5):1091–6.
3. Agencia Europea de Medicamentos. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características de nivolumab [Internet]. Agencia Europea de Medicamentos. 2020. p. 1–33. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150720132394/anx\\_132394\\_es.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150720132394/anx_132394_es.pdf)
4. World Health Organization. Global Cancer Observatory [Internet]. 2020. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=904\\_900\\_152&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_ca](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=904_900_152&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_ca)
5. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Nivolumab en el tratamiento del carcinoma renal avanzado. Eficacia y Seguridad. Aetsa [Internet]. 2016;21. Disponible en: <https://www.aetsa.org/download/publicaciones/Nivolumab-en-Ca-renal.-PARA-publicar.pdf>
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; Comunidad Autónoma de Andalucía. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en carcinoma de células renales [Internet]. 2019. p. 1–7. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nivolumab-Opdivo-cancer-renal.pdf>
7. MINSAL. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. [Internet]. 2021. 41 p. Disponible en: [https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16\\_12\\_2021\\_FINAL.pdf](https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16_12_2021_FINAL.pdf)

## 20. USO DE EVEROLIMUS EN PERSONAS CON TUMORES NEUROENDOCRINOS AVANZADOS NO PANCREÁTICOS

### I. Pregunta Clínica

En personas con tumores neuroendocrinos avanzados no pancreáticos, progresando tras tratamiento con análogos del receptor de somatostatina en segunda línea de tratamiento paliativo ¿se debe usar everolimus en comparación a no usar?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | personas con tumores neuroendocrinos avanzados no pancreáticos, progresando tras tratamiento con análogos del receptor de somatostatina |
| Intervención          | Everolimus  |
| Comparación           | No usar   |
| Desenlaces (outcomes) | - Sobrevida global y eventos adversos serios  |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada**

|  |  |
|--|--|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Se identificó 1 estudio; ensayo clínico aleatorizado, controlado doble ciego (con placebo) Fase 3, triple ciego (Participante, investigador, evaluador de resultados) RADIANT 4 (1).   |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | El "RADIANT 4" NCT01524783 incluyó a personas con tumores neuroendocrinos de pulmón y gástrico metastásico bien diferenciado, confirmado patológicamente, WHO <i>performance status</i> $\leq 1$ . Se reclutaron 302 participantes, distribuidos en grupo intervención (205) y grupo control (n=97).                         |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | En el estudio se administró en el brazo intervención se administró 10 (mg) de everolimus una vez al día más cuidados estándar (analgésicos y antidiarreicos) En el brazo control recibieron placebo más cuidado estándar. En caso de necesidad el uso de análogos de somatostatina fue permitido sólo para el grupo control. |
| Financiamiento de los estudios                       | El estudio fue financiado por <i>Novartis Pharmaceuticals Corporation</i> .  |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de everolimus para personas con tumores neuroendocrinos avanzados no pancreáticos, progresando tras tratamiento con análogos del receptor de somatostatina**

| Personas   | Personas con tumores neuroendocrinos avanzados no pancreáticos, progresando tras tratamiento con análogos del receptor de somatostatina |                          |                              |  |                                 |  |
|--|---|--------------------------|------------------------------|--|---------------------------------|--|
| Intervención   | Everolimus más cuidado estándar   |                          |                              |  |                                 |  |
| Comparador   | Placebo más cuidado estándar  |                          |                              |  |                                 |  |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)  | Efecto absoluto estimado |                              |  | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes claves  |
|  | —<br>N personas<br>N estudios   | CON<br>everolimus        | SIN<br>everolimus            | Diferencia (IC 95%)                              |                                 |  |
| Sobrevida Global seguimiento 96 meses  | HR<br>0,90<br>(0,66 a 1,24)<br><br>302<br><br>1 estudio (1)   | 43,1<br>meses            | 41,7<br>meses                | 1,4 meses más (menos 8,1 meses a 21,5 meses más) | Baja<br>⊕⊕○○ <sup>a</sup>       | Con certeza baja de la evidencia se observa que el uso de everolimus más cuidado estándar en personas con tumores neuroendocrinos avanzados no pancreáticos, progresando tras tratamiento con análogos del receptor de somatostatina aumenta levemente la sobrevida global, en comparación a no usar.              |
| Eventos adversos serios <sup>b</sup> seguimiento 96 meses  | RR<br>2,15<br>(1,43 a 3,23)<br><br>300<br><br>1 estudio (1)   | 460<br>por 1000          | 214 <sup>c</sup><br>por 1000 | 246 más por 1000 (92 a 477 más)                  | Moderada<br>⊕⊕⊕○ <sup>d</sup>   | Con certeza baja de la evidencia se observa que el uso de everolimus más cuidado estándar en personas con tumores neuroendocrinos avanzados no pancreáticos, progresando tras tratamiento con análogos del receptor de somatostatina aumenta en gran medida los eventos adversos serios, en comparación a no usar. |
| <p>RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.</p> <p>Explicaciones:</p> <p>a. Se disminuyó dos niveles de certeza en la evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto cruza 2 umbrales de magnitud del efecto absoluto.</p> <p>b. Los eventos adversos serios más frecuentes fueron diarrea grado III e Hiperglicemia</p> <p>c. El riesgo basal se estimó a partir de los eventos del grupo control.</p> <p>Se disminuyó 1 nivel en la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa 1 umbral de magnitud del efecto. Además, el número de eventos no alcanza el tamaño óptimo de información. Para efectos adversos, se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 23 por 1000, pequeño/moderado 61 por 1000; moderado/grande 145 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,72(enfermedad progresiva) (2)</p> |   |                          |                              |  |                                 |  |

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar. Se encontraron diversas presentaciones del tratamiento, sin embargo, para el impacto presupuestario sólo se utilizaron aquellas indicadas para el tratamiento de tumores neuroendocrinos. La posología se obtuvo de la *European Medicines Agency* (3).

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: everolimus - Afinitor®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Afinitor®  |
| Principio activo             | everolimus   |
| Presentación                 | Comprimidos 5mg/ 30 comprimidos orales<br>Comprimidos 10 mg/ 30 comprimidos orales |
| Titular de registro          | Novartis Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-17669/19<br>F-17670/19   |
| Indicación                   | Tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal o pancreático.        |
| Posología                    | 10 mg cada 24 horas vía oral.  |

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: everolimus - Lysenda®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Lysenda®  |
| Principio activo             | everolimus  |
| Presentación                 | Comprimidos 5mg/ 30 comprimidos<br>Comprimidos 10 mg/ 30 comprimidos        |
| Titular de registro          | Synthon Chile Ltda.   |
| Número de registro sanitario | F-24081/18<br>F-24140/18  |
| Indicación                   | Tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal o pancreático. |
| Posología                    | 10 mg cada 24 horas vía oral.   |

#### Comparadores

No aplica.

## Referencias

1. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):968–77.
2. Yang Meng, Grant McCarthy et al Patient -report health state utilities in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors -an analysis based on the CLARINET. *Health and Quality of life Outcomes*2017 , 15:131
3. European Medicines Agency. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE EVEROLIMUS. 2018.
4. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
5. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017 Oct 1;3(10):1335–42.
6. Yao JC, Fazio Nicola Singh, Simron Buzzoni, Roberto Carnaghi, Carlo Wolin. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. In: *Neuroendocrinology*. S. Karger AG; 2016. p. 172–85.
7. Yao JC, Fazio N, Singh Simron, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus Plus Best Supportive Care vs Placebo Plus Best Supportive Care in the Treatment of Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors (GI or Lung Origin) - Study Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. <https://clinicaltrials.gov/>. 2016 [citado 2023 May 4]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01524783?view=results>
8. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 [Internet]. 2022 [citado 2023 May 3]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>
9. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile [Internet]. Santiago, Chile: Ministerio de Salud, Chile; 2021. p. 41. Disponible en: [https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16\\_12\\_2021\\_FINAL.pdf](https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16_12_2021_FINAL.pdf)

## 21. RITUXIMAB Y BENDAMUSTINA EN PERSONAS CON LINFOMAS NO HODGKIN INDOLENTES EN SEGUNDA O MÁS LÍNEAS DE TRATAMIENTO

### I. Pregunta clínica

En personas con linfomas no Hodgkin indolentes en segunda o más líneas de tratamiento, ¿se debe utilizar rituximab y bendamustina en comparación a esquema de quimioterapia RCVP o RCHOP?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta




|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | Personas con. linfomas no Hodgkin indolentes en segunda o más líneas de tratamiento |
| Intervención          | Rituximab y bendamustina  |
| Comparación           | Esquema de quimioterapia RCVP o RCHOP   |
| Desenlaces (outcomes) | - Sobrevida Global, calidad de Vida, eventos adversos serios                        |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|  |  |
|--|--|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Dos estudios ensayos clínicos aleatorizados (1,2) con un seguimiento de 5 años (2) y 8 años (1).   |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | Personas mayores de 18 años con linfoma no Hodgkin y linfoma de células de manto con una edad promedio de aproximadamente 60 años (1,2).   |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | <p>Los estudios incluyeron tratamiento de primera línea con rituximab IV (375 mg/m<sup>2</sup> en el día 1) y bendamustina IV(90 mg/m<sup>2</sup> iv en el día 1 y 2), en dosis de 6 a 8 ciclos de 28 días (2) y en un máximo de 6 ciclos en 4 semanas (1).</p> <p>Este tratamiento se comparó con esquemas de rituximab + quimioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R-CVP (rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV el día 1; ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> IV el día 1 ó ciclofosfamida 1000 mg/m<sup>2</sup> IV el día 1; vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima de hasta 2 mg/m<sup>2</sup>) IV el día 1; prednisona 100 mg por vía oral los días 1 a 5) o R-CHOP (rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV el día 1; vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima de hasta 2 mg/m<sup>2</sup>) IV el día 1; doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> IV Día 1; ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> IV Día 1; prednisona 100 mg por vía oral los días 1 a 5) (2).</li> </ul> <p>El segundo estudio lo comparó contra rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> el día 1 más fludarabina (25 mg/m<sup>2</sup>, días 1 a 3) cada 28 días durante un máximo de seis ciclos de 28 días (1).</p> |
| Financiamiento de los estudios                       | Los estudios fueron financiados por Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc. (2) y Jurgen Barth, University of Giessen (1).  |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de rituximab y bendamustina para personas con linfoma no Hodgkin.**

| Personas   | Personas con linfoma no Hodgkin.   |  |                     |   |   |   |
|--|--|--|---------------------|---|---|---|
| Intervención   | Rituximab+bendamustina.  |  |                     |   |   |   |
| Comparador   | Esquema de rituximab + quimioterapia.                                    |  |                     |   |   |   |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios                | Efecto absoluto estimado   |                     |   | Certeza de la evidencia (GRADE)   | Mensajes claves   |
|  |  | CON Rituximab+ bendamustina  | CON Rituximab + QMT | Diferencia (IC 95%)                             |   |   |
| <b>Sobrevida global</b><br>Seguimiento hasta los 5 años          | <b>RR 0,89 (0,43 a 1,83)</b><br><br>666 Personas<br><br>2 estudios (1,2) | 63,5 meses   | 56,6 meses          | 6,9 meses más (25,6 meses menos a 75 meses más) | <br><b>Muy baja</b> <sup>a,b,c</sup> | El uso de rituximab y bendamustina en personas con linfoma no Hodgkin podría aumentar la sobrevida global, en comparación con rituximab + quimioterapia. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |
| <b>Calidad de vida<sup>d</sup></b><br>Seguimiento 18 semanas     | 418 personas<br><br>1 estudio (1)  | Diferencia de 8,7 puntos más (de 3,99 puntos más a 13,41 puntos más) |                     |   | <br><b>Muy baja</b> <sup>c,e</sup> | El uso de rituximab y bendamustina en personas con linfoma no Hodgkin podría aumentar la calidad de vida, en comparación con rituximab + quimioterapia. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado.  |
| <b>Eventos adversos serios<sup>f</sup></b><br>Seguimiento 3 años | <b>RR 1,16 (0,87 a 1,53)</b><br><br>655 Personas<br><br>2 estudios (1,2) | 246 por 1000   | 213 por 1000        | <b>33 más por 1000</b> (de 28 menos a 113 más)  | <br><b>Muy baja</b> <sup>c,g</sup> | El uso de rituximab y bendamustina en personas con linfoma no Hodgkin podría aumentar los eventos adversos serios, en comparación con rituximab + quimioterapia. Sin  |



|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  | embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |
| <p>RR: Riesgo relativo. HR: Hazard ratio. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group</p> <p><b>Explicaciones:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Se disminuyó 2 niveles de certeza en la evidencia por inconsistencia, debido a que la heterogeneidad evaluada con test <math>I^2</math> es mayor a un 50% y la dirección del efecto difiere significativamente.</li> <li>Se disminuyó en 3 niveles la certeza en la evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto cruza todos los umbrales de decisión.</li> <li>Se disminuyó un nivel de certeza en la evidencia por ser indirecta, ya que todos los estudios son de primera línea.</li> <li>El desenlace de la calidad de vida fue medido con el cuestionario central de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30). Este cuestionario incluye 30 ítems que comprenden cinco escalas funcionales (física, de rol, emocional, cognitiva y social), una escala de estado de salud global (GHS). Las puntuaciones se transforman linealmente a una escala que iba de 0 a 100 según el algoritmo de puntuación del desarrollador del instrumento; las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida. La diferencia mínima importante de la escala EORTC QLQ-C30 es de 5 puntos (3).</li> <li>Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza la MCDI. Además, la muestra es pequeña (tamaño óptimo de información).</li> <li>Los eventos adversos serios más frecuentes fueron reacciones neutropenia febril, neumonía, náuseas, emesis e hipotensión.</li> <li>Se disminuyeron dos niveles de certeza de la evidencia por imprecisión ya que los extremos del intervalo de confianza atraviesan dos de los umbrales establecidos para el tamaño de efecto. Para efectos adversos, se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 28 por 1000, pequeño/moderado 75 por 1000; moderado/grande 156 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,68 en personas con linfoma no-hodgkin en tratamiento (4).</li> </ol> |  |  |  |  |  |  |

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar.

Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: bendamustina clorhidrato - Avectar®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Avectar®   |
| Principio activo             | Bendamustina clorhidrato   |
| Presentación                 | Bendamustina clorhidrato 100 mg (lío filizado para solución concentrada para perfusión).<br>Bendamustina clorhidrato 25 mg (lío filizado para solución concentrada para perfusión).                        |
| Titular de registro          | Synthon Chile Ltda.  |
| Número de registro sanitario | F-21693/20<br>F-21692/20   |
| Indicación                   | Linfomas no hodgkinianos indolentes como monoterapia en personas que hayan empeorado tras el tratamiento durante 6 meses siguientes al tratamiento con rituximab o con un régimen que incluyera rituximab. |
| Posología(5)                 | 120 mg por metro cuadrado de superficie corporal de bendamustina clorhidrato los días 1 y 2; cada 3 semanas.   |

**Tabla 4. Identificación del tratamiento bendamustina clorhidrato – Bendamustina®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bendamustina®  |
| Principio activo             | Bendamustina clorhidrato   |
| Presentación                 | Bendamustina clorhidrato 100 mg (lío filizado para solución concentrada para perfusión).<br>Bendamustina clorhidrato 25 mg (lío filizado para solución concentrada para perfusión).                            |
| Titular de registro          | Laboratorio Lkm Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-21748/20<br>F-21749/20   |
| Indicación                   | Linfomas no hodgkinianos indolentes: como monoterapia en personas que hayan empeorado tras el tratamiento durante 6 meses siguientes al tratamiento con rituximab o con un régimen que incluyera el rituximab. |
| Posología(5)                 | 120 mg por metro cuadrado de superficie corporal de bendamustina clorhidrato los días 1 y 2; cada 3 semanas.   |

**Tabla 5. Identificación del tratamiento: bendamustina clorhidrato - Bendamustina<sup>®</sup>**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bendamustina <sup>®</sup>  |
| Principio activo             | bendamustina clorhidrato   |
| Presentación                 | bendamustina clorhidrato 100 mg (lío filizado para solución concentrada para perfusión).   |
| Titular de registro          | Fresenius Kabi Chile Ltda.   |
| Número de registro sanitario | F-26420/21   |
| Indicación                   | Linfomas no hodgkinianos indolentes como monoterapia en personas que hayan empeorado tras el tratamiento durante 6 meses siguientes al tratamiento con rituximab o con un régimen que incluyera rituximab. |
| Posología(5)                 | 120 mg por metro cuadrado de superficie corporal de bendamustina clorhidrato los días 1 y 2; cada 3 semanas.   |

**Tabla 6. Identificación del tratamiento: bendamustina clorhidrato - Bendavar<sup>®</sup>**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bendavar <sup>®</sup>  |
| Principio activo             | bendamustina clorhidrato   |
| Presentación                 | bendamustina clorhidrato 100 mg (lío filizado para solución concentrada para perfusión).<br>bendamustina clorhidrato 25 mg (lío filizado para solución concentrada para perfusión).                    |
| Titular de registro          | Varifarma Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-22426/21<br>F-22427/21   |
| Indicación                   | Tratamiento en monoterapia en personas con linfomas indolentes no-Hodgkin que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab. |
| Posología(5)                 | 120 mg por metro cuadrado de superficie corporal de bendamustina clorhidrato los días 1 y 2; cada 3 semanas.   |

**Tabla 7. Identificación del tratamiento: bendamustina clorhidrato - Bendeka<sup>®</sup>**

|                     |  |
|---------------------|--|
| Nombre del Producto | Bendeka <sup>®</sup>   |
| Principio activo    | Bendamustina clorhidrato   |
| Presentación        | Bendamustina clorhidrato 100 mg (lío filizado para solución concentrada para perfusión). |
| Titular de registro | Laboratorio Chile S.A.   |

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Número de registro sanitario | F-24474/18   |
| Indicación                   | Tratamiento en monoterapia en personas con linfomas indolentes no-Hodgkin que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab. |
| Posología(5)                 | 120 mg por metro cuadrado de superficie corporal de bendamustina clorhidrato los días 1 y 2; cada 3 semanas.   |

**Tabla 8. Identificación del tratamiento: bendamustina clorhidrato - Bendel ®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Bendel ®  |
| Principio activo             | Bendamustina clorhidrato  |
| Presentación                 | Bendamustina clorhidrato 100 mg (lío filizado para solución concentrada para perfusión).  |
| Titular de registro          | Laboratorio Kemex Chile Ltda.   |
| Número de registro sanitario | F-25868/20  |
| Indicación                   | Linfomas no hodgkinianos indolentes como monoterapia en personas que hayan empeorado tras el tratamiento durante 6 meses siguientes al tratamiento con rituximab o con un régimen que incluyera el rituximab. |
| Posología(5)                 | 120 mg por metro cuadrado de superficie corporal de bendamustina clorhidrato los días 1 y 2; cada 3 semanas.  |

**Tabla 9. Identificación del tratamiento: bendamustina clorhidrato - Purpulz ®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Purpulz ®  |
| Principio activo             | Bendamustina clorhidrato   |
| Presentación                 | Bendamustina clorhidrato 100 mg (lío filizado para solución concentrada para perfusión).   |
| Titular de registro          | Dr. Reddys Laboratories Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-26131/21   |
| Indicación                   | Linfomas no hodgkinianos indolentes como monoterapia en personas que hayan empeorado tras el tratamiento durante 6 meses siguientes al tratamiento con rituximab o con un régimen que incluyera rituximab. |
| Posología(5)                 | 120 mg por metro cuadrado de superficie corporal de bendamustina clorhidrato los días 1 y 2; cada 3 semanas.   |

**Tabla 10. Identificación del tratamiento: bendamustina clorhidrato – Ribomustin®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Ribomustin®   |
| Principio activo             | Bendamustina clorhidrato  |
| Presentación                 | Bendamustina clorhidrato 100 mg (lío filizado para solución concentrada para perfusión).<br>Bendamustina clorhidrato 25 mg (lío filizado para solución concentrada para perfusión).                           |
| Titular de registro          | Johnson & Johnson de Chile S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-19832/23<br>F-19846/23  |
| Indicación                   | Linfomas no hodgkinianos indolentes como monoterapia en personas que hayan empeorado tras el tratamiento durante 6 meses siguientes al tratamiento con rituximab o con un régimen que incluyera el rituximab. |
| Posología(5)                 | 120 mg por metro cuadrado de superficie corporal de bendamustina clorhidrato los días 1 y 2; cada 3 semanas.  |

**Tabla 11. Identificación del tratamiento: rituximab - Mabthera®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Mabthera®  |
| Principio activo             | Rituximab  |
| Presentación                 | Rituximab concentrado para solución para perfusión 500 mg/50 ml  |
| Titular de registro          | Roche Chile Ltda.  |
| Número de registro sanitario | B-2844/20  |
| Indicación                   | Linfomas no Hodgkin (LNH) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tratamiento de personas con linfoma no Hodgkin (LHN) de bajo grado o folicular de células B CD20-positivas, recidivante o quimioresistente.</li> <li>▪ Tratamiento de personas con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado previamente, en asociación con quimioterapia.</li> <li>▪ Tratamiento de mantenimiento de personas con linfoma folicular que haya respondido al tratamiento de inducción.</li> <li>▪ Tratamiento de personas con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes CD20-positivas, en asociación con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).</li> </ul> |
| Posología(6)                 | 375 mg por metro cuadrado de superficie corporal, administrada el 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos.  |

**Tabla 12. Identificación del tratamiento: rituximab - Mabthera®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Mabthera®  |
| Principio activo             | Rituximab  |
| Presentación                 | Rituximab recombinante solución inyectable 1400 mg/11,7mL.   |
| Titular de registro          | Roche Chile Ltda.  |
| Número de registro sanitario | B-2409/19  |
| Indicación                   | Linfomas no hodgkinianos MabThera® SC está indicado como: –Tratamiento de personas con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado previamente, en asociación con quimioterapia. – Tratamiento de mantenimiento de personas con linfoma folicular que haya respondido al tratamiento de inducción. Tratamiento de personas con linfoma no hodgkiniano difuso de células B grandes CD20-positivas, en asociación con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). |
| Posología(6)                 | 375 mg por metro cuadrado de superficie corporal, administrada el 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos.  |

**Tabla 13. Identificación del tratamiento: rituximab – Mabthera®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Mabthera®  |
| Principio activo             | Rituximab  |
| Presentación                 | Rituximab recombinante solución para perfusión 100 mg/10 mL.   |
| Titular de registro          | Roche Chile Ltda.  |
| Número de registro sanitario | B-2453/20  |
| Indicación                   | Linfomas no hodgkinianos: MabThera® IV está indicado como: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tratamiento de personas con linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de células B CD20-positivas, recidivante o quimiorresistente.</li> <li>▪ Tratamiento de personas con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado previamente, en asociación con quimioterapia.</li> <li>▪ Tratamiento de mantenimiento de personas con linfoma folicular que haya respondido al tratamiento de inducción.</li> <li>▪ Tratamiento de personas con linfoma no hodgkiniano difuso de células B grandes CD20-positivas, en asociación con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).</li> </ul> |
| Posología(6)                 | 375 mg por metro cuadrado de superficie corporal, administrada el 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos.  |

**Tabla 14. Identificación del tratamiento: rituximab - Mabthera®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Mabthera®  |
| Principio activo             | Rituximab  |
| Presentación                 | Rituximab solución para infusión 10 mg/mL.   |
| Titular de registro          | Roche Chile Ltda.  |
| Número de registro sanitario | B-148/18   |
| Indicación                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tratamiento de personas con linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de células B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia.</li> <li>▪ El tratamiento de personas con linfoma folicular en estadio III-IV no pretratado, en asociación con quimioterapia.</li> <li>▪ Terapia de mantenimiento de personas con linfoma folicular que hayan respondido a la terapia de inducción.</li> <li>▪ - El tratamiento de personas con linfoma no hodgkiniano difuso de células B grandes CD20+, en asociación con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).</li> </ul> |
| Posología(6)                 | 375 mg por metro cuadrado de superficie corporal, administrada el 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos.  |

**Tabla 15. Identificación del tratamiento: rituximab - Rixathon®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Rixathon®  |
| Principio activo             | Rituximab  |
| Presentación                 | Rituximab concentrado para solución para perfusión 100 mg/10 mL.<br>Rituximab concentrado para solución para perfusión 500 mg/50 mL.   |
| Titular de registro          | Novartis Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | B-2783/19<br>B-2784/19   |
| Indicación                   | <p>Rixathon® está indicado en personas adultas para las siguientes indicaciones de Linfoma no-Hodgkin (LNH):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rixathon® está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de personas con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente.</li> <li>▪ Rixathon® está indicado para el tratamiento de mantenimiento en personas con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.</li> <li>▪ Rixathon® en monoterapia está indicado en el tratamiento de personas con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia.</li> <li>▪ Rixathon® está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de</li> </ul> |

|              |   |
|--------------|---|
|              | personas con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas. Leucemia linfática crónica CLLC).   |
| Posología(6) | 375 mg por metro cuadrado de superficie corporal, administrada el 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos. |

**Tabla 16. Identificación del tratamiento: rituximab – Truxima®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Truxima®  |
| Principio activo             | Rituximab   |
| Presentación                 | Rituximab concentrado para solución para perfusión 100 mg/10 mL.<br>Rituximab concentrado para solución para perfusión 500 mg/50 mL   |
| Titular de registro          | Novartis Chile S.A.   |
| Número de registro sanitario | B-2748/19<br>B-2749/19  |
| Indicación                   | Truxima® está indicado en personas adultos para las siguientes indicaciones de Linfoma no-Hodgkin (LNH): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Truxima® está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de personas con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente.</li> <li>▪ Truxima está indicado para el tratamiento de mantenimiento en personas con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.</li> <li>▪ Truxima® en monoterapia está indicado en el tratamiento de personas con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia.</li> <li>▪ Truxima está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de personas con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas.</li> </ul> |
| Posología(6)                 | 375 mg por metro cuadrado de superficie corporal, administrada el 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos.   |

Comparadores

No aplica.



## Referencias

1. Rummel M, Kaiser U, Balsler C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. enero de 2016;17(1):57–66. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00447-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00447-7)
2. Burke JM, van der Jagt RHC, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, MacDonald D, et al. Differences in Quality of Life Between Bendamustine-Rituximab and R-CHOP/R-CVP in Patients With Previously Untreated Advanced Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [Internet]. abril de 2016;16(4):182-190.e1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2016.01.001>
3. Bedard G, Zeng L, Zhang L, Lauzon N, Holden L, Tsao M, et al. Minimal important differences in the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* [Internet]. 1 de junio de 2014 [citado 20 de abril de 2023];10(2):109–17. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajco.12070>
4. Golicki D, Jaśkowiak K, Wójcik A, Młyńczak K, Dobrowolska I, Gawrońska A, et al. EQ-5D–Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review. *Value Heal* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 24 de abril de 2023];23(7):953–68. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32762998/>
5. Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). Folleto de información al profesional. Bendamustina Clorhidrato. :1–11.
6. Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). Folleto de información al profesional. Rituximab.
7. GLOBOCAN. Chile Source: GLOBOCAN 2020 Number. *Int Agency Res Cancer, World Heal Organ* [Internet]. 2021;157:1–2. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/152-chile-fact-sheets.pdf>
8. Jeong SH. Treatment of indolent lymphoma. *Blood Res*. 2022;57(S1):120–9.
9. St-Pierre F, Gordon LI. CAR T-cell therapy for relapsed/refractory non-Hodgkin’s lymphoma: a comprehensive review. *Clin Adv Hematol Oncol* [Internet]. mayo de 2022;20(5):309–18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35579590>
10. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. abril de 2013;381(9873):1203–10. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612617632>
11. Epelbaum R, Kuten A, Coachman NM, Faraggi D, Ben-Arie Y, Ben-Shahar M, et al. Stage I-II low grade non-Hodgkin’s lymphoma: prognostic factors and treatment results. *Strahlenther Onkol* [Internet]. febrero de 1992;168(2):66–72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1542848>
12. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin*

- Oncol [Internet]. 10 de agosto de 2015;33(23):2516–22. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.59.7534>
13. Friedberg JW. Treatment of relapsed or refractory follicular lymphoma. UpToDate [Internet]. 2023;(table 1):1–24. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-follicular-lymphoma?search=Treatment of relapsed or refractory follicular lymphoma&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-follicular-lymphoma?search=Treatment%20of%20relapsed%20or%20refractory%20follicular%20lymphoma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
  14. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. [Internet]. 2021. 41 p. Disponible en: [https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16\\_12\\_2021\\_FINAL.pdf](https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16_12_2021_FINAL.pdf)
  15. European Medicines Agency (EMA). Annex I. Netherlands Yearb Int Law [Internet]. 1985;16:279. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf)
  16. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, Cohen P, Herst JA, Tulpule A, et al. Phase II Multicenter Study of Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Relapsed Indolent B-Cell and Mantle Cell Non-Hodgkin’s Lymphoma. J Clin Oncol [Internet]. 20 de septiembre de 2008;26(27):4473–9. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.17.0001>
  17. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim S-Z, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine Plus Rituximab Is Effective and Has a Favorable Toxicity Profile in the Treatment of Mantle Cell and Low-Grade Non-Hodgkin’s Lymphoma. J Clin Oncol [Internet]. 20 de mayo de 2005;23(15):3383–9. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.08.100>
  18. Micromedex. Greenwood Village (CO): IBM Corporation. Bendamustine [Drugdex, Micromedex]. [Internet]. 2023 [citado 4 de abril de 2023]. p. 1. Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com).
  19. Dotan E, Aggarwal C, Smith MR. Impact of Rituximab (Rituxan) on the Treatment of B-Cell Non-Hodgkin’s Lymphoma. P T [Internet]. marzo de 2010;35(3):148–57. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844047/pdf/ptj35\\_3p148.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844047/pdf/ptj35_3p148.pdf)
  20. García-Muñoz R, Quero C, Pérez-Persona E, Domingo-García A, Pérez-López C, Villaescusa-de-la-Rosa T, et al. Safety of switching from intravenous to subcutaneous rituximab during first-line treatment of patients with non-Hodgkin lymphoma: the Spanish population of the MabRella study. Br J Haematol [Internet]. marzo de 2020;188(5):661–73. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.16227>
  21. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 [Internet]. [Internet]. 2023 [citado 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>

## 22. RITUXIMAB EN PERSONAS CON LINFOMA NO HODGKIN

### I. Pregunta clínica

En personas con linfoma no Hodgkin de alto grado en segunda o más líneas de tratamiento ¿se debe utilizar rituximab como complemento a esquemas de quimioterapia en comparación a quimioterapia?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | Personas con linfoma no Hodgkin de alto grado en segunda o más líneas de tratamiento. |
| Intervención          | Rituximab como complemento a esquemas de quimioterapia                                |
| Comparación           | Quimioterapia.  |
| Desenlaces (outcomes) | Mortalidad y eventos adversos se.   |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|  |   |
|--|---|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Se identificaron 11 ensayos clínicos aleatorizados (1–11) que evaluaron el uso de rituximab asociado a esquema de quimioterapia en comparación al uso de quimioterapia en personas con linfoma no Hodgkin.  |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | Los estudios incluyeron a 3.721 personas con diagnóstico de linfoma no Hodgkin difuso de células B (1,3,4,6,8,10), linfoma folicular (2,9), linfoma de células del manto (2,5,9,11) y linfoma indolente (5); mayores de 18 años, con medias que variaban entre los 47 (3) y los 69 años (1,10).   |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | <p>El grupo intervención incluyó regímenes de rituximab de 375mg por m<sup>2</sup> de superficie corporal (1,2,11,3–10) como tratamiento de primera (1,3–6,9–11) o segunda línea (2,7,8) complementado a regímenes de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CHOP: ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> intravenosa (IV), doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> IV, vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> IV y prednisona 100 mg/m<sup>2</sup> vía oral (VO).</li> <li>▪ FC: fludarabina 25mg/m<sup>2</sup> IV, ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup> IV (7).</li> <li>▪ FCM: fludarabina 25mg/m<sup>2</sup> IV, ciclofosfamida 200 mg/m<sup>2</sup> IV y mitoxantrona 8mg/m<sup>2</sup> IV (2).</li> </ul> <p>ó</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACVBP: doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina y prednisona) (8).</li> </ul> <p>Las personas del grupo control recibieron los esquemas de quimioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CHOP: ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> intravenosa (IV), doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> IV, vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> IV y prednisona 100 mg/m<sup>2</sup> vía oral (VO).</li> <li>▪ FC: fludarabina 25mg/m<sup>2</sup> IV, ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup> IV (7).</li> <li>▪ FCM: fludarabina 25mg/m<sup>2</sup> IV, ciclofosfamida 200 mg/m<sup>2</sup> IV y mitoxantrona 8mg/m<sup>2</sup> IV (2).</li> </ul> <p>ó</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACVBP: doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, bleomicina y prednisona (8).</li> </ul> |

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Financiamiento de los estudios | Los estudios fueron financiados por Hoffman-La Roche (1,5,7,11); NCIC Clinical Trials Group (4); Biogen Idec y Genentech (6); 'Group d'Etudes des Lympho'es de l'Adulte y Amgen (8) ; Deutsche Krebshilfe (T14/96/Hi 1) and the Deutsches Bundesministerium für Bildung und Familie as part of the Competence Network Malignant Lymphomas (9) y Genentech (10). |
|--------------------------------|---|

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de rituximab combinado con esquema de quimioterapia para persona con linfoma no Hodgkin de alto grado.**

| <b>Personas</b>   | Personas con linfoma no Hodgkin de alto grado  |  |               |                                       |                                       |   |
|---|--|--|---------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| <b>Intervención</b>   | Rituximab + Quimioterapia  |  |               |                                       |                                       |   |
| <b>Comparador</b>   | Quimioterapia  |  |               |                                       |                                       |   |
| Desenlaces  | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios                              | Efecto absoluto estimado                                 |               |                                       | Certeza de la evidencia (GRADE)       | Mensajes claves   |
|   |  | CON Rituximab  | SIN Rituximab | Diferencia (IC 95%)                   |                                       |   |
| <b>Sobrevida global</b>   | --   | El desenlace no fue medido o reportados por los estudios |               |                                       | --                                    | --  |
| <b>Mortalidad Seguimiento 43 meses</b>                          | <b>RR 0,93 (0,64 a 1,37)</b><br><br>3.185 personas<br><br>8 estudios (1,2,4,6–8,10,11) | 76 por 1000  | 81 por 1000   | <b>5 menos</b> (de 29 menos a 30 más) | ⊕○○○<br><b>Muy Baja<sup>a,b</sup></b> | El uso rituximab asociado a quimioterapia en personas con linfoma no Hodgkin podría no tener efecto sobre la mortalidad en comparación con el uso de quimioterapia. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado.        |
| <b>Eventos adversos serios<sup>d</sup> Seguimiento 43 meses</b> | <b>RR 1,00 (0,94 a 1,06)</b><br><br>3.322 personas<br><br>10 estudios (1–9,11)         | 483 por 1000   | 483 por 1000  | <b>0 más</b> (de 29 menos a 29 más)   | ⊕○○○<br><b>Muy Baja<sup>b,e</sup></b> | El uso rituximab asociado a quimioterapia en personas con linfoma no Hodgkin podría no tener efecto sobre los eventos adversos en comparación con el uso de quimioterapia. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |

RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. DM: Diferencia de medias. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

**Explicaciones:**

- a. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por heterogeneidad ( $I^2=50\%$ ).
- b. Se disminuyeron dos niveles de la certeza de la evidencia por evidencia indirecta, dado que los datos provienen de personas con diagnóstico de linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma de células del manto y linfoma indolente.

|    |  |
|----|--|
| c. | Se disminuyeron tres niveles de certeza de la evidencia por imprecisión ya que los extremos del intervalo de confianza atraviesan uno de los umbrales establecidos para el tamaño de efecto. Para mortalidad, se utilizaron los siguientes umbrales para disminución de la mortalidad: trivial/pequeño 9 por 1000, pequeño/moderado 24 por 1000; moderado/grande 50 por 1000; para aumento de la mortalidad: trivial/pequeño 16 por 1000, pequeño/moderado 31 por 1000; moderado/grande 58 por 1000. Umbrales obtenidos de estudio en curso. |
| d. | Los eventos adversos se describen como infecciones y trastornos hematológicos como neutropenia, leucopenia, anemia y trombocitopenia.  |
| e. | Se disminuyeron un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión ya que los extremos del intervalo de confianza atraviesan uno de los umbrales establecidos para el tamaño de efecto. Para efectos adversos, se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 28 por 1000, pequeño/moderado 75 por 1000; moderado/grande 156 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,68 en personas con linfoma no-Hodgkin en tratamiento (12).   |

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar.

