



INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

TRABAJOS FINALES · EGRESADOS 2019

**Carrera de Médico Especialista en
Evaluación de Tecnologías Sanitarias**

Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

EDITORES

ESTEBAN LIFSCHITZ

HUGO N. CATALANO

AUTORES

JOHANNA CALDANO

JUAN MARTÍN CRINITI

HERNÁN JOLLY

VIRGILIO PETRUNGARO

MARTÍN RAGUSA

JUAN IGNACIO RUIZ

ANDRÉS VILELA

**INFORMES DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS
TRABAJOS FINALES · EGRESADOS 2019**



INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS TRABAJOS FINALES · EGRESADOS 2019

CARRERA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Editores

Esteban Lifschitz, Hugo N. Catalano

Autores

Johanna Caldano

Juan Martín Criniti

Hernán Jolly

Virgilio Petrunaro

Martín Ragusa

Juan Ignacio Ruiz

Andrés Vilela

**Instituto de Medicina para la Seguridad Social y Evaluación
Tecnológica (IMSSET)**

Facultad de Medicina – Universidad de Buenos Aires

Fundación  Sanatorio Güemes

Índice

Pág.

Presentación	9
<hr/>	
Basiliximab y globulinas antimitocitos como inducción en trasplante renal en mayores de 60 años	11
Resumen.....	11
Conocimiento de base.....	12
Preguntas de investigación.....	18
Métodos.....	19
Búsqueda bibliográfica.....	20
Resultados.....	21
Análisis de Impacto Presupuestario.....	43
Discusión.....	48
Conclusión.....	48
Anexos	49
Figuras.....	99
<hr/>	
Ramucirumab para adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica	115
Conocimiento de base.....	115
Justificación de los escenarios a evaluar.....	116
Búsqueda de pruebas relacionadas.....	117
Escenario: Enfermedad recaída luego de primera línea.....	119
Recomendaciones.....	126
Análisis de impacto presupuestario.....	129
Resumen y puntos a destacar.....	133
Bibliografía.....	134
Anexos.....	140

Uso de Cannabis en Epilepsias refractarias.	143	Búsqueda de pruebas relacionadas. Bases a utilizar.....	202
Resumen.....	143	Resumen de las evidencias a utilizar.....	203
Conocimiento de Base.....	144	Análisis de la información obtenida para la intervención.....	205
Intervención.....	145	Análisis GRADE. Tablas de resumen de resultados.....	205
Objetivos.....	146	Análisis GRADE. Consideraciones adicionales.....	218
Método.....	148	Resumen de evaluación.....	222
Resultados.....	149	Recomendaciones.....	223
Discusión.....	156	Análisis de costo-minimización.....	225
Limitaciones.....	157	Análisis de impacto presupuestario.....	227
Impacto presupuestario local. Costo de oportunidad.....	157	Conclusiones.....	233
Conclusiones.....	158	Glosario.....	234
Resumen en lenguaje sencillo.....	159	Referencias.....	234
Referencias.....	159		
Eficacia y seguridad del ibrutinib en Enfermedad de Waldeström	161	Eficacia y seguridad del tratamiento con panitumumab en pacientes con	237
Resumen ejecutivo.....	161	cáncer de colon avanzado.	237
Marco teórico.....	165	Conocimiento de Base – Marco Teórico.....	237
Justificación.....	170	Justificación.....	239
Objetivo.....	171	Cobertura del panitumumab a nivel internacional.....	256
Estrategia de búsqueda.....	171	Impacto presupuestario local.....	257
Resumen de la evidencia (anexos).....	172	Análisis de Sensibilidad.....	260
Análisis de la información obtenida para la intervención.....	177	Conclusiones.....	261
Discusión.....	179	Referencias.....	262
Recomendaciones (3) (Anexo 5 y 6).....	181		
Análisis de las recomendaciones.....	183	Premedicación en estudios Iodados	265
Resumen de la evaluación en todos los aspectos.....	184	Introducción.....	267
Bibliografía.....	185	Marco Teórico.....	267
Anexos.....	188	Propósito.....	271
CT-P13 (Infliximab) en comparación con Infliximab innovador	199	Objetivos.....	271
(Remicade) para pacientes con enfermedad de Crohn	199	Materiales y métodos.....	272
Conocimiento de base. Marco teórico.....	199	Resultados.....	273
Justificación de los escenarios a desarrollar.....	200	Evaluación económica y financiera.....	281
		Conclusiones.....	282
		Bibliografía.....	283

Presentación

Esteban Lifschitz y Hugo Catalano

La Carrera de Médico Especialista en Evaluación de Tecnologías Sanitarias fue creada por Resolución del Consejo Directivo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires en el año 2016.