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: rituximab - Mabthera®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Mabthera®   |
| Principio activo             | Rituximab   |
| Presentación                 | Rituximab concentrado para solución para perfusión 500 mg/50 ml.  |
| Titular de registro          | Roche Chile Ltda.   |
| Número de registro sanitario | B-2844/20   |
| Indicación                   | <p>Linfomas no Hodgkin (LNH)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tratamiento de personas con linfoma no Hodgkin (LHN) de bajo grado o folicular de células B CD20-positivas, recidivante o quimioresistente.</li> <li>▪ Tratamiento de personas con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado previamente, en asociación con quimioterapia.</li> <li>▪ Tratamiento de mantenimiento de personas con linfoma folicular que haya respondido al tratamiento de inducción.</li> <li>▪ Tratamiento de personas con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes CD20-positivas, en asociación con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).</li> </ul> |
| Posología(13)                | 375 mg por metro cuadrado de superficie corporal, administrada el 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos.   |

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: rituximab - Mabthera®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Mabthera®  |
| Principio activo             | Rituximab  |
| Presentación                 | Rituximab recombinante solución inyectable 1400 mg/11,7mL.   |
| Titular de registro          | Roche Chile Ltda.  |
| Número de registro sanitario | B-2409/19  |
| Indicación                   | <p>Linfomas no hodgkinianos MabThera® SC está indicado como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tratamiento de personas con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado previamente, en asociación con quimioterapia.</li> <li>▪ Tratamiento de mantenimiento de personas con linfoma folicular que haya respondido al tratamiento de inducción.</li> <li>▪ Tratamiento de personas con linfoma no hodgkiniano difuso de células B grandes CD20-positivas, en asociación con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).</li> </ul> |
| Posología(13)                | 375 mg por metro cuadrado de superficie corporal, administrada el 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos.  |

**Tabla 5. Identificación del tratamiento: rituximab - Mabthera®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Mabthera®   |
| Principio activo             | Rituximab   |
| Presentación                 | Rituximab recombinante solución para perfusión 100 mg/10 mL.  |
| Titular de registro          | Roche Chile Ltda.   |
| Número de registro sanitario | B-2453/20   |
| Indicación                   | <p>Linfomas no hodgkinianos: MabThera® IV está indicado como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tratamiento de personas con linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de células B CD20-positivas, recidivante o quimiorresistente.</li> <li>▪ Tratamiento de personas con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado previamente, en asociación con quimioterapia.</li> <li>▪ Tratamiento de mantenimiento de personas con linfoma folicular que haya respondido al tratamiento de inducción.</li> <li>▪ Tratamiento de personas con linfoma no hodgkiniano difuso de células B grandes CD20-positivas, en asociación con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).</li> </ul> |
| Posología(13)                | 375 mg por metro cuadrado de superficie corporal, administrada el 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos.   |

**Tabla 6. Identificación del tratamiento: rituximab - Mabthera®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Mabthera®  |
| Principio activo             | Rituximab  |
| Presentación                 | Rituximab solución para infusión 10 mg/mL.   |
| Titular de registro          | Roche Chile Ltda.  |
| Número de registro sanitario | B-148/18   |
| Indicación                   | <p>MabThera® está indicado para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tratamiento de personas con linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de células B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia</li> <li>▪ El tratamiento de personas con linfoma folicular en estadio III-IV no pretratado, en asociación con quimioterapia;</li> <li>▪ Terapia de mantenimiento de personas con linfoma folicular que hayan respondido a la terapia de inducción.</li> <li>▪ El tratamiento de personas con linfoma no hodgkiniano difuso de células B grandes CD20+, en asociación con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).</li> </ul> |
| Posología(13)                | 375 mg por metro cuadrado de superficie corporal, administrada el 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos.  |

**Tabla 7. Identificación del tratamiento: rituximab - Rixathon®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Rixathon®   |
| Principio activo             | Rituximab   |
| Presentación                 | Rituximab concentrado para solución para perfusión 100 mg/10 mL.<br>Rituximab concentrado para solución para perfusión 500 mg/50 mL.  |
| Titular de registro          | Novartis Chile S.A.   |
| Número de registro sanitario | B-2783/19<br>B-2784/19  |
| Indicación                   | <p>Rixathon® está indicado en personas adultos para las siguientes indicaciones de Linfoma no-Hodgkin (LNH):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rixathon® está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de personas con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente.</li> <li>▪ Rixathon® está indicado para el tratamiento de mantenimiento en personas con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.</li> <li>▪ Rixathon® en monoterapia está indicado en el tratamiento de personas con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia.</li> <li>▪ Rixathon® está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de personas con linfoma</li> </ul> |

|               |   |
|---------------|---|
|               | no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas. Leucemia linfática crónica CLLC).                        |
| Posología(13) | 375 mg por metro cuadrado de superficie corporal, administrada el 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos. |

**Tabla 8. Identificación del tratamiento: rituximab – Truxima®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Truxima®  |
| Principio activo             | Rituximab   |
| Presentación                 | Rituximab concentrado para solución para perfusión 100 mg/10 mL.<br>Rituximab concentrado para solución para perfusión 500 mg/50 mL.  |
| Titular de registro          | Novartis Chile S.A.   |
| Número de registro sanitario | B-2748/19<br>B-2749/19  |
| Indicación                   | Truxima está indicado en personas adultos para las siguientes indicaciones en Linfoma no-Hodgkin (LNH): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Truxima® está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de personas con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente.</li> <li>▪ Truxima® está indicado para el tratamiento de mantenimiento en personas con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.</li> <li>▪ Truxima® en monoterapia está indicado en el tratamiento de personas con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia.</li> <li>▪ Truxima® está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de personas con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas.</li> </ul> |
| Posología(13)                | 375 mg por metro cuadrado de superficie corporal, administrada el 1 de cada ciclo de quimioterapia de 8 ciclos.   |

Comparadores

No aplica.



## Referencias

1. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011795> [Internet]. 2002 Jan 24 [citado 2023 Apr 26];346(4):235–42. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa011795>
2. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* [Internet]. 2004 Nov 15 [citado 2023 Apr 26];104(10):3064–71. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/104/10/3064/18745/The-addition-of-rituximab-to-a-combination-of>
3. Hu X, Zeng M, Yang SE, Liang X, Ding SS, Guo L, et al. Efficacy of rituximab combined with CHOP for treating patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Med (United States)* [Internet]. 2017 Nov 1 [citado 2023 Apr 26];96(45). Disponible en: [https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2017/11100/Efficacy\\_of\\_rituximab\\_combined\\_with\\_CHOP\\_for.37.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2017/11100/Efficacy_of_rituximab_combined_with_CHOP_for.37.aspx)
4. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* [Internet]. 2006 May 1 [citado 2023 Apr 26];7(5):379–91. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S1470204506706647/fulltext>
5. Herold M, Haas A, Srock S, Naser S, Al-Ali KH, Neubauer A, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: An East German study group hematology and oncology study. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):1986–92.
6. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3121–7.
7. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1756–65.
8. Ketterer N, Coiffier B, Thieblemont C, Fermé C, Brière J, Casasnovas O, et al. Phase III study of ACVBP versus ACVBP plus rituximab for patients with localized low-risk diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-1b). *Ann Oncol* [Internet]. 2013 Apr 1 [citado 2023 Apr 26];24(4):1032–7. Disponible en: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419372060/fulltext>
9. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Eimermacher H, Wandt H, Metzner B, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leuk* 2009 231 [Internet]. 2008 Sep 25 [citado 2023 Apr 26];23(1):153–61. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/leu2008261>

10. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by the groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 21;23(18):4117–26.
11. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Dührsen U, Metzner B, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: Results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol*. 2005 Sep 21;23(9):1984–92.
12. Golicki D, Jaśkowiak K, Wójcik A, Młyńczak K, Dobrowolska I, Gawrońska A, et al. EQ-5D–Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review. *Value Heal*. 2020 Jul 1;23(7):953–68.
13. Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). Folleto de información al profesional. Rituximab.
14. GLOBOCAN. Chile Source: GLOBOCAN 2020 Number. *Int Agency Res Cancer, World Heal Organ [Internet]*. 2021;157:1–2. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/152-chile-fact-sheets.pdf>
15. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol [Internet]*. 2019 May 4;94(5):604–16. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.25460>
16. Jeong SH. Treatment of indolent lymphoma. *Blood Res*. 2022;57(S1):120–9.
17. St-Pierre F, Gordon LI. CAR T-cell therapy for relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma: a comprehensive review. *Clin Adv Hematol Oncol [Internet]*. 2022 May;20(5):309–18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35579590>
18. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet [Internet]*. 2013 Apr;381(9873):1203–10. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612617632>
19. Flowers CR, Odejide OO. Sequencing therapy in relapsed DLBCL. *Hematology [Internet]*. 2022 Dec 9;2022(1):146–54. Disponible en: <https://ashpublications.org/hematology/article/2022/1/146/493470/Sequencing-therapy-in-relapsed-DLBCL>
20. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. [Internet]. 2021. 41 p. Disponible en: [https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16\\_12\\_2021\\_FINAL.pdf](https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16_12_2021_FINAL.pdf)
21. European Medicines Agency (EMA). Annex I. *Netherlands Yearb Int Law [Internet]*. 1985;16:279. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_en.pdf)
22. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, Cohen P, Herst JA, Tulpule A, et al. Phase II Multicenter Study of Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Relapsed Indolent B-Cell and Mantle Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol [Internet]*. 2008 Sep 20;26(27):4473–9. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.17.0001>

23. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim S-Z, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine Plus Rituximab Is Effective and Has a Favorable Toxicity Profile in the Treatment of Mantle Cell and Low-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 May 20;23(15):3383–9. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.08.100>
24. Micromedex. Greenwood Village (CO): IBM Corporation. Bendamustine [Drugdex, Micromedex]. [Internet]. 2023 [citado 2023 Apr 4]. p. 1. Disponible en: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com).
25. Dotan E, Aggarwal C, Smith MR. Impact of Rituximab (Rituxan) on the Treatment of B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *P T* [Internet]. 2010 Mar;35(3):148–57. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844047/pdf/ptj35\\_3p148.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2844047/pdf/ptj35_3p148.pdf)
26. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 [Internet]. [Internet]. 2023 [citado 2023 Apr 4]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>

## 23. DASATINIB EN PERSONAS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

### I. Pregunta clínica

En personas con Leucemia Linfoblástica Aguda Philadelphia positivo ¿se debe usar dasatinib en comparación a no usar?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Población             | Leucemia Linfoblástica Aguda Philadelphia positivo (LLA Ph+) |
| Intervención          | Dasatinib  |
| Comparación           | No usar dasatinib  |
| Desenlaces (outcomes) | Mortalidad y eventos adversos serios                         |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|  |  |
|--|--|
| ¿Cuál es la evidencia Seleccionada?                  | 6 estudios primarios open label de 1 solo brazo sin grupo comparador. (1–6)  |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | Los estudios incluyeron un total de 560 personas con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia positivo de entre 18 y 60 años (1–6). Se incluyeron personas tratados con quimioterapia anterior (2) y sin previo. (1,3). El estado funcional (performance status), varió entre 0 a 3 (2–5) con función hepática, renal y cardiaca adecuada.<br>La cohorte histórica usada como comparación incluyó personas adultas con leucemia linfoblástica aguda.(6) |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | Intervención.<br>En el ciclo de inducción se administró entre 50 y 140 mg diarios por vía oral por un periodo de 14 días (1-5). Para la consolidación entre 70 y 100 mg diarios desde el curso 2 en adelante. Todas las personas recibieron también esquemas de quimioterapia.(1–5)<br><br>Comparación.<br>Las personas de la cohorte histórica recibieron: Hyper-CVAD sin TKI (6).  |
| Financiamiento de los estudios                       | De los 6 estudios, 3 fueron financiados por el fabricante (Bristol-Myers Squibb) (1-3)   |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de dasatinib para personas con leucemia linfoblástica aguda Philadelphia positivo.**

| <b>Población</b>   | Personas adultas con Leucemia Linfoblástica Aguda Philadelphia (+) |   |               |                     |   |   |
|--|--|---|---------------|---------------------|---|---|
| <b>Intervención</b>  | Dasatinib  |   |               |                     |   |   |
| <b>Comparador</b>  | QMT sin TKIs   |   |               |                     |   |   |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios          | Efecto absoluto estimado  |               |                     | Certeza de la evidencia (GRADE)         | Mensajes claves   |
|  |  | CON dasatinib   | SIN dasatinib | Diferencia (IC 95%) |   |   |
| <b>Mortalidad</b><br>(seguimiento 14 a 67 meses)   | <b>No estimable</b>  | En 4 estudios (1–4) se observaron 142 muertes en 272 (52%) personas tratadas con dasatinib.<br>En la cohorte histórica que no recibió TKI, se registraron 178 muertes en 288 personas (62%)(6).                 |               |                     | ⊕○○○<br><b>Muy Baja</b> <sup>a, b</sup> | Dasatinib en personas adultas con Leucemia Linfoblástica Aguda Philadelphia (+) podría disminuir la mortalidad, en comparación con QMT sin TKI. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado.                |
| <b>Eventos adversos serios<sup>c</sup></b><br>(seguimiento 12 a 67 meses)  | <b>No estimable</b>  | En 4 estudios (1–4) se observaron 96 efectos adversos en 272 (35%) personas tratadas con dasatinib.<br>En la cohorte histórica que no recibió TKI, se registraron 44 efectos adversos en 288 personas (15%)(6). |               |                     | ⊕○○○<br><b>Muy Baja</b> <sup>a, b</sup> | Dasatinib en personas adultas con Leucemia Linfoblástica Aguda Philadelphia (+) podría aumentar el riesgo de efectos adversos, en comparación con QMT sin TKI. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |
| RR: Riesgo relativo, IC: Intervalo de confianza del 95%, GRADE: grados de evidencia del GRADE <i>Working Group</i> .   |  |   |               |                     |   |   |
| <b>Explicaciones:</b>  |  |   |               |                     |   |   |
| a. Se disminuyeron 3 niveles por riesgo de sesgo dado que se trata de una comparación con controles no concurrentes. Además, no se ajustó por variables confundentes.  |  |   |               |                     |   |   |
| b. Se disminuye 3 niveles de certeza en la evidencia por imprecisión debido al pequeño tamaño de la muestra y al bajo número de eventos.   |  |   |               |                     |   |   |
| c. Eventos adversos serios: trastornos cardíacos, infecciosos, sangramientos intestinales, genitourinarios, hematomas subdurales, hipertensión arterial pulmonar, cáncer de piel, efusión pleural, falla renal, elevación de transaminasa, embolismo pulmonar. |  |   |               |                     |   |   |
| Los eventos adversos de la cohorte comparativa más frecuentes fueron: sepsis y neumonía.   |  |   |               |                     |   |   |

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar. La posología se obtuvo desde la European Medicines Agency (EMA) (7).

Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: dasatinib - Sprycel®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Sprycel®  |
| Principio activo             | Dasatinib   |
| Presentación                 | Comprimidos recubiertos 100 mg<br>Comprimidos recubiertos 20 mg<br>Comprimidos recubiertos 50 mg<br>Comprimidos recubiertos 70 mg   |
| Titular de registro          | Bristol - Myers Squibb de Chile   |
| Número de registro sanitario | F-25958/21<br>F-26123/21<br>F-16021/22<br>F-16022/22<br>F-26124/21<br>F-25957/21  |
| Indicación                   | <p>SPRYCEL está indicado para el tratamiento de personas adultos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) en fase crónica de diagnóstico reciente.</li> <li>▪ LMC Ph+ en fase crónica, acelerada, o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo, incluido imatinib.</li> <li>▪ leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) con resistencia o intolerancia a tratamiento previo.</li> </ul> <p>SPRYCEL (dasatinib) está indicado para el tratamiento de personas pediátricos de 1 año de edad o más con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LMC (Ph+) en fase crónica.</li> <li>▪ LLA Ph+ recientemente diagnosticada en combinación con quimioterapia.</li> </ul> |
| Posología                    | 140 mg una vez al día   |

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: dasatinib - Tazatred®**

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| Nombre del Producto           | Tazatred®   |
| Principio activo              | Dasatinib   |
| Presentación                  | Comprimidos recubiertos 50 mg<br>Comprimidos recubiertos 100 mg<br>Comprimidos recubiertos 70 mg  |
| Titular de registro           | Dr. Reddys Laboratories Chile S.p.A.  |
| Número de registro sanitario: | F-26546/21<br>F-26411/21<br>F-26547/21  |
| Indicación:                   | <p>Indicado para el tratamiento de personas adultos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) en fase crónica de diagnóstico reciente.</li> </ul> |

|            |  |
|------------|--|
|            | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LMC Ph+ en fase crónica, acelerada, o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo, incluido imatinib.</li> <li>▪ Leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) con resistencia o intolerancia a tratamiento previo.</li> </ul> <p>Indicado para el tratamiento de personas pediátricos de 1 año de edad o más con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LMC Ph+ en fase crónica.</li> <li>▪ LLA Ph+ recientemente diagnosticada en combinación con quimioterapia.</li> </ul> |
| Posología: | 140 mg una vez al día  |

**Tabla 5. Identificación del tratamiento: dasatinib.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Dasatinib   |
| Principio activo             | Dasatinib   |
| Presentación                 | Comprimidos recubiertos 100 mg<br>Comprimidos recubiertos 20 mg<br>Comprimidos recubiertos 50 mg<br>Comprimidos recubiertos 70 mg   |
| Titular de registro          | Laboratorio Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-24101/18<br>F-24103/18<br>F-24100/18<br>F-24102/18  |
| Indicación                   | <p>Está indicado para el tratamiento de adultos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) en fase crónica de diagnóstico reciente.</li> <li>▪ LMC Ph+ en fase crónica, acelerada, o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo, incluido imatinib.</li> <li>▪ leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) con resistencia o intolerancia a tratamiento previo.</li> </ul> |
| Posología                    | 140 mg una vez al día   |

**Tabla 6. Identificación del tratamiento: dasatinib - Dasaval®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Dasaval®  |
| Principio activo             | Dasatinib monohidrato   |
| Presentación                 | Comprimidos recubiertos 100 mg<br>Comprimidos recubiertos 20 mg<br>Comprimidos recubiertos 50 mg<br>Comprimidos recubiertos 70 mg |
| Titular de registro          | Laboratorios Saval S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-27382/23<br>F-27385/23<br>F-27384/23  |

|            |   |
|------------|---|
|            | F-27383/23  |
| Indicación | <p>Dasatinib comprimidos está indicado para el tratamiento de personas adultos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica de diagnóstico reciente.</li> <li>▪ LMC Ph+ crónica, acelerada o en crisis blástica mieloide o linfoide con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.</li> <li>▪ leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.</li> </ul> <p>Dasatinib está indicado para el tratamiento de personas pediátricos de 1 año de edad o más con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LMC (Ph+ en fase crónica).</li> <li>▪ LLA Ph+ recientemente diagnosticada en combinación con quimioterapia.</li> </ul> |
| Posología  | 140 mg una vez al día   |

**Tabla 7. Identificación del tratamiento: dasatinib**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Dasatinib  |
| Principio activo             | Dasatinib  |
| Presentación                 | <p>Comprimidos recubiertos 100 mg</p> <p>Comprimidos recubiertos 20 mg</p> <p>Comprimidos recubiertos 50 mg</p> <p>Comprimidos recubiertos 70 mg</p>   |
| Titular de registro          | Novartis Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | <p>F-26092/21</p> <p>F-26084/21</p> <p>F-26091/21</p> <p>F-26090/21</p>  |
| Indicación                   | <p>Dasatinib está indicado para el tratamiento de personas adultos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leucemia Mieloide Crónica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) en fase crónica de diagnóstico reciente.</li> <li>▪ LMC Ph+ en fase crónica, acelerada, o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo, incluido imatinib. Leucemia Linfoblástica Aguda con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) con resistencia o intolerancia a tratamiento previo.</li> </ul> <p>Dasatinib está indicado para el tratamiento de personas pediátricos de 1 año de edad o más con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LMC (Ph+) en fase crónica.</li> <li>▪ LLA Ph+ recientemente diagnosticada en combinación con quimioterapia.</li> </ul> |
| Posología                    | 140 mg una vez al día  |



**Tabla 8. Identificación del tratamiento: dasatinib - Stydas®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Stydas®   |
| Principio activo             | Dasatinib   |
| Presentación                 | Comprimidos recubiertos 100 mg<br>Comprimidos recubiertos 20 mg<br>Comprimidos recubiertos 50 mg<br>Comprimidos recubiertos 70 mg   |
| Titular de registro          | Synthon Chile Ltda.   |
| Número de registro sanitario | F-25550/20<br>F-25418/20<br>F-25548/20<br>F-25549/20  |
| Indicación                   | <p>Dasatinib está indicado para el tratamiento de personas adultos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) en fase crónica de diagnóstico reciente.</li> <li>▪ LMC Ph+ en fase crónica, acelerada, o mieloblástica o linfoblástica con resistencia o intolerancia a tratamiento previo, incluido imatinib.</li> <li>▪ leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) con resistencia o intolerancia a tratamiento previo.</li> </ul> <p>Dasatinib está indicado para el tratamiento de personas pediátricos de 1 año de edad o más con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LMC (Ph+) en fase crónica.</li> <li>▪ LLA Ph+ recientemente diagnosticada en combinación con quimioterapia.</li> </ul> |
| Posología                    | 140 mg una vez al día   |

Comparadores

No aplica.

## Referencias

1. Rousselot P, Coudé MM, Gokbuget N, Gambacorti Passerini C, Hayette S, Cayuela JM, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood*. 11 de agosto de 2016;128(6):774-82.
2. Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, Thomas DM, Garris R, Faderl S, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1 de diciembre de 2015;121(23):4158-64.
3. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, Faderl S, Jones D, Garris R, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood J Am Soc Hematol*. 2010;116(12):2070-7.
4. Ravandi F, Othus M, O'Brien SM, Forman SJ, Ha CS, Wong JYC, et al. US Intergroup Study of Chemotherapy Plus Dasatinib and Allogeneic Stem Cell Transplant in Philadelphia Chromosome Positive ALL. *Blood Adv*. 27 de diciembre de 2016;1(3):250-9.
5. National Cancer Institute (NCI). Phase II Study of Combination of Hyper-CVAD and Dasatinib (NCT00732517) With or Without Allogeneic Stem Cell Transplant in Patients With Philadelphia (Ph) Chromosome Positive and/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (A BMT Study) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 feb [citado 21 de marzo de 2023]. Report No.: results/NCT00792948. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00792948>
6. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 15 de diciembre de 2004;101(12):2788-801.
7. Dasatinib Ficha técnica de las características del producto. European Medicines Agency;
8. World Health Organization. Numero estimado de casos nuevos en 2020 [Internet]. *Cancer Today*. [citado 17 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
9. Redaelli A, Laskin B I., Stephens J m., Botteman M f., Pashos C I. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Eur J Cancer Care (Engl)* [Internet]. 2005 [citado 27 de marzo de 2023];14(1):53-62. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2354.2005.00513.x>
10. Protocolo Clínico Leucemia linfoblástica aguda Philadelphia positivo en mayores de 15 años [Internet]. Ministerio de Salud de Chile; (Programa de Cancer del adulto 2020). Disponible en: [https://www.sochihem.cl/site/docs/PROTOCOLO\\_MINSAL1.pdf](https://www.sochihem.cl/site/docs/PROTOCOLO_MINSAL1.pdf)
11. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. [Internet]. 2021. 41 p. Disponible en: [https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16\\_12\\_2021\\_FINAL.pdf](https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16_12_2021_FINAL.pdf)

## 24. MIDOSTAURINA EN PERSONAS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

### I. Pregunta clínica

En personas con leucemia mieloide aguda FLT3 positivos candidatos a trasplante ¿se debe usar midostaurina más quimioterapia (daunorrubicina más citarabina) en comparación a usar sólo quimioterapia?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | Personas con leucemia mieloide aguda FLT3 positivos candidatos a trasplante.                      |
| Intervención          | Midostaurina + quimioterapia (daunorrubicina + citarabina)  |
| Comparación           | Placebo + quimioterapia (daunorrubicina + citarabina)   |
| Desenlaces (outcomes) | - Mortalidad, Calidad de Vida, Eventos adversos hematológicos y eventos adversos no hematológicos |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|  |   |
|--|---|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Se identificó 1 ensayo clínico randomizado fase III, doble ciego (participantes e investigador): el estudio RATIFY NCT00651261 (1).   |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | El estudio incluyó a personas adultas (con una mediana de edad 47 años, 55% fueron mujeres), con un diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda FLT3 mutados y que no habían recibido previamente terapia antineoplásica. Se reclutaron 717 participantes, distribuidos en grupo intervención (n=360) y grupo control (n=357).  |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | La intervención consistió en administrar a los participantes quimioterapia estándar con daunorrubicina (una dosis de 60 mg por metro cuadrado de superficie corporal por día, administrada mediante inyección intravenosa rápida los días 1, 2 y 3) y citarabina (a una dosis de 200 mg por metro cuadrado de superficie corporal), administrado por infusión intravenosa continua en los días 1 a 7), más midostaurina a una dosis de 50 mg por vía oral dos veces al día, en los días 8 a 21.<br><br>La comparación consistió en la misma quimioterapia estándar más placebo. |
| Financiamiento de los estudios                       | El ensayo fue financiado por el Programa de Evaluación de Terapia del Cáncer del Instituto Nacional del Cáncer en América del Norte y por Novartis en Europa y Australia.   |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de midostaurina para personas con leucemia mieloide aguda FLT3 ITD positivo**

| <b>Personas</b>  | Personas con leucemia mieloide aguda FLT3 ITD positivos candidatos a trasplante. |                          |                              |  |  |  |
|--|--|--------------------------|------------------------------|--|--|--|
| <b>Intervención</b>  | Midostaurina + quimioterapia (daunorrubicina + citarabina).                      |                          |                              |  |  |  |
| <b>Comparador</b>  | Placebo + quimioterapia (daunorrubicina + citarabina).                           |                          |                              |  |  |  |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios                        | Efecto absoluto estimado |                              |  | Certeza de la evidencia (GRADE)        | Mensajes claves  |
|  |  | CON Midostaurina         | SIN Midostaurina             | Diferencia (IC 95%)                            |  |  |
| <b>Mortalidad</b><br>(seguimiento 4 años)                              | RR 0,87<br>(0,76 a 1,00)<br>717 personas<br>1 estudio (1)                        | 486<br>por 1000          | 557<br>por 1000              | 71 menos<br>por 1000<br>(de 134 a 0 menos)     | ⊕○○○ <sup>c,d</sup><br><b>Muy baja</b> | Midostaurina más quimioterapia en personas con leucemia mieloide aguda FLT3 positivos candidatos a trasplante podría disminuir la mortalidad, en comparación con usar sólo quimioterapia. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |
| <b>Calidad de vida</b>   | No se encontraron estudios que evaluaran la calidad de vida.                     |                          |                              |  |  | No se encontraron estudios que evaluaran la calidad de vida.   |
| <b>Efectos adversos hematológicos</b><br>(seguimiento no especificado) | Neutropenia febril<br>RR 0,95<br>(0,76 a 1,19)<br>709 personas<br>1 estudio (1)  | 295<br>por 1000          | 311 <sup>b</sup><br>por 1000 | 16 menos<br>por 1000<br>(de 75 menos a 59 más) | ⊕⊕⊕○<br><b>Moderada</b> <sup>e,f</sup> | Con certeza moderada de la evidencia, se observa que el uso de midostaurina más quimioterapia en personas con leucemia mieloide aguda FLT3 positivos candidatos a trasplante no tiene un efecto sobre los eventos adversos hematológicos, en comparación con usar sólo quimioterapia.      |
|  | Trombocitopenia<br>RR 1,06<br>(0,89 a 1,26)<br>709 personas<br>1 estudio (1)     | 437<br>por 1000          | 412 <sup>b</sup><br>por 1000 | 25 más<br>por 1000<br>(de 45 menos a 10 más)   | ⊕⊕⊕○<br><b>Moderada</b> <sup>e,f</sup> |  |
|  | Neutropenia<br>RR 0,99<br>(0,83 a 1,18)<br>709 personas<br>1 estudio (1)         | 408<br>por 1000          | 412 <sup>b</sup><br>por 1000 | 4 menos<br>por 1000<br>(de 70 menos a 74 más)  | ⊕⊕⊕○<br><b>Moderada</b> <sup>e,f</sup> |  |
|  | Anemia<br>RR 1,04<br>(0,87 a 1,23)<br>709 personas<br>1 estudio (1)              | 435<br>por 1000          | 418 <sup>b</sup><br>por 1000 | 16 más<br>por 1000<br>(de 71 menos a 96 más)   | ⊕⊕⊕○<br><b>Moderada</b> <sup>e,f</sup> |  |

|  |  |                 |                              |   |  |   |
|--|--|-----------------|------------------------------|---|--|---|
| <b>Eventos adversos no hematológicos</b><br>(seguimiento no especificado)  | Diarrea<br>RR 1,02<br>(0,82 a 1,28)<br><br>709 personas<br><br>1 estudio (1)   | 311<br>por 1000 | 305 <sup>b</sup><br>por 1000 | 6 más<br>por<br>1000<br>(de 55<br>menos a<br>85 más)  | ⊕⊕⊕○<br><b>Moderada</b> <sup>f,g</sup> | Con certeza moderada de la evidencia, se observa que el uso de midostaurina más quimioterapia en personas con leucemia mieloide aguda FLT3 positivos candidatos a trasplante no tiene un efecto sobre los eventos adversos no hematológicos en comparación con quimioterapia. |
|  | Infección<br>RR 1,15<br>(0,70 a 1,90)<br><br>709 personas<br><br>1 estudio (1) | 84<br>por 1000  | 73 <sup>b</sup><br>por 1000  | 11 más<br>por<br>1000<br>(de 22<br>menos a<br>66 más) | ⊕⊕⊕○<br><b>Moderada</b> <sup>f,g</sup> |   |
| <p>RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.</p> <p><b>Explicaciones:</b></p> <p>a. El efecto absoluto estimado se obtuvo a partir de la mediana de supervivencia del grupo control del estudio incluido y el Hazard ratio.</p> <p>b. El efecto basal de eventos adversos se estimó a partir del riesgo del grupo control del estudio incluido.</p> <p>c. Para mortalidad se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 16 por 1000, pequeño/moderado 31 por 1000, moderado/grande 58 por 1000. (Resultados de estudio en curso. Comunicación personal).</p> <p>d. Se disminuyó en 3 niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa 3 umbrales de magnitud del efecto.</p> <p>e. Para efectos adversos hematológicos, se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 38 por 1000, pequeño/moderado 100 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,76 (Health Qual Life Outcomes. 2018; 16: 193).</p> <p>f. Se disminuyó en 1 nivel la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el que el intervalo de confianza del efecto. absoluto atraviesa 1 umbral de magnitud del efecto.</p> <p>g. Para efectos adversos no hematológicos, se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 38 por 1000, pequeño/moderado 109 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,78 (diarrea).</p> |  |                 |                              |   |  |   |

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: midostaurina - Rydapt®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Rydapt®  |
| Principio activo             | Midostaurina   |
| Presentación                 | 25 mg comprimidos recubiertos  |
| Titular de registro          | Novartis Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | B-2713/18  |
| Indicación                   | RYDAPT® está indicado en combinación con quimioterapia estándar de inducción y consolidación, seguida de monoterapia de mantenimiento, en personas adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada que dan positivo en una prueba de detección de mutaciones en FLT3. |

|           |                               |
|-----------|-------------------------------|
| Posología | 50 mg cada 12 horas vía oral. |
|-----------|-------------------------------|

Comparadores

No aplica.

## Referencias

1. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation . *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):454–64.
2. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
3. International Agency for Research on Cancer. Chile, GLOBOCAN 2020 [Internet]. Chile; 2020 [citado 2023 May 5]. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=152&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=0&include\\_nmsc\\_other=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=152&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1)
4. Rücker FG, Du L, Luck TJ, Benner A, Krzykalla J, Gathmann I, et al. Molecular landscape and prognostic impact of FLT3-ITD insertion site in acute myeloid leukemia: RATIFY study results. *Leukemia*. 2022;36(1):90–9.
5. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. Longo DL, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Sep 17;373(12):1136–52. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1406184>
6. European Medicines Agency. Ficha técnica o resumen de las características de midostaurina. 2023.
7. Rücker FG, Du L, Luck TJ, Benner A, Krzykalla J, Gathmann I, et al. Molecular landscape and prognostic impact of FLT3-ITD insertion site in acute myeloid leukemia: RATIFY study results. *Leukemia*. 2022 Jan 1;36(1):90–9.
8. MINSAL. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. [Internet]. 2021. 41 p. Disponible en: [https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16\\_12\\_2021\\_FINAL.pdf](https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16_12_2021_FINAL.pdf)

## 25. USO DE PONATINIB EN PERSONAS CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

### I. Pregunta clínica

En personas con leucemia mieloide crónica con mutación T315I o refractarios a TKI ¿se debe usar ponatinib en comparación con usar trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | Personas con leucemia mieloide crónica con mutación T315I ó refractarios a TKI. |
| Intervención          | Ponatinib   |
| Comparación           | Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos                            |
| Desenlaces (outcomes) | - Sobrevida global y eventos adversos serios                                    |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

|  |  |
|--|--|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Se identificaron 1 estudio observacional de comparación indirecta retrospectivo (1) y 5 estudios observacionales de un solo brazo (5-8) y 2 revisiones bibliográficas (3,4).   |
| ¿Qué tipo de personas incluyeron los estudios?       | Para el análisis de sobrevida global (1) se combinaron los datos del estudio PACE fase 2 de un solo brazo (2) que incluyó a personas con leucemia mieloide crónica con mutación T315I, y del Registro del Grupo Europeo de Trasplante de sangre y médula (EBMT) que consideró personas con leucemia mieloide crónica y Leucemia linfoblástica aguda Ph+ refractarios a tratamiento con TKI o con mutación T315I.<br><br>Para el desenlace de eventos adversos se incluyeron personas con leucemia mieloide crónica (3-8), resistente o intolerante a TKI (5-6).<br><br>La cohorte histórica utilizada como comparador (9) fue un estudio observacional retrospectivo que incluyó personas adultas que recibieron trasplante para las siguientes patologías: leucemia, linfoma , mieloma múltiple y cáncer de mama. |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | <b>Intervención:</b><br>Las personas de la cohorte del ensayo PACE recibieron ponatinib 45 mg una vez al día y las personas del grupo comparador (EBMT) se sometieron a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.<br>Para el desenlace de eventos adversos se utilizó imatinib 400 a 800 mg vía oral como intervención.<br><b>Comparación:</b><br>Las personas recibieron trasplante alogénico o autólogo según su patología: leucemia, linfoma (tratados con trasplante alogénico), mieloma múltiple y cáncer de mama (tratados con trasplante autólogo).  |
| ¿Qué tipo de desenlaces se midieron?                 | Sobrevida global y eventos adversos.   |
| Financiamiento de los estudios                       | El estudio comparativo, fue auspiciado por Hospices Civils de Lyon.  |



**Tabla 2. Resumen de resultados Ponatinib para el tratamiento de leucemia mieloide crónica**

| Población  |   | Personas con leucemia mieloide crónica con mutación T315I ó refractarios a TKI.   |                          |                     |                                   |  |
|--|---|---|--------------------------|---------------------|-----------------------------------|--|
| Intervención   |   | Ponatinib   |                          |                     |                                   |  |
| Comparación  |   | Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos  |                          |                     |                                   |  |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)                                | Efecto absoluto estimado  |                          |                     | Certeza de la evidencia (GRADE)   | Mensajes claves  |
|  |   | CON Ponatinib   | CON Trasplante alogénico | Diferencia (IC 95%) |                                   |  |
| Sobrevida global <sup>a</sup><br>Seguimiento 24 a 48 meses | 1 estudio (1)<br>157 personas                           | El grupo que recibió ponatinib tuvo una sobrevida global de 59,8 meses en comparación al grupo que recibió trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos con una sobrevida 4,2 meses.     |                          |                     | ⊕○○○ <sup>b,c,d</sup><br>Muy baja | Usar ponatinib en personas con leucemia mieloide crónica con mutación T315I ó refractarios a TKI, podría aumentar la sobrevida global, en comparación con realizar trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, sin embargo la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este efecto                 |
|  | Subgrupo Fase crónica<br>1 estudio (1)<br>60 personas   | El grupo que recibió ponatinib tuvo una sobrevida global de 10,3 meses en comparación al grupo que recibió trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos con una sobrevida de 8 meses.    |                          |                     | ⊕○○○ <sup>b,c,d</sup><br>Muy baja | Usar ponatinib en personas con leucemia mieloide crónica con mutación T315I ó refractarios a TKI en fase crónica, podría aumentar la sobrevida global, en comparación con realizar trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, sin embargo la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este efecto |
|  | Subgrupo Fase acelerada<br>1 estudio (1)<br>26 personas | El grupo que recibió ponatinib tuvo una sobrevida global de 61,8 meses en comparación al grupo que recibió trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos con una sobrevida de 55,6 meses. |                          |                     | ⊕○○○ <sup>b,c,d</sup><br>Muy baja | Usar ponatinib en personas con leucemia mieloide crónica con mutación T315I ó refractarios a TKI en fase acelerada, podría aumentar la sobrevida global, en comparación con realizar trasplante  |

|                               |  |  |                                   |  |
|-------------------------------|--|--|-----------------------------------|--|
|                               |  |  |                                   | allogénico de progenitores hematopoyéticos, sin embargo la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado   |
|                               | Subgrupo Crisis blástica<br>1 estudio (1)<br>41 personas | El grupo que recibió ponatinib tuvo una sobrevida global de 4,6 meses en comparación al grupo que recibió trasplante allogénico de precursores hematopoyéticos con una sobrevida de 10,5 meses.  | ⊕○○○ <sup>b,c,d</sup><br>Muy baja | Usar ponatinib en personas con leucemia mieloide crónica con mutación T315I ó refractarios a TKI con crisis blástica, podría disminuir la sobrevida global, en comparación con realizar trasplante allogénico de progenitores hematopoyéticos, sin embargo la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |
| Eventos adversos <sup>e</sup> | NE<br>7 estudios (3-9)<br>1253 personas                  | En 6 (3-8) estudios de un solo brazo se reportaron 469 (66%) eventos adversos serios de un total de 711 personas en comparación con la cohorte histórica (9) que recibió trasplante allogénico de progenitores hematopoyéticos que reportó 92(17%) eventos adversos serios de un total de 542 personas | ⊕○○○ <sup>b,d,f</sup><br>Muy baja | Ponatinib en personas con leucemia mieloide crónica con mutación T315I ó refractarios a TKI podría aumentar los eventos adversos en comparación con realizar trasplante allogénico de progenitores hematopoyéticos, sin embargo la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar estos resultados.                          |

IC: Intervalo de confianza del 95%

HR: Hazard ratio

GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

EXPLICACIONES

- El efecto absoluto estimado se obtuvo a partir de la mediana de las medianas de sobrevida de los grupos controles de los estudios incluidos y el hazard ratio para la estimación total. En el caso de los subgrupos se utilizó su respectiva mediana de sobrevida de los grupos controles y el hazard ratio.
- La certeza inicial es baja para los estudios no aleatorizados según las reglas GRADE.
- Se disminuyó dos niveles de certeza en la evidencia por evidencia indirecta
- Se disminuyó un nivel la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que las muestras son pequeñas (tamaño óptimo de información).
- Los eventos adversos serios hematológicos más comunes fueron: trombocitopenia, anemia, neutropenia, estenosis vascular, eventos de oclusión arterial, infarto. Los eventos serios más comunes en la cohorte histórica (9) fueron: colecistitis, dolor abdominal de origen desconocido, complicaciones de la línea central, obstrucción intestinal y muerte durante la hospitalización por reoperaciones.

Se disminuyó un nivel de certeza en la evidencia por evidencia indirecta ya que en el estudio utilizado como cohorte histórica se incluyeron personas con trasplante allogénico y trasplante autólogo.

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar.

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: ponatinib - Iclusig®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Iclusig®  |
| Principio activo             | Ponatinib   |
| Presentación                 | Iclusig® comprimidos recubiertos 15 mg.<br>Iclusig® comprimidos recubiertos 45 mg.  |
| Titular de registro          | Laboratorios Pint-Pharma Chile S.P.A.   |
| Número de registro sanitario | F-24595/19.<br>F-24596/19.  |
| Indicación                   | Iclusig® está indicado en personas adultos con: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I.</li> <li>▪ Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) que sean resistentes a dasatinib; que sean intolerantes a dasatinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I.</li> </ul> |
| Posología (13)               | La dosis inicial recomendada es de 45 mg de ponatinib una vez al día. Para la administración habitual de 45 mg una vez al día, se dispone de un comprimido recubierto de 45 mg. El tratamiento debe mantenerse mientras el persona no muestre signos de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.  |

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: ponatinib – Nibclus®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Nibclus®   |
| Principio activo             | Ponatinib  |
| Presentación                 | Nibclus® comprimidos recubiertos 15 mg.<br>Nibclus® comprimidos recubiertos 45 mg. |
| Titular de registro          | Varifarma Chile S.P.A.   |
| Número de registro sanitario | F-25734/20.<br>F-25733/20.   |

|  |   |
|--|---|
| Indicación                             | <p>Ponatinib está indicado en personas adultos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I.</li> <li>▪ Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) que sean resistentes a dasatinib; que sean intolerantes a dasatinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I.</li> </ul> |
| Posología<br>(MarcadorDePosición1)(13) | <p>La dosis inicial recomendada es de 45 mg de ponatinib una vez al día. Para la administración habitual de 45 mg una vez al día, se dispone de un comprimido recubierto de 45 mg. El tratamiento debe mantenerse mientras el persona no muestre signos de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.</p>   |

**Tabla 5. Identificación del tratamiento: ponatinib clorhidrato - Ponazic<sup>®</sup>**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Ponazic <sup>®</sup>   |
| Principio activo             | Ponatinib clorhidrato  |
| Presentación                 | Ponazic <sup>®</sup> comprimidos recubiertos 15 mg.<br>Ponazic <sup>®</sup> comprimidos recubiertos 45 mg.   |
| Titular de registro          | Tecnofarma S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-27435/23.<br>F-27439/23.   |
| Indicación                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I.</li> <li>▪ Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) que sean resistentes a dasatinib; que sean intolerantes a dasatinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I</li> </ul> |
| Posología (13)               | <p>La dosis inicial recomendada es de 45 mg de ponatinib una vez al día. Para la administración habitual de 45 mg una vez al día, se dispone de un comprimido recubierto de 45 mg. El tratamiento debe mantenerse mientras el persona no muestre signos de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.</p>  |

**Comparadores**

No aplica.

## Referencias

1. Nicolini FE, Basak GW, Kim DW, Olavarria E, Pinilla-Ibarz J, Apperley JF, et al. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. *Cancer*. 2017;123(15):2875–80.
2. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393–404. 2875–80.
3. Yoshifuji, K., & Sasaki, K. (2022). Adverse events and dose modifications of tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia. *Frontiers in Oncology*, 12, 5482. <https://doi.org/10.3389/FONC.2022.1021662/BIBTEX>
4. Singh, A. P., Umbarkar, P., Tousif, S., & Lal, H. (2020). Cardiotoxicity of the BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors: Emphasis on ponatinib. *International Journal of Cardiology*, 316, 214–221. <https://doi.org/10.1016/J.IJCARD.2020.05.077>
5. Sacha, T., Szczepanek, E., Dumnicka, P., Góra-Tybor, J., Niesiołędzka-Krężel, J., Prejzner, W., Wasilewska, E., Kłoczko, J., Ciepłuch, H., Makowska, W., Patkowska, E., Wasilewska, J., Bober, G., Kopera, M., Wichary, R., Kroll-Balcerzak, R., Gromek, T., Wach, M., Rudkowska-Kazanowska, A., ... Grzybowska-Izydorzyc, O. (2022). The Outcomes of Ponatinib Therapy in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Resistant or Intolerant to Previous Tyrosine Kinase Inhibitors, Treated in Poland Within the Donation Program. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 22(6), 405–415. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.11.012>
6. Iurlo, A., Cattaneo, D., Malato, A., Accurso, V., Annunziata, M., Gozzini, A., Scortechini, A. R., Bucelli, C., Scalzulli, E., Attolico, I., Maggi, A., Martino, B., Caocci, G., Abruzzese, E., Pregno, P., Luciano, L., & Breccia, M. (2020). Low-dose ponatinib is a good option in chronic myeloid leukemia patients intolerant to previous TKIs. *American Journal of Hematology*, 95(10), E260–E263. <https://doi.org/10.1002/AJH.25908>
7. Etienne, G., Rea, D., Coiteux, V., Guerci-Bresler, A., Huguet, F., Legros, L., Rousselot, P., & Nicolini, F. E. (2021). Ponatinib long-term follow-up of efficacy and safety in CP-CML patients in real world settings in France: The POST-PACE study. *Leukemia Research*, 104. <https://doi.org/10.1016/J.LEUKRES.2021.106541>
8. Devos, T., Havelange, V., Theunissen, K., Meers, S., Benghiat, F. S., Gadisseur, A., Vanstraelen, G., Vellemans, H., Bailly, B., Granacher, N., Lewalle, P., de Becker, A., van Eygen, K., Janssen, M., Triffet, A., Vrelust, I., Deeren, D., Mazure, D., Bekaert, J., ... Selleslag, D. (2021). Clinical outcomes in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemia treated with ponatinib in routine clinical practice—data from a Belgian registry. *Annals of Hematology*, 100(7), 1723. <https://doi.org/10.1007/S00277-021-04507-X>
9. Jones, A. D., Maziarz, R., Gilster, J., Domreis, J., Deveney, C. W., & Sheppard, B. C. (2003). Surgical complications of bone marrow transplantation. *American Journal of Surgery*, 185(5), 481–484. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(03\)00055-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(03)00055-2)
10. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-394.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-926.
12. ESMO. (n.d.). ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale. Retrieved April 19, 2023, from <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs>

13. Instituto de Salud Pública de Chile. Folleto de información al profesional. Iclusig comprimidos recubiertos 45 mg. 2019;(Lmc):1–26.
14. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
15. Ministerio de Salud Chile. Informe final del estudio de verificación del costo esperado individual promedio por beneficiario del conjunto priorizado de problemas de salud con garantías explícitas 2018 demanda. 2019.
16. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 . 2022.
17. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile [Internet]. Santiago, Chile: Ministerio de Salud, Chile; 2021. p. 41. Disponible en: [https://etesasbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16\\_12\\_2021\\_FINAL.pdf](https://etesasbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16_12_2021_FINAL.pdf)

## 26. RITUXIMAB EN PERSONAS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA ESTIRPE B CD20 (+)

### I. Pregunta Clínica

En personas con leucemia linfoblástica aguda estirpe B CD20 (+), ¿Se debe usar rituximab asociado a quimioterapia (intensiva o de baja intensidad) en comparación a sólo quimioterapia?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta



|                       |  |
|-----------------------|--|
| Población             | Personas con leucemia linfoblástica aguda estirpe B CD20 (+) |
| Intervención          | Rituximab más quimioterapia (intensiva o de baja intensidad) |
| Comparación           | Sólo quimioterapia   |
| Desenlaces (outcomes) | Mortalidad, calidad de vida y eventos adversos serios        |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada**

|  |   |
|--|---|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Se identificaron 2 ensayos controlados aleatorizados que dan respuesta a la pregunta de interés. (1,2)  |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | Se incluyeron un total de 900 personas con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda precursoras de células B de reciente diagnóstico y de una edad $\geq 10$ y hasta 59 años con una mediana de edad de 40 años, con philadelphia (Ph) negativos (1,2) que expresan CD20 ó con o sin expresión de CD20 (2). Sin embargo, para efectos del análisis sólo se consideró la población CD20+.             |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | Las personas del grupo intervención, fueron tratados con regímenes de quimioterapia que incluían cursos de inducción-consolidación-mantenimiento, asociados a rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> al día, durante los ciclos de inducción-consolidación y mantenimiento en distintos esquemas.<br>Los participantes del grupo control, recibieron la misma terapia de quimioterapia estándar sin rituximab. |
| Financiamiento de los estudios                       | Todos los estudios fueron financiados por el fabricante.  |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de rituximab en adición a la quimioterapia para personas con leucemia linfoblástica aguda estirpe B CD20 (+)**

| Personas  | Personas con leucemia linfoblástica aguda estirpe B CD20 (+)                |   |                                    |   |   |   |
|---|---|---|------------------------------------|---|---|---|
| Intervención  | Rituximab más quimioterapia   |   |                                    |   |   |   |
| Comparador  | Sólo quimioterapia  |   |                                    |   |   |   |
| Desenlaces  | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios                   | Efecto absoluto estimado  |                                    |   | Certeza de la evidencia (GRADE)   | Mensajes clave  |
|   |   | CON Rituximab   | SIN Rituximab                      | Diferencia (IC 95%)                         |   |   |
| <b>Mortalidad</b><br>(mediana de seguimiento de 47 meses)                         | <b>RR 0,69</b><br>(0,32 a 1,49)<br><br>323 personas<br><br>2 estudios (1,2) | <b>193</b><br>por 1000  | <b>280<sup>a</sup></b><br>por 1000 | <b>87 menos</b><br>(de 190 menos a 137 más) |  <sup>b,c</sup><br><b>Muy Baja</b> | Rituximab más quimioterapia en personas con leucemia linfoblástica aguda estirpe B CD20 (+) podría disminuir la mortalidad, en comparación a usar sólo quimioterapia. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar.             |
| <b>Calidad de vida</b>  | ----  | El desenlace no fue medido o reportado por la evidencia analizada |                                    |   | ----  |   |
| <b>Efectos adversos serios<sup>d</sup></b><br>(mediana de seguimiento 53,7 meses) | <b>RR 1,28</b><br>(1,02 a 1,60)<br><br>209 personas<br><br>1 estudios (1)   | <b>677</b><br>por 1000  | <b>529<sup>e</sup></b><br>por 1000 | <b>148 más</b><br>(de 11 a 317 más)         |  <sup>f</sup><br><b>Muy Baja</b> | Rituximab más quimioterapia en personas con leucemia linfoblástica aguda estirpe B CD20 (+) podría aumentar los eventos adversos serios, en comparación a usar sólo quimioterapia. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar |

RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

**Explicaciones:**

a. El efecto absoluto estimado se obtuvo a partir del riesgo del grupo control de los estudios incluidos.

b. Se disminuyó 1 nivel de certeza de la evidencia por inconsistencia debido a la alta heterogeneidad de los resultados. (I2=73%)



|    |  |
|----|--|
| c. | Se disminuyó en 3 niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa más de 3 umbrales de magnitud del efecto. Además, el número de eventos no alcanza el tamaño óptimo de información. Para mortalidad se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 16 por 1000, pequeño/moderado 31 por 1000, moderado/grande 58 por 1000. (Resultados de estudio en curso. Comunicación personal).                          |
| d. | Los eventos adversos serios más frecuentes fueron infecciones, neutropenia y anemia.   |
| e. | El efecto basal de eventos adversos se estimó a partir del riesgo del grupo control del estudio incluido.  |
| f. | Se disminuyó en 3 niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa 3 umbrales de magnitud del efecto. Además, el número de eventos no alcanza el tamaño óptimo de información. Para efectos adversos se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 26 por 1000, pequeño/moderado 69 por 1000, moderado/grande 143 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,653 (neutropenia) (3) |

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar. Es importante destacar, que Mabthera® no cuenta con indicación para la patología abordada en la presente pregunta.

#### *Intervención*

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: rituximab - Mabthera®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Mabthera®  |
| Principio activo             | Rituximab  |
| Presentación                 | Mabthera® concentrado para solución para perfusión, en viales monodosis de 500 mg/50ml, 100 mg/10 ml y 10 mg/ml; y en formulación para inyección subcutánea, en vial monodosis de 1400 mg/ 11,7 ml(4–7)  |
| Titular de registro          | Roche Chile Limitada   |
| Número de registro sanitario | B-2844/20 (Concentrado para solución para perfusión 500 mg/50ml)<br>B-2453/20 (Concentrado para solución para perfusión 100 mg/10ml)<br>B-2409/11 (Solución inyectable 1400 mg/11,7ml)<br>B-148/18 (Solución para infusión 10 mg/ml)   |
| Indicación                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Linfomas No Hodgkin (LNH)</li> </ul> <p>Mabthera® SC está indicado como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento de personas con linfoma no Hodgkin folicular estadio III-IV no tratado previamente, en asociación con quimioterapia.</li> <li>- Tratamiento de mantenimiento en personas con linfoma folicular que haya respondido al tratamiento de inducción.</li> <li>- Tratamiento de personas con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes CD20-positivas, en asociación con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona)</li> </ul> <p>Mabthera® iv está indicado como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento de personas con linfoma no Hodgkin (LHN) de bajo grado o folicular de células B CD20-positivas, recidivante o quimiorresistente.</li> </ul> |

|                      |  |
|----------------------|--|
|                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento de personas con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado previamente, en asociación con quimioterapia.</li> <li>- Tratamiento de mantenimiento en personas con linfoma folicular que haya respondido al tratamiento de inducción.</li> <li>- Tratamiento de personas con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes CD20-positivas, en asociación con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leucemia linfocítica crónica<br/>Mabthera® IV en asociación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de personas con leucemia linfática crónica no tratada previamente o recidivante/refractaria.</li> <li>▪ Artritis Reumatoide<br/>Mabthera® IV en asociación con metotrexato está indicado en personas adultas para: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento de artritis reumatoide activa moderada o grave que no haya respondido adecuadamente a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexato.</li> <li>- Tratamiento de la artritis activa moderada o grave en personas que no hayan respondido adecuadamente a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) o no los toleren. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mabthera® IV ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular determinado radiológicamente y mejorar la función física e inducir una respuesta clínica importante cuando se administra junto con metotrexato</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica<br/>Mabthera® IV en combinación con glucocorticoides, está indicado para el tratamiento de personas adultas con granulomatosis con poliangitis (GPA, también conocida como de Wegener) y poliangitis microscópica (PAM) sumamente activas<br/>Mabthera® IV en combinación con glucocorticoides está indicado para el tratamiento de las personas pediátricas de 6 a 17 años de edad con GPA o PAM activas.</li> </ul> |
| <p>Posología (8)</p> | <p>Monoterapia en adultos:<br/>375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada en perfusión intravenosa, una vez por semana, durante 4 semanas.</p> <p>Tratamiento de combinación por vía intravenosa:<br/>La dosis recomendada de Mabthera® IV en asociación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m<sup>2</sup> 2 de superficie corporal por ciclo, durante un total de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 8 ciclos IV. con CVP (21 días/ciclo);</li> <li>- 8 ciclos IV con MCP (28 días/ciclo);</li> <li>- 8 ciclos de R IV con CHOP (21 días/ciclo); 6 ciclos si se alcanza la remisión completa después de 4 ciclos;</li> <li>- 6 ciclos de R IV con CHVP-interferón (21 días/ciclo).</li> </ul> <p>Mabthera® IV debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia después de la administración IV del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si fuera pertinente</p>   |

**Comparadores**

No aplica.

## Referencias

1. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(11):1044–53.
2. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome - Negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(24):3880–9.
3. Shabaruddin FH, Chen LC, Elliott RA, Payne K. A systematic review of utility values for chemotherapy-related adverse events. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(4):277–88.
4. Instituto de Salud Pública. Ficha Producto: Mabthera concentrado para solución para perfusión 500 mg/50 mL (Rituximab) [Internet]. [citado 23 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-2844/20>
5. Instituto de Salud Pública. Ficha Producto: Mabthera recombinante solución para perfusión 100 mg/10 mL (Rituximab) [Internet]. [citado 23 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-2453/20>
6. Instituto de Salud Pública. Ficha Producto: Mabthera solución para infusión 10 mg/mL (Rituximab) [Internet]. [citado 23 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-148/18>
7. Instituto de Salud Pública. Ficha Producto: Mabthera recombinante solución inyectable 1400 mg/11,7 mL [Internet]. [citado 23 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-2409/19>
8. Instituto de salud Pública de Chile. Agencia Nacional de Medicamentos SR de PB. Folleto de información al profesional Mabthera concentrado para solución para perfusión 500 mg/50 mL [Internet]. [citado 23 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2022/01/B-2844.pdf>
9. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
10. International Agency for Research on Cancer. Chile, GLOBOCAN 2020 [Internet]. Chile; 2020 [citado 4 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=152&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=0&include\\_nmsc\\_other=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=152&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1)
11. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Eur J Cancer Care (Engl)*. marzo de 2005;14(1):53–62.
12. Leukemia & Lymphoma society. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults [Internet]. 2022 [citado 7 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.lls.org/leukemia/acute-lymphoblastic-leukemia/diagnosis/all-subtypes>

13. Thomas DA, O'Brien S, Jorgensen JL, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 18 de junio de 2009;113(25):6330–7.
14. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 [Internet]. 2022 [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>
15. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. 2021.

## 27. USO DE VTD-PACE EN PERSONAS CON LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

### I. Pregunta Clínica

En personas con leucemia de células plasmáticas, ¿se debe usar esquema VTd-PACE en comparación a no usar?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Población             | Personas con leucemia de células plasmáticas   |
| Intervención          | Esquema VTd-PACE (bortezomib+talidomida+dexametasona-cisplatino+doxorubicina+ciclofosfamida+etopósido) |
| Comparación           | No usar VTd-PACE   |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida global y eventos adversos serios   |



### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|  |   |
|--|---|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Se identificó 1 estudio observacional retrospectivo que comparó el uso de esquema VTd-PACE con otros 2 esquemas de quimioterapia (DCEP y CVAD) (1)  |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | <p>En este estudio se incluyó a personas con diagnóstico de mieloma múltiple recurrente/refractario que recibieron 1 de los 3 regímenes de quimioterapia de rescate: DCEP (dexametasona, ciclofosfamida, etopósido, cisplatino), VTd-PACE (bortezomib, talidomida, dexametasona, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido) o CVAD (dexametasona, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina), entre enero de 2005 y diciembre de 2013 como puente a trasplante.</p> <p>La enfermedad recurrente o refractaria se definió por la progresión de la enfermedad después de al menos 1 régimen previo. La mediana de edad para toda la población fue de 56 años (rango: 29-73 años), donde el 67% de las personas eran hombres. El historial de tratamiento previo fue similar entre los 3 grupos, con una mediana de 3 líneas previas de terapia y una mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial de 2,8 años. La mayoría de las personas habían demostrado refractariedad a bortezomib (77 %) y lenalidomida (66 %), y se encontró que el 53% de las personas eran refractarias a ambos.</p> |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | <p>Las personas del grupo con esquema VTd-PACE recibieron bortezomib (1 mg/m<sup>2</sup> iv/sc en días 1, 4, 8, 11), talidomida (200 mg en los días 1 a 4, luego 50 mg al día), dexametasona (40 mg por vía oral en los días 1 a 4), cisplatino (10 mg/m<sup>2</sup> /d iv durante 24 h en los días 1-4), doxorubicina (10 mg/m<sup>2</sup> /d iv durante 24 h en los días 1-4), ciclofosfamida (400 mg/m<sup>2</sup> /día iv durante 24 h en los días 1-4) y etopósido (40 mg/m<sup>2</sup> iv en los días 1-4).</p> <p>Los participantes del grupo control recibieron esquema DCEP: dexametasona (40 mg por vía oral en los días 1 a 4), ciclofosfamida (400 mg/m<sup>2</sup>/día iv durante 24 h en los días 1-4),</p>   |

|                                |  |
|--------------------------------|--|
|                                | etopósido (40 mg/m <sup>2</sup> /día iv durante 24 h en los días 1-4) y cisplatino (15 mg/m <sup>2</sup> /día iv durante 24 h en los días 1-4).<br>Los participantes del grupo con régimen CVAD recibieron dexametasona (40 mg por vía oral en los días 1-5 y 11-14), ciclofosfamida (300 mg/m <sup>2</sup> iv durante 3 h cada 12 h en los días 1-3), vincristina (2mg de iv durante 48 h el día 4 y 2 mg iv durante 10 min el día 11) y doxorubicina (50 mg/m <sup>2</sup> iv durante 48 h en el día 4). |
| Financiamiento de los estudios | No se menciona ningún financiamiento específico.   |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de VTd-PACE en personas con leucemia de células plasmáticas.**

| <b>Personas</b>  | Personas con leucemia de células plasmáticas   |                          |                                 |  |   |  |
|--|--|--------------------------|---------------------------------|--|---|--|
| <b>Intervención</b>  | Esquema VTd-PACE (bortezomib+talidomida+dexametasona-cisplatino+doxorubicina+ciclofosfamida+etopósido) |                          |                                 |  |   |  |
| <b>Comparador</b>  | Esquema quimioterapia  |                          |                                 |  |   |  |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios  | Efecto absoluto estimado |                                 |  | Certeza de la evidencia (GRADE)   | Mensajes clave   |
|  |  | CON VTd-PACE             | CON Quimioterapia               | Diferencia (IC 95%)  |   |  |
| <b>Sobrevida global</b><br>(mediana de seguimiento de 8,2 meses)                 | <b>HR 1,05 (0,6 a 1,84)</b><br><br>74 personas<br><br>1 estudio (1)                                    | <b>8,5 meses</b>         | <b>8,9 meses<sup>a</sup></b>    | <b>0,4 meses menos</b><br>(de 4,1 meses menos a 5,9 meses más) |  <sup>b,c,d</sup><br><b>Muy Baja</b> | VTd-PACE en personas leucemia de células plasmáticas, podría no tener impacto sobre la sobrevida global, en comparación a usar quimioterapia no VTd-PACE. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar |
| <b>Efectos adversos serios<sup>e</sup></b><br>(mediana de seguimiento 8,2 meses) | <b>RR 1,57 (1,01 a 2,44)</b><br><br>107 personas<br><br>1 estudio (1)                                  | <b>647 por 1000</b>      | <b>412<sup>f</sup> por 1000</b> | <b>235 más</b><br>(de 4 a 593 más)                             |  <sup>b,c,g</sup><br><b>Muy Baja</b> | VTd-PACE en personas con leucemias de células plasmáticas podría aumentar los eventos adversos, en comparación a usar quimioterapia (DECEP,CVAD) Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar          |

RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

**Explicaciones:**

- a. El efecto absoluto estimado de sobrevida global se obtuvo del grupo control del estudio incluido.
- b. Se disminuyen 3 niveles de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, debido a que se menciona que se utilizó una muestra por conveniencia y no se realizó ajuste por variables confundentes.
- c. se disminuyó 1 nivel de certeza en la evidencia por evidencia indirecta ya que la población corresponde a personas con mieloma múltiple refractarios y no a personas con leucemia de células plasmáticas
- d. Se disminuyó en 3 niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa más de 3 umbrales de magnitud del efecto. Además, el número de eventos no alcanza el tamaño óptimo de información. Para sobrevida global se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 1,5 meses, pequeño/moderado 3 meses, moderado/grande 5 meses. Estos umbrales se definieron basándose en la escala de magnitud del beneficio desarrollada por la ESMO (disponible en [www.esmo.org](http://www.esmo.org))
- e. Los eventos adversos reportados en el estudio fueron neutropenia febril y tromboembolismo venoso.
- f. El efecto basal de eventos adversos se estimó a partir del riesgo del grupo control del estudio incluido.
- g. Se disminuyó en 3 niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa 3 umbrales de magnitud del efecto. Además, el número de eventos no alcanza el tamaño óptimo de información. Para efectos adversos se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 20 por 1000, pequeño/moderado 52 por 1000, moderado/grande 109 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,54 (neutropenia febril) (2)

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar. La indicación se obtuvo del Instituto de Salud Pública (ISP). La posología de cada uno de los medicamentos para el esquema fue obtenida del Protocolo Clínico Mieloma Múltiple y otras Gammopatías Monoclonales (3).

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: bortezomib - LYMOBID®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | LYMOBID®   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg  |
| Titular de registro          | Ascend Laboratories S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-24831/19   |
| Indicación                   | Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas. |

|           |   |
|-----------|---|
|           | En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas. |
| Posología | En esquema VTD-PACE: se administra por vía intravenosa la dosis recomendada de 1 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal, durante los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días.   |

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: bortezomib - Bozored®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bozored®   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg  |
| Titular de registro          | Dr. Reddys Laboratories Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-24232/18   |
| Indicación                   | <p>Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: se administra por vía intravenosa la dosis recomendada de 1 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal, durante los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días.  |

**Tabla 5. Identificación del tratamiento: bortezomib - Elome®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Elome®  |
| Principio activo             | Bortezomib  |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg   |
| Titular de registro          | Eurofarma Chile S.A..   |
| Número de registro sanitario | F-26494/21  |
| Indicación                   | <p>Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> |



|           |   |
|-----------|---|
|           | En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas. |
| Posología | En esquema VTD-PACE: se administra por vía intravenosa la dosis recomendada de 1 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal, durante los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días.   |

**Tabla 6. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Bortezomib  |
| Principio activo             | Bortezomib  |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg   |
| Titular de registro          | Fresenius Kabi Chile Ltda.  |
| Número de registro sanitario | F-25306/20  |
| Indicación                   | Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: se administra por vía intravenosa la dosis recomendada de 1 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal, durante los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días.   |

**Tabla 7. Identificación del tratamiento: bortezomib- Velcade®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Velcade®   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg  |
| Titular de registro          | Johnson & Johnson de Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-19694/22; F-19695/22   |
| Indicación                   | Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas. |

|           |   |
|-----------|---|
|           | En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas. |
| Posología | En esquema VTD-PACE: se administra por vía intravenosa la dosis recomendada de 1 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal, durante los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días.   |

**Tabla 8. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Bortezomib  |
| Principio activo             | Bortezomib  |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg   |
| Titular de registro          | Laboratorio Biosano S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-26026/21; F-26211/21  |
| Indicación                   | Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: se administra por vía intravenosa la dosis recomendada de 1 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal, durante los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días.   |

**Tabla 9. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bortezomib   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg  |
| Titular de registro          | Laboratorio Chile S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-20083/18; F-24228/18   |
| Indicación                   | Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas. |

|           |   |
|-----------|---|
|           | En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas. |
| Posología | En esquema VTD-PACE: se administra por vía intravenosa la dosis recomendada de 1 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal, durante los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días.   |

**Tabla 10. Identificación del tratamiento: bortezomib- Bozob®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Bozob®  |
| Principio activo             | Bortezomib  |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg   |
| Titular de registro          | Laboratorio LKM Chile S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | F-24114/18  |
| Indicación                   | Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: se administra por vía intravenosa la dosis recomendada de 1 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal, durante los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días.   |

**Tabla 11. Identificación del tratamiento: Bortezomib- Bozix®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bozix®   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg  |
| Titular de registro          | Laboratorios Recalcine S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-22163/20   |
| Indicación                   | Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas. |

|           |   |
|-----------|---|
|           | En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas. |
| Posología | En esquema VTD-PACE: se administra por vía intravenosa la dosis recomendada de 1 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal, durante los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días.   |

**Tabla 12. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Bortezomib  |
| Principio activo             | Bortezomib  |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg   |
| Titular de registro          | Libra Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-21483/19  |
| Indicación                   | Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: se administra por vía intravenosa la dosis recomendada de 1 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal, durante los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días.   |

**Tabla 13. Identificación del tratamiento: bortezomib- Botemib®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Botemib®   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg  |
| Titular de registro          | Megalabs Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-18827/21   |
| Indicación                   | Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas. |

|           |   |
|-----------|---|
|           | En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas. |
| Posología | En esquema VTD-PACE: se administra por vía intravenosa la dosis recomendada de 1 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal, durante los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días.   |

**Tabla 14. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Bortezomib  |
| Principio activo             | Bortezomib  |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg   |
| Titular de registro          | Msn Labs Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-24129/18  |
| Indicación                   | Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: se administra por vía intravenosa la dosis recomendada de 1 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal, durante los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días.   |

**Tabla 15. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bortezomib   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg  |
| Titular de registro          | Pigmalion Farma S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-23991/18   |
| Indicación                   | Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas. |

|           |   |
|-----------|---|
|           | En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas. |
| Posología | En esquema VTD-PACE: se administra por vía intravenosa la dosis recomendada de 1 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal, durante los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días.   |

**Tabla 16. Identificación del tratamiento: bortezomib- Rebtyk®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Rebtyk®   |
| Principio activo             | Bortezomib  |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg   |
| Titular de registro          | Pisa Farmacéutica De Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-23253/21  |
| Indicación                   | Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: se administra por vía intravenosa la dosis recomendada de 1 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal, durante los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días.   |

**Tabla 17. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bortezomib   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg  |
| Titular de registro          | SCM Pharma S.P.A.  |
| Número de registro sanitario | F-24094/18   |
| Indicación                   | Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas. |

|           |   |
|-----------|---|
|           | En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas. |
| Posología | En esquema VTD-PACE: se administra por vía intravenosa la dosis recomendada de 1 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal, durante los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días.   |

**Tabla 18. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Bortezomib  |
| Principio activo             | Bortezomib  |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg   |
| Titular de registro          | Seven Pharma Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-22952/21  |
| Indicación                   | Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: se administra por vía intravenosa la dosis recomendada de 1 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal, durante los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días.   |

**Tabla 19. Identificación del tratamiento: bortezomib- Bicavan®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bicavan®   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg  |
| Titular de registro          | Synthon Chile Ltda.  |
| Número de registro sanitario | F-24917/19; F-19730/22   |
| Indicación                   | Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas. |

|           |   |
|-----------|---|
|           | En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas. |
| Posología | En esquema VTD-PACE: se administra por vía intravenosa la dosis recomendada de 1 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal, durante los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días.   |

**Tabla 20. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Bortezomib  |
| Principio activo             | Bortezomib  |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg   |
| Titular de registro          | Tagore Chile S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-24862/19  |
| Indicación                   | Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: se administra por vía intravenosa la dosis recomendada de 1 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal, durante los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días.   |

**Tabla 21. Identificación del tratamiento: bortezomib- Biliodim®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Biliodim®  |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg  |
| Titular de registro          | Vivunt Pharma Chile Limitada   |
| Número de registro sanitario | F-25408/20   |
| Indicación                   | Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas. |



|           |   |
|-----------|---|
|           | En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas. |
| Posología | En esquema VTD-PACE: se administra por vía intravenosa la dosis recomendada de 1 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal, durante los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días.   |

**Tabla 22. Identificación del tratamiento Ciclofosfamida.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Ciclofosfamida   |
| Principio activo             | Ciclofosfamida   |
| Presentación                 | Grageas 50 mg; ciclofosfamida polvo para solución inyectable 1 g   |
| Titular de registro          | BPH S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-7750/21; F-14578/20  |
| Indicación                   | Tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple, leucemias, micosis fungoides, neuroblastomas, retinoblastomas, cáncer de: mamas, ovarios, endometrio, testicular, próstata, vejiga y pulmón. Sarcoma de Ewing. Inmunosupresor en enfermedades autoinmunes en las que las terapias tradicionales no son eficaces. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 400 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4   |

**Tabla 23. Identificación del tratamiento: ciclofosfamida.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Ciclofosfamida   |
| Principio activo             | Ciclofosfamida   |
| Presentación                 | Ciclofosfamida, liofilizado para solución inyectable 1000 mg   |
| Titular de registro          | Laboratorio LKM Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-21759/20   |
| Indicación                   | Tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple, leucemias, micosis fungoides, neuroblastomas, retinoblastomas, cáncer de: mamas, ovarios, endometrio, testicular, próstata, vejiga y pulmón. Sarcoma de Ewing. Inmunosupresor en enfermedades autoinmunes en las que las terapias tradicionales no son eficaces. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 400 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4   |

**Tabla 24. Identificación del tratamiento: ciclofosfamida - Cyclo Spal-P 1000®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Cyclo Spal-P 1000®   |
| Principio activo             | Ciclofosfamida (monohidrato)   |
| Presentación                 | Cyclo spal-p 1000 liofilizado para solución inyectable 1000 mg (ciclofosfamida); cyclo spal-p 500 liofilizado para solución inyectable 500 mg (ciclofosfamida) |
| Titular de registro          | Comercializadora Aleffarma Ltda.   |
| Número de registro sanitario | F-27353/23; F-27352/23   |

|            |  |
|------------|--|
| Indicación | Tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple, leucemias, micosis fungoides, neuroblastomas, retinoblastomas, cáncer de: mamas, ovarios, endometrio, testicular, próstata, vejiga y pulmón. Sarcoma de Ewing. Inmunosupresor en enfermedades autoinmunes en las que las terapias tradicionales no son eficaces. |
| Posología  | En esquema VTD-PACE: 400 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4   |

**Tabla 25. Identificación del tratamiento Ciclofosfamida - Endoxan®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Endoxan®   |
| Principio activo             | Ciclofosfamida   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 500 mg; grageas 50 mg; solución inyectable 1 g; polvo para solución inyectable 200 mg   |
| Titular de registro          | Industrial Y Comercial Baxter De Chile Ltda.   |
| Número de registro sanitario | F-2472/19; F-14350/19; F-2473/19; F-14352/19   |
| Indicación                   | Tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple, leucemias, micosis fungoides, neuroblastomas, retinoblastomas, cáncer de: mamas, ovarios, endometrio, testicular, próstata, vejiga y pulmón. Sarcoma de Ewing. Inmunosupresor en enfermedades autoinmunes en las que las terapias tradicionales no son eficaces. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 400 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4   |

**Tabla 26. Identificación del tratamiento Cisplatino - Cislan®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Cislan®  |
| Principio activo             | Cisplatino   |
| Presentación                 | Solución inyectable 100 mg/100 ml; Cislan solución inyectable 50 mg/50 ml  |
| Titular de registro          | Seven Pharma Chile S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | F-24003/18; F-24135/18   |
| Indicación                   | Se utiliza en régimen de monoterapia, o como parte de una quimioterapia existente, para tratar tumores avanzados o metastásicos: carcinoma testicular (poliquimioterapia paliativa y curativa) y carcinoma de ovario (estadios III y IV), y epiteloma de células escamosas de cabeza y cuello (terapia paliativa). En el tratamiento del carcinoma de pulmón microcítico. En el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 10 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4  |

**Tabla 27. Identificación del tratamiento: cisplatino.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Cisplatino  |
| Principio activo             | Cisplatino  |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 10 mg  |
| Titular de registro          | Laboratorios Recalcine S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-19924/18  |
| Indicación                   | Se utiliza en régimen de monoterapia, o como parte de una quimioterapia existente, para tratar tumores avanzados o metastásicos: carcinoma testicular (poliquimioterapia paliativa y curativa) y carcinoma de ovario (estadios III y IV), y |

|           |   |
|-----------|---|
|           | epitelioma de células escamosas de cabeza y cuello (terapia paliativa). En el tratamiento del carcinoma de pulmón microcítico. En el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. |
| Posología | En esquema VTD-PACE: 10 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4   |

**Tabla 28. Identificación del tratamiento: cisplatino.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Cisplatino  |
| Principio activo             | Cisplatino  |
| Presentación                 | Cisplatino solución inyectable 50 mg/50 ml; cisplatino solución inyectable 50 mg/50 ml  |
| Titular de registro          | Pfizer Chile S.A..  |
| Número de registro sanitario | F-27442/23; F-10719/21  |
| Indicación                   | Se utiliza en régimen de monoterapia, o como parte de una quimioterapia existente, para tratar tumores avanzados o metastásicos: carcinoma testicular (poliquimioterapia paliativa y curativa) y carcinoma de ovario (estadios III y IV), y epitelio de células escamosas de cabeza y cuello (terapia paliativa). En el tratamiento del carcinoma de pulmón microcítico. En el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 10 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4   |

**Tabla 29. Identificación del tratamiento: cisplatino.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Cisplatino  |
| Principio activo             | Cisplatino  |
| Presentación                 | Cisplatino solución inyectable 50 mg/50 ml  |
| Titular de registro          | BPH S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-14909/20  |
| Indicación                   | Se utiliza en régimen de monoterapia, o como parte de una quimioterapia existente, para tratar tumores avanzados o metastásicos: carcinoma testicular (poliquimioterapia paliativa y curativa) y carcinoma de ovario (estadios III y IV), y epitelio de células escamosas de cabeza y cuello (terapia paliativa). En el tratamiento del carcinoma de pulmón microcítico. En el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 10 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4   |

**Tabla 30. Identificación del tratamiento: cisplatino.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Cisplatino                                 |
| Principio activo             | Cisplatino                                 |
| Presentación                 | Cisplatino solución inyectable 50 mg/50 ml |
| Titular de registro          | Fresenius Kabi Chile Ltda.                 |
| Número de registro sanitario | F-19339/22                                 |

|            |  |
|------------|--|
| Indicación | Se utiliza en régimen de monoterapia, o como parte de una quimioterapia existente, para tratar tumores avanzados o metastásicos: carcinoma testicular (poliquimioterapia paliativa y curativa) y carcinoma de ovario (estadios III y IV), y epiteloma de células escamosas de cabeza y cuello (terapia paliativa). En el tratamiento del carcinoma de pulmón microcítico. En el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. |
| Posología  | En esquema VTD-PACE: 10 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4  |

**Tabla 31. Identificación del tratamiento: doxorubicina - Doxopeg®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Doxopeg®  |
| Principio activo             | Doxorubicina  |
| Presentación                 | Doxopeg liposomal pegilada inyectable 20 mg/10 mL   |
| Titular de registro          | Tecnofarma S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-14612/20  |
| Indicación                   | En combinación con bortezomib para el tratamiento de mieloma múltiple progresivo en personas que hayan recibido al menos un tratamiento previo y que ya hayan recibido un trasplante de médula ósea o no sean |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 10 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4   |

**Tabla 32. Identificación del tratamiento: doxorubicina.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Doxorubicina  |
| Principio activo             | Doxorubicina  |
| Presentación                 | Doxorubicina clorhidrato solución inyectable 2 mg/ml  |
| Titular de registro          | Laboratorio Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-17709/19  |
| Indicación                   | En combinación con bortezomib para el tratamiento de mieloma múltiple progresivo en personas que hayan recibido al menos un tratamiento previo y que ya hayan recibido un trasplante de médula ósea o no sean |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 10 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4   |

**Tabla 33. Identificación del tratamiento: etopósido.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Etopósido  |
| Principio activo             | Etopósido  |
| Presentación                 | Etopósido solución inyectable 100 mg/5 ml  |
| Titular de registro          | BPH S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-2064/19  |
| Indicación                   | En combinación con otros antineoplásicos para el tratamiento del cáncer testicular refractario, en personas que ya han recibido cirugía apropiada, quimioterapia y radioterapia. En combinación con otros agentes para el tratamiento del cáncer pulmonar de células pequeñas. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 40 mg/m <sup>2</sup> los días 1, 2, 3 y 4   |

**Tabla 34. Identificación del tratamiento: etopósido.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Etopósido  |
| Principio activo             | Etopósido  |
| Presentación                 | Etopósido solución inyectable 100 mg/5 ml  |
| Titular de registro          | Fresenius Kabi Chile Ltda.   |
| Número de registro sanitario | F-19547/22   |
| Indicación                   | En combinación con otros antineoplásicos para el tratamiento del cáncer testicular refractario, en personas que ya han recibido cirugía apropiada, quimioterapia y radioterapia. En combinación con otros agentes para el tratamiento del cáncer pulmonar de células pequeñas. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 40 mg/m <sup>2</sup> los días 1, 2, 3 y 4   |

**Tabla 35. Identificación del tratamiento: dexametasona - Cortyk®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Cortyk®   |
| Principio activo             | Dexametasona  |
| Presentación                 | comprimidos 4 mg  |
| Titular de registro          | Laboratorio Pasteur S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-16683/23  |
| Indicación                   | Profilaxis de náuseas y vómitos producidos en personas en tratamiento con quimioterapia moderada a altamente emética. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 40 mg/día, los días 1, 2, 3 y 4  |

**Tabla 36. Identificación del tratamiento: dexametasona.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Dexametasona  |
| Principio activo             | Dexametasona  |
| Presentación                 | Solución inyectable 4mg/ml; solución inyectable 8 mg/2 ml   |
| Titular de registro          | Laboratorio Biosano S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-7642/21; F-12853/18   |
| Indicación                   | Profilaxis de náuseas y vómitos producidos en personas en tratamiento con quimioterapia moderada a altamente emética. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 40 mg/día, los días 1, 2, 3 y 4  |

**Tabla 37. Identificación del tratamiento: dexametasona.**

|                              |                                    |
|------------------------------|------------------------------------|
| Nombre del Producto          | Dexametasona                       |
| Principio activo             | Dexametasona                       |
| Presentación                 | solución inyectable 4mg/ml         |
| Titular de registro          | Laboratorio Hospifarma Chile Ltda. |
| Número de registro sanitario | F-24834/19                         |

|            |   |
|------------|---|
| Indicación | Profilaxis de náuseas y vómitos producidos en personas en tratamiento con quimioterapia moderada a altamente emética. |
| Posología  | En esquema VTD-PACE: 40 mg/día, los días 1, 2, 3 y 4  |

**Tabla 38. Identificación del tratamiento: dexametasona.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Dexametasona  |
| Principio activo             | Dexametasona  |
| Presentación                 | Fosfato solución inyectable 8 mg/2 ml; solución inyectable 4 mg/ml  |
| Titular de registro          | Laboratorio Sanderson S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-14920/20; F-10867/21  |
| Indicación                   | Profilaxis de náuseas y vómitos producidos en personas en tratamiento con quimioterapia moderada a altamente emética. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 40 mg/día, los días 1, 2, 3 y 4  |

**Tabla 39. Identificación del tratamiento: dexametasona.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Dexametasona  |
| Principio activo             | Dexametasona  |
| Presentación                 | Fosfato solución inyectable 4 mg/1mL  |
| Titular de registro          | Neoethicals Chile S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | F-27214/22  |
| Indicación                   | Profilaxis de náuseas y vómitos producidos en personas en tratamiento con quimioterapia moderada a altamente emética. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 40 mg/día, los días 1, 2, 3 y 4  |

**Tabla 40. Identificación del tratamiento: talidomida - inmunoprin®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Inmunoprin®  |
| Principio activo             | Talidomida   |
| Presentación                 | Inmunoprin comprimidos recubiertos 100 mg  |
| Titular de registro          | Tecnofarma S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-14926/20   |
| Indicación                   | Talidomida en asociación con dexametasona está indicada en el tratamiento del mieloma múltiple |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 200 mg días 1, 2, 3 y 4 y 50 mg del día 5 al 21                           |

**Comparadores**

No aplica.

## Referencias

1. Griffin PT, Ho VQ, Fulp W, Nishihori T, Shain KH, Alsina M, et al. A comparison of salvage infusional chemotherapy regimens for recurrent/refractory multiple myeloma. *Cancer* [Internet]. 2015 Oct 15 [citado 2023 May 28];121(20):3622–30. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.29533>
2. Shabaruddin FH, Chen LC, Elliott RA, Payne K, Shabaruddin FH, Chen LC, et al. A Systematic Review of Utility Values for Chemotherapy-Related Adverse Events. *Pharmacoeconomics*. 2013;31:277–88.
3. Peña C, López-Vidal H, Soto P, Rojas C, Donoso J, Roa M, et al. Protocolo Clínico Mieloma Múltiple y otras Gammapatías Monoclonales. Santiago, Chile; 2020.
4. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
5. International Agency for Research on Cancer. Chile, GLOBOCAN 2020. Chile; 2020.
6. Tveden Gundersen M, Lund T, Moeller HEH, Abildgaard N. Plasma Cell Leukemia: Definition, Presentation, and Treatment. *Curr Ocol Rep*. 2019;21(1).
7. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 [Internet]. 2022 [citado 2023 May 3]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>
8. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. Santiago, Chile: Ministerio de Salud, Chile; 2021. p. 41.
9. FONASA. Aranceles Modalidad Institucional Fonasa [Internet]. 2023 [citado 2023 May 10]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/prestadores/modalidad-atencion-institucional>

## 28. USO DE LENALIDOMIDA EN PERSONAS CON MIELOMA MÚLTIPLE POST TRASPLANTE AUTÓLOGO DE MÉDULA ÓSEA

### I. Pregunta Clínica

En personas con mieloma múltiple, post trasplante autólogo de células madre, ¿se debe usar lenalidomida de mantención en comparación a no usar?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | Personas con mieloma múltiple post trasplante autólogo de células madre |
| Intervención          | Lenalidomida de mantención  |
| Comparación           | No usar   |
| Desenlaces (outcomes) | - Sobrevida Global, eventos adversos serios y calidad de vida           |



### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|  |   |
|--|---|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Se identificaron 9 revisiones sistemáticas (1–9), que incluyen 4 ensayos controlados aleatorizados (10–13) que dan respuesta a la pregunta de interés.  |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | Todos los ensayos incluyeron personas mayores de 18 años con diagnóstico de mieloma múltiple post trasplante y que tuvieran menos del 60% en el score de Karnofsky de discapacidad y una esperanza de vida mayor a 6 meses.   |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | La intervención consistió en la administración de lenalidomida, 1 dosis de 25 mg por día, desde el día 1 al 21 por ciclos de 28 días, seguido de terapia de mantenimiento con lenalidomida (10 mg por día durante los primeros 3 meses, aumentado a 15 mg según la tolerancia de las personas) (10), o cuatro ciclos de 28 días de lenalidomida (una dosis de 25 mg al día) más dexametasona (40 mg al día los días 1,8,15 y 22) (11), ó 2 cápsulas de 10 mg de lenalidomida por vía oral y después de 3 meses, la dosis podría aumentarse a 3 cápsulas al día (15 mg) al día (12).<br>La comparación consistió en recibir tratamiento sin lenalidomida (10,11) o cápsulas de placebo por 21 días (11). |
| Financiamiento de los estudios                       | Todos los estudios fueron financiados por el fabricante.  |



**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de lenalidomida para personas con mieloma múltiple post trasplante autólogo de células madre.**

| Personas   | Personas con mieloma múltiple post trasplante autólogo de células madre               |   |                                    |   |  |   |
|--|---|---|------------------------------------|---|--|---|
| Intervención   | Lenalidomida de mantención post trasplante  |   |                                    |   |  |   |
| Comparador   | No usar   |   |                                    |   |  |   |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios                             | Efecto absoluto estimado  |                                    |   | Certeza de la evidencia (GRADE)  | Mensajes clave  |
|  |   | CON Lenalidomida  | SIN Lenalidomida                   | Diferencia (IC 95%)                                     |  |   |
| <b>Sobrevida global</b><br>(mediana de seguimiento de 51,2 meses)    | <b>HR 0,73</b><br><b>(0,55 a 0,95)</b><br><br>2679 personas<br><br>3 estudios (11–13) | <b>115,2</b><br>meses   | <b>84,1<sup>a</sup></b><br>meses   | <b>31,1</b><br><b>meses más</b><br>(de 4,4 a 68,8 más)  | <br><b>Muy Baja<sup>b,c,d,e</sup></b> | Lenalidomida de mantención en personas con mieloma múltiple post trasplante autólogo de células madre podría aumentar la sobrevida global, en comparación a no usar. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |
| <b>Efectos adversos serios<sup>f</sup></b><br>(seguimiento 30 meses) | <b>RR 2,23</b><br><b>(1,51 a 3,30)</b><br><br>3270 personas<br><br>4 estudios (10–13) | <b>462</b><br>por 1000  | <b>207<sup>g</sup></b><br>por 1000 | <b>255</b><br><b>más por 1000</b><br>(de 106 a 476 más) | <br><b>Moderada<sup>g,i</sup></b>   | Con moderada certeza de la evidencia, se observa que el uso de lenalidomida de mantención en personas con mieloma múltiple post trasplante autólogo de células madres aumenta en gran medida los eventos adversos serios en comparación a no usar.                    |
| <b>Calidad de vida</b>   | ----  | El desenlace no fue medido o reportado por la evidencia analizada |                                    |   | ----   |   |

RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

**Explicaciones:**

- a. El efecto absoluto estimado se obtuvo a partir del estudio CALGB 100104 (12) y su hazard ratio dado que fue el único estudio que reporto las medianas de sobrevida.
  - b. Para sobrevida global se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 15 meses, pequeño/moderado 30 meses y moderado/grande 50 meses. Estos umbrales se definieron basándose en la escala de magnitud del beneficio desarrollada por la ESMO (disponible en [www.esmo.org](http://www.esmo.org))
  - c. Se disminuyó un nivel de certeza en la evidencia por riesgo de sesgo, dado que 2 de los estudios no fueron ciegos para los participantes y los investigadores (11,13).
  - d. Se disminuyó un nivel la certeza en la evidencia por inconsistencia (I<sup>2</sup>=59%)
  - e. Se disminuyó en 2 niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa 2 umbrales del rango de categorías de magnitud del efecto.
  - f. Los eventos adversos serios más frecuentes fueron neutropenia, infecciones respiratorias y diarrea.
  - g. El efecto basal de eventos adversos se estimó a partir del riesgo de los grupos controles de los estudios incluidos
  - h. Para efectos adversos se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 26 por 1000, pequeño/moderado 69 por 1000, moderado/grande 143 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,653 (neutropenia) (14).
- Si bien se observó heterogeneidad entre los resultados de los estudios (I<sup>2</sup>=88%), no se disminuyó la certeza de la evidencia dado que en todos los estudios se observó un aumento significativo de los eventos adversos.

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar.

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: lenalidomida - Revlimid®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Revlimid®   |
| Principio activo             | Lenalidomida  |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.  |
| Titular de registro          | BRISTOL - MYERS SQUIBB DE CHILE   |
| Número de registro sanitario | F-18009/20, F-18010/20, F-18011/20 y F-17652/19   |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>Mieloma múltiple: Revlimid en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple.                                 |
| Posología:                   | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (15). |

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: lenalidomida - Lenangio®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Lenangio®  |
| Principio activo             | Lenalidomida   |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.   |
| Titular de registro          | DR. REDDYS LABORATORIES CHILE S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-23959/18, F-23814/18, F-23815/18 y F-23958/18  |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple.   |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días), que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (15). |

**Tabla 5. Identificación del tratamiento: lenalidomida – Nuvyor®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Nuvyor®   |
| Principio activo             | Lenalidomida  |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.  |
| Titular de registro          | EUROFARMA CHILE S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-25491/20, F-25954/21, F-25490/20 y F-25833/20   |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple.<br>En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple. |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días), que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (15).  |

**Tabla 6. Identificación del tratamiento: lenalidomida.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Lenalidomida   |
| Principio activo             | Lenalidomida   |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.   |
| Titular de registro          | GADOR LTDA.  |
| Número de registro sanitario | F-25674/20, F-25679/20, F-25677/20 y F-25678/20  |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple).  |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días), que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (15). |

**Tabla 7. Identificación del tratamiento: lenalidomida.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Lenalidomida   |
| Principio activo             | Lenalidomida   |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.   |
| Titular de registro          | KAMPAR S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-23855/18, F-23856/18, F-23857/18 y F-24337/18  |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple.   |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días), que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (15). |

**Tabla 8. Identificación del tratamiento: lenalidomida.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Lenalidomida                                    |
| Principio activo             | Lenalidomida                                    |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.            |
| Titular de registro          | LABORATORIO LKM CHILE S.p.A.                    |
| Número de registro sanitario | F-22643/21, F-22642/21, F-22644/21 y F-22641/21 |

|            |   |
|------------|---|
| Indicación | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple.  |
| Posología  | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (15). |

**Tabla 9. Identificación del tratamiento: lenalidomida - Perlara®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Lenalidomida   |
| Principio activo             | Lenalidomida   |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.   |
| Titular de registro          | LABORATORIOS RECALCINE S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-19827/23, F-19828/23, F-19829/23 y F-19830/23  |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple.   |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días), que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (15). |

**Tabla 10. Identificación del tratamiento: lenalidomida - Limide®.**

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| Nombre del Producto           | Limide®   |
| Principio activo:             | Lenalidomida  |
| Presentación                  | Cápsulas 5 mg, 10 mg y 25 mg.   |
| Titular de registro:          | SEVEN PHARMA CHILE S.p.A.   |
| Número de registro sanitario: | F-25510/20, F-25514/20 y F-25503/20   |
| Indicación                    | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple.  |
| Posología                     | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días), que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (15) |

**Tabla 11. Identificación del tratamiento: lenalidomida - Adeline®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Adeline®   |
| Principio activo             | Lenalidomida   |
| Presentación                 | Cápsulas 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.   |
| Titular de registro          | SYNTHON CHILE LTDA. Y SYNTHON PHARMA CHILE S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | FX-145/21, FX-221/22,<br>F-23415/22, FX-138/20,<br>FX-146/21, FX-237/22,<br>F-23417/22, FX-135/20,<br>F-23418/22, FX-136/20,<br>F-23416/22; FX-137/20  |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple.   |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días), que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (15). |

**Tabla 12. Identificación del tratamiento: lenalidomida.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Lenalidomida  |
| Principio activo             | Lenalidomida  |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.  |
| Titular de registro          | TAGORE CHILE S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-24388/18, F-24381/18, F-24386/18 y F-24070/18   |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple.  |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días), que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (15) |

**Comparadores**

No aplica.

## Referencias

1. Dhakal B, Szabo A, Chhabra S, Hamadani M, D'Souza A, Usmani SZ, et al. Autologous Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Agent Induction: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018 Mar 1 [citado 2023 Apr 27];4(3):343–50. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2667738>
2. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Oct 10 [citado 2023 Apr 27];35(29):3279. Disponible en: [/pmc/articles/PMC5652871/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28111111/)
3. Gay F, Jackson G, Rosiñol L, Holstein SA, Moreau P, Spada S, et al. Maintenance Treatment and Survival in Patients With Myeloma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018 Oct 1 [citado 2023 Apr 27];4(10):1389–97. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2696339>
4. Gao M, Gao L, Yang G, Tao Y, Tompkins VS, Wu X, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2014 [citado 2023 Apr 27];7(6):3073–80. Disponible en: [www.ijcep.com/](http://www.ijcep.com/)
5. Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, Lupparelli G, Usmani S, Waage A, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2014 Mar 1;15(3):333–42.
6. Wang Y, Yang F, Shen Y, Zhang W, Wang J, Chang VT, et al. Maintenance Therapy With Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis and Systematic Review. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2016 Mar 1 [citado 2023 Apr 27];108(3). Disponible en: [/pmc/articles/PMC6280981/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2680981/)
7. Qiao SK, Guo XN, Ren JH, Ren HY. Efficacy and Safety of Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2015 May 5 [citado 2023 Apr 27];128(9):1215. Disponible en: [/pmc/articles/PMC4831550/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24831550/)
8. Ye X, Huang J, Pan Q, Li W. Maintenance Therapy with Immunomodulatory Drugs after Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. 2013 [citado 2023 Apr 27]; Disponible en: [www.plosone.org](http://www.plosone.org)
9. Al-Ani F, Louzada M. Post-transplant consolidation plus lenalidomide maintenance vs lenalidomide maintenance alone in multiple myeloma: A systematic review. *Eur J Haematol* [Internet]. 2017 Dec 1 [citado 2023 Apr 27];99(6):479–88. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ejh.12961>
10. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 10 [citado 2023 Apr 27];366(19):1782–91. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1114138>
11. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Sep 4 [citado 2023 Apr 27];371(10):895–905. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1402888>

12. Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, et al. Updated analysis of CALGB 100104 (Alliance): a randomised phase III study evaluating lenalidomide vs placebo maintenance after single autologous stem cell transplant for multiple myeloma. *Lancet Haematol* [Internet]. 2017 Sep 1 [citado 2023 Apr 27];4(9):e431. Disponible en: [/pmc/articles/PMC5718627/](#)
13. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):57–73.
14. Shabaruddin FH, Chen LC, Elliott RA, Payne K. A systematic review of utility values for chemotherapy-related adverse events. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(4):277–88.
15. European Medicines Agency (EMA). Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características de lenalidomida [Internet]. Agencia Europea de Medicamentos. 2020. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_es.pdf)
16. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
17. International Agency for Research on Cancer. Chile, GLOBOCAN 2020 [Internet]. Chile; 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/152-chile-fact-sheets.pdf>
18. Peña C, Rojas C, Rojas H, Soto P, Cardemil D, Aranda S, et al. Mieloma múltiple en Chile: pasado, presente y futuro del programa nacional de drogas antineoplásicas (PANDA). Revisión de 1.103 personas. *Rev Med Chile* [Internet]. 2018;146(7):869–75. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v146n7/0034-9887-rmc-146-07-0869.pdf>
19. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 [Internet]. 2022 [citado 2023 May 3]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>
20. Peña C, López-Vidal H, Soto P, Rojas C, Donoso J, Roa M, et al. Protocolo Clínico Mieloma Múltiple y otras Gammopatías Monoclonales. Santiago, Chile; 2020.
21. MINSAL. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. [Internet]. 2021. 41 p. Disponible en: [https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16\\_12\\_2021\\_FINAL.pdf](https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16_12_2021_FINAL.pdf)



## 29. USO DE ESQUEMA VRD EN PERSONAS CON MIELOMA MÚLTIPLE NO CANDIDATAS A TAMO

### I. Pregunta Clínica

En personas con Mieloma Múltiple, no candidatas a TAMO en que se decide utilizar tratamiento, ¿se debe usar esquema VRd (bortezomib-lenalidomida-dexametasona), en comparación a usar esquema CDT (ciclofosfamida-talidomida y dexametasona)?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | Personas con Mieloma Múltiple no candidatas a TAMO Fit para tratamiento |
| Intervención          | Esquema VRd (bortezomib-lenalidomida-dexametasona)                      |
| Comparación           | Esquema CDT (ciclofosfamida-talidomida y dexametasona)                  |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida global y eventos adversos serios                              |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|  |   |
|--|---|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Se identificó evidencia indirecta proveniente de 1 estudio clínico aleatorizado el estudio SWOG S 077(1)(2).  |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | Se evaluaron personas mayores de 18 años, edad promedio de 65 años o más, con diagnóstico de mieloma múltiple en tratamiento previo y sin intención de realizar trasplante en que hubiese presencia de CRAB (elevación de calcio, falla renal, anemia, compromiso óseo) con enfermedad medible por Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status de 0-3 concentración de hemoglobina 9 g/dl o mayor conteo absoluto de neutrófilos $1 \times 10^3$ células por $\text{mm}^3$ ó mayor y conteo de plaqueta de $80.000/\text{mm}^3$ ó mayor.   |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | El grupo de régimen VRd recibió ocho ciclos de 21 días de bortezomib a $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ por vía intravenosa los días 1, 4, 8 y 11, combinado con 25 mg de lenalidomida oral una vez al día los días 1 a 14, más 20 mg de dexametasona oral los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12. Adicionalmente las personas recibieron profilaxis contra el virus del herpes simple. El grupo de régimen Rd recibió seis ciclos de 28 días de 25 mg de lenalidomida oral una vez al día durante los días 1 a 21, más 40 mg de dexametasona oral en los días 1, 8, 15 y 22.<br>La cantidad total de lenalidomida administrada para la inducción se equilibró para cada grupo (VRd: 2800 mg dosis total de lenalidomida; Rd: 3150 mg dosis total). Todas las personas recibieron aspirina oral de 325 mg una vez al día para reducir el riesgo de complicaciones tromboembólicas. Al finalizar la inducción, todas las personas recibieron mantenimiento continuo con 25 mg de lenalidomida oral una vez al día durante 21 días, más 40 mg de dexametasona oral una vez al día durante los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. |
| Financiamiento de los estudios                       | El estudio tuvo colaboración del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)  |

**Tabla 2. Resumen de resultados de esquema de VRd en personas con Mieloma Múltiple no candidato a TAMO Fit**

| <b>Población</b>   |  | Personas con Mieloma Múltiple no candidato a TAMO Fit |               |                                     |  |   |
|--|--|---|---------------|-------------------------------------|--|---|
| <b>Intervención</b>  |  | Bortezomib + lenalidomida + dexametasona (VRd)        |               |                                     |  |   |
| <b>Comparación</b>   |  | Lenalidomida + dexametasona (Rd)                      |               |                                     |  |   |
| <b>Desenlaces</b>  | <b>Efecto relativo (IC 95%)</b>                                  | <b>Efecto absoluto estimado</b>                       |               |                                     | <b>Certeza de la evidencia (GRADE)</b> | <b>Mensajes claves</b>  |
|  |  | <b>CON VRD</b>  | <b>CON RD</b> | <b>Diferencia (IC 95%)</b>          |  |   |
| <b>Sobrevida global</b><br>Mediana de seguimiento de 85 meses                    | <b>HR 0,70</b><br>(0.52 - 0.95)<br>1 estudio (1)<br>471 personas | 75 meses  | 64 meses      | 11 meses<br>(3,4 a 59,1 meses más)  | ⊕○○○<br>Muy Baja <sup>a,b</sup>        | El uso de VRd en personas con mieloma múltiple no candidato a TAMO podría aumentar la supervivencia global, en comparación a usar Rd, sin embargo la certeza de la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar el resultado.     |
| <b>Eventos adversos serios<sup>c</sup></b><br>Mediana de seguimiento de 85 meses | RR 1,11<br>(0,92 a 1,33)<br>1 estudio (2)<br>459 personas        | 525 por 1000  | 47d por 1000  | 52 más<br>(de 37,8 menos a 156 más) | ⊕○○○<br>Muy Baja <sup>a,e</sup>        | El uso de VRd en personas con mieloma múltiple no candidato a TAMO podría aumentar los eventos adversos serios, en comparación a usar Rd, sin embargo la certeza de la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar el resultado. |

RR: Riesgo relativo.HR: Hazard ratio IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

**Explicaciones:**

a. Se disminuyó 1 nivel de certeza en la evidencia por evidencia indirecta. El grupo comparador recibió lenalidomida + dexametasona en lugar de ciclofosfamida-talidomida y dexametasona.

b. Se disminuyó 2 niveles de la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa más de un umbral: trivial/pequeño 4 meses, pequeño/moderado 6 meses y moderado/grande 9 meses. Los umbrales se definieron basándose en la escala de magnitud del beneficio desarrollada por la ESMO para enfermedades no curativas con una supervivencia mayor a 24 meses. (disponible en [www.esmo.org](http://www.esmo.org)). Además, se disminuyó 1 nivel de certeza en la evidencia debido a que el tamaño de la muestra fue pequeño (tamaño óptimo de información).

c. Los eventos adversos serios reportados, más comunes fueron deshidratación, hipotensión, trastornos de hemoglobina, trastornos de plaquetas, síncope, hipocalcemia, debilidad muscular, diarrea y neumonía.

d. El riesgo basal se estimó a partir de la mediana del riesgo observado en el grupo control del estudio incluido.

e. Se disminuyó en 3 niveles la certeza de la evidencia por imprecisión dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa 3 umbrales de magnitud del efecto. Para efectos adversos, se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 20 por 1000, pequeño/moderado 53 por 1000; moderado/grande 110 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,56(neumonía) (5).

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar. Las indicaciones y posologías fueron obtenidas de Instituto de Salud Pública de Chile. (3)

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: bortezomib - Bicavan®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bicavan®   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 2,5 mg y liofilizado para solución inyectable 3,5 mg,   |
| Titular de registro          | Synthon Chile Ltda.  |
| Número de registro sanitario | F-24917/19<br>F-19730/22   |
| Indicación                   | Bicavan® como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas. Bicavan® en combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas. Bicavan® en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas. |
| Posología                    | Bortezomib 1 2,5 3,5 mg de polvo para solución inyectable se administra por inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m <sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un 21 ciclo de tratamiento diurno  |

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: bortezomib – Biliodim®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Biliodim®                                    |
| Principio activo             | Bortezomib                                   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg. |
| Titular de registro          | Vivunt Pharma Chile Limitada                 |
| Número de registro sanitario | F-25408/20                                   |

|            |  |
|------------|--|
| Indicación | Tratamiento de personas con mieloma múltiple   |
| Posología  | La dosis recomendada de bortezomib es 1,3 mg/m <sup>2</sup> /dosis administrada dos veces a la semana durante dos semanas (los días 1, 4, 8 y 11), seguida por un período de descanso de 10 días (los días 12 a 21). |

**Tabla 5. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bortezomib   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg.   |
| Titular de registro          | Pigmalion Farma S.p.a.   |
| Número de registro sanitario | F-23991/18   |
| Indicación                   | Bortezomib inyectable se indica como parte de la terapia combinada para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que no han sido tratados previamente. Bortezomib inyectable se indica para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que hayan recibido al menos una terapia previa. |
| Posología                    | Bortezomib se administra por inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1.3 mg / m <sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un 21 ciclo de tratamiento diurno   |

**Tabla 6. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bortezomib   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg.   |
| Titular de registro          | msn Labs Chile S.p.a.  |
| Número de registro sanitario | F-24129/18   |
| Indicación                   | Bortezomib inyectable se indica como parte de la terapia combinada para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que no han sido tratados previamente. Bortezomib inyectable se indica para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que hayan recibido al menos una terapia previa. |
| Posología                    | Bortezomib se administra por inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1.3 mg / m <sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un 21 ciclo de tratamiento diurno   |

**Tabla 7. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                     |  |
|---------------------|--|
| Nombre del Producto | Bortezomib                                   |
| Principio activo    | Bortezomib                                   |
| Presentación        | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg. |
| Titular de registro | Seven Pharma Chile S.p.a.                    |

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Número de registro sanitario | F-22952/21  |
| Indicación                   | Bortezomib en monoterapia está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos un tratamiento previo. Bortezomib está indicado en terapia combinada, en el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple que no han sido previamente tratado |
| Posología                    | Bortezomib se administra por inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1.3 mg / m <sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un 21 ciclo de tratamiento diurno  |

**Tabla 8. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bortezomib   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg.   |
| Titular de registro          | Laboratorio Chile S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-20083/18<br>F-24228/18   |
| Indicación                   | Bortezomib inyectable se indica como parte de la terapia combinada para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que no han sido tratados previamente. Bortezomib inyectable se indica para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que hayan recibido al menos una terapia previa. |
| Posología                    | Bortezomib se administra por inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1.3 mg / m <sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un 21 ciclo de tratamiento diurno   |

**Tabla 9. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bortezomib   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg.   |
| Titular de registro          | SCM Pharma S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | F-24094/18   |
| Indicación                   | Está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que hayan recibido previamente, al menos una terapia. Está indicado como parte de la terapia combinada para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que no han sido tratados previamente. |
| Posología                    | Bortezomib se administra por inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1.3 mg / m <sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un 21 ciclo de tratamiento diurno                   |

**Tabla 10. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                     |            |
|---------------------|------------|
| Nombre del Producto | Bortezomib |
| Principio activo    | Bortezomib |

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg.   |
| Titular de registro          | Fresenius Kabi Chile Ltda.   |
| Número de registro sanitario | F-25306/20   |
| Indicación                   | Está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple.  |
| Posología                    | Bortezomib se administra por inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1.3 mg / m <sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un 21 ciclo de tratamiento diurno |

**Tabla 11. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bortezomib   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg.   |
| Titular de registro          | Laboratorio Biosano S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-26026/21<br>F-26211/21   |
| Indicación                   | Indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que hayan recibido previamente, al menos, dos terapias y que hayan demostrado progreso de la enfermedad con el último tratamiento. Se indica para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que hayan recibido previamente, al menos, una terapia. Se indica como parte de la terapia combinada para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que no han sido tratados previamente |
| Posología                    | Bortezomib se administra por inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1.3 mg / m <sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un 21 ciclo de tratamiento diurno   |

**Tabla 12. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bortezomib   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg.   |
| Titular de registro          | Tagore Chile S.A   |
| Número de registro sanitario | F-24862/19   |
| Indicación                   | Indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple  |
| Posología                    | Bortezomib se administra por inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1.3 mg / m <sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un 21 ciclo de tratamiento diurno |

**Tabla 13. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bortezomib                                   |
| Principio activo             | Bortezomib                                   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg. |
| Titular de registro          | Libra Chile S.A                              |
| Número de registro sanitario | F-21483/19                                   |

|            |  |
|------------|--|
| Indicación | Bortezomib inyectable se indica como parte de la terapia combinada para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que no han sido tratados previamente; Bortezomib inyectable se indica para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que hayan recibido al menos una terapia previa. |
| Posología  | Bortezomib se administra por inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1.3 mg / m <sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un 21 ciclo de tratamiento diurno   |

**Tabla 14. Identificación del tratamiento: bortezomib – Botemib®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Botemib®   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg.   |
| Titular de registro          | Megalabs Chile S.A   |
| Número de registro sanitario | F-18827/21   |
| Indicación                   | Bortezomib inyectable se indica como parte de la terapia combinada para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que no han sido tratados previamente; Bortezomib inyectable se indica para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que hayan recibido al menos una terapia previa. |
| Posología                    | Bortezomib se administra por inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1.3 mg / m <sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un 21 ciclo de tratamiento diurno   |

**Tabla 15. Identificación del tratamiento: bortezomib - Bozix®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Bozix®  |
| Principio activo             | Bortezomib  |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg.  |
| Titular de registro          | Laboratorios Recalcine S.A  |
| Número de registro sanitario | F-22163/20  |
| Indicación                   | Indicado como parte de la terapia combinada para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que no han sido tratados previamente. Bortezomib inyectable se indica para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que hayan recibido al menos una terapia previa. |
| Posología                    | Bortezomib se administra por inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1.3 mg / m <sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un 21 ciclo de tratamiento diurno                          |

**Tabla 16. Identificación del tratamiento: bortezomib - Bozob®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bozob®                                       |
| Principio activo             | Bortezomib                                   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg. |
| Titular de registro          | Laboratorios LKM Chile S.p.A.                |
| Número de registro sanitario | F-24114/18                                   |

|            |   |
|------------|---|
| Indicación | Se indica como parte de la terapia combinada para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que no han sido tratados previamente. Se indica para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que hayan recibido al menos una terapia previa |
| Posología  | Bortezomib se administra por inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1.3 mg / m <sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un 21 ciclo de tratamiento diurno    |

**Tabla 17. Identificación del tratamiento: bortezomib - Bozored®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bozored®   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg.   |
| Titular de registro          | Dr. Reddys Laboratories Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-24232/18   |
| Indicación                   | Tratamiento de personas con mieloma múltiple, que hayan recibido previamente, al menos una terapia. Está indicado como parte de la terapia combinada para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que no han sido tratados previamente    |
| Posología                    | Bortezomib se administra por inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m <sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un 21 ciclo de tratamiento diurno |

**Tabla 18. Identificación del tratamiento: bortezomib - Elome®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Elome®   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg.   |
| Titular de registro          | Eurofarma Chile S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-26494/21   |
| Indicación                   | Bortezomib inyectable se indica para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que hayan recibido previamente, al menos, dos terapias y que hayan demostrado progreso de la enfermedad con el último tratamiento. Se indica para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que hayan recibido previamente, al menos, una terapia. Bortezomib inyectable se indica como parte de la terapia combinada para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que no han sido tratados previamente. |
| Posología                    | Bortezomib se administra por inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1.3 mg / m <sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un 21 ciclo de tratamiento diurno   |

**Tabla 19. Identificación del tratamiento: bortezomib - Lymobid®.**

|                     |  |
|---------------------|--|
| Nombre del Producto | Lymobid®                                     |
| Principio activo    | Bortezomib                                   |
| Presentación        | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg. |



|                              |  |
|------------------------------|--|
| Titular de registro          | Ascend Laboratories S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-24831/19   |
| Indicación                   | Está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple   |
| Posología                    | Bortezomib se administra por inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1.3 mg / m <sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un 21 ciclo de tratamiento diurno |

**Tabla 20. Identificación del tratamiento: bortezomib – Rebtyk®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Rebtyk®  |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg.   |
| Titular de registro          | Pisa Farmacéutica de Chile S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | F-23253/21   |
| Indicación                   | Como parte del tratamiento de combinación de personas con mieloma múltiple que no hayan recibido tratamiento previo. Tratamiento del mieloma múltiple en personas que hayan recibido al menos una terapia previa                                     |
| Posología                    | Bortezomib se administra por inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1.3 mg / m <sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un 21 ciclo de tratamiento diurno |

**Tabla 21. Identificación del tratamiento: bortezomib - Velcade®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Velcade®   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg.   |
| Titular de registro          | Johnson & Johnson de Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-19694/22<br>F-19695/22   |
| Indicación                   | Se indica como parte de la terapia combinada para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que no han sido tratados previamente. Se indica para el tratamiento de personas con mieloma múltiple, que hayan recibido al menos una terapia previa. |
| Posología                    | Bortezomib se administra por inyección intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1.3 mg / m <sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un 21 ciclo de tratamiento diurno     |

**Tabla 22. Identificación del tratamiento: lenalidomida - Revlimid®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Revlimid®  |
| Principio activo             | Lenalidomida   |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.                 |
| Titular de registro          | Bristol - Myers Squibb de Chile                      |
| Número de registro sanitario | F-18009/20<br>F-18010/20<br>F-18011/20<br>F-17652/19 |

|            |  |
|------------|--|
| Indicación | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>Mieloma múltiple: Revlimid® en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple (MM).  |
| Posología  | La dosis inicial recomendada de Revlimid® es 25 mg una vez por día por vía oral los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona (La dosis recomendada de dexametasona es de 20 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de cada ciclo). En el caso de personas > 75 años de edad, puede reducirse la dosis inicial de dexametasona. El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. En las personas que no son elegibles para auto-HSCT, el tratamiento debe continuarse hasta la progresión de enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Para personas que son elegibles para auto-HSCT la movilización de células madre hematopoyéticas debe ocurrir dentro de los cuatro ciclos de tratamiento que contengan de Revlimid®.(4) |

**Tabla 23. Identificación del tratamiento: lenalidomida - Lenangio®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Lenangio®  |
| Principio activo             | Lenalidomida   |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.   |
| Titular de registro          | Dr. Reddys Laboratories Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-23959/18<br>F-23814/18<br>F-23815/18<br>F-23958/18   |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>Mieloma múltiple: En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple (MM).                                  |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera(4) |

**Tabla 24. Identificación del tratamiento: lenalidomida – Nuvyor®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Nuvyor®  |
| Principio activo             | Lenalidomida   |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.                 |
| Titular de registro          | Eurofarma Chile S.A.                                 |
| Número de registro sanitario | F-25491/20<br>F-25954/21<br>F-25490/20<br>F-25833/20 |

|            |   |
|------------|---|
| Indicación | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>Mieloma múltiple: En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple (MM).                                   |
| Posología  | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (4) |

**Tabla 25. Identificación del tratamiento: lenalidomida.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Lenalidomida  |
| Principio activo             | Lenalidomida  |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.  |
| Titular de registro          | Gador Ltda.   |
| Número de registro sanitario | F-25674/20<br>F-25679/20<br>F-25677/20<br>F-25678/20  |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>Mieloma múltiple: En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple (MM).                                   |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (4) |

**Tabla 26. Identificación del tratamiento: lenalidomida.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Lenalidomida  |
| Principio activo             | Lenalidomida  |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.  |
| Titular de registro          | Kampar S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-23855/18<br>F-23856/18<br>F-23857/18<br>F-24337/18  |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>Mieloma múltiple: En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple (MM). |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos  |

|  |  |
|--|--|
|  | de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (4) |
|--|--|

**Tabla 27. Identificación del tratamiento: lenalidomida.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Lenalidomida  |
| Principio activo             | Lenalidomida  |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.  |
| Titular de registro          | Laboratorio LKM Chile S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | F-22643/21<br>F-22642/21<br>F-22644/21<br>F-22641/21  |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>Mieloma múltiple: En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple (MM).                                   |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (4) |

**Tabla 28. Identificación del tratamiento: lenalidomida - Perlara®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Lenalidomida  |
| Principio activo             | Lenalidomida  |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.  |
| Titular de registro          | Laboratorios Recalcine S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-19827/23<br>F-19828/23<br>F-19829/23<br>F-19830/23  |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>Mieloma múltiple: En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple (MM).                                   |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (4) |

**Tabla 29. Identificación del tratamiento: lenalidomida - Limide®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Limide®   |
| Principio activo             | Lenalidomida  |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg y 25 mg.   |
| Titular de registro          | Seven Pharma Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-25510/20<br>F-25514/20<br>F-25503/20  |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>Mieloma múltiple: En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple (MM).                                   |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (4) |

**Tabla 30. Identificación del tratamiento: lenalidomida-Adeline®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Adeline®  |
| Principio activo             | Lenalidomida  |
| Presentación                 | Cápsulas 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.  |
| Titular de registro          | Synthon Chile Ltda. Y Synthon Pharma Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | FX-145/21<br>FX-221/22<br>F-23415/22<br>FX-138/20<br>FX-146/21<br>FX-237/22<br>F-23417/22<br>FX-135/20<br>F-23418/22<br>FX-136/20<br>F-23416/22<br>FX-137/20  |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>Mieloma múltiple: En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple (MM).                                   |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (4) |

**Tabla 31. Identificación del tratamiento: lenalidomida.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Lenalidomida  |
| Principio activo             | Lenalidomida  |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.  |
| Titular de registro          | Tagore Chile S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-24388/18<br>F-24381/18<br>F-24386/18<br>F-24070/18  |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>Mieloma múltiple: En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple (MM).                                   |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (4) |

**Tabla 32. Identificación del tratamiento: dexametasona - Cortyk®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | <b>Cortyk®</b>  |
| Principio activo             | Dexametasona  |
| Presentación                 | Cortyk® comprimidos 4 mg.   |
| Titular de registro          | Laboratorio Pasteur S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-16683/23 Cortyk® comprimidos 4 mg.  |
| Indicación(5)                | Profilaxis de náuseas y vómitos producidos en personas en tratamiento con quimioterapia moderada a altamente emética.   |
| Posología(6)                 | Como antiemético la dosis usual de Cortyk® es de 8 mg 2 veces al día por 2 días, seguido de 4 mg 2 veces al día por 2 días asociado a metoclopramida u ondansetrón. |

**Tabla 33. Identificación del tratamiento: dexametasona**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | <b>Dexametasona</b>   |
| Principio activo             | Dexametasona  |
| Presentación                 | Dexametasona 8mg/2mL  |
| Titular de registro          | Laboratorio Sanderson S.A.  |
| Número de registro sanitario | FX-205/18 Dexametasona 8mg/2mL.<br>FX-306/18 Dexametasona fosfato 4mg/mL<br>F-14920/20 Dexametasona fosfato solución inyectable 8mg/2mL.<br>F-10867/21 Dexametasona solución inyectable 4 mg/mL   |
| Indicación(7)                | Tratamiento del edema asociado a neoplasias. Coadyuvante en la terapia sustitutiva de la insuficiencia suprarrenal. Prevención del síndrome de membrana (aceleración de la maduración pulmonar y fetal). Tratamiento de shock por insuficiencia adrenocortical y como coadyuvante en el tratamiento de shock en reacciones anafilácticas. |

|              |   |
|--------------|---|
| Posología(8) | Dosis usual para adultos y adolescentes: Intraarticular, intralesional o inyección en tejidos blandos: de 0.2 mg a 6 mg de dexametasona (fosfato), repetidas a intervalos de 3 días a 3 semanas, si es necesario. Intramuscular (I.M) o Intravenoso (I.V.): de 0.5 mg a 9 mg de dexametasona (fosfato) al día. Para edema cerebral: Inicial: I.V., 10 mg (fosfato) seguidos de 4 mg (fosfato) administrados por vía I.M. cada 6 horas, hasta que los síntomas desaparezcan. La posología puede ser disminuida luego de un período de 2 a 4 días, y retirarse gradualmente a lo largo de 5 a 7 días, a menos que exista un tumor cerebral, el cual debe ser tratado antes de suspender el tratamiento con dexametasona. Prescripción límite usual para adultos: hasta 80 mg/día. |
|--------------|---|

**Tabla 34. Identificación del tratamiento: dexametasona**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | <b>Dexametasona</b>   |
| Principio activo             | Dexametasona  |
| Presentación                 | Dexametasona fosfato solución inyectable 4 mg/1mL.  |
| Titular de registro          | Neothicals Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-27214/22  |
| Indicación(9)                | La dexametasona se emplea frecuentemente en el tratamiento del edema asociado a neoplasias. Coadyuvante en la terapia sustitutiva de la insuficiencia suprarrenal. Prevención del síndrome de membrana de shock. Tratamiento de shock por insuficiencia adrenocortical y como coadyuvante en el tratamiento de shock en reacciones anafilácticas. |
| Posología                    | No descrito en registro   |

**Tabla 35. Identificación del tratamiento: dexametasona**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | <b>Dexametasona</b>   |
| Principio activo             | Dexametasona  |
| Presentación                 | Dexametasona solución inyectable 4 mg/1mL.  |
| Titular de registro          | Laboratorio Hospifarma Chile Ltda.  |
| Número de registro sanitario | F-24834/19  |
| Indicación(10)               | Se emplea frecuentemente en el tratamiento del edema asociado a neoplasias. Coadyuvante en la terapia sustitutiva de la insuficiencia suprarrenal. Prevención del síndrome de membrana de shock. Tratamiento de shock por insuficiencia adrenocortical y como coadyuvante en el tratamiento de shock en reacciones anafilácticas. |
| Posología                    | No descrito en registro   |

**Tabla 36. Identificación del tratamiento: dexametasona**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | <b>Dexametasona</b>   |
| Principio activo             | Dexametasona  |
| Presentación                 | Dexametasona solución inyectable 4 mg/1mL.  |
| Titular de registro          | Laboratorio Biosano S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-7642/21 Dexametasona solución inyectable 4mg/1mL<br>F-12853/18 Dexametasona solución inyectable 8mg/2mL |

|               |   |
|---------------|---|
| Indicación(6) | Tratamiento de todas las enfermedades en las que la terapia corticoidea está indicada. Se emplea frecuentemente en el tratamiento del edema asociado a neoplasias. Coadyuvante en la terapia sustitutiva de la insuficiencia suprarrenal. Prevención del síndrome de membrana (aceleración de la maduración pulmonar fetal). Tratamiento del shock por insuficiencia adrenocortical y como adyuvante en el tratamiento del shock en reacciones anafilácticas. |
| Posología     | No descrito en registro   |

**Comparadores**

No aplica.



## Referencias

1. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J* [Internet]. 2020 May 1 [citado 2023 May 26];10(5):53. Disponible en: </pmc/articles/PMC7214419/>
2. Durie BGM et al. Lenalidomide and Dexamethasone With or Without Bortezomib in Treating Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma. Extraído de <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00644228?term=NCT00644228&draw=2&rank=1>.
3. Instituto de Salud Pública de Chile. Sistema de consulta de productos registrados [Internet]. Disponible en: citado 22 de mayo de 2023
4. (EMA). EMA. European Medicines Agency (EMA). Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características de lenalidomida. 2020.
5. (ISP) I de SP de C. Instituto de Salud Pública de Chile. Ficha Producto: Cortyk comprimidos 4 mg [Internet]. [citado 2023 May 2]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-16683/23>
6. Farmex. Cortyk 4 mg x 10 comprimidos [Internet]. [citado 2023 May 2]. Disponible en: <https://farmex.cl/products/cortyk-4-mg-x-10-comp#:~:text=Posología%3A Como antiemético la dosis,asociado a metoclopramida u ondansetrón>.
7. Instituto de Salud Pública de Chile. Ficha Producto: Dexametasona fosfato solución inyectable 8 mg/2 ml [Internet]. [Internet]. [citado 2023 May 2]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-14920/20>
8. Instituto de Salud Pública de Chile. Ficha Producto: Dexametasona fosfato solución inyectable 4 mg/1mL.
9. Red Municipal de Centros de Salud de Quillota. Dexametasona solución inyectable [Internet]. [citado 2023 May 2]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-27214/22>
10. Instituto de Salud Pública de Chile. Ficha Producto: Dexametasona solución inyectable 4mg/mL [Internet]. [Internet]. [citado 2023 May 2]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-7642/21>
11. (INE). IN de E. Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país. [Internet]. [citado 2023 Jan 25]. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
12. Ferlay J EMLFCMMLPMZASIBFIA for R on Cancer. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado 2023 May 2]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>,
13. Peña C, Rojas C, Rojas H, Soto P, Cardemil D, Aranda S et al. Mieloma múltiple en Chile: pasado, presente y futuro del programa nacional de drogas antineoplásicas (PANDA). Revisión de 1.103 pacientes. . *Rev Med Chil*. 2018;146(7):869–75.
14. Facon T, Meletios •, Dimopoulos A, Meuleman • Nathalie, Belch A, Mohty M, et al. Multiple myeloma gammopathies A simplified frailty scale predicts outcomes in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated in the FIRST (MM-020) trial. *Leukemia* [Internet]. 2020 [citado 2023 May 26];34:224–33. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0539-0>
15. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 [Internet]. [citado 2023 Apr 4]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>
16. Medhekar R, Ran T, Fu AZ, Patel S, Kaila S. Real-world patient characteristics and treatment outcomes

- among nontransplanted multiple myeloma patients who received Bortezomib in combination with Lenalidomide and Dexamethasone as first line of therapy in the United States. BMC Cancer [Internet]. 2022 Dec 1 [citado 2023 May 26];22(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35982416/>
17. Chile M de S-. Guia metodológica de impacto presupuestario de intervenciones en salud. 2021.
  18. S D de MI del C y OTM de. . Protocolo Clínico: Mieloma múltiple y otras gammapatías monoclonales. Programa de cáncer del adulto, actualización 2020. 2020.

### 30. USO DE ESQUEMA VDT-PACE EN PERSONAS CON MIELOMA MÚLTIPLE CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE MÉDULA ÓSEA

#### I. Pregunta Clínica

En personas con mieloma múltiple refractario/recaído, candidatos a trasplante autólogo de células madre (TAMO), en situación de rescate, ¿se debe usar bortezomid- ciclofosfamida – cisplatino- doxorubicina – etopósido - dexametasona- talidomida- (VTD-PACE) en comparación a no usar?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Población             | Personas con mieloma múltiple recurrente refractario   |
| Intervención          | Esquema VTd-PACE                                       |
| Comparación           | No usar VTd-PACE                                       |
| Desenlaces (outcomes) | - Sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos |


#### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia


**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|   |   |
|---|---|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?             | Se identificaron 5 estudios no experimentales que evaluaron el uso de esquema VTd-PACE en personas con mieloma múltiple recurrente refractario. Cuatro de ellos, sin grupo comparador y 1 estudio que comparó de forma retrospectiva el uso de esquema VTd-PACE con otros 2 esquemas de quimioterapia. Para este análisis, sólo se seleccionó el estudio que comparó los distintos esquemas de tratamiento, dado que permite estimar la magnitud de sus efectos (1).  |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios? | En este estudio se incluyó a personas con diagnóstico de mieloma múltiple recurrente/refractario que recibieron 1 de los 3 regímenes de quimioterapia de rescate con DCEP (dexametasona, ciclofosfamida, etopósido, cisplatino) n=52, VTD-PACE (bortezomib, talidomida, dexametasona, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido) n=22 ó CVAD (dexametasona, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina) n=33, entre enero de 2005 y diciembre de 2013 como puente a trasplante. La enfermedad recurrente o refractaria se definió por la progresión de la enfermedad después de al menos 1 régimen previo. La mediana de edad para toda la población fue de 56 años (rango: 29-73 años), donde el 67% de las personas eran hombres. El historial de tratamiento previo fue similar entre los 3 grupos, con una mediana de 3 líneas previas de terapia y una mediana de tiempo desde el diagnóstico inicial de 2,8 años. La mayoría de las personas habían demostrado refractariedad a bortezomib (77%) y lenalidomida (66%), y se encontró que el 53% de las personas eran refractarios a ambos. |

|  |  |
|--|--|
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | <p>Las personas del grupo intervención recibieron el esquema VTd-PACE (bortezomib 1 mg/m<sup>2</sup> iv/sc en días 1, 4, 8, 11; talidomida 200 mg en los días 1 a 4, luego 50 mg al día; dexametasona 40 mg por vía oral en los días 1 a 4; cisplatino 10 mg/m<sup>2</sup> /d iv durante 24 h en los días 1-4; doxorubicina 10 mg/m<sup>2</sup> /d iv durante 24 h en los días 1-4; ciclofosfamida 400 mg/m<sup>2</sup> /día iv durante 24 h en los días 1-4; etopósido 40 mg/m<sup>2</sup> iv en los días 1-4).</p> <p>Los participantes del grupo control, recibieron esquemas de DCEP (dexametasona 40 mg por vía oral en los días 1 a 4, ciclofosfamida 400 mg/m<sup>2</sup>/día iv durante 24 h en los días 1-4, etopósido, 40 mg/m<sup>2</sup> /día iv durante 24 h en los días 1-4, cisplatino, 15 mg/m<sup>2</sup>/día iv durante 24 h en los días 1-4) o el régimen CVAD (dexametasona 40 mg por vía oral en los días 1-5 y 11-14, ciclofosfamida 300 mg/m<sup>2</sup> iv durante 3 h cada 12 h en los días 1-3, vincristina 2mg de iv durante 48 h el día 4 y 2 mg iv durante 10 min el día 11, doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> iv durante 48 h en el día 4).</p> |
| Financiamiento de los estudios                       | No se menciona ningún financiamiento específico.   |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de VTd-PACE para personas con mieloma múltiple recurrente refractario.**

| <b>Personas</b>  | Personas con mieloma múltiple recurrente refractario candidatas a trasplante autólogo de células madre (TAMO), en situación de rescate. |                          |                              |  |   |   |
|--|---|--------------------------|------------------------------|--|---|---|
| <b>Intervención</b>  | Esquema VTd-PACE  |                          |                              |  |   |   |
| <b>Comparador</b>  | Quimioterapia no VTd-PACE   |                          |                              |  |   |   |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios   | Efecto absoluto estimado |                              |  | Certeza de la evidencia (GRADE)   | Mensajes clave  |
|  |   | CON VTd-PACE             | SIN VTd-PACE                 | Diferencia (IC 95%)  |   |   |
| <b>Sobrevida global</b><br>(mediana de seguimiento de 8,2 meses) | <b>HR 1,05 (0,6 a 1,84)</b><br><br>74 personas<br><br>1 estudio (1)   | <b>8,5 meses</b>         | <b>8,9 meses<sup>a</sup></b> | <b>0,4 meses menos</b><br>(de 4,1 meses menos a 5,9 meses más) |  <sup>b,c</sup><br><b>Muy Baja</b> | VTd-PACE en personas con mieloma múltiple recurrente refractario podría no tener impacto sobre la sobrevida global, en comparación a usar quimioterapia no VTd-PACE. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar |

| Calidad de vida   | ----  | El desenlace no fue medido o reportado por la evidencia analizada |                                    |                                    |   | -----  |
|---|---|---|------------------------------------|------------------------------------|---|--|
| <b>Eventos adversos<sup>d</sup></b><br>(mediana de seguimiento 8,2 meses)   | <b>RR 1,57 (1,01 a 2,44)</b><br><br>107 personas<br><br>1 estudio (1) | <b>647</b><br>por 1000  | <b>412<sup>e</sup></b><br>por 1000 | <b>235 más</b><br>(de 4 a 593 más) |  <b>Muy Baja</b> | VTd-PACE en personas con mieloma múltiple recurrente refractario podría aumentar los eventos adversos, en comparación a usar quimioterapia no VTd-PACE. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar |
| RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.  |   |   |                                    |                                    |   |  |
| <b>Explicaciones:</b>   |   |   |                                    |                                    |   |  |
| a. El efecto absoluto estimado de sobrevida global se obtuvo del grupo control del estudio incluido(1).<br>b. Se disminuyó en 3 niveles la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, dado el uso de una muestra por conveniencia y el no ajuste por variables confundentes.<br>c. Se disminuyó en 3 niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa más de 3 umbrales de magnitud del efecto. Además, el número de eventos no alcanza el tamaño óptimo de información. Para sobrevida global se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 1,5 meses, pequeño/moderado 3 meses, moderado/grande 5 meses. Estos umbrales se definieron basándose en la escala de magnitud del beneficio desarrollada por la ESMO (disponible en <a href="http://www.esmo.org">www.esmo.org</a> ).<br>d. Los eventos adversos reportados en el estudio fueron neutropenia febril y tromboembolismo pulmonar.<br>e. El efecto basal de eventos adversos se estimó a partir del riesgo del grupo control del estudio incluido. |   |   |                                    |                                    |   |  |
| Se disminuyó en 3 niveles la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa 3 umbrales de magnitud del efecto. Además, el número de eventos no alcanza el tamaño óptimo de información. Para efectos adversos se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 20 por 1000, pequeño/moderado 52 por 1000, moderado/grande 109 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,54 (neutropenia febril)(2).  |   |   |                                    |                                    |   |  |

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar.

**Intervención**

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: bortezomib - Lymobid®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Lymobid®   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg  |
| Titular de registro          | ASCEND LABORATORIES S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-24831/19   |
| Indicación                   | <p>Como monoterapia o en combinación con doxorrubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente, que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> |
| Posología                    | Liofilizado para solución inyectable de 1 mg, se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal dos veces por semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.   |

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: bortezomib - Bozored®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Bozored®  |
| Principio activo             | Bortezomib  |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg   |
| Titular de registro          | DR. REDDYS LABORATORIES CHILE S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | F-24232/18  |
| Indicación                   | <p>Como monoterapia o en combinación con doxorrubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> |

|           |  |
|-----------|--|
|           | <p>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente, que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> |
| Posología | Liofilizado para solución inyectable de 1 mg, se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal dos veces por semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.   |

**Tabla 5. Identificación del tratamiento: bortezomib - Elome®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Elome®  |
| Principio activo             | Bortezomib  |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg   |
| Titular de registro          | EUROFARMA CHILE S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-26494/21  |
| Indicación                   | <p>Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente, que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> |
| Posología                    | Liofilizado para solución inyectable de 1 mg, se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal dos veces por semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.  |

**Tabla 6. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                     |   |
|---------------------|---|
| Nombre del Producto | Bortezomib                                  |
| Principio activo    | Bortezomib                                  |
| Presentación        | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg |

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Titular de registro          | FRESENIUS KABI CHILE LTDA.   |
| Número de registro sanitario | F-25306/20   |
| Indicación                   | <p>Como monoterapia o en combinación con doxorrubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente, que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> |
| Posología                    | Liofilizado para solución inyectable de 1 mg, se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal dos veces por semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.   |

**Tabla 7. Identificación del tratamiento: bortezomib- Velcade®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Velcade®   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg  |
| Titular de registro          | JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-19694/22; F-19695/22   |
| Indicación                   | <p>Como monoterapia o en combinación con doxorrubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente, que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> |
| Posología                    | Liofilizado para solución inyectable de 1 mg, se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal dos veces por semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.   |



**Tabla 8. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bortezomib   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg  |
| Titular de registro          | LABORATORIO BIOSANO S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-26026/21; F-26211/21   |
| Indicación                   | <p>Como monoterapia o en combinación con doxorrubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente, que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> |
| Posología                    | Liofilizado para solución inyectable de 1 mg, se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal dos veces por semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.   |

**Tabla 9. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bortezomib   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg  |
| Titular de registro          | LABORATORIO CHILE S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-20083/18; F-24228/18   |
| Indicación                   | <p>Como monoterapia o en combinación con doxorrubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultos con mieloma</p> |

|           |  |
|-----------|--|
|           | múltiple no tratado previamente, que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.  |
| Posología | Liofilizado para solución inyectable de 1 mg, se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal dos veces por semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento. |

**Tabla 10. Identificación del tratamiento: bortezomib- Bozob®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Bozob®  |
| Principio activo             | Bortezomib  |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg   |
| Titular de registro          | LABORATORIO LKM CHILE S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | F-24114/18  |
| Indicación                   | Como monoterapia o en combinación con doxorrubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente, que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.<br>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas. |
| Posología                    | Liofilizado para solución inyectable de 1 mg, se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal dos veces por semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.  |

**Tabla 11. Identificación del tratamiento: bortezomib- Bozix®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bozix®   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg  |
| Titular de registro          | LABORATORIOS RECALCINE S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-22163/20   |
| Indicación                   | Como monoterapia o en combinación con doxorrubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas. |

|           |  |
|-----------|--|
|           | <p>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente, que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> |
| Posología | Liofilizado para solución inyectable de 1 mg, se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal dos veces por semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.   |

**Tabla 12. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bortezomib   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg  |
| Titular de registro          | LIBRA CHILE S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-21483/19   |
| Indicación                   | <p>Como monoterapia o en combinación con doxorrubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente, que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> |
| Posología                    | Liofilizado para solución inyectable de 1 mg, se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal dos veces por semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.   |

**Tabla 13. Identificación del tratamiento: bortezomib- Botemib®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Botemib®                                    |
| Principio activo             | Bortezomib                                  |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg |
| Titular de registro          | MEGALABS CHILE S.A.                         |
| Número de registro sanitario | F-18827/21                                  |

|            |   |
|------------|---|
| Indicación | <p>Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente, que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> |
| Posología  | <p>Liofilizado para solución inyectable de 1 mg, se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal dos veces por semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.</p>  |

**Tabla 14. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Bortezomib  |
| Principio activo             | Bortezomib  |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg   |
| Titular de registro          | MSN LABS CHILE S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-24129/18  |
| Indicación                   | <p>Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente, que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> |
| Posología                    | <p>Liofilizado para solución inyectable de 1 mg, se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal dos veces por semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.</p>  |

**Tabla 15. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bortezomib   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg  |
| Titular de registro          | PIGMALION FARMA S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-23991/18   |
| Indicación                   | <p>Como monoterapia o en combinación con doxorrubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente, que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> |
| Posología                    | Liofilizado para solución inyectable de 1 mg, se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal dos veces por semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.   |

**Tabla 16. Identificación del tratamiento: ortezomib- Rebtyk®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Rebtyk®  |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg  |
| Titular de registro          | PISA FARMACÉUTICA DE CHILE S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | F-23253/21   |
| Indicación                   | <p>Como monoterapia o en combinación con doxorrubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que no son</p> |

|           |  |
|-----------|--|
|           | <p>elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente, que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> |
| Posología | <p>Liofilizado para solución inyectable de 1 mg, se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal dos veces por semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.</p>   |

**Tabla 17. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bortezomib   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg  |
| Titular de registro          | SCM PHARMA S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | F-24094/18   |
| Indicación                   | <p>Como monoterapia o en combinación con doxorrubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente, que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> |
| Posología                    | <p>Liofilizado para solución inyectable de 1 mg, se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal dos veces por semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.</p>   |

**Tabla 18. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                     |   |
|---------------------|---|
| Nombre del Producto | Bortezomib                                  |
| Principio activo    | Bortezomib                                  |
| Presentación        | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg |
| Titular de registro | SEVEN PHARMA CHILE S.p.A.                   |

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Número de registro sanitario | F-22952/21   |
| Indicación                   | <p>Como monoterapia o en combinación con doxorrubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente, que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> |
| Posología                    | Liofilizado para solución inyectable de 1 mg, se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal dos veces por semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.   |

**Tabla 19. Identificación del tratamiento: bortezomib- Bicavan®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Bicavan®   |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg  |
| Titular de registro          | Synthon Chile Ltda.  |
| Número de registro sanitario | F-24917/19; F-19730/22   |
| Indicación                   | <p>Como monoterapia o en combinación con doxorrubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente, que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> |
| Posología                    | Liofilizado para solución inyectable de 1 mg, se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal dos veces por semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.   |

**Tabla 20. Identificación del tratamiento: bortezomib.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Bortezomib  |
| Principio activo             | Bortezomib  |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg   |
| Titular de registro          | TAGORE CHILE S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-24862/19  |
| Indicación                   | <p>Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que no son elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente, que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> |
| Posología                    | Liofilizado para solución inyectable de 1 mg, se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m <sup>2</sup> de superficie corporal dos veces por semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.  |

**Tabla 21. Identificación del tratamiento: bortezomib- Biliodim®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Biliodim®  |
| Principio activo             | Bortezomib   |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 3,5 mg  |
| Titular de registro          | Vivunt Pharma Chile limitada   |
| Número de registro sanitario | F-25408/20   |
| Indicación                   | <p>Como monoterapia o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple progresivo que han recibido al menos un tratamiento previo y que ya se han sometido o no son aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente, que no son</p> |



|           |   |
|-----------|---|
|           | <p>elegibles para una dosis alta de quimioterapia con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> <p>En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, está indicado para el tratamiento de inducción en personas adultos con mieloma múltiple no tratado previamente que son elegibles para recibir quimioterapia en dosis altas con trasplante de células madre hematopoyéticas.</p> |
| Posología | <p>Liofilizado para solución inyectable de 1 mg, se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal dos veces por semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.</p>  |

**Tabla 22. Identificación del tratamiento: ciclofosfamida.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Ciclofosfamida  |
| Principio activo             | Ciclofosfamida  |
| Presentación                 | Grageas 50 mg; ciclofosfamida polvo para solución inyectable 1 g  |
| Titular de registro          | BPH S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-7750/21; F-14578/20   |
| Indicación                   | Tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple, leucemias, micosis fungoide, neuroblastomas, retinoblastomas, cáncer de: mamas, ovarios, endometrio, testicular, próstata, vejiga y pulmón. Sarcoma de Ewing. Inmunosupresor en enfermedades autoinmunes en las que las terapias tradicionales no son eficaces. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 400 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4.   |

**Tabla 23. Identificación del tratamiento: ciclofosfamida.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Ciclofosfamida  |
| Principio activo             | Ciclofosfamida  |
| Presentación                 | Ciclofosfamida, liofilizado para solución inyectable 1000 mg  |
| Titular de registro          | LABORATORIO LKM CHILE S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | F-21759/20  |
| Indicación                   | Tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple, leucemias, micosis fungoide, neuroblastomas, retinoblastomas, cáncer de: mamas, ovarios, endometrio, testicular, próstata, vejiga y pulmón. Sarcoma de Ewing. Inmunosupresor en enfermedades autoinmunes en las que las terapias tradicionales no son eficaces. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 400 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4.   |

**Tabla 24. Identificación del tratamiento: ciclofosfamida - Cyclo Spal-P 1000®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Cyclo Spal-P 1000®  |
| Principio activo             | Ciclofosfamida (monohidrato)  |
| Presentación                 | Cyclo spal-p 1000 liofilizado para solución inyectable 1000 mg (ciclofosfamida); cyclo spal-p 500 liofilizado para solución inyectable 500 mg (ciclofosfamida)  |
| Titular de registro          | Comercializadora ALEFFARMA LTDA.  |
| Número de registro sanitario | F-27353/23; F-27352/23  |
| Indicación                   | Tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple, leucemias, micosis fungoide, neuroblastomas, retinoblastomas, cáncer de: mamas, ovarios, endometrio, testicular, próstata, vejiga y pulmón. Sarcoma de Ewing. Inmunosupresor en enfermedades autoinmunes en las que las terapias tradicionales no son eficaces. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 400 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4.   |

**Tabla 25. Identificación del tratamiento: ciclofosfamida - Endoxan®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Endoxan®  |
| Principio activo             | Ciclofosfamida  |
| Presentación                 | Liofilizado para solución inyectable 500 mg; grageas 50 mg; solución inyectable 1 g; polvo para solución inyectable 200 mg  |
| Titular de registro          | Industrial y comercial Baxter de Chile Ltda.  |
| Número de registro sanitario | F-2472/19; F-14350/19; F-2473/19; F-14352/19  |
| Indicación                   | Tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple, leucemias, micosis fungoide, neuroblastomas, retinoblastomas, cáncer de: mamas, ovarios, endometrio, testicular, próstata, vejiga y pulmón. Sarcoma de Ewing. Inmunosupresor en enfermedades autoinmunes en las que las terapias tradicionales no son eficaces. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 400 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4.   |

**Tabla 26. Identificación del tratamiento Cisplatino - Cislan®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Cislan®   |
| Principio activo             | Cisplatino  |
| Presentación                 | Solución inyectable 100 mg/100 ml; Cislan solución inyectable 50 mg/50 ml   |
| Titular de registro          | Seven Pharma Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-24003/18; F-24135/18  |
| Indicación                   | Se utiliza en régimen de monoterapia, o como parte de una quimioterapia existente, para tratar tumores avanzados o metastásicos: carcinoma testicular (poliquimioterapia paliativa y curativa) y carcinoma de ovario (estadios III y IV), |

|           |  |
|-----------|--|
|           | y epiteloma de células escamosas de cabeza y cuello (terapia paliativa). En el tratamiento del carcinoma de pulmón microcítico. En el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. |
| Posología | En esquema VTD-PACE: 10 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4.   |

**Tabla 27. Identificación del tratamiento: cisplatino.**

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| Nombre del Producto:          | Cisplatino   |
| Principio activo:             | Cisplatino   |
| Presentación:                 | Liofilizado para solución inyectable 10 mg   |
| Titular de registro:          | LABORATORIOS RECALCINE S.A.  |
| Número de registro sanitario: | F-19924/18   |
| Indicación:                   | Se utiliza en régimen de monoterapia, o como parte de una quimioterapia existente, para tratar tumores avanzados o metastásicos: carcinoma testicular (poliquimioterapia paliativa y curativa) y carcinoma de ovario (estadios III y IV), y epiteloma de células escamosas de cabeza y cuello (terapia paliativa). En el tratamiento del carcinoma de pulmón microcítico. En el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. |
| Posología:                    | En esquema VTD-PACE: 10 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4.   |

**Tabla 28. Identificación del tratamiento: cisplatino.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Cisplatino   |
| Principio activo             | Cisplatino   |
| Presentación                 | Cisplatino solución inyectable 50 mg/50 ml; cisplatino solución inyectable 50 mg/50 ml   |
| Titular de registro          | Pfizer Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-27442/23; F-10719/21   |
| Indicación                   | Se utiliza en régimen de monoterapia, o como parte de una quimioterapia existente, para tratar tumores avanzados o metastásicos: carcinoma testicular (poliquimioterapia paliativa y curativa) y carcinoma de ovario (estadios III y IV), y epiteloma de células escamosas de cabeza y cuello (terapia paliativa). En el tratamiento del carcinoma de pulmón microcítico. En el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 10 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4.   |

**Tabla 29. Identificación del tratamiento: cisplatino.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Cisplatino   |
| Principio activo             | Cisplatino   |
| Presentación                 | Cisplatino solución inyectable 50 mg/50 ml   |
| Titular de registro          | BPH S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-14909/20   |
| Indicación                   | Se utiliza en régimen de monoterapia, o como parte de una quimioterapia existente, para tratar tumores avanzados o metastásicos: carcinoma testicular (poliquimioterapia paliativa y curativa) y carcinoma de ovario (estadios III y IV), y epiteloma de células escamosas de cabeza y cuello (terapia paliativa). En el tratamiento del carcinoma de pulmón microcítico. En el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 10 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4.   |

**Tabla 30. Identificación del tratamiento: cisplatino.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Cisplatino   |
| Principio activo             | Cisplatino   |
| Presentación                 | Cisplatino solución inyectable 50 mg/50 ml   |
| Titular de registro          | Fresenius Kabi Chile LTDA.   |
| Número de registro sanitario | F-19339/22   |
| Indicación                   | Se utiliza en régimen de monoterapia, o como parte de una quimioterapia existente, para tratar tumores avanzados o metastásicos: carcinoma testicular (poliquimioterapia paliativa y curativa) y carcinoma de ovario (estadios III y IV), y epiteloma de células escamosas de cabeza y cuello (terapia paliativa). En el tratamiento del carcinoma de pulmón microcítico. En el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 10 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4.   |

**Tabla 31. Identificación del tratamiento: doxorubicina - Doxopeg®.**

|                      |   |
|----------------------|---|
| Nombre del Producto: | Doxopeg®  |
| Principio activo     | Doxorrubicina                                     |
| Presentación         | Doxopeg liposomal pegilada inyectable 20 mg/10 mL |
| Titular de registro  | Tecnofarma S.A.                                   |

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Número de registro sanitario | F-14612/20  |
| Indicación                   | En combinación con bortezomib para el tratamiento de mieloma múltiple progresivo en personas que hayan recibido al menos un tratamiento previo y que ya hayan recibido un trasplante de médula ósea o no sean |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 10 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4.  |

**Tabla 32. Identificación del tratamiento: doxorrubicina.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Doxorrubicina   |
| Principio activo             | Doxorrubicina   |
| Presentación                 | Doxorrubicina clorhidrato solución inyectable 2 mg/ml   |
| Titular de registro          | Laboratorio Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-17709/19  |
| Indicación                   | En combinación con bortezomib para el tratamiento de mieloma múltiple progresivo en personas que hayan recibido al menos un tratamiento previo y que ya hayan recibido un trasplante de médula ósea o no sean |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 10 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4.  |

**Tabla 33. Identificación del tratamiento: etopósido.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Etopósido  |
| Principio activo             | Etopósido  |
| Presentación                 | Etopósido solución inyectable 100 mg/5 ml  |
| Titular de registro          | BPH S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-2064/19  |
| Indicación                   | En combinación con otros antineoplásicos para el tratamiento del cáncer testicular refractario, en personas que ya han recibido cirugía apropiada, quimioterapia y radioterapia. En combinación con otros agentes para el tratamiento del cáncer pulmonar de células pequeñas. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 40 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4.   |

**Tabla 34. Identificación del tratamiento: etopósido.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Etopósido  |
| Principio activo             | Etopósido  |
| Presentación                 | Etopósido solución inyectable 100 mg/5 ml  |
| Titular de registro          | FRESENIUS KABI CHILE LTDA.   |
| Número de registro sanitario | F-19547/22   |
| Indicación                   | En combinación con otros antineoplásicos para el tratamiento del cáncer testicular refractario, en personas que ya han recibido cirugía apropiada, quimioterapia y radioterapia. En combinación con otros agentes para el tratamiento del cáncer pulmonar de células pequeñas. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 40 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4.   |

**Tabla 35. Identificación del tratamiento: dexametasona - Cortyk®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Cortyk®   |
| Principio activo             | Dexametasona  |
| Presentación                 | comprimidos 4 mg  |
| Titular de registro          | LABORATORIO PASTEUR S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-16683/23  |
| Indicación                   | Profilaxis de náuseas y vómitos producidos en personas en tratamiento con quimioterapia moderada a altamente emética. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 40 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4.  |

**Tabla 36. Identificación del tratamiento: dexametasona.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Dexametasona  |
| Principio activo             | Dexametasona  |
| Presentación                 | Solución inyectable 4mg/ml; solución inyectable 8 mg/2 ml   |
| Titular de registro          | Laboratorio Biosano S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-7642/21; F-12853/18   |
| Indicación                   | Profilaxis de náuseas y vómitos producidos en personas en tratamiento con quimioterapia moderada a altamente emética. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 40 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4.  |

**Tabla 37. Identificación del tratamiento: dexametasona.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Dexametasona  |
| Principio activo             | Dexametasona  |
| Presentación                 | solución inyectable 4mg/ml  |
| Titular de registro          | LABORATORIO HOSPIFARMA CHILE LTDA.  |
| Número de registro sanitario | F-24834/19  |
| Indicación                   | Profilaxis de náuseas y vómitos producidos en personas en tratamiento con quimioterapia moderada a altamente emética. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 40 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4.  |

**Tabla 38. Identificación del tratamiento: dexametasona.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Dexametasona  |
| Principio activo             | Dexametasona  |
| Presentación                 | Fosfato solución inyectable 8 mg/2 ml; solución inyectable 4 mg/ml  |
| Titular de registro          | LABORATORIO SANDERSON S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-14920/20; F-10867/21  |
| Indicación                   | Profilaxis de náuseas y vómitos producidos en personas en tratamiento con quimioterapia moderada a altamente emética. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 40 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4.  |

**Tabla 39. Identificación del tratamiento: dexametasona.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Dexametasona  |
| Principio activo             | Dexametasona  |
| Presentación                 | Fosfato solución inyectable 4 mg/1mL  |
| Titular de registro          | NEOETHICALS CHILE S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | F-27214/22  |
| Indicación                   | Profilaxis de náuseas y vómitos producidos en personas en tratamiento con quimioterapia moderada a altamente emética. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 40 mg/m <sup>2</sup> día 1, 2, 3 y 4.  |

**Tabla 40. Identificación del tratamiento: talidomida - Inmunoprin®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Inmunoprin®   |
| Principio activo             | Talidomida  |
| Presentación                 | Inmunoprin comprimidos recubiertos 100 mg   |
| Titular de registro          | TECNOFARMA S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-14926/20  |
| Indicación                   | Talidomida en asociación con dexametasona está indicada en el tratamiento del mieloma múltiple. |
| Posología                    | En esquema VTD-PACE: 200 mg días 1, 2, 3 y 4 y 50 mg del día 5 al 21.                           |

**Comparadores**

No aplica.



## Referencias

1. Griffin PT, Ho VQ, Fulp W, Nishihori T, Shain KH, Alsina M, et al. A comparison of salvage infusional chemotherapy regimens for recurrent/refractory multiple myeloma. *Cancer*. 2015;121(20):3622–30.
2. Shabaruddin FH, Chen LC, Elliott RA, Payne K. A systematic review of utility values for chemotherapy-related adverse events. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(4):277–88.
3. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
4. International Agency for Research on Cancer. Chile, GLOBOCAN 2020 [Internet]. Chile; 2020 [citado 2023 May 5]. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=152&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=0&include\\_nmsc\\_othe r=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=152&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_othe r=1)
5. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 [Internet]. 2022 [citado 2023 May 3]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>
6. Peña C, López-Vidal H, Soto P, Rojas C, Donoso J, Roa M, et al. Protocolo Clínico Mieloma Múltiple y otras Gammopatías Monoclonales. Santiago, Chile; 2020.
7. MINSAL. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. [Internet]. 2021. 41 p. Disponible en: [https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16\\_12\\_2021\\_FINAL.pdf](https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16_12_2021_FINAL.pdf)
8. FONASA. Aranceles Modalidad Institucional Fonasa [Internet]. 2023 [citado 2023 May 10]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/prestadores/modalidad-atencion-institucional>

## 31. USO DE LENALIDOMIDA EN PERSONAS CON MIELOMA MÚLTIPLE NO CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE MÉDULA ÓSEA

### I. Pregunta Clínica

En personas con mieloma múltiple no candidatos a trasplante autólogo de médula ósea (TAMO), ¿se debe usar lenalidomida más dexametasona en comparación a usar esquema con melfalán?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | Personas con mieloma múltiple no candidatos a trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) |
| Intervención          | Lenalidomida más dexametasona   |
| Comparación           | Esquema con melfalán  |
| Desenlaces (outcomes) | - Sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios.                          |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|  |  |
|--|--|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Se identificó 1 estudio; ensayo clínico aleatorizado controlado fase 3 de 3 brazos que incluyó a 1.623 personas y que responde a la pregunta de interés(1).  |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | El estudio incluyó a personas $\geq 65$ años o $<65$ años (media de edad de 72 años) y no elegibles para el trasplante de células madre con Mieloma Múltiple medible, sintomático y sin tratamiento previo según lo definido por los criterios del Grupo de trabajo internacional sobre mieloma, con una puntuación de estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group de 0-2.   |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | El grupo de intervención se aleatorizó en brazo 1 y brazo 2. Ambos grupos recibieron lenalidomida 25 mg administrada por vía oral los días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días más 40 mg de dexametasona los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días de forma. El brazo 1 recibió el esquema de forma continua hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable y el brazo 2 lo recibió por 18 ciclos, es decir 72 semanas).<br>En el grupo control, las personas recibieron 0,25 mg/kg de melfalán en los días 1 a 4, 2mg/kg de prednisona en los días 1 a 4 y 200 mg de talidomida por día en ciclos de 42 días, durante 12 ciclos (72 semanas). |
| Financiamiento de los estudios                       | El estudio fue financiado por Celgene Corporation.   |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de lenalidomida más dexametasona para personas con mieloma múltiple no candidato a TAMO.**

| Personas   | Personas con mieloma múltiple no candidatos a TAMO.                        |   |                                     |   |  |  |
|--|--|---|-------------------------------------|---|--|--|
| Intervención   | Lenalidomida + dexametasona <sup>a</sup>                                   |   |                                     |   |  |  |
| Comparador   | Melfalán + prednisona  |   |                                     |   |  |  |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios                  | Efecto absoluto estimado                |                                     |   | Certeza de la evidencia (GRADE)              | Mensajes claves  |
|  |  | CON Lenalidomida                        | CON Melfalán                        | Diferencia (IC 95%)                         |  |  |
| <b>Sobrevida global</b><br>Mediana de seguimiento de 48,3 meses                    | <b>HR 0,77</b><br>(0,69 a 0,87)<br><br>1.623 personas<br><br>1 estudio (1) | <b>59,1 meses</b>                       | <b>49,1 meses<sup>b</sup></b>       | <b>10 meses más</b><br>(7,3 a 22 meses más) | <b>⊕⊕⊕○</b><br><b>Moderada<sup>c,d</sup></b> | Con moderada certeza de la evidencia, se observa que el uso de lenalidomida más dexametasona en personas con mieloma múltiple no candidatas a TAMO aumenta en gran medida la sobrevida global en comparación con el uso de melfalán.   |
| <b>Calidad de vida<sup>e</sup></b><br>Seguimiento de 18 meses                      | 662 personas<br><br>1 estudio (1)  | <b>DM 1,24 puntos</b><br>(-3,38 a 5,86) |                                     |   | <b>⊕⊕⊕○</b><br><b>Moderada<sup>f</sup></b>   | Con certeza moderada de la evidencia, se observa que el uso de lenalidomida más dexametasona en personas con mieloma múltiple no candidatas a TAMO no tiene un efecto sobre la calidad de vida, en comparación con el uso de melfalán. |
| <b>Eventos adversos serios<sup>g</sup></b><br>Mediana de seguimiento de 48,3 meses | <b>RR 1,28</b><br>(1,03 a 1,58)<br><br>1.613 personas<br><br>1 estudio (1) | <b>639</b><br>por 1000                  | <b>499</b><br>por 1000 <sup>h</sup> | <b>140 más</b><br>(de 15 a 289 más)         | <b>⊕○○○</b><br><b>Muy Baja<sup>i,j</sup></b> | La lenalidomida más dexametasona en personas con mieloma múltiple no candidatas a TAMO podría aumentar los eventos adversos serios, en comparación con el uso de melfalán.   |

|   |  |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|--|
|   |  |  |  |  |  | Sin embargo, la certeza de la evidencia es muy baja y es posible que estos resultados no sean correctos. |
| <p>RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. DM: Diferencia de medias. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.</p> <p><b>Explicaciones:</b></p> <p>a. Para el grupo de intervención, se consideraron de forma separada las dos ramas del estudio (brazo 1 y brazo 2) que evalúan el uso de lenalidomida más dosis bajas de dexametasona de forma continua o durante 18 ciclos y sólo 1 grupo control. Debido a esto, en el meta-análisis se incluyó por separado cada intervención, y el grupo control se dividió equilibradamente entre las intervenciones. Para los desenlaces dicotómicos, se dividió de manera equilibrada tanto el número de eventos como el número total de personas del grupo control. Para los desenlaces continuos, sólo se dividió el número total de personas del grupo control y se usaron las mismas medias y las desviaciones estándar del grupo control en cada comparación.</p> <p>b. El efecto basal estimado para la sobrevida global se obtuvo a partir del estudio FIRST y su hazard ratio.</p> <p>c. Para sobrevida global se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 4 meses, pequeño/moderado 6 meses y moderado/grande 9 meses. Estos umbrales se definieron basándose en la escala de magnitud del beneficio desarrollada por la ESMO para enfermedades no curativas (disponible en <a href="http://www.esmo.org">www.esmo.org</a>).</p> <p>d. Se disminuye un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa 1 umbral del rango de categorías de magnitud del efecto.</p> <p>e. La calidad de vida se midió como el cambio desde el inicio hasta los 18 meses en el Cuestionario de calidad de vida para personas con cáncer de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30), dominio del estado de salud global. La escala EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QOL se califica entre 0 y 100, donde una puntuación alta indica un mejor estado de salud global/QOL. Un cambio negativo desde el inicio indica un deterioro en la calidad de vida o el funcionamiento, y los valores positivos indican una mejora. La diferencia clínica mínimamente relevante La diferencia mínima importante de la escala EORTC QLQ-C30 es de 5 y 10 puntos (2).</p> <p>f. Se disminuye un nivel de certeza en la evidencia por imprecisión dado que el intervalo de confianza alrededor del efecto atraviesa la diferencia mínimamente importante.</p> <p>g. Los eventos adversos serios más frecuentes fueron anemia, neutropenia febril, leucopenia, trombocitopenia, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, taquicardia, diarrea.</p> <p>h. El efecto basal de eventos adversos se estimó a partir del riesgo de los grupos controles de los estudios incluidos</p> <p>i. Para efectos adversos se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 26 por 1000, pequeño/moderado 69 por 1000, moderado/grande 143 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,653 (neutropenia) (3).</p> <p>j. Se disminuyen tres niveles de certeza en la evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza del efecto absoluto cruza tres umbrales de decisión.</p> |  |  |  |  |  |  |

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar.

**Intervención**

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: lenalidomida - Revlimid®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Revlimid®  |
| Principio activo             | Lenalidomida   |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.   |
| Titular de registro          | Bristol - Myers Squibb de Chile  |
| Número de registro sanitario | F-18009/20<br>F-18010/20<br>F-18011/20<br>F-17652/19   |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>Mieloma múltiple: Revlimid® en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple.   |
| Posología                    | La dosis inicial recomendada de Revlimid® es 25 mg una vez por día por vía oral los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días en combinación con dexametasona (La dosis recomendada de dexametasona es de 20 mg por vía oral una vez al día en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de cada ciclo). En el caso de personas > 75 años de edad, puede reducirse la dosis inicial de dexametasona. El tratamiento se debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. En las personas que no son elegibles para auto-HSCT, el tratamiento debe continuarse hasta la progresión de enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Para personas que son elegibles para auto-HSCT la movilización de células madre hematopoyéticas debe ocurrir dentro de los cuatro ciclos de tratamiento que contengan de Revlimid®(4). |

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: lenalidomida - Lenangio®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Lenangio®  |
| Principio activo             | Lenalidomida   |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.   |
| Titular de registro          | Dr. Reddys Laboratories Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-23959/18<br>F-23814/18<br>F-23815/18<br>F-23958/18   |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>Mieloma múltiple: En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple. |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con  |

|  |  |
|--|--|
|  | lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día, si se tolera (4) |
|--|--|

**Tabla 5. Identificación del tratamiento: lenalidomida – Nuvyor®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Nuvyor®  |
| Principio activo             | Lenalidomida   |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.   |
| Titular de registro          | Eurofarma Chile S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-25491/20<br>F-25954/21<br>F-25490/20<br>F-25833/20   |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>Mieloma múltiple: En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple.   |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (4). |

**Tabla 6. Identificación del tratamiento: lenalidomida.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Lenalidomida   |
| Principio activo             | Lenalidomida   |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.   |
| Titular de registro          | Gador Ltda.  |
| Número de registro sanitario | F-25674/20<br>F-25679/20<br>F-25677/20<br>F-25678/20   |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>Mieloma múltiple: En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple.   |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (4). |

**Tabla 7. Identificación del tratamiento: lenalidomida.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Lenalidomida   |
| Principio activo             | Lenalidomida   |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.   |
| Titular de registro          | Kampar S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-23855/18<br>F-23856/18<br>F-23857/18<br>F-24337/18   |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>Mieloma múltiple: En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple.   |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (4). |

**Tabla 8. Identificación del tratamiento: lenalidomida.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Lenalidomida   |
| Principio activo             | Lenalidomida   |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.   |
| Titular de registro          | Laboratorio LKM Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-22643/21<br>F-22642/21<br>F-22644/21<br>F-22641/21   |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>Mieloma múltiple: En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple.   |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (4). |

**Tabla 9. Identificación del tratamiento: lenalidomida - Perlara®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Lenalidomida   |
| Principio activo             | Lenalidomida   |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.   |
| Titular de registro          | Laboratorios Recalcine S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-19827/23<br>F-19828/23<br>F-19829/23<br>F-19830/23   |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>Mieloma múltiple: En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple.   |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (4). |

**Tabla 10. Identificación del tratamiento: lenalidomida - Limide®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Limide®  |
| Principio activo             | Lenalidomida   |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg y 25 mg.  |
| Titular de registro          | Seven Pharma Chile S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | F-25510/20<br>F-25514/20<br>F-25503/20   |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>Mieloma múltiple: En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple.   |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (4). |



**Tabla 11. Identificación del tratamiento: lenalidomida - Adeline®.**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Adeline®  |
| Principio activo             | Lenalidomida  |
| Presentación                 | Cápsulas 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.  |
| Titular de registro          | Synthon Chile Ltda. Y Synthon Pharma Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | FX-145/21<br>FX-221/22<br>F-23415/22<br>FX-138/20<br>FX-146/21<br>FX-237/22<br>F-23417/22<br>FX-135/20<br>F-23418/22<br>FX-136/20,<br>F-23416/22<br>FX-137/20   |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>Mieloma múltiple: En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple.  |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (4) |

**Tabla 12. Identificación del tratamiento: lenalidomida.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Lenalidomida   |
| Principio activo             | Lenalidomida   |
| Presentación                 | Cápsulas 5 mg, 10 mg, 15 mg y 25 mg.   |
| Titular de registro          | Tagore Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-24388/18<br>F-24381/18<br>F-24386/18<br>F-24070/18   |
| Indicación                   | En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.<br>Mieloma múltiple: En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple.   |
| Posología                    | La dosis sugerida inicial es de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera (4). |

**Tabla 13. Identificación del tratamiento: dexametasona – Cortyk®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Cortyk®   |
| Principio activo             | Dexametasona  |
| Presentación                 | Cortyk® comprimidos 4 mg.   |
| Titular de registro          | Laboratorio Pasteur S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-16683/23 Cortyk® comprimidos 4 mg.  |
| Indicación(5)                | Profilaxis de náuseas y vómitos producidos en personas en tratamiento con quimioterapia moderada a altamente emética.   |
| Posología(6)                 | Como antiemético la dosis usual de Cortyk® es de 8 mg 2 veces al día por 2 días, seguido de 4 mg 2 veces al día por 2 días asociado a metoclopramida u ondansetrón. |

**Tabla 14. Identificación del tratamiento: dexametasona**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Dexametasona  |
| Principio activo             | Dexametasona  |
| Presentación                 | Dexametasona 8mg/2mL  |
| Titular de registro          | Laboratorio Sanderson S.A.  |
| Número de registro sanitario | FX-205/18 Dexametasona 8mg/2mL.<br>FX-306/18 Dexametasona fosfato 4mg/mL<br>F-14920/20 Dexametasona fosfato solución inyectable 8mg/2mL.<br>F-10867/21 Dexametasona solución inyectable 4 mg/mL   |
| Indicación(7)                | Tratamiento del edema asociado a neoplasias. Coadyuvante en la terapia sustitutiva de la insuficiencia suprarrenal. Prevención del síndrome de membrana (aceleración de la maduración pulmonar y fetal). Tratamiento de shock por insuficiencia adrenocortical y como coadyuvante en el tratamiento de shock en reacciones anafilácticas.   |
| Posología(8)                 | Dosis usual para adultos y adolescentes: Intraarticular, intralesional o inyección en tejidos blandos: de 0,2 mg a 6 mg de dexametasona (fosfato), repetidas a intervalos de 3 días a 3 semanas, si es necesario. Intramuscular (I.M) o Intravenoso (I.V.): de 0,5 mg a 9 mg de dexametasona (fosfato) al día. Para edema cerebral: Inicial: I.V., 10 mg (fosfato) seguidos de 4 mg (fosfato) administrados por vía I.M. cada 6 horas, hasta que los síntomas desaparezcan. La posología puede ser disminuida luego de un período de 2 a 4 días, y retirarse gradualmente a lo largo de 5 a 7 días, a menos que exista un tumor cerebral, el cual debe ser tratado antes de suspender el tratamiento con dexametasona. Prescripción límite usual para adultos: hasta 80 mg/día. |

**Tabla 15. Identificación del tratamiento: dexametasona**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Dexametasona  |
| Principio activo             | Dexametasona  |
| Presentación                 | Dexametasona fosfato solución inyectable 4 mg/1mL.  |
| Titular de registro          | Neothicals Chile S.p.A.   |
| Número de registro sanitario | F-27214/22  |
| Indicación(9)                | La dexametasona se emplea frecuentemente en el tratamiento del edema asociado a neoplasias. Coadyuvante en la terapia sustitutiva de la insuficiencia suprarrenal. Prevención del síndrome de membrana de shock. Tratamiento de shock por insuficiencia adrenocortical y como coadyuvante en el tratamiento de shock en reacciones anafilácticas. |
| Posología                    | No descrito en registro   |

**Tabla 16. Identificación del tratamiento: dexametasona**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Dexametasona  |
| Principio activo             | Dexametasona  |
| Presentación                 | Dexametasona solución inyectable 4 mg/1mL.  |
| Titular de registro          | Laboratorio Hospifarma Chile Ltda.  |
| Número de registro sanitario | F-24834/19  |
| Indicación(10)               | Se emplea frecuentemente en el tratamiento del edema asociado a neoplasias. Coadyuvante en la terapia sustitutiva de la insuficiencia suprarrenal. Prevención del síndrome de membrana de shock. Tratamiento de shock por insuficiencia adrenocortical y como coadyuvante en el tratamiento de shock en reacciones anafilácticas. |
| Posología                    | No descrito en registro   |

**Tabla 17. Identificación del tratamiento: dexametasona**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Dexametasona  |
| Principio activo             | Dexametasona  |
| Presentación                 | Dexametasona solución inyectable 4 mg/1mL.  |
| Titular de registro          | Laboratorio Biosano S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-7642/21 Dexametasona solución inyectable 4mg/1mL<br>F-12853/18 Dexametasona solución inyectable 8mg/2mL |

|                |   |
|----------------|---|
| Indicación(11) | Tratamiento de todas las enfermedades en las que la terapia corticoidea está indicada. Se emplea frecuentemente en el tratamiento del edema asociado a neoplasias. Coadyuvante en la terapia sustitutiva de la insuficiencia suprarrenal. Prevención del síndrome de membrana (aceleración de la maduración pulmonar fetal). Tratamiento del shock por insuficiencia adrenocortical y como adyuvante en el tratamiento del shock en reacciones anafilácticas. |
| Posología      | No descrito en registro   |

**Comparadores**

No aplica.

## Referencias

1. Bahlis NJ, Corso A, Mugge LO, Shen ZX, Desjardins P, Stoppa AM, et al. Benefit of continuous treatment for responders with newly diagnosed multiple myeloma in the randomized FIRST trial. *Leukemia*. 4 de noviembre de 2017;31(11):2435–42.
2. Bedard G, Zeng L, Zhang L, Lauzon N, Holden L, Tsao M, et al. Minimal important differences in the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. junio de 2014;10(2):109–17.
3. Shabaruddin FH, Chen LC, Elliott RA, Payne K. A Systematic Review of Utility Values for Chemotherapy-Related Adverse Events. *Pharmacoeconomics*. 26 de abril de 2013;31(4):277–88.
4. European Medicines Agency (EMA). Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características de lenalidomida. Agencia Europea de Medicamentos. 2020.
5. Instituto de Salud Pública de Chile. Ficha Producto: Cortyk comprimidos 4 mg [Internet]. [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-16683/23>
6. Farmex. Cortyk 4 mg x 10 comprimidos [Internet]. [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://farmex.cl/products/cortyk-4-mg-x-10-comp#:~:text=Posolog%C3%ADa%3A%20Como%20antiem%C3%A9tico%20la%20dosis,asociado%20a%20metoclopramida%20u%20ondansetr%C3%B3n>.
7. Instituto de Salud Pública de Chile. Ficha Producto: Dexametasona fosfato solución inyectable 8 mg/2 ml [Internet]. [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-14920/20>
8. Red Municipal de Centros de Salud de Quillota. Dexametasona solución inyectable [Internet]. [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://saludquillota.cl/vademecum/PRODUCTO/P3579.HTM>
9. Instituto de Salud Pública de Chile. Ficha Producto: Dexametasona fosfato solución inyectable 4 mg/1mL [Internet]. [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-27214/22>
10. Instituto de Salud Pública de Chile. Ficha Producto: Dexametasona solución inyectable 4 mg/1 mL [Internet]. [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-24834/19>
11. Instituto de Salud Pública de Chile. Ficha Producto: Dexametasona solución inyectable 4mg/mL [Internet]. [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=F-7642/21>
12. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país. [Internet]. [citado 25 de enero de 2023]. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-poblaci%C3%B3n-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-poblaci%C3%B3n-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
13. Ferlay J EMLFCMMLPMZASIBFIA for R on Cancer. Global Cancer Observatory: Cancer Today. [Internet]. 2020 [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>,

14. Peña C, Rojas C, Rojas H, Soto P, Cardemil D, Aranda S, et al. Mieloma múltiple en Chile: pasado, presente y futuro del programa nacional de drogas antineoplásicas (PANDA). Revisión de 1.103 personas. *Rev Med Chil.* julio de 2018;146(7):869–75.
15. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 [Internet]. 2022 [citado 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>
16. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *New England Journal of Medicine.* 4 de septiembre de 2014;371(10):906–17.
17. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. 2021.

## 32. USO DE AZACITADINA EN PERSONAS CON SÍNDROME MIELOMONOCÍTICO CRÓNICO DE ALTO RIESGO

### I. Pregunta Clínica

En personas con síndrome mielomonocítico crónico de alto riesgo ¿se debe utilizar azacitadina en comparación a no usar?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Población             | Personas con síndrome mielomonocítico crónico de alto riesgo |
| Intervención          | Azacitadina  |
| Comparación           | No usar  |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida global y eventos adversos serios.                  |



### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|  |   |
|--|---|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Se identificó el estudio AZA-001 (NCT00071799) (1) en dos artículos (2,3). El estudio corresponde a un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta, grupos paralelos y de fase 3 que evalúa el uso de azacitidina asociado a atención de apoyo versus regímenes de atención convencional más atención de apoyo para el tratamiento de síndromes mielodisplásicos llevado a cabo entre 2003 y 2007.  |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | El estudio AZA-001 incluyó personas con diagnóstico de síndromes mielodisplásicos de mayor riesgo y anemia refractaria definida por el sistema de clasificación franco-estadounidense-británico (FAB) para síndromes mielodisplásicos, con exceso de blastos, anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, o leucemia mielomonocítica crónica con al menos un 10 % de blastos en la médula ósea y un recuento de glóbulos blancos inferior a $13 \times 10^9$ células por L. Un estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0–2 y una esperanza de vida estimada de al menos 3 meses.<br>Se seleccionaron n=358 que contaba con una media de edad de 68,6 ( $\pm$ 7,73) años, mayormente compuesta por hombres (70,1%, n=251). Según los criterios FAB, el 57,8% (n=207) de las personas tenían anemia refractaria con exceso de blastos; el 34,3% (n=123) tenían anemia refractaria con exceso de blastos en transformación; el 3,1% (n=11) tenían leucemia mielomonocítica crónica y el 0,5% de los participantes tenían leucemia mieloide aguda. |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | Las personas del grupo intervención recibieron azacitidina vía subcutánea (SC) a una dosis inicial de 75mg/m <sup>2</sup> /día por 7 días. El esquema inicial fue repetido cada 28 días con ajustes de dosis basados en los resultados de exámenes hematológicos y renales predefinidos. Paralelamente se les proporcionó la mejor atención de apoyo ((incluidas transfusiones de hemoderivados y antibióticos con factor estimulante de colonias de granulocitos para la infección neutropénica).  |

|                                |  |
|--------------------------------|--|
|                                | <p>El médico tratante fue el encargado de elegir una de las tres alternativas para las personas del grupo comparador. Las opciones fueron: el mejor cuidado de apoyo; citarabina en bajas dosis SC durante 14 días cada 28 ó 42 días; o una infusión de quimioterapia estándar vía intravenosa continua de citarabina durante 7 días más antraciclina (daunorrubicina, idarrubicina o mitoxantrona) en los días 1, 2 y 3. En un grupo designado de personas de esta tercera alternativa se incluyó uno o dos ciclos de consolidación administrada como infusión intravenosa continua de citarabina durante 3 a 7 días con la antraciclina de inducción.</p> <p>Todas las alternativas incluían la mejor atención de apoyo a los participantes.</p> |
| Financiamiento de los estudios | El estudio fue financiado por Celgene, laboratorio fabricante del fármaco.   |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de azacitadina para personas con síndrome mielomonocítica crónica de alto riesgo**

| <b>Personas</b>  | Personas con síndrome mielomonocítica crónica de alto riesgo                    |                          |                           |   |  |  |
|--|---|--------------------------|---------------------------|---|--|--|
| <b>Intervención</b>  | Azacitadina   |                          |                           |   |  |  |
| <b>Comparador</b>  | No usar   |                          |                           |   |  |  |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios                       | Efecto absoluto estimado |                           |   | Certeza de la evidencia (GRADE)  | Mensajes claves  |
|  |   | CON Azacitadina          | SIN Azacitadina           | Diferencia (IC 95%)                             |  |  |
| <b>Sobrevida global</b><br>Seguimiento 42 meses                    | <b>HR 0,58</b><br><b>(0,43 a 0,77)</b><br><br>358 personas<br><br>1 estudio (1) | 24,5 meses               | 15 meses <sup>a</sup>     | <b>9,5 meses más</b><br><b>(4 a 20 más)</b>     | <br><b>Baja<sup>b</sup></b>       | Con baja certeza de la evidencia, se observa que el uso de azacitadina en personas con síndrome mielomonocítico crónico de alto riesgo aumenta en gran medida la sobrevida global, en comparación con no usar. |
| <b>Eventos adversos serios<sup>c</sup></b><br>Seguimiento 42 meses | <b>RR 1,02</b><br><b>(0,87 a 1,19)</b><br><br>358 personas<br><br>1 estudio (1) | 639 por 1000             | 626 <sup>d</sup> por 1000 | <b>13 más</b><br><b>(de 81 menos a 119 más)</b> | <br><b>Muy Baja<sup>e,f</sup></b> | El uso de azacitadina en personas con síndrome mielomonocítico crónico de alto riesgo podría no tener efectos sobre los eventos adversos serios, en comparación con no usar. Sin embargo, la evidencia es      |



|  |  |  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|--|--|---|
|  |  |  |  |  |  | limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |
| <p>RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. DM:Diferencia de medias. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.</p> <p><b>Explicaciones:</b></p> <p>a. El efecto absoluto estimado se obtuvo a partir del estudio (1) y su HR, dado que es el único estudio incluido en el análisis.</p> <p>b. Se disminuyeron dos niveles en la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa un umbral de magnitud del efecto y por el bajo número de la muestra (tamaño óptimo de información). Para la sobrevida se utilizaron los umbrales definidos por la ESMO que son beneficio trivial a pequeño 4 meses; pequeño a moderado 6 meses; y moderado a grande 9 meses (4).</p> <p>c. Los eventos adversos serios más frecuentes reportados se asociaron principalmente a la sangre y desórdenes del sistema linfático (anemia, neutropenia febril y trombocitopenia) e infecciones (neumonía).</p> <p>d. El efecto basal se estimó a partir del riesgo del grupo control del estudio incluido.</p> <p>e. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, dado que ni los adjudicadores ni las personas fueron ciegos.</p> <p>Se disminuyeron tres niveles de certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto atraviesa tres umbrales de magnitud del efecto. Para efectos adversos se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 29 por 1000, pequeño/moderado 77 por 1000, moderado/grande 161 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de: 0,69 (anemia) (5).</p> |  |  |  |  |  |   |

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar. La posología se obtuvo de la *European Medicines Agency* (EMA) (6).

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: azacitidina**

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Nombre del Producto   | Vidaza® Winduza®   |
| Principio activo      | Azacitidina  |
| Presentación          | Vial 100 mg  |
| Titulares de registro | Megalabs Chile S.A.<br>Laboratorio LKM Chile S.p.A.<br>Laboratorio Biosano S.A.<br>Vesalius Pharma S.A.<br>Seven Pharma Chile S.p.A.<br>Vivunt Pharma Chile Limitada<br>Comercializadora Aleffarma LTDA.<br>MSN Labs Chile S.p.A.<br>Bristol - Myers Squibb de Chile<br>Laboratorios Recalcine S.A |

|                              |   |
|------------------------------|---|
|                              | DR. REDDYS Laboratories Chile S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | F-18888/21<br>F-21723/20<br>F-25807/20<br>F-26777/22<br>F-27022/22<br>F-27472/23<br>F-26269/21<br>F-27225/22<br>F-25739/20<br>F-27102/22<br>F-27107/22<br>F-21934/20<br>F-18015/20<br>F-23954/18  |
| Indicación                   | <p>Está indicado para el tratamiento de personas adultas que no se consideran aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen: síndromes mielodisplásicos (smd) intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (ipss). leucemia mielomonocítica crónica (lmmc) con el 10 al 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo. leucemia mieloide aguda (lma) con 20 al 30% de blastos y displasia multilínea, según la clasificación de la organización mundial de la salud (OMS).</p> <p>Está indicado para el tratamiento de personas adultas de 65 años o más que no son elegibles para el HSCT con &gt;30 % de blastos en la médula de acuerdo con la clasificación de la OMS.</p> <p>Está indicado para el tratamiento de personas adultas con AML, que no están aptos para recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas, con &gt;30 % de blastos en la médula de acuerdo con la clasificación de la OMS.</p> |
| Posología                    | <p>La dosis inicial recomendada para el primer ciclo de tratamiento, para todas las personas, independientemente de los valores hematológicos iniciales, es de 75 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, inyectada por vía subcutánea, diariamente, durante siete días, seguido de un periodo de reposo de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días).</p> <p>Se recomienda que las personas reciban tratamiento durante un mínimo de seis ciclos. El tratamiento debe continuarse mientras la persona siga beneficiándose o hasta la progresión de la enfermedad.</p>   |

**Comparadores**

No aplica

## Referencias

1. ClinicalTrials.gov. A Survival Study in Patients With High Risk Myelodysplastic Syndromes Comparing Azacitidine Versus Conventional Care - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2003. [citado 2023 May 15]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00071799?term=NCT00071799&draw=2&rank=1>
2. Edlin R, Connock M, Tubeuf S, Round J, Fry-Smith A, Hyde C, et al. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. Vol. 14 Suppl 1, Health technology assessment (Winchester, England). 2010. p. 69–74.
3. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2011 Oct 18 [citado 2023 May 14];343(7829). Disponible en: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>
4. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale [Internet]. [citado 2023 May 15]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs>
5. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Msc M, et al. Development of the Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. *CMAJ* [Internet]. 2020 [citado 2023 May 16];192:901–7. Disponible en: [www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.200077/-/DC1](http://www.cmaj.ca/lookup/suppl/doi:10.1503/cmaj.200077/-/DC1)
6. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica o resumen de las características del producto azacitadina. Agencia Europea de Medicamentos. 2020.
7. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
8. Grupo Español de SMD (GESMD). GUIAS ESPAÑOLAS DE SMD Y LMMC. Edición 2022.
9. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. Santiago, Chile: Ministerio de Salud, Chile; 2021. p. 41.

### 33. USO DE AZACITADINA EN PERSONAS CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO DE ALTO RIESGO

#### I. Pregunta Clínica

En personas con síndrome mielodisplásico de alto riesgo ¿se debe utilizar azacitadina en comparación a no usar?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | Personas con síndrome mielodisplásico de alto riesgo  |
| Intervención          | Azacitidina   |
| Comparación           | No usar   |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida global, eventos adversos serios no hematológicos y eventos adversos serios hematológicos. |



#### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia


**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|  |  |
|--|--|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | <p>Se identificó dos estudios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AZA-001 (NCT00071799) (1) en dos artículos (2,3), y Oran 2020 (NCT00887068) (4). El estudio AZA-001 corresponde a un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta que evalúa el uso de azacitidina asociado a atención de apoyo versus regímenes de atención convencional para el tratamiento de síndromes mielodisplásicos de alto riesgo.</li> <li>Oran (NCT00887068) corresponde ensayo aleatorizado, abierto y de fase 3, que evalúa el uso de azacitidina versus regímenes de atención convencional para el tratamiento de síndromes mielodisplásicos post trasplante.</li> </ul>  |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | <ul style="list-style-type: none"> <li>AZA-001 (1) incluyó personas con diagnóstico de anemia refractaria con exceso de blastos o anemia refractaria con exceso de blastos en transformación según el sistema de clasificación franco-estadounidense-británico para síndromes mielodisplásicos (MDS) y un riesgo relativamente alto de transformación de leucemia mieloide aguda (AML), con una puntuación internacional del sistema de puntuación pronóstica de INT-2 alta. Se seleccionaron n=358 participantes en 98 sitios de investigación. La población contaba con una media de edad de 68,6 (± 7,73) años, mayormente compuesta por hombres (70,1%, n=251).</li> <li>Oran (4) incluyó personas de 18 a 75 años de edad con leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico (MDS), con características de alto riesgo, falla en la inducción, enfermedad recidivante y sometidos a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Las personas con MDS tenían que tener características de la enfermedad de riesgo intermedio-1 ó mayor, de acuerdo con el Sistema Internacional de Puntuación de Pronóstico 12 para ser elegibles.</li> </ul> |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | <p>AZA-001:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo intervención: azacitidina vía subcutánea (SC) a una dosis inicial de 75mg/m<sup>2</sup>/día por 7 días. El esquema inicial fue repetido cada veintiocho días con ajustes de dosis basados en los resultados de exámenes hematológicos y renales predefinidos. Paralelamente se les proporcionó la mejor atención de apoyo.</li> </ul>   |

|                                |  |
|--------------------------------|--|
|                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo comparador: citarabina en bajas dosis SC durante 14 días cada 28 ó 42 días; o una infusión de quimioterapia estándar vía intravenosa continua de citarabina durante 7 días más antraciclina (daunorrubicina, idarrubicina o mitoxantrona) en los días 1, 2 y 3. Una tercera alternativa incluyó uno o dos ciclos de consolidación administrada como infusión intravenosa continua de citarabina durante 3 a 7 días con la antraciclina de inducción.<br/>Todas las alternativas incluían la mejor atención de apoyo a los participantes.</li> </ul> <p>Oran 2020:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo intervención: 12 ciclos mensuales de azacitidina (a una dosis de 32 mg/m<sup>2</sup> por día, administrados mediante inyecciones subcutáneas durante 5 días cada 4 semanas)</li> <li>Grupo comparador: observación (sin tratamiento adicional).</li> </ul> |
| Financiamiento de los estudios | Ambos estudios fueron financiados por Celgene Pharmaceuticals.   |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de azacitadina para personas con síndrome mielodisplásico de alto riesgo.**

| Personas  | Personas con síndrome mielodisplásico de alto riesgo           |                          |                           |   |  |   |
|---|--|--------------------------|---------------------------|---|--|---|
| Intervención  | Azacitadina  |                          |                           |   |  |   |
| Comparador  | Quimioterapia de baja intensidad                               |                          |                           |   |  |   |
| Desenlaces  | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios      | Efecto absoluto estimado |                           |   | Certeza de la evidencia (GRADE)  | Mensajes claves   |
|   |  | CON Azacitadina          | SIN Azacitadina           | Diferencia (IC 95%)                     |  |   |
| <b>Sobrevida global</b><br>Seguimiento 42 meses                                     | <b>HR 0,58 (0,43 a 0,77)</b><br>358 personas<br>1 estudios (1) | 24,5 meses               | 15 meses <sup>a</sup>     | <b>9,5 meses más</b><br>(de 4 a 20 más) | <br><b>Baja<sup>b</sup></b>     | Con baja certeza de la evidencia, se observa que el uso de azacitadina en personas con síndrome mielodisplásico de alto riesgo aumenta en gran medida la supervivencia global, en comparación con quimioterapia de baja intensidad. |
| <b>Eventos adversos serios no hematológicos<sup>c</sup></b><br>Seguimiento 42 meses | <b>RR 0,72 (0,57 a 0,92)</b><br>358 personas<br>1 estudio (1)  | 375 por 1000             | 521 <sup>d</sup> por 1000 | <b>147 menos</b><br>(de 224 a 42 menos) | <br><b>Muy baja<sup>e</sup></b> | Con certeza moderada de la evidencia, se observa que el uso de azacitadina en personas con síndrome mielodisplásico de alto riesgo no   |

|  |   |              |                           |                                  |  |  |
|--|---|--------------|---------------------------|----------------------------------|--|--|
|  |   |              |                           |                                  |  | aumenta los efectos adversos no hematológicos, en comparación con quimioterapia de baja intensidad.  |
| <b>Eventos adversos serios hematológicos<sup>f</sup></b><br>Seguimiento 42 meses   | <b>RR 1,74 (1,14 a 2,67)</b><br>358 personas<br>1 estudio (1) | 275 por 1000 | 158 <sup>c</sup> por 1000 | <b>117 más</b> (de 22 a 264 más) | <br><b>Muy baja<sup>g</sup></b> | Con certeza moderada de la evidencia, se observa que el uso de azacitadina en personas con síndrome mielodisplásico de alto riesgo aumenta los eventos adversos serios hematológicos, en comparación con quimioterapia de baja intensidad. |
| <p>RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. DM: Diferencia de medias. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.</p> <p><b>Explicaciones:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. El efecto absoluto estimado se obtuvo a partir de la mediana de sobrevida del grupo control del estudio incluido y su hazard ratio.</li> <li>b. Se disminuyó dos niveles en la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto traspasa más de 2 umbrales de magnitud del efecto, y por el bajo número de eventos (tamaño óptimo de la información). Para la sobrevida global se utilizaron los umbrales definidos por la ESMO: beneficio trivial a pequeño 4 meses; pequeño a moderado 6 meses; y moderado a grande 9 meses (5)</li> <li>c. Los eventos adversos serios no hematológicos más frecuentes reportados se asociaron principalmente a desórdenes gastrointestinales, infecciones (neumonía), desórdenes hepáticos.</li> <li>d. El efecto basal se estimó a partir del riesgo del grupo control del estudio incluido.</li> <li>e. Se disminuyó dos niveles de certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto traspasa dos umbrales magnitud del efecto, y por el bajo número de eventos (tamaño óptimo de la información). Para efectos adversos se utilizaron los siguientes umbrales: trivial a pequeño 21 por 1000, pequeño a moderado 57 por 1000, moderado a grande 119 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de: 0,58 (neumonía) (6).</li> <li>f. Los eventos adversos serios hematológicos más frecuentes reportados se asociaron principalmente a anemia, neutropenia febril y trombocitopenia.</li> <li>g. Se disminuyó tres niveles de certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto traspasa tres umbrales de magnitud del efecto. Para efectos adversos se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 29 por 1000, pequeño/moderado 77 por 1000, moderado/grande 161 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de: 0,69 (anemia) (6).</li> </ul> |   |              |                           |                                  |  |  |

**Tabla 3. Resumen de evidencia del efecto de azacitadina para personas con síndrome mielodisplásico de algo riesgo de mantenimiento post-trasplante.**

| Personas  | Personas con síndrome mielodisplásico de alto riesgo post-trasplante |                          |                           |  |                                 |  |
|---|--|--------------------------|---------------------------|--|---------------------------------|--|
| Intervención  | Azacitadina  |                          |                           |  |                                 |  |
| Comparador  | Observación (sin tratamiento adicional).                             |                          |                           |  |                                 |  |
| Desenlaces  | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios            | Efecto absoluto estimado |                           |  | Certeza de la evidencia (GRADE) | Mensajes claves  |
|   |  | CON Azacitadina          | SIN Azacitadina           | Diferencia (IC 95%)                              |                                 |  |
| <b>Sobrevida global</b><br>Seguimiento 55,2 meses                                     | <b>HR 0,96 (0,65 a 1,41)</b><br>181 personas<br>1 estudios (4)       | 30,2 meses               | 30,7 meses <sup>a</sup>   | <b>0,5 meses menos</b><br>(8,9 menos a 16,5 más) | ⊕○○○<br>Muy Baja <sup>b</sup>   | El uso de azacitadina en personas con síndrome mielodisplásico de alto riesgo post trasplante podría no tener efecto sobre la supervivencia global, en comparación con observación (sin tratamiento adicional). Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |
| <b>Eventos adversos serios no hematológicos<sup>c</sup></b><br>Seguimiento 55,2 meses | <b>RR 0,64 (0,46 a 0,87)</b><br>181 personas<br>1 estudios (4)       | 381 por 1000             | 595 <sup>d</sup> por 1000 | <b>214 menos</b><br>(de 321 a 77 menos)          | ⊕⊕⊕○<br>Moderada <sup>e</sup>   | Con certeza moderada de la evidencia, se observa que el uso de azacitadina en personas con síndrome mielodisplásico de alto riesgo no aumenta los efectos adversos no hematológicos, en comparación con observación (sin tratamiento adicional).   |
| <b>Eventos adversos serios hematológicos<sup>f</sup></b><br>Seguimiento 55,2 meses    | <b>RR 12,53 (5,27 a 29,79)</b><br>1 estudios (4)<br>181 personas     | 664 por 1000             | 53 <sup>d</sup> por 1000  | <b>611 más</b><br>(de 226 a 1526 más)            | ⊕⊕⊕○<br>Moderada <sup>g</sup>   | Con certeza moderada de la evidencia, se observa que el uso de azacitadina en  |

|   |  |  |  |  |  |   |
|---|--|--|--|--|--|---|
|   |  |  |  |  |  | personas con síndrome mielodisplásico de alto riesgo aumenta en gran medida los efectos adversos hematológicos, en comparación con observación (sin tratamiento adicional). |
| <p>RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. DM: Diferencia de medias. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.</p> <p><b>Explicaciones:</b></p> <p>a. El efecto absoluto estimado se obtuvo a partir de la mediana de supervivencia del grupo control incluido y su hazard ratio.</p> <p>b. Se disminuyó dos niveles en la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto traspasa más de 2 umbrales de magnitud del efecto, y por el bajo número de eventos (tamaño óptimo de la información). Para la supervivencia global se utilizaron los umbrales definidos por la ESMO: beneficio trivial/ pequeño 1,5 meses; pequeño/ moderado 2 meses; y moderado a grande 3 meses (5).</p> <p>c. Los eventos adversos serios no hematológicos más frecuentes reportados se asociaron principalmente a trastornos gastrointestinales, infecciones (neumonía), trastornos hepáticos.</p> <p>d. El efecto basal se estimó a partir del riesgo del grupo control del estudio incluido.</p> <p>e. Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza del efecto absoluto traspasa un umbral de magnitud del efecto, y por el bajo número de eventos (tamaño óptimo de la información). Para efectos adversos se utilizaron los siguientes umbrales: trivial a pequeño 21 por 1000, pequeño a moderado 57 por 1000, moderado a grande 119 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de: 0,58 (neumonía) (6)</p> <p>f. Los eventos adversos serios hematológicos más frecuentes reportados se asociaron principalmente a anemia, neutropenia febril y trombocitopenia.</p> <p>Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por imprecisión por el bajo número de eventos (tamaño óptimo de la información). Para efectos adversos se utilizaron los siguientes umbrales: trivial a pequeño 29 por 1000, pequeño a moderado 77 por 1000, moderado a grande 161 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de: 0,69 (anemia) (6).</p> |  |  |  |  |  |   |

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar.

#### **Intervención**

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: azacitidina - Azacimyl®**

|                     |  |
|---------------------|--|
| Nombre del Producto | Azacimyl®  |
| Principio activo    | Azacitidina  |
| Presentación        | Azacimyl® liofilizado para suspensión inyectable 100 mg. |



|                              |  |
|------------------------------|--|
| Titular de registro          | Megalabs Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-18888/21.  |
| Indicación                   | <p>Azacitidina está indicado en el tratamiento de las personas adultas que no se consideran aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas y que presentan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS).</li> <li>▪ Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con el 10 al 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.</li> <li>▪ Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilineal, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).</li> </ul> |
| Posología (7)                | La dosis inicial recomendada para el primer ciclo del tratamiento, para todas las personas independientemente de los valores hematológicos iniciales de laboratorio, es de 75 mg/m <sup>2</sup> del área de la superficie corporal, diariamente durante 7 días, seguida de un período de descanso de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días).  |

**Tabla 5. Identificación del tratamiento: azacitidina**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | <b>Azacitidina</b>   |
| Principio activo             | Azacitidina  |
| Presentación                 | Azacitidina liofilizado para suspensión inyectable 100 mg.   |
| Titular de registro          | Laboratorio LKM Chile S.P.A.   |
| Número de registro sanitario | F-21723/20.  |
| Indicación                   | Indicado en los siguientes subtipos de síndrome mielodisplásico según la clasificación francesa-americana (FAB): anemia Refractaria (RA) o anemia refractaria con sideroblastos anillados (en casos de neutropenia o trombocitopenia o en caso de requerir transfusiones), anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB), anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (RAEB-T) y leucemia mielomonocítica crónica (CMML). |
| Posología (7)                | La dosis inicial recomendada para el primer ciclo del tratamiento, para todas las personas independientemente de los valores hematológicos iniciales de laboratorio, es de 75 mg/m <sup>2</sup> del área de la superficie corporal, diariamente durante 7 días, seguida de un período de descanso de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días).  |

**Tabla 6. Identificación del tratamiento: azacitidina**

|                     |  |
|---------------------|--|
| Nombre del Producto | <b>Azacitidina</b>   |
| Principio activo    | Azacitidina  |
| Presentación        | Azacitidina liofilizado para suspensión inyectable 100 mg. |
| Titular de registro | Laboratorio Biosano S.A.                                   |

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Número de registro sanitario | F-25807/20.<br>F-26777/22.   |
| Indicación                   | <p>Azacitidina está indicada para el tratamiento de personas adultas que no se consideran aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedios 2 de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS).</li> <li>▪ Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con el 10 al 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.</li> <li>▪ Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilínea, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).</li> <li>▪ Indicado para el tratamiento de personas adultas con LMA que no están aptos para recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas con &gt;30% de blastos en la médula de acuerdo con la clasificación de la OMS.</li> </ul> |
| Posología (7)                | La dosis inicial recomendada para el primer ciclo del tratamiento, para todas las personas independientemente de los valores hematológicos iniciales de laboratorio, es de 75 mg/m <sup>2</sup> del área de la superficie corporal, diariamente durante 7 días, seguida de un período de descanso de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días).  |

**Tabla 7. Identificación del tratamiento: azacitidina**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | <b>Azacitidina</b>   |
| Principio activo             | Azacitidina  |
| Presentación                 | Azacitidina liofilizado para suspensión inyectable 100 mg.   |
| Titular de registro          | Vesalius Pharma S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-27022/22.  |
| Indicación                   | <p>La azacitidina está indicada para el tratamiento de personas adultas que no son elegibles para el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedios -2 y de alto riesgo según el Sistema Internacional de Puntuación de Pronóstico (IPSS).</li> <li>▪ Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con 10-29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.</li> <li>▪ Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20-30% de blastos y displasia multilínea, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).</li> <li>▪ Indicado para el tratamiento de personas adultas con LMA que no están aptos para recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas con &gt; 30% de blastos en la médula de acuerdo con la clasificación de la OMS.</li> </ul> |
| Posología (7)                | La dosis inicial recomendada para el primer ciclo del tratamiento, para todas las personas independientemente de los valores hematológicos iniciales de laboratorio, es de 75 mg/m <sup>2</sup> del área de la superficie corporal, diariamente durante 7 días, seguida de un período de descanso de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días).  |

**Tabla 8. Identificación del tratamiento: azacitidina**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | <b>Azacitidina</b>   |
| Principio activo             | Azacitidina  |
| Presentación                 | Azacitidina liofilizado para suspensión inyectable 100 mg.   |
| Titular de registro          | Seven Pharma Chile S.P.A.  |
| Número de registro sanitario | F-27472/23.  |
| Indicación                   | <p>La azacitidina está indicada para el tratamiento de personas adultas que no son elegibles para el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedios -2 y de alto riesgo según el Sistema Internacional de Puntuación de Pronóstico (IPSS).</li> <li>▪ Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con 10-29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.</li> <li>▪ Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20-30% de blastos y displasia multilínea, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).</li> <li>▪ Indicado para el tratamiento de personas adultas con LMA que no están aptas para recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas con &gt; 30% de blastos en la médula de acuerdo con la clasificación de la OMS.</li> </ul> |
| Posología (7)                | La dosis inicial recomendada para el primer ciclo del tratamiento, para todas las personas independientemente de los valores hematológicos iniciales de laboratorio, es de 75 mg/m <sup>2</sup> del área de la superficie corporal, diariamente durante 7 días, seguida de un período de descanso de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días).  |

**Tabla 9. Identificación del tratamiento: azacitidina**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | <b>Azacitidina</b>   |
| Principio activo             | Azacitidina  |
| Presentación                 | Azacitidina liofilizado para suspensión inyectable 100 mg.   |
| Titular de registro          | Vivunt Pharma Chile Limitada.  |
| Número de registro sanitario | F-26269/21.  |
| Indicación                   | <p>Azacitidina está indicada para el tratamiento de personas adultas que no se consideran aptas para el trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Síndrome mielodisplásicos (SMD) intermedios 2 de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS).</li> <li>▪ Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con el 10 al 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.</li> <li>▪ Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilínea, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).</li> <li>▪ Indicado para el tratamiento de personas adultas con LMA que no están aptas para recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas con &gt; 30% de blastos en la médula de acuerdo con la clasificación de la OMS.</li> </ul> |

|                |   |
|----------------|---|
| Posología (7): | La dosis inicial recomendada para el primer ciclo del tratamiento, para todas las personas independientemente de los valores hematológicos iniciales de laboratorio, es de 75 mg/m <sup>2</sup> del área de la superficie corporal, diariamente durante 7 días, seguida de un período de descanso de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días). |
|----------------|---|

**Tabla 10. Identificación del tratamiento: azacitidina – Azact Spal-P®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | <b>Azact Spal-P®</b>   |
| Principio activo             | Azacitidina  |
| Presentación                 | Azact Spal-P® liofilizado para suspensión inyectable 100 mg.   |
| Titular de registro          | Comercializadora Aleffarma Ltda.   |
| Número de registro sanitario | F-27225/22.  |
| Indicación                   | La azacitidina está indicada para el tratamiento de personas adultas que no se consideran aptas para el trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo intermedio y de alto riesgo, según el Sistema Internacional de Puntuación de Pronóstico (IPSS).</li> <li>▪ Leucemia mielomonocítica crónica (CMML) con 10 a 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.</li> <li>▪ Leucemia mieloide aguda (AML) con 20-30% de blastos y displasia multilinea, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO). En AML con &gt; 30% blastos en la médula de acuerdo con la clasificación de la OMS.</li> </ul> |
| Posología (7)                | La dosis inicial recomendada para el primer ciclo del tratamiento, para todas las personas independientemente de los valores hematológicos iniciales de laboratorio, es de 75 mg/m <sup>2</sup> del área de la superficie corporal, diariamente durante 7 días, seguida de un período de descanso de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días).  |

**Tabla 11. Identificación del tratamiento: azacitidina - Azadual®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | <b>Azadual®</b>   |
| Principio activo             | Azacitidina   |
| Presentación                 | Azadual® liofilizado para suspensión inyectable 100 mg.   |
| Titular de registro          | Msn Labs Chile S.P.A.   |
| Número de registro sanitario | F-25739/20.   |
| Indicación                   | Azacitidina está indicado para el tratamiento de personas adultas, que no están aptas para recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés), con: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedio 2 y de alto riesgo según el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPSS).</li> <li>▪ Leucemia mielomonocítica crónica (CMML) con entre 10-29% de blastos en la médula sin trastorno mieloproliferativo.</li> <li>▪ Leucemia mieloide aguda (LMA) con entre 20-30 % de blastos y displasia multilineal de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la</li> </ul> |

|               |   |
|---------------|---|
|               | Salud (OMS). En AML con >30 % de blastos en la médula de acuerdo con la clasificación de la OMS.  |
| Posología (7) | La dosis inicial recomendada para el primer ciclo del tratamiento, para todas las personas independientemente de los valores hematológicos iniciales de laboratorio, es de 75 mg/m <sup>2</sup> del área de la superficie corporal, diariamente durante 7 días, seguida de un período de descanso de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días). |

**Tabla 12. Identificación del tratamiento: azacitidina - Onureg<sup>®</sup> y Vidaza<sup>®</sup>**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | <b>Onureg<sup>®</sup> Vidaza<sup>®</sup></b>  |
| Principio activo             | Azacitidina   |
| Presentación                 | Onureg <sup>®</sup> comprimidos recubiertos 200 mg.<br>Onureg <sup>®</sup> comprimidos recubiertos 300 mg.<br>Vidaza <sup>®</sup> liofilizado para suspensión inyectable 100 mg.  |
| Titular de registro          | Bristol - Myers Squibb de Chile.  |
| Número de registro sanitario | F-27102/22.<br>F-27107/22.<br>F-18015/20.   |
| Indicación                   | Onureg <sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de mantenimiento de personas adultas con leucemia mieloide aguda (LMA) que alcanzaron una remisión completa (RC) o una remisión completa con recuperación incompleta del recuento sanguíneo (RCi) tras el tratamiento de inducción con o sin tratamiento de consolidación y que no se consideran candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), incluidos los que eligen no someterse al mismo.<br>Vidaza <sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de personas adultas que no se consideran aptas para el trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen: síndromes mielodisplásicos (smd) intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS).<br>Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con el 10 al 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.<br>Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilínea, según la clasificación de la organización mundial de la salud (OMS) Vidaza <sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de personas adultas de 65 años o más que no son elegibles para el HSCT con >30 % de blastos en la médula de acuerdo con la clasificación de la OMS.<br>Vidaza <sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de personas adultas con AML, que no están aptas para recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas, con >30 % de blastos en la médula de acuerdo con la clasificación de la OMS. |
| Posología (7)                | La dosis inicial recomendada para el primer ciclo del tratamiento, para todas las personas independientemente de los valores hematológicos iniciales de laboratorio, es de 75 mg/m <sup>2</sup> del área de la superficie corporal, diariamente durante 7 días, seguida de un período de descanso de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días).   |

**Tabla 13. Identificación del tratamiento: azacitidina – Remitiva ®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | <b>Remitiva ®</b>   |
| Principio activo             | Azacitidina   |
| Presentación                 | Remitiva ® liofilizado para suspensión inyectable 100 mg.   |
| Titular de registro          | Laboratorios Recalcine S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-21934/20.   |
| Indicación                   | <p>Azacitidina está indicado en el tratamiento de las personas adultas que no se consideran aptas para el trasplante de células madre hematopoyéticas y que presentan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS).</li> <li>▪ Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con el 10 al 29% de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.</li> <li>▪ Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30% de blastos y displasia multilínea, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).</li> </ul> |
| Posología (7)                | La dosis inicial recomendada para el primer ciclo del tratamiento, para todas las personas independientemente de los valores hematológicos iniciales de laboratorio, es de 75 mg/m <sup>2</sup> del área de la superficie corporal, diariamente durante 7 días, seguida de un período de descanso de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días).   |

**Tabla 14. Identificación del tratamiento: azacitidina - Winduza ®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | <b>Winduza ®</b>   |
| Principio activo             | Azacitidina  |
| Presentación                 | Winduza ® liofilizado para suspensión inyectable 100 mg.   |
| Titular de registro          | Dr. Reddys Laboratories Chile S.P.A.   |
| Número de registro sanitario | F-23954/18.  |
| Indicación                   | <p>Azacitidina está indicado para el tratamiento de personas adultas que no se consideran candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) y que padecen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS).</li> <li>▪ Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con el 10 al 29 % de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo.</li> <li>▪ Leucemia mieloide aguda (LMA) con 20 al 30 % de blastos y displasia multilínea, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).</li> <li>▪ LMA con &gt;30 % de blastos medulares según la clasificación de la OMS.</li> </ul> |
| Posología(7)                 | La dosis inicial recomendada para el primer ciclo del tratamiento, para todas las personas independientemente de los valores hematológicos iniciales de laboratorio, es de 75 mg/m <sup>2</sup> del área de la superficie corporal, diariamente durante 7 días, seguida de un período de descanso de 21 días (ciclo de tratamiento de 28 días).  |

**Comparadores**

No aplica.

## Referencias

1. ClinicalTrials.gov. A Survival Study in Patients With High Risk Myelodysplastic Syndromes Comparing Azacitidine Versus Conventional Care - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2003. [citado 2023 May 16]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00071799?term=NCT00071799&draw=2&rank=1>
2. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2009 Mar 1 [citado 2023 May 23];10(3):223–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19230772/>
3. Edlin R, Connock M, Tubeuf S, Round J, Fry-Smith A, Hyde C, et al. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome, chronic myelomonocytic leukaemia and acute myeloid leukaemia. Vol. 14 Suppl 1, *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2010. p. 69–74.
4. Oran B, de Lima M, Garcia-Manero G, Thall PF, Lin R, Popat U, et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. *Blood Adv*. 2020;4(21):5580–8.
5. ESMO. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale [Internet]. [citado 2023 Apr 20]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs>
6. Shabaruddin FH, Chen LC, Elliott RA, Payne K. A systematic review of utility values for chemotherapy-related adverse events. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(4):277–88.
7. Instituto de Salud Pública de Chile. Folleto de información al profesional. Azacitidina liofilizado para suspensión inyectable 100 mg. [Internet]. Santiago, Chile: ISP; 2016. p. 46. Disponible en: [https://www.ispch.cl/sites/default/files/vidaza\\_liofilizado.pdf](https://www.ispch.cl/sites/default/files/vidaza_liofilizado.pdf)
8. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
9. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood* [Internet]. 2012 Sep 20;120(12):2454–65. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/120/12/2454/30571/Revised-International-Prognostic-Scoring-System>
10. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 [Internet]. 2022 [citado 2023 May 3]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>
11. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile [Internet]. Santiago, Chile: Ministerio de Salud, Chile; 2021. p. 41. Disponible en: [https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16\\_12\\_2021\\_FINAL.pdf](https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16_12_2021_FINAL.pdf)
12. Celgene corporation (per FDA). Highlights of prescribing information. These highlights do not include all the information needed to use vidaza safely and effectively. See full prescribing information for vidaza. 2016; Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/050794s011lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050794s011lbl.pdf)

## 34. USO DE LENALIDOMIDA EN PERSONAS CON SÍNDROME MIELODISPLÁSICO CON DELECIÓN 5Q

### I. Pregunta clínica

En personas con Síndrome Mielodisplásico con delección 5Q ¿se debe usar lenalidomida en comparación a no usar?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | Personas con Síndrome Mielodisplásico con delección 5Q.                                 |
| Intervención          | Lenalidomida  |
| Comparación           | No usar   |
| Desenlaces (outcomes) | - Progresión a leucemia mieloide aguda (LMA), calidad de Vida y eventos adversos serios |




### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|  |   |
|--|---|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Se identificaron 2 ensayos clínicos randomizados que responden a la pregunta planteada en tres referencias(1–3). Uno de ellos corresponde a un abstract (3) y el otro en versión de texto completo (1,2). Sin embargo, sólo el estudio en texto completo (1,2) reportó los desenlaces de interés, por lo cual se incluyó en el análisis.  |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | El ensayo incluyó a 205 personas mayores de 18 años con una edad media de 68 años y con diagnóstico de síndrome mielodisplásico con delección 5q de riesgo bajo o intermedio 1 del sistema internacional de puntuación de pronóstico (IPSS), con o sin anomalías citogenéticas, con anemia dependiente de transfusión de glóbulos rojos.  |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | El grupo de intervención recibió lenalidomida, en dosis de 5 mg o 10 mg, desde el día 1 al 28 y desde el día 1 al 21, respectivamente. El grupo de comparación recibió placebo desde el día 1 al 28.<br>Las personas con al menos una respuesta eritroide menor (es decir, una disminución del 50 % en los requisitos de transfusión) en la semana 16 podían continuar con el tratamiento doble ciego hasta por 52 semanas o hasta una recaída eritroide, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Aquellos sin una respuesta eritroide menor en la semana 16 fueron interrumpidos de la fase doble ciego, sin cegamiento y elegibles para el tratamiento de etiqueta abierta para el uso de lenalidomida. Al final del estudio, el 100% de las personas habían cruzado el grupo de intervención. |
| Financiamiento de los estudios                       | El estudio fue patrocinado por Celgene, mismo laboratorio fabricante del fármaco.   |



**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de lenalidomida para personas con síndrome mielodisplásico con delección 5q.**

| Personas   | Personas con síndrome mielodisplásico con delección 5q                |                           |                                  |  |  |  |
|--|---|---------------------------|----------------------------------|--|--|--|
| Intervención   | Lenalidomida  |                           |                                  |  |  |  |
| Comparador   | No usar   |                           |                                  |  |  |  |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios             | Efecto absoluto estimado  |                                  |  | Certeza de la evidencia (GRADE)  | Mensajes clave   |
|  |   | CON Lenalidomida          | SIN Lenalidomida                 | Diferencia (IC 95%)                        |  |  |
| <b>Progresión a LMA<sup>a</sup></b><br>(seguimiento 16 semanas)        | <b>RR 0,58 (0,08 a 3,99)</b><br><br>139 personas<br><br>1 estudio (1) | 23 por 1000               | 39 por 1000 <sup>b</sup>         | <b>16 menos</b><br>(de 36 menos a 117 más) | <br><b>Muy Baja<sup>c</sup></b>   | El uso de lenalidomida en personas con síndrome mielodisplásico con delección 5q podría disminuir la progresión a LMA en comparación con no usar. Sin embargo, la certeza de la evidencia es muy baja y es posible que estos resultados no sean correctos. |
| <b>Calidad de vida<sup>d</sup></b><br>(seguimiento 12 semanas)         | ----<br>142 personas<br><br>1 estudio (2)                             | DM 8,7<br>(-0,26 a 17,66) |                                  |  | <br><b>Baja<sup>e</sup></b>       | Con baja certeza de la evidencia, se observa que el uso de lenalidomida en personas con síndrome mielodisplásico con delección 5q, mejora la calidad de vida en comparación con no usar.   |
| <b>Efectos adversos serios<sup>f</sup></b><br>(seguimiento 16 semanas) | <b>RR 2,13 (1,61 a 2,81)</b><br><br>205 personas<br><br>1 estudio (1) | <b>922</b> por 1000       | <b>433</b> por 1000 <sup>b</sup> | <b>489 más</b><br>(de 264 a 784 más)       | <br><b>Moderada<sup>g</sup></b> | Con moderada certeza de la evidencia, se observa que el uso de lenalidomida en personas con síndrome mielodisplásico con delección 5q aumenta en gran medida los eventos adversos serios en comparación con no usar.                                       |

RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. DM: Diferencia de medias. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

**Explicaciones:**

- El desenlace de progresión a LMA, fue medido hasta la semana 16 que corresponde a la etapa de doble ciego, previo al cruce de personas al grupo de lenalidomida.
- El efecto basal se estimó a partir del riesgo del grupo control del estudio incluido.
- Se disminuyen tres niveles en la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza alrededor del efecto absoluto atraviesa dos umbrales del rango de categorías de magnitud del efecto, y por el bajo número de eventos (tamaño óptimo de la información). Para la progresión a LMA se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 48 por 1000, pequeño/moderado 94 por 1000, moderado/grande 176 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,67 que corresponde al estado de LMA (4).
- La calidad de vida fue medida como el cambio desde la base hasta la semana 12 a través del cuestionario de Evaluación Funcional para el Tratamiento del Cáncer (FACT-An Total). La puntuación FACT-An Total consta de las cuatro subescalas de la escala FACT-General (FACT-G) y la subescala de preocupaciones adicionales (subescala de anemia). El FACT-G incluye cuatro subescalas de dominio: bienestar físico, bienestar social/familiar, bienestar emocional y bienestar funcional. La diferencia mínima importante corresponde a 7,0 para la puntuación FACT-An Total (1).
- Se disminuyen dos niveles en la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que el intervalo de confianza atraviesa el valor de diferencia mínima clínicamente relevante y por el bajo número de la muestra (tamaño óptimo de la información).
- Los eventos adversos serios más frecuentemente reportados fueron mielosupresión, neutropenia y trombosis venosa profunda.
- Se disminuye un nivel de certeza en la evidencia por imprecisión, dado el bajo número de eventos (tamaño óptimo de la información). Para efectos adversos se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 25 por 1000, pequeño/moderado 67 por 1000, moderado/grande 139 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,64 (neutropenia) (5).

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar.

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: lenalidomida - Adeline®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Adeline®  |
| Principio activo             | Lenalidomida  |
| Presentación                 | Adeline® cápsulas 5 mg.<br>Adeline® cápsulas 10 mg.<br>Adeline® cápsulas 15 mg.<br>Adeline® cápsulas 25 mg.   |
| Titular de registro          | Synthon Chile Ltda.<br>Synthon Pharma Chile S.P.A.  |
| Número de registro sanitario | F-23415/22.<br>F-23417/22.<br>F-23418/22.<br>F-23416/22.<br>FX-135/20.<br>FX-136/20.<br>FX-145/21.<br>FX-221/22.<br>FX-239/22.<br>FX-144/21.<br>FX-137/20.<br>FX-138/20.<br>FX-146/21.<br>FX-237/22.  |
| Indicación                   | Mieloma múltiple: Adeline está indicado en el tratamiento de las personas adultas con mieloma múltiple (MM) sin tratamiento previo que no son candidatas para un trasplante. Adeline en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de las personas adultas con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.<br>Síndromes mielodisplásicos: Adeline está indicado para el tratamiento de personas con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.<br>Linfoma de células del manto: Adeline está indicado para el tratamiento de personas adultas con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario. |

|               |   |
|---------------|---|
| Posología (6) | La dosis inicial recomendada es 10 mg diarios. El tratamiento se continúa o modifica sobre la base de resultados clínicos y de laboratorio. |
|---------------|---|

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: lenalidomida**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Lenalidomida  |
| Principio activo             | Lenalidomida  |
| Presentación                 | Lenalidomida cápsulas 5 mg.<br>Lenalidomida cápsulas 10 mg.<br>Lenalidomida cápsulas 15 mg.<br>Lenalidomida cápsulas 25 mg.   |
| Titular de registro          | Tagore Chile S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-24388/18.<br>F-24070/18.<br>F-24386/18.<br>F-24381/18.  |
| Indicación                   | Está indicado para el tratamiento de personas con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio-1 vinculados a una anomalía citogenética de elección 5q con o sin anomalías citogénicas adicionales.<br>En combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento. El tratamiento de personas con linfoma de células de manto (LCM) cuya enfermedad ha recidivado o progresado luego de dos terapias previas, una de las cuales incluyó bortezomib.<br>Mieloma múltiple en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple (MM). |
| Posología (6)                | La dosis inicial recomendada es 10 mg diarios. El tratamiento se continúa o modifica sobre la base de resultados clínicos y de laboratorio.   |

**Tabla 5. Identificación del tratamiento: lenalidomida**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Lenalidomida  |
| Principio activo             | Lenalidomida  |
| Presentación                 | Lenalidomida cápsulas 5 mg.<br>Lenalidomida cápsulas 10 mg.<br>Lenalidomida cápsulas 15 mg.<br>Lenalidomida cápsulas 25 mg.   |
| Titular de registro          | Kampar S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-23855/18.<br>F-23856/18.<br>F-23857/18.<br>F-24337/18.  |
| Indicación                   | Mieloma múltiple: Lenalidomida en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple (MM).<br>Síndromes mielodisplásicos: Lenalidomida está indicado para el tratamiento de personas con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos |

|               |  |
|---------------|--|
|               | (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 vinculados con una anomalía citogenética por deleción del 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales.<br>Linfoma de células del manto: Lenalidomida está indicado para el tratamiento de personas con linfoma de células del manto (LCM) cuya enfermedad ha recidivado o progresado luego de dos terapias previas, una de las cuales incluyó bortezomib. |
| Posología (6) | La dosis inicial recomendada es 10 mg diarios. El tratamiento se continúa o modifica sobre la base de resultados clínicos y de laboratorio.  |

**Tabla 6. Identificación del tratamiento: lenalidomida**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Lenalidomida  |
| Principio activo             | Lenalidomida  |
| Presentación                 | Lenalidomida cápsulas 5 mg.<br>Lenalidomida cápsulas 10 mg.<br>Lenalidomida cápsulas 15 mg.<br>Lenalidomida cápsulas 25 mg.   |
| Titular de registro          | Laboratorio Lkm Chile S.P.A.  |
| Número de registro sanitario | F-22643/21.<br>F-22642/21.<br>F-22644/21.<br>F-22641/21.  |
| Indicación                   | Tratamiento de personas con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 vinculados a una anormalidad citogenética de deleción 5q con o sin anormalidades citogenéticas adicionales. Lenalidomida en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple (MM) que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento. |
| Posología (6)                | La dosis inicial recomendada es 10 mg diarios. El tratamiento se continúa o modifica sobre la base de resultados clínicos y de laboratorio.   |

**Tabla 7. Identificación del tratamiento: lenalidomida**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Lenalidomida  |
| Principio activo             | Lenalidomida  |
| Presentación                 | Lenalidomida cápsulas 5 mg.<br>Lenalidomida cápsulas 10 mg.<br>Lenalidomida cápsulas 15 mg.<br>Lenalidomida cápsulas 25 mg.   |
| Titular de registro          | Gador Ltda.   |
| Número de registro sanitario | F-25674/20.<br>F-25679/20.<br>F-25677/20.<br>F-25678/20.  |
| Indicación                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mieloma múltiple:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lenalidomida en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple (MM).</li> <li>- Lenalidomida está indicado como terapia de mantenimiento en personas con MM luego del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (auto-HSCT).</li> </ul> </li> </ul> |

|               |   |
|---------------|---|
|               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que no son candidatas para un trasplante.</li> <li>▪ Síndromes mielodisplásicos:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lenalidomida está indicado para el tratamiento de personas con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 vinculadas con una anomalía citogenética por delección del 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales.</li> </ul> </li> <li>▪ Linfoma de células del manto:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lenalidomida está indicado para el tratamiento de personas con linfoma de células del manto (LCM) cuya enfermedad ha recidivado o progresado luego de dos terapias previas, una de las cuales incluyó bortezomib.</li> </ul> </li> </ul> |
| Posología (6) | La dosis inicial recomendada es 10 mg diarios. El tratamiento se continúa o modifica sobre la base de resultados clínicos y de laboratorio.   |

**Tabla 8. Identificación del tratamiento: lenalidomida - Lenangio®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Lenangio®  |
| Principio activo             | Lenalidomida   |
| Presentación                 | Lenangio® cápsulas 5 mg.<br>Lenangio® cápsulas 10 mg.<br>Lenangio® cápsulas 15 mg.<br>Lenangio® cápsulas 25 mg.  |
| Titular de registro          | Dr. Reddy's Laboratories Chile S.P.A.  |
| Número de registro sanitario | F-23959/18.<br>F-23814/18.<br>F-23815/18.<br>F-23958/18.   |
| Indicación                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mieloma múltiple:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lenalidomida en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple (MM).</li> </ul> </li> <li>▪ Síndromes Mielodisplásicos:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lenalidomida está indicado para el tratamiento de personas con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 vinculadas con una anomalía citogenética por delección del 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales.</li> </ul> </li> <li>▪ Linfoma de células del manto:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lenalidomida está indicado para el tratamiento de personas con linfoma de células del manto (LCM) cuya enfermedad ha recidivado o progresado luego de dos terapias previas, una de las cuales incluyó bortezomib.</li> </ul> </li> </ul> |
| Posología (6)                | La dosis inicial recomendada es 10 mg diarios. El tratamiento se continúa o modifica sobre la base de resultados clínicos y de laboratorio.  |

**Tabla 9. Identificación del tratamiento: lenalidomida - Limide®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Limide®  |
| Principio activo             | Lenalidomida   |
| Presentación                 | Limide® cápsulas 5 mg.<br>Limide® cápsulas 10 mg.<br>Limide® cápsulas 25 mg.   |
| Titular de registro          | Seven Pharma Chile S.P.A.  |
| Número de registro sanitario | F-25510/20.<br>F-25514/20.<br>F-25503/20.  |
| Indicación                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mieloma múltiple:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Limide® en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple (MM). LIMIDE está indicado como terapia de mantenimiento en personas con MM luego del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (auto-HSCT).</li> </ul> </li> <li>▪ Síndromes mielodisplásicos:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Limide® está indicado para el tratamiento de personas con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 vinculadas con una anomalía citogenética por delección del 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales.</li> </ul> </li> <li>▪ Linfoma de células del manto:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Limide® está indicado para el tratamiento de personas con linfoma de células del manto (LCM) cuya enfermedad ha recidivado o progresado luego de dos terapias previas, una de las cuales incluyó bortezomib.</li> </ul> </li> </ul> <p>Limitaciones de uso Limide® no está indicado y no está recomendado para el tratamiento de personas con leucemia linfocítica crónica (LLC) por fuera de los estudios clínicos controlados.</p> |
| Posología (6)                | La dosis inicial recomendada es 10 mg diarios. El tratamiento se continúa o modifica sobre la base de resultados clínicos y de laboratorio.  |

**Tabla 10. Identificación del tratamiento: lenalidomida - Nuvyor®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Nuvyor®   |
| Principio activo             | Lenalidomida  |
| Presentación                 | Nuvyor® cápsulas 5 mg.<br>Nuvyor® cápsulas 10 mg.<br>Nuvyor® cápsulas 15 mg.<br>Nuvyor® cápsulas 25 mg.   |
| Titular de registro          | Eurofarma Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | F-25491/20.<br>F-25954/21.<br>F-25490/20.<br>F-25833/20.  |
| Indicación                   | Tratamiento de personas con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 vinculadas a una anomalía citogenética de delección 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales. |

|               |   |
|---------------|---|
|               | <p>Lenalidomida en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple (MM) que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.</p> <p>Indicada en el tratamiento de personas con linfoma de células de manto (LCM), cuya enfermedad ha recidivado o progresado luego de dos terapias previas, una de las cuales incluyó bortezomib.</p> <p>Está indicado como terapia de mantenimiento en personas con mieloma múltiple luego del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (auto-HSCT).</p> |
| Posología (6) | La dosis inicial recomendada es 10 mg diarios. El tratamiento se continúa o modifica sobre la base de resultados clínicos y de laboratorio.   |

**Tabla 11. Identificación del tratamiento: lenalidomida - Perlara®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Perlara®  |
| Principio activo             | Lenalidomida  |
| Presentación                 | Perlara® cápsulas 5 mg.<br>Perlara® cápsulas 10 mg.<br>Perlara® cápsulas 15 mg.<br>Perlara® cápsulas 25 mg.   |
| Titular de registro          | Laboratorios Recalcine S.A.   |
| Número de registro sanitario | F-19827/23.<br>F-19828/23.<br>F-19829/23.<br>F-19830/23.  |
| Indicación                   | <p>Tratamiento de personas con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 vinculadas a una anomalía citogenética de delección 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales.</p> <p>Lenalidomida en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas con mieloma múltiple (MM) que han recibido por lo menos una terapia anterior y no han respondido al tratamiento.</p> |
| Posología (6)                | La dosis inicial recomendada es 10 mg diarios. El tratamiento se continúa o modifica sobre la base de resultados clínicos y de laboratorio.   |

**Tabla 12. Identificación del tratamiento: lenalidomida - Revlimid®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Revlimid®   |
| Principio activo             | Lenalidomida  |
| Presentación                 | Revlimid® cápsulas 5 mg.<br>Revlimid® cápsulas 10 mg.<br>Revlimid® cápsulas 15 mg.<br>Revlimid® cápsulas 25 mg. |
| Titular de registro          | Bristol - Myers Squibb de Chile   |
| Número de registro sanitario | F-18009/20.<br>F-18010/20.<br>F-18011/20.<br>F-17652/19.  |
| Indicación                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mieloma múltiple:</li> </ul>   |

|               |  |
|---------------|--|
|               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Revlimid® en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple no tratado previamente que no son candidatas para un trasplante.</li> <li>- Revlimid® está indicado como terapia de mantenimiento en personas con MM luego del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (auto-HSCT).</li> <li>- Revlimid® en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de personas adultas con mieloma múltiple (MM).</li> <li>▪ Síndromes mielodisplásicos:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Revlimid® está indicado para el tratamiento de personas con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 vinculadas con una anomalía citogenética por delección del 5q con o sin anomalías citogenéticas adicionales.</li> </ul> </li> <li>▪ Linfoma de células del manto:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Revlimid® está indicado para el tratamiento de personas con linfoma de células del manto (LCM) cuya enfermedad ha recidivado o progresado luego de dos terapias previas, una de las cuales incluyó bortezomib.</li> </ul> </li> <li>▪ Linfoma folicular (LF) tratado anteriormente en combinación con rituximab.</li> <li>▪ Linfoma de la zona marginal (LZM), en combinación con rituximab.</li> </ul> |
| Posología (6) | La dosis inicial recomendada es 10 mg diarios. El tratamiento se continúa o modifica sobre la base de resultados clínicos y de laboratorio.  |

**Comparadores**

No aplica.



## Referencias

1. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011;118(14):3765–76.
2. Revicki DA, Brandenburg NA, Muus P, Yu R, Knight R, Fenaux P. Health-related quality of life outcomes of lenalidomide in transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with a chromosome 5q deletion: Results from a randomized clinical trial. *Leuk Res* [Internet]. 2013;37(3):259–65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.leukres.2012.11.017>
3. López Cadenas F, Al. E. Evaluation of Lenalidomide (LEN) Vs Placebo in Non-Transfusion Dependent Low Risk Del(5q) MDS Patients. Final Results of Sintra-REV Phase III International Multicenter Clinical Trial. *Blood Cancer J* [Internet]. 2022; Disponible en: [https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement\\_1/1109/487318/Evaluation-of-Lenalidomide-LEN-Vs-Placebo-in-Non](https://ashpublications.org/blood/article/140/Supplement_1/1109/487318/Evaluation-of-Lenalidomide-LEN-Vs-Placebo-in-Non)
4. Golicki D, Jaśkowiak K, Wójcik A, Młyńczak K, Dobrowolska I, Gawrońska A, et al. EQ-5D–Derived Health State Utility Values in Hematologic Malignancies: A Catalog of 796 Utilities Based on a Systematic Review. *Value Heal*. 2020 Jul 1;23(7):953–68.
5. Shabaruddin FH, Chen LC, Elliott RA, Payne K. A systematic review of utility values for chemotherapy-related adverse events. *Pharmacoeconomics*. 2013;31(4):277–88.
6. Instituto de Salud Pública de Chile. Folleto de información al profesional. Lenalidomida cápsulas 20 mg. 2020;100. Disponible en: [https://www.ispch.cl/sites/default/files/revlimid\\_20\\_mg.pdf](https://www.ispch.cl/sites/default/files/revlimid_20_mg.pdf)
7. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
8. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and ERPSE. Myelodysplastic syndromes (MDS) SEER 5-Year Age-Adjusted Incidence Rates, 2016-2020. [Internet]. 2022 [citado 2023 May 11]. p. 1. Disponible en: [https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=409&data\\_type=1&graph\\_type=10&compareBy=race&chk\\_race\\_1=1&series=age\\_range&chk\\_age\\_range\\_1=1&chk\\_age\\_range\\_9=9&chk\\_age\\_range\\_141=141&chk\\_age\\_range\\_157=157&sex=1&hdn\\_stage=101&advopt](https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=409&data_type=1&graph_type=10&compareBy=race&chk_race_1=1&series=age_range&chk_age_range_1=1&chk_age_range_9=9&chk_age_range_141=141&chk_age_range_157=157&sex=1&hdn_stage=101&advopt)
9. List A, Ebert BL, Fenaux P. A decade of progress in myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *Leukemia* [Internet]. 2018 Jul 30;32(7):1493–9. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41375-018-0029-9>
10. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 . 2022.
11. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile [Internet]. Santiago, Chile: Ministerio de Salud, Chile; 2021. p. 41. Disponible en: [https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16\\_12\\_2021\\_FINAL.pdf](https://etesa-sbe.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/06/Guía-Metodológica-Impacto-Presupuestario-16_12_2021_FINAL.pdf)
12. Instituto de Salud Pública de Chile. Folleto de información al profesional. Iclusig comprimidos recubiertos 45 mg. 2019;(Lmc):1–26.

## 35. RITUXIMAB EN PERSONAS CON SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO POST TRASPLANTE

### I. Pregunta clínica

En personas con síndrome linfoproliferativo post trasplante, ¿se debe usar rituximab (asociado a corticoides y ciclofosfamida) versus no usar?

#### **Análisis y definición de los componentes de la pregunta**

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Población             | Personas con síndrome linfoproliferativo post trasplante    |
| Intervención          | Rituximab   |
| Comparación           | No usar   |
| Desenlaces (outcomes) | Sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada**

|  |   |
|--|---|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Ocho estudios primarios <i>open label</i> de un brazo sin grupo comparador(1–6). Además, se identificaron dos cohortes históricas (7,8) con un total de 405 personas.   |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | Personas adultas y niños, edades entre 1 a 75 años con síndrome linfoproliferativo post trasplante de órganos sólidos: riñón, hígado, pulmón y corazón, algunos estudios incluyeron además personas con trasplante de medula ósea. El <i>performance status</i> de las personas fue de 0-4 (1–6). El síndrome linfoproliferativo se presentó en un rango de tiempo de 9 a 57 meses post trasplante.<br>En la cohorte histórica de un solo brazo se incluyeron personas con síndrome linfoproliferativo con una edad promedio de 46,5 años (rango 22-68 años) trasplantados con órganos sólidos principalmente corazón y riñón. La mediana de tiempo desde el trasplante al diagnóstico de síndrome linfoproliferativo fue de 23 meses (rango 5- 329 meses) (7). |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | Intervención:<br>Rituximab dosis de 375 mg/m <sup>2</sup> endovenoso una vez a la semana durante 4 u 8 semanas cuando hubo recaídas. Rituximab fue administrado después de la aplicación de la terapia de inmunosupresión (1,4,5). Otros estudios usaron rituximab más quimioterapia (2–4,6).<br><br>Comparación:<br>Las personas del estudio de cohorte de un solo brazo fueron tratados con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) (7).  |
| Financiamiento de los estudios                       | El estudio Trappe (6) de informa que recibió financiamiento de F Hoffmann-La Roche, Amgen Germany, Chugaï France. Los estudios restantes no informan fuente financiamiento.   |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de rituximab para síndrome linfoproliferativo**

| <b>Población</b>   | Personas con síndrome linfoproliferativo post trasplante                             |  |                      |                            |  |   |
|--|--|--|----------------------|----------------------------|--|---|
| <b>Intervención</b>  | Rituximab + quimioterapia (QMT)  |  |                      |                            |  |   |
| <b>Comparador</b>  | Quimioterapia  |  |                      |                            |  |   |
| <b>Desenlaces</b>  | <b>Efecto relativo (IC 95%)</b><br>—<br><b>N personas</b><br><b>N estudios</b>       | <b>Efecto absoluto estimado</b>  |                      |                            | <b>Certeza de la evidencia (GRADE)</b> | <b>Mensajes claves</b>  |
|  |  | <b>CON rituximab</b>   | <b>SIN rituximab</b> | <b>Diferencia (IC 95%)</b> |  |   |
| <b>Sobrevida global<sup>a</sup></b><br>(seguimiento 8 - 42 meses)  | <b>No estimable</b><br><br><b>196 personas</b><br><br><b>5 estudios</b><br>(1-3,5,6) | La mediana de supervivencia global reportada fue de 26 meses, comparada con 13 meses en la cohorte histórica.  |                      |                            | ⊕○○○<br><b>Muy baja<sup>a,b</sup></b>  | Rituximab podría aumentar la supervivencia en comparación con sólo QMT. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado.        |
| <b>Calidad de vida</b>   | Desenlace no reportado por la evidencia analizada                                    |  |                      |                            |  |   |
| <b>Eventos adversos serios<sup>c</sup></b><br>(seguimiento 30 meses)   | <b>No estimable</b>  | En un total de 133 personas reportada en 3 estudios (2,5,6) se observaron 101 eventos adversos serios comparado 104 en 118 personas en la cohorte histórica (8). |                      |                            | ⊕○○○<br><b>Muy baja<sup>a,b</sup></b>  | Rituximab podría no provocar más efectos adversos en comparación con sólo QMT. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |
| RR: Riesgo relativo, IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.<br>Explicaciones:<br>a. Se disminuyó la certeza de la evidencia por 3 niveles por riesgo de sesgo: Se trata de estudios observacionales sin grupo control concurrente<br>b. Se disminuye 3 niveles de certeza en la evidencia por imprecisión debido al pequeño tamaño de la muestra (tamaño óptimo de información) y el bajo número de eventos<br>Eventos adversos serios: Los eventos adversos más frecuentes con rituximab fueron anemia, infecciones e hipo o hipertensión relacionada a la infusión. |  |  |                      |                            |  |   |

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar. Es importante destacar, que ni Mabthera<sup>®</sup>, ni Truxima<sup>®</sup> ni Rixathon<sup>®</sup>, cuentan con indicación para la patología abordada en la presente pregunta, según lo indicado en ISP.

Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: rituximab – Mabthera®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Mabthera®   |
| Principio activo             | Rituximab   |
| Presentación                 | Mabthera® concentrado para solución para perfusión, en viales monodosis de 500 mg/50ml, 100 mg/10 ml y 10 mg/ml; y en formulación para inyección subcutánea, en vial monodosis de 1400 mg/ 11,7 ml(9–12)  |
| Titular de registro          | Roche Chile Limitada.   |
| Número de registro sanitario | - N° B-2844/20 (Concentrado para solución para perfusión 500 mg/50mL)<br>- N° B-2453/20 (Concentrado para solución para perfusión 100 mg/10mL)<br>- N° B-2409/11 (Solución inyectable 1400 mg/11,7mL)<br>- N° B-148/18 (Solución para infusión 10 mg/mL)  |
| Indicación                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Linfomas No Hodgkin (LNH)</li> </ul> <p>Mabthera® SC está indicado como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento de personas con linfoma no Hodgkin folicular estadio III-IV no tratado previamente, en asociación con quimioterapia.</li> <li>- Tratamiento de mantenimiento en personas con linfoma folicular que haya respondido al tratamiento de inducción.</li> <li>- Tratamiento de personas con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes CD20-positivas, en asociación con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona)</li> </ul> <p>Mabthera® iv está indicado como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento de personas con linfoma no Hodgkin (LHN) de bajo grado o folicular de células B CD20-positivas, recidivante o quimiorresistente.</li> <li>- Tratamiento de personas con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado previamente, en asociación con quimioterapia.</li> <li>- Tratamiento de mantenimiento en personas con linfoma folicular que haya respondido al tratamiento de inducción.</li> <li>- Tratamiento de personas con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes CD20-positivas, en asociación con la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leucemia linfocítica crónica</li> </ul> <p>Mabthera® i.v. en asociación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de personas con leucemia linfática crónica no tratada previamente o recidivante/refractaria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Artritis Reumatoide</li> </ul> <p>Mabthera® i.v. en asociación con metotrexato está indicado en personas adultos para:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento de artritis reumatoide activa moderada o grave que no haya respondido adecuadamente a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexato.</li> </ul> |

|           |  |
|-----------|--|
|           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento de la artritis activa moderada o grave en personas que no hayan respondido adecuadamente a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) o no los toleren.<br/>Mabthera® i.v. ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular determinado radiológicamente y mejorar la función física e inducir una respuesta clínica importante cuando se administra junto con metotrexato</li> <li>- Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica<br/>Mabthera® i.v. en combinación con glucocorticoides, está indicado para el tratamiento de personas adultos con granulomatosis con poliangeitis (GPA, también conocida como Wegener) y poliangeitis microscópica (PAM) sumamente activas<br/>Mabthera® i.v. en combinación con glucocorticoides está indicado para el tratamiento de las personas pediátricas de 6 a 17 años de edad con GPA o PAM activas.</li> </ul> |
| Posología | <p>Monoterapia en adultos:<br/>375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada en perfusión intravenosa, una vez por semana, durante 4 semanas.</p> <p>Tratamiento de combinación por vía intravenosa:<br/>La dosis recomendada de Mabthera® IV en asociación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por ciclo, durante un total de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 8 ciclos de R- i.v. con CVP (21 días/ciclo);</li> <li>- 8 ciclos de R- i.v. con MCP (28 días/ciclo);</li> <li>- 8 ciclos de R-i.v. con CHOP (21 días/ciclo);</li> <li>- 6 ciclos si se alcanza la remisión completa después de 4 ciclos;</li> <li>- 6 ciclos de R i.v. con CHVP-interferón (21 días/ciclo).</li> </ul> <p>Mabthera® i.v debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia después de la administración i.v. del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si fuera pertinente. (13)</p>          |

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: rituximab - Truxima®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Truxima®   |
| Principio activo             | Rituximab (Biosimilar)   |
| Presentación                 | Truxima® concentrado para solución para perfusión, en ampolla de 10ml (contiene 100 mg de rituximab) y ampolla de 50ml (contiene 500 mg de rituximab).(14,15)  |
| Titular de registro          | Laboratorios Saval S.A.  |
| Número de registro sanitario | - N° B-2748/19 (Concentrado para solución para perfusión 100 mg/10mL)<br>- N° B-2749/19 (Concentrado para solución para perfusión 500 mg/50mL)   |
| Indicación                   | <p>- Linfomas No Hodgkin (LNH)</p> <p>Truxima® está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de personas con linfoma no Hodgkin folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente. Truxima® está indicado para el tratamiento de mantenimiento en personas con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.</p> <p>Truxima® en monoterapia está indicado en el tratamiento de personas con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que son quimioresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia. Truxima® está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de personas con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas.</p> |

|           |   |
|-----------|---|
|           | <p>- Leucemia linfocítica crónica<br/>Truxima® está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de personas con leucemia linfática crónica que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo. Hay datos limitados sobre la eficacia y el perfil de seguridad en personas previamente tratados con anticuerpos monoclonales, incluido Truxima® o en personas refractarios a un tratamiento previo con Truxima® y quimioterapia.</p> <p>- Artritis Reumatoide<br/>Truxima® en combinación con metotrexato, está indicado en personas adultos para el tratamiento de artritis reumatoide activa grave en personas que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF). Rituximab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-x y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato</p> <p>- Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica<br/>Truxima® en combinación con glucocorticoides, está indicado para la inducción de la remisión en personas adultos con granulomatosis con poliangeitis (Wegener) (GPA) y con poliangeitis microscópica (PAM). activa y grave.</p> |
| Posología | <p>Monoterapia en adultos:<br/>375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada en perfusión intravenosa, una vez por semana, variando en duración e intermitencia de dosis según la patología (16).</p>   |

**Tabla 5. Identificación del tratamiento: rituximab - Rixathon®**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Rixathon®  |
| Principio activo             | Rituximab (Biosimilar)   |
| Presentación                 | Rixathon® concentrado para solución para perfusión, en ampolla de 10ml (contiene 100 mg de rituximab) y ampolla de 50ml (contiene 500 mg de rituximab).(17,18)   |
| Titular de registro          | Novartis Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | - N° B-2873/19 (Concentrado para solución para perfusión 100 mg/10mL)<br>- N° B-2874/19 (Concentrado para solución para perfusión 500 mg/50mL)   |
| Indicación                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Linfomas No Hodgkin (LNH) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rixathon® está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de personas con linfoma no Hodgkin folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente. Rixathon® está indicado para el tratamiento de mantenimiento en personas con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.</li> <li>- Rixathon® en monoterapia está indicado en el tratamiento de personas con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que son quimioresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia. Rixathon® está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de personas con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas</li> </ul> </li> <li>▪ Leucemia linfocítica crónica</li> </ul> |

|           |   |
|-----------|---|
|           | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rixathon® está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de personas con leucemia linfática crónica que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo. Hay datos limitados sobre la eficacia y el perfil de seguridad en personas previamente tratados con anticuerpos monoclonales, incluido rituximab o en personas refractarios a un tratamiento previo con rituximab y quimioterapia.</li> <li>▪ Artritis Reumatoide             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rixathon® en combinación con metotrexato, está indicado en personas adultos para el tratamiento de artritis reumatoide activa grave en personas que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF). Rituximab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-x y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato</li> </ul> </li> <li>▪ Granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rixathon® en combinación con glucocorticoides, está indicado para la inducción de la remisión en personas adultos con granulomatosis con poliangeitis (Wegener) (GPA) y con poliangeitis microscópica (PAM) activa y grave.</li> </ul> </li> </ul> |
| Posología | <p>Monoterapia en adultos:<br/>           375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, administrada en perfusión intravenosa, una vez por semana, variando en duración e intermitencia de dosis según la patología (19).</p>  |

Comparadores

No aplica.

## Referencias

1. Blaes AH, Peterson BA, Bartlett N, Dunn DL, Morrison VA. Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation. *Cancer*. 15 de octubre de 2005;104(8):1661–7.
2. Choquet S. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 15 de abril de 2006;107(8):3053–7.
3. Elstrom RL, Andreadis C, Aqui NA, Ahya VN, Bloom RD, Brozena SC, et al. Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. *Am J Transplant* [Internet]. 2006;6(3):569–76. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16468968>
4. Milpied N, Vasseur B, Parquet N, Garnier JL, Antoine C, Quartier P, et al. Humanized anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) in post transplant B-lymphoproliferative disorder: a retrospective analysis on 32 patients. *Ann Oncol*. 2000;11 Suppl 1:113–6.
5. Oertel SHK, Verschuuren E, Reinke P, Zeidler K, Papp-Váry M, Babel N, et al. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *Am J Transplant* [Internet]. 2005;5(12):2901–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16303003>
6. Trappe R, Oertel S, Leblond V, Mollee P, Sender M, Reinke P, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. *Lancet Oncol*. febrero de 2012;13(2):196–206.
7. Choquet S, Trappe R, Leblond V, Jäger U, Davi F, Oertel S. CHOP-21 for the treatment of post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) following solid organ transplantation. *Haematologica* [Internet]. 2007;92(2):273–4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296588>
8. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Hugué F, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(11):1044–53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626518>
9. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. 2021.
10. Instituto de Salud Pública. Ficha Producto: Mabthera concentrado para solución para perfusión 500 mg/50 mL (Rituximab) [Internet]. [citado 23 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-2844/20>
11. Instituto de Salud Pública. Ficha Producto: Mabthera recombinante solución para perfusión 100 mg/10 mL (Rituximab) [Internet]. [citado 23 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-2453/20>
12. Instituto de Salud Pública. Ficha Producto: Mabthera solución para infusión 10 mg/mL (Rituximab) [Internet]. [citado 23 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-148/18>



13. Instituto de Salud Pública. Ficha Producto: Mabthera recombinante solución inyectable 1400 mg/11,7 mL [Internet]. [citado 23 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-2409/19>
14. Instituto de salud Pública de Chile. Agencia Nacional de Medicamentos SR de PB. Folleto de información al profesional Mabthera concentrado para solución para perfusión 500 mg/50 mL [Internet]. [citado 23 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2022/01/B-2844.pdf>
15. Instituto de Salud Pública. Ficha Producto: Truxima concentrado para solución para perfusión 100 mg/10 mL (Rituximab). [citado 23 de marzo de 2023]; Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-2748/19>
16. Instituto de Salud Pública. Ficha Producto: Truxima concentrado para solución para perfusión 500 mg/50 mL (Rituximab).
17. Instituto de Salud Pública de Chile. Agencia Nacional de Medicamentos. Sección Productos Nuevos. Folleto de información al profesional Truxima concentrado para solución para perfusión 100 mg/10 mL [Internet]. [citado 23 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://www.ispch.gob.cl/sites/default/files/truxima\\_100 mg.pdf](https://www.ispch.gob.cl/sites/default/files/truxima_100 mg.pdf)
18. Instituto de Salud Pública. Ficha Producto: Rixathon concentrado para solución para perfusión 100 mg/10 mL [Internet]. [citado 23 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-2783/19>
19. Instituto de Salud Pública. Ficha Producto: Rixathon concentrado para solución para perfusión 500 mg/50 mL [Internet]. [citado 23 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-2784/19>
20. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 [Internet]. 2022 [citado 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>
21. Ministerio de Salud. Yo dono vida. Estadísticas Actuales Trasplantes [Internet]. [citado 23 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://yodonovida.minsal.cl/statistics/public/show/25>
22. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, Bunnapradist S, Hutchinson I V., Shah T. Posttransplant Malignancies in Solid Organ Adult Recipients. *Transplantation*. 27 de noviembre de 2012;94(10):990–8.

## 36. INMUNOGLOBULINA LINFOCÍTICA EN PERSONAS CON APLASIA MEDULAR INFANTIL

### I. Pregunta clínica

En personas con aplasia medular infantil, ¿se debe usar inmunoglobulina linfocítica (ATG) en comparación con trasplante de médula ósea?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Población             | Personas con aplasia medular infantil                                    |
| Intervención          | Inmunoglobulina linfocítica (ATG)  |
| Comparación           | Trasplante   |
| Desenlaces (outcomes) | - Mortalidad, calidad de Vida, respuesta hematológica y eventos adversos |

### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.**

|   |  |
|---|--|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?             | Se identificaron 3 estudios observacionales (1–3). Los 3 estudios corresponden a cohortes retrospectivas.  |
| ¿Qué tipo de personas incluyeron los estudios?  | Los estudios incluyeron población pediátrica hasta los 18 años, diagnosticados con aplasia medular severa.   |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyó el estudio? | Las personas del grupo intervención recibieron inmunoglobulina linfocítica (ATG), ya sea timoglobulina (R-ATG) o linfoglobulina (H-ATG). Dado que la información proviene de registros, no se obtiene el detalle de las dosis y posologías. El estudio de Dufour (2) refiere que la decisión de dar R-ATG o H-ATG dependió de la disponibilidad del fármaco o de la indicación del médico tratante.<br>Las personas del grupo control recibieron trasplante de médula ósea más profilaxis con ciclofosfamida, metotrexato de acuerdo a indicación del médico tratante. En el estudio de Yoshida (1) 87 personas (40%) del grupo que recibió trasplante, recibió inmunoglobulina por indicación médica. |
| Financiamiento de los estudios                  | Ningún estudio incluido reportó fuente de financiamiento.  |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de uso de inmunoglobulina linfocítica (ATG) para el tratamiento de personas con aplasia medular infantil.**

| <b>Población</b>   | Personas con aplasia medular infantil                                     |   |                |   |  |  |
|--|---|---|----------------|---|--|--|
| <b>Intervención</b>  | Uso de ATG (linfoglobulina o timoglobulina)                               |   |                |   |  |  |
| <b>Comparación</b>   | Trasplante de médula ósea   |   |                |   |  |  |
| Desenlaces   | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios                 | Efectos absolutos estimados*  |                |   | Certeza de la evidencia (GRADE)          | Mensaje clave  |
|  |   | CON ATG   | CON trasplante | Diferencia (IC 95%)                       |  |  |
| <b>Mortalidad</b><br>Seguimiento en un rango de 3 a 61 meses | <b>RR 0,67 (0,37 a 1,21)</b><br><br>1096 personas<br><br>3 estudios (1–3) | 54<br>Por 1000  | 80<br>por 100  | <b>26 menos</b><br>(de 50 menos a 13 más) | ⊕○○○ <sup>a,b,c</sup><br><b>Muy Baja</b> | El uso de ATG en niños y niñas con aplasia medular infantil podría disminuir la mortalidad en comparación con trasplante. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |
| <b>Calidad de vida</b>                                       | –   | El desenlace no fue medido o reportado por la evidencia analizada.  |                |   | –  |  |
| <b>Respuesta hematológica<sup>d</sup></b>                    | <b>NA</b><br><br>1096 personas<br><br>1 estudios (1)                      | El estudio de Yoshida reportó una respuesta completa al tratamiento del 63% en el grupo que recibió linfoglobulina (151/238 personas)   |                |   | ⊕○○○ <sup>a,b,c</sup><br><b>Muy Baja</b> | No fue posible establecer el efecto de ATG en niños y niñas con aplasia medular infantil sobre la respuesta hematológica, en comparación con trasplante, por falta de información en los estudios.                         |
| <b>Eventos adversos</b>                                      | –   | El desenlace no fue reportado por la evidencia analizada. Sin embargo, el uso de ATG se asocia a síndrome de liberación de citoquinas, mientras que el trasplante de médula ósea se asocia a infecciones y enfermedad de injerto contra huésped (4) |                |   | –  |  |

RR: Riesgo relativo. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

**EXPLICACIONES**

Los riesgos **con otro tratamiento no ATG** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON ATG** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

- a. Se disminuyó en 3 niveles por riesgo de sesgo, dado la selección de participantes, la ausencia de control por variables confundentes y un cruce importante de participantes entre la intervención y el control.
- b. Se disminuyó tres niveles de certeza en la evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza alrededor del efecto absoluto atraviesa dos umbrales de magnitud de efecto, y por el bajo número de eventos (tamaño óptimo de la información).c
- c. Para los desenlaces de mortalidad se utilizaron los umbrales provenientes de los resultados de un estudio en curso, comunicación personal. Para disminución de la mortalidad, umbral trivial/pequeño = 16 por 1000, umbral pequeño/moderado = 31 por 1000, umbral moderado/grande = 58 por 1000. Para aumento de mortalidad, umbral trivial/pequeño = 9 por 1000, umbral pequeño/moderado = 24 por 1000, umbral moderado/grande = 50 por 1000.

El desenlace respuesta hematológica consideró el desenlace descrito como respuesta completa al tratamiento.

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos - Timoglobulina®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Nombre del Producto          | Timoglobulina®   |
| Principio activo             | Inmunoglobulina de conejo antitimocitos humanos.                 |
| Presentación                 | Timoglobulina® polvo liofilizado para solución inyectable 25 mg. |
| Titular de registro          | Sanofi-Aventis de Chile S.A.                                     |
| Número de registro sanitario | B-2454/20  |
| Indicación                   | Off – label. No posee indicación para aplasia médula infantil.   |
| Posología                    | No informado.  |

**Tabla 4. Identificación del tratamiento: globulina antitimocítica (ATG) – Atgam®.**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>Nombre del Producto</b>   | Atgam®   |
| Principio activo             | Globulina antitimocítica (ATG)   |
| Presentación                 | Fracción liofilizada de la globulina antitimocítica (ATG), solución inyectable 250 mg/ 5 mL. |
| Titular de registro          | Pfizer Chile S.A.  |
| Número de registro sanitario | B-2418/19  |
| Indicación                   | Off – label. No posee indicación para aplasia médula infantil.                               |
| Posología                    | No informado.  |

Nota: Es importante destacar que ni Timoglobulina®, ni Atgam® cuentan con indicación para la patología (o subgrupo) abordada en la presente pregunta.

#### Comparadores

No usar.

## Referencias

1. Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe KI, et al. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: Bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. *Haematologica*. 2014;99(12):1784–91.
2. Dufour C, Pillon M, Sociè G, Rovò A, Carraro E, Bacigalupo A, et al. Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant. *Br J Haematol*. 2015;169(4):565–73.
3. Barriga C F, Wietstruck P A, Becker K A, Zúñiga C P, Besa De C P, Alvarez Z M, et al. Tratamiento de anemia aplásica severa adquirida en pacientes pediátricos con inmunosupresión y trasplante alogénico de precursores hematopoiéticos. *Rev Med Chil*. 2007;135(11):1421–8.
4. Bejanyan N, Kim S, Hebert KM, Kekre N, Abdel-Azim H, Ahmed I, et al. Choice of conditioning regimens for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood Adv*. 2019;3(20):3123–31.
5. Tordecilla C. J, Campbell M, Joannon P, Avila R, Soto V, Rizzardini C. Anemia Aplástica. Experiencia con 7 casos. *Andes Pediatr Vol 74, Núm 2 Marzo - Abril* [Internet]. 2003 Jun 19;74. Disponible en: <https://www.revistachilenadepediatria.cl/index.php/rchped/article/view/1949/1775>
6. Ahmed P, Chaudhry N, Satti TM, Mahmood K, Ghafoor T, Shahbaz N, et al. Epidemiology of aplastic anemia : a study of 1324 cases. 2020;
7. Gordon-smith EC. Epidemiology of aplastic anaemia. *Baillieres Clin Haematol* [Internet]. 1992;5(2):475–91. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0950-3536\(11\)80028-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0950-3536(11)80028-4)
8. Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050 total país [Internet]. 2017. Disponible en: [https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine\\_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050\\_base-2017\\_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1\\_9](https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/proyecciones-de-poblacion/cuadros-estadisticos/base-2017/ine_estimaciones-y-proyecciones-de-población-1992-2050_base-2017_tabulados.xlsx?sfvrsn=68eefb1_9)
9. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 [Internet]. 2022 [citado 2023 May 3]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>
10. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. 2021. 41 p.
11. Pinda-aplasia C, Verdugo DP, Oyarce DV, Muñoz F, Sepúlveda P, Niños H De. Protocolo Nacional de Diagnóstico y Tratamiento de Aplasia Medular Adquirida en Pediatría 2022. 2022;28.
12. Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, Verzegnassi F, Bonanomi S, Cesaro S, et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP). *Blood Cells, Mol Dis* [Internet]. 2015;55(1):40–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmd.2015.03.007>
13. Samarasinghe S, Veys P, Vora A, Wynn R. Paediatric amendment to adult BSH Guidelines for aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2018;180(2):201–5.
14. Mohseny AB, Eikema D-JA, Neven B, Kröger N, Shaw PJ, Damaj G, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hepatitis-associated Aplastic Anemia Following Liver Transplantation for Nonviral Hepatitis: A Retrospective Analysis and a Review of the Literature by the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European So. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2021;43(7). Disponible en: [https://journals.lww.com/jpho-online/Fulltext/2021/10000/Hematopoietic\\_Stem\\_Cell\\_Transplantation\\_for.32.aspx](https://journals.lww.com/jpho-online/Fulltext/2021/10000/Hematopoietic_Stem_Cell_Transplantation_for.32.aspx)

### 37. BLINATUMUMAB EN PERSONAS MENORES DE 15 AÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA ESTIRPE B O CD19 POSITIVA

#### I. Pregunta clínica

En personas menores de 15 años con leucemia linfoblástica estirpe B o CD19 positiva con recaída de alto riesgo, ¿se debe usar blinatumomab más quimioterapia en comparación a no usar?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Población             | Personas menores de 15 años con leucemia linfoblástica estirpe B o CD 19 positiva con recaída de alto riesgo |
| Intervención          | Blinatumomab   |
| Comparación           | No usar  |
| Desenlaces (outcomes) | Mortalidad y eventos adversos  |

#### II. Eficacia de los tratamientos y certeza en la evidencia

**Tabla 1. Características de la evidencia encontrada**

|  |   |
|--|---|
| ¿Cuál es la evidencia seleccionada?                  | Se identificó 1 estudio; ensayo clínico aleatorizado, controlado Fase 3 multicéntrico, <i>open label</i> (1)  |
| ¿Qué tipos de personas incluyeron los estudios?      | El estudio incluyó 108 personas con leucemia linfoblástica con cromosoma Philadelphia negativo estirpe B con alto riesgo de recaída. Las edades de las personas fueron entre 1 mes de vida y 18 años.<br>Las personas recibieron terapia de inducción y 2 bloques de terapia de consolidación antes del ingreso al estudio.   |
| ¿Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios? | <b>Intervención</b><br>Blinatumomab se administró 15ug/m2/día IV (1 ciclo de 4 semanas)<br><br><b>Comparación</b><br>Un tercer ciclo de quimioterapia de consolidación (dexametasona 10 mg/m2 IV 1-6 días, vincristina, 1.5 mg/m2/día IV 1- 6 días, metotrexato, 1 g/m2 IV más de 36 hrs día 1, PEG-asparaginasa 1000 U/m2 IV por 2 horas o intramuscular el día 6 , daunorubicina 30 mg/m2 IV más de 24 horas el día 5, ifosfamida 800 mg/m2 IV por1 hora los día 2-4, erwinia-asparaginasa 20.000 unidades/m2 cada 48 horas por un total de 6 dosis). |
| Financiamiento de los estudios                       | El estudio fue financiado por Amgen Inc.  |

**Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de blinatumomab más quimioterapia para personas menores de 15 años con leucemia linfoblástica estirpe B o CD 19 positiva con recaída de alto riesgo**

| Personas  | Personas menores de 15 años con leucemia linfoblástica estirpe B o CD 19 positiva con recaída de alto riesgo |                          |                               |   |                                       |   |
|---|--|--------------------------|-------------------------------|---|---------------------------------------|---|
| Intervención  | Blinatumomab   |                          |                               |   |                                       |   |
| Comparador  | QMT de consolidación   |                          |                               |   |                                       |   |
| Desenlaces  | Efecto relativo (IC 95%)<br>—<br>N personas<br>N estudios  | Efecto absoluto estimado |                               |   | Certeza de la evidencia (GRADE)       | Mensajes claves   |
|   |  | CON Blinatumomab         | SIN Blinatumomab <sup>a</sup> | Diferencia (IC 95%)                       |                                       |   |
| <b>Mortalidad</b><br>mediana de seguimiento 22 meses                          | <b>RR 0,50 (0,23 a 1,07)</b><br><br>108 personas<br><br>1 estudio (1)  | 148 por 1000             | 296 por 1000                  | <b>148 menos</b> (de 228 menos a 21 más)  | ⊕○○○<br><b>Muy Baja<sup>a,b</sup></b> | El uso de blinatumomab en menores de 15 años con leucemia linfoblástica estirpe B o CD 19 positiva con recaída de alto riesgo podría disminuir la mortalidad, en comparación con quimioterapia. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado . |
| <b>Eventos adversos serios<sup>c</sup></b><br>Mediana de seguimiento 22 meses | <b>RR 0.56 (0,32 a 0,99)</b><br><br>108 personas<br><br>1 estudio (1)  | 241 por 1000             | 431 por 1000                  | <b>190 menos</b> (de 293 menos a 4 menos) | ⊕○○○<br><b>Muy Baja<sup>d,e</sup></b> | El uso de blinatumomab en menores de 15 años con leucemia linfoblástica estirpe B o CD 19 positiva con recaída de alto riesgo podrían disminuir los eventos adversos serios, en comparación con quimioterapia.  |

|   |  |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|--|
|   |  |  |  |  |  | Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren más estudios para confirmar este resultado. |
| <p>RR: Riesgo relativo. HR: Tiempo al evento. IC: Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (2)</p> <p><b>Explicaciones:</b></p> <p>a. Se disminuyeron 3 niveles de certeza en la evidencia debido que el intervalo de confianza en torno al efecto absoluto atraviesa más de 3 umbrales de decisión.</p> <p>b. Para mortalidad se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño=16 por 1000; pequeño/moderado=31 por 1000; moderado/grande=58 por 1000.</p> <p>c. Los eventos adversos serios más frecuentes fueron neutropenia febril, neutropenia, disfunción ventricular izquierda, diarrea y pirexia</p> <p>d. Para efectos adversos, se utilizaron los siguientes umbrales: trivial/pequeño 48 por 1000, pequeño/moderado 93 por 1000 y mediano/grande 174 por 1000. Estos umbrales se definieron basándose en una utilidad de 0,67 por neutropenia (3)</p> <p>Se disminuyeron 3 niveles de certeza en la evidencia debido a que el intervalo de confianza en torno al efecto absoluto atraviesa más de 3 umbrales de decisión</p> |  |  |  |  |  |  |

### III. Evidencia de costo-efectividad

#### *Resultados y descripción de la evidencia de costo-efectividad*

No se encontraron evaluaciones de costo-efectividad nacionales que respondieran a la pregunta de investigación planteada.

### IV. Identificación de los tratamientos

A continuación, se describen los tratamientos farmacológicos a comparar.

#### Intervención

**Tabla 3. Identificación del tratamiento: blinatumomab - Blincyto®**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Nombre del Producto          | Blincyto®   |
| Principio activo             | Blinatumomab  |
| Presentación                 | Blincyto® liofilizado para concentrado para solución para perfusión 35 mcg y solución estabilizadora  |
| Titular de registro          | Varifarma Chile S.p.A.  |
| Número de registro sanitario | B-2904/21. Blincyto® concentrado 35mcg(4).  |
| Indicación                   | <b>Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de Precusores de células B, Enfermedad Mínima Residual (EMR) positiva</b><br>Blincyto® está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, con enfermedad mínima residual (EMR) mayor o igual al 0,1%, en la primera o segunda remisión completa, en adultos y niños. |



|  |  |   |  |
|--|--|---|--|
|  | <b>Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de Precusores de células B Recidivante o Refractaria</b><br>Blincyto® está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B recidivante o refractaria en adultos y niños. |   |  |
| Posología(5)   | Dosis recomendada de Blincyto® y cronograma para el tratamiento de LLA de precursores de células B recidivantes o refractaria  |   |  |
|  | <b>Ciclo</b>   | <b>Personas que pesan 45 kg o más (Dosis fija)</b>  | <b>Personas que pesan menos de 45 kg (Dosis basada en BSA)</b>   |
|  | Ciclo 1 Inducción Días 1 a 7<br>Días 8 a 28<br>Días 29 a 42  | 9 mcg/día<br>28 mcg/día<br>Intervalo de 14 días libres de tratamiento                             | 5 mcg/m <sup>2</sup> /día (sin exceder 9 mcg/día)<br>15 mcg/m <sup>2</sup> /día (sin exceder 28 mcg/día)<br>Intervalo de 14 días libres de tratamiento |
|  | Ciclo 2 Inducción Días 1 a 28<br>Días 29 a 42  | 28 mcg/día<br>Intervalo de 14 días libres de tratamiento  | 15 mcg/m <sup>2</sup> /día (sin exceder 28 mcg/día)<br>Intervalo de 14 días libres de tratamiento  |
|  | Ciclos 3 a 5 Consolidación<br>Días 1 a 28<br>Días 29 a 42  | 28 mcg/día<br>Intervalo de 14 días libres de tratamiento  | 15 mcg/m <sup>2</sup> /día (sin exceder 28 mcg/día)<br>Intervalo de 14 días libres de tratamiento  |
| Ciclos 6 a 9 Terapia Continua<br>Días 1 a 28<br>Días 29 a 84 | 28 mcg/día<br>Intervalo de 56 días libres de tratamiento   | 15 mcg/m <sup>2</sup> /día (sin exceder 28 mcg/día)<br>Intervalo de 56 días libres de tratamiento |  |

Comparadores

No aplica.

## Referencias

1. Locatelli F, Eckert C, Hrusak O, Buldini B, Sartor M, Zugmaier G, et al. Blinatumomab overcomes poor prognostic impact of measurable residual disease in pediatric high-risk first relapse B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 28 de agosto de 2022;69(8).
2. Schünemann HJ, Neumann I, Hultcrantz M, Brignardello-Petersen R, Zeng L, Murad MH, et al. GRADE guidance 35: update on rating imprecision for assessing contextualized certainty of evidence and making decisions. *J Clin Epidemiol*. octubre de 2022;150:225–42.
3. Teuffel M. Comparison of Different Strategies for the Management of Febrile Neutropenia in Children-A Cost-utility Analysis (Doctoral dissertation). *Clinical Epidemiology & Health Care Research* Graduate Department of Health Policy, Management & Evaluation University of Toronto; 2010.
4. Instituto de Salud Pública de Chile. Ficha Producto: Blincyti liofilizado para concentrado para solución para perfusión 35 mcg y solución estabilizadora (blinatumomab) [Internet]. [citado 23 de abril de 2023]. Disponible en: <https://registrosanitario.ispch.gob.cl/Ficha.aspx?RegistroISP=B-2904/21>
5. Instituto de Salud Pública de Chile. Folleto de información al profesional Blincyto liofilizado para concentrado para solución para perfusión 35 mcs y solución estabilizadora [Internet]. [citado 23 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2021/09/B-2904.pdf>
6. Ministerio de Salud. Guías Clínicas AUGÉ: Leucemia en menores de 15 años [Internet]. 2014 [citado 23 de abril de 2023]. Disponible en: [https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/10/GPC\\_Leucemia\\_infantil.pdf](https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/10/GPC_Leucemia_infantil.pdf)
7. Children with Cancer UK. Acute Lymphoblastic Leukaemia [Internet]. [citado 23 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.childrenwithcancer.org.uk/childhood-cancer-info/cancer-types/acute-lymphoblastic-leukaemia/>
8. Fathi A, Mirzarahimi M, Farajkhah H. The outcome of chemotherapeutic regimen by high-risk pre-B-cell protocol in ALL children. *Canadian Oncology Nursing Journal*. 22 de julio de 2021;31(3):330–3.
9. FONASA. Cuenta Pública Participativa 2022 [Internet]. 2022 [citado 4 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.fonasa.cl/sites/fonasa/adjuntos/CUENTAPUBLICA2022c>
10. Ministerio de Salud de Chile. Guía Metodológica de Impacto Presupuestario de Intervenciones en Salud en Chile. 2021.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

A continuación, se reportan detalles informados en las declaraciones de conflicto de interés tanto de los oncólogos consultados durante el proceso como del equipo elaborador del presente informe.

El equipo de oncólogos participó precisando algunas preguntas clínicas en diciembre 2022 y enero 2023. Este equipo no fue parte del proceso de búsqueda y síntesis de evidencia, como tampoco de la interpretación de los resultados obtenidos, la redacción del informe y sus conclusiones.

José Peña Durán, Felipe Ramírez Letelier, Milena Villarroel Cickovic y Carmen Marcela Zubieta, declararon no tener conflictos de interés. De los otros 4 médicos participantes, la declaración de conflictos de interés fue la siguiente:

- Benjamín Walbaum García: - Participación en estudios clínicos como subinvestigador. Recibió pagos (remuneración) por charlas en Roche, Novartis, Pfizer, AstraZeneca.
- María Gabriela Mendoza: Beca asignada por concurso a través de SOCHHEM On-line: 48th congreso de trasplante de progenitores hematopoyéticos, EBMT. 19 al 24 de marzo 2022. On line: XXII congreso chileno de hematología y XII congreso de medicina transfusional 26 al 31 de octubre 2021 Laboratorio Gador. Participación en SOCHHEM.
- Ximena Villarroel: Charlas remuneradas para Bristol, Novartis y Novo Nordisk.

Todos los miembros del equipo elaborador del presente informe declararon por escrito no tener conflictos de interés de ningún tipo al momento de redactar este documento.