Hasta el momento es el único posgrado que otorga título de especialista en Evaluación de Tecnologías Sanitarias en el país y sus objetivos son:

- Formar médicos con capacidad para desarrollar evaluaciones de tecnología sanitaria
- Formar médicos que comprendan el contexto en el que se desarrollan las innovaciones tecnológicas y posean la capacidad para analizar la conveniencia o no de adoptarlas
- Capacitar sobre las características de los sistemas de salud y cómo impactan en el acceso equitativo a los servicios sanitarios
- Analizar las características del sistema de salud argentino y su impacto en indicadores sanitarios
- Comprender la utilidad de la Medicina Basada en Pruebas como elemento para la toma de decisiones

La cursada se desarrolla durante dos años y para obtener el título de especialista, los alumnos deben presentar un trabajo final que consiste en desarrollar una Evaluación de Tecnología Sanitaria completa.

En la presente publicación se detallan los trabajos finales de los primeros alumnos que han obtenido su título de especialista universitario en Evaluación de Tecnologías Sanitarias, lo cual representa un hito no solo para la carrera en sí, sino para el país en su conjunto ya que los autores del presente son los primeros médicos especialistas en Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la República Argentina. Como puede apreciarse, no hay una sola manera de realizar una evaluación de tecnología sanitaria pero todas ellas comparten características comunes: La solidez metodológica y su capacidad para tomar decisiones en esta materia.

Como directores de la carrera nos sentimos orgullosos de ser parte de este logro y del aporte que supone contar con recursos altamente capacitados para dar respuestas en un área de notable impacto para favorecer el uso e incorporación racional de las tecnologías sanitarias al sistema de salud argentino.

Basiliximab y globulinas antimitocitos como inducción en trasplante renal en mayores de 60 años

Johanna Caldano

Resumen

Introducción: El trasplante renal es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en cualquier grupo etario. Requiere de la terapia inmunosupresora (terapia de inducción y mantenimiento) para reducir el riesgo de rechazo renal y prolongar la supervivencia del injerto. Como contrapartida, estas drogas producen un incremento del riesgo de infecciones y del riesgo cardiovascular, que son las principales causas de muerte en pacientes mayores de 60 años.

Objetivos: evaluar la eficacia y seguridad de la terapia de inducción (basiliximab y globulina antimitocito) en pacientes trasplantados renales mayores de 60 años.

Métodos: se realizó una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis y evaluaciones de tecnologías sanitarias en: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Epistemonikos hasta el 31 de marzo del 2019. Se incluyeron estudios que compararan basiliximab contra placebo, o timoglobulina contra placebo en pacientes trasplantados renales adultos.

Resultados: Se incluyeron 28 estudios con 5902 pacientes. Tanto timoglobulina como basiliximab fueron mejores que placebo en términos de prevención de rechazo agudo, pero no tuvieron diferencias en mortalidad o pérdida del injerto. La inducción con timoglobulina se asoció a mayor incidencia de infecciones. Timoglobulina fue mejor que basiliximab en términos de prevención de rechazo agudo. No hubo diferencias en incidencia de cáncer.

Limitaciones: la evidencia es de baja calidad y no se cuentan con estudios aleatorizados que evalúen directamente estas drogas en mayores de 60 años.

Conclusión: No hay evidencia suficiente disponible para responder a la pregunta de investigación. La eficacia y seguridad de BASILIXIMAB y GAT en la población de trasplantados renales añosos es incierta. Hace falta estudiar específicamente la seguridad y eficacia en este grupo etario con ensayos de buena calidad y a largo plazo.

Conocimiento de base

El trasplante renal es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT). Mejora la calidad de vida, el riesgo cardiovascular y la supervivencia del paciente, y tiene menor costo con respecto a la diálisis[†]. En el Reino Unido, se destina el 1-2% del presupuesto total del National Health System (NHS) para tratar la IRCT (0.05% de la población). Datos del Departamento de Salud estimaron que en 2008-9 el gasto total en “problemas renales” en Inglaterra fue de £ 1.3B, que representa el 1.4% del gasto del NHS^{**}. Una evaluación económica de los tratamientos para la IRCT realizada por De Wit et al.^{***} mostró que el trasplante es la forma más rentable de terapia sustitutiva renal (TSR) con mayor calidad de vida e independencia para las personas.

En las últimas décadas ha mejorado notablemente el pronóstico del trasplante gracias a las nuevas terapéuticas que evitan el rechazo del órgano. El trasplante renal desencadena en el huésped una respuesta inmunológica destinada a destruir el órgano reconocido como no propio produciendo rechazo. La terapia inmunosupresora es utilizada para disminuir el riesgo de rechazo del órgano trasplantado. Las terapéuticas del trasplante comprenden las terapias de inducción, mantenimiento y rechazo agudo. La terapia de inducción se administra en el periodo perioperatorio, donde el riesgo de rechazo es mayor. Son drogas muy potentes que tienen el propósito de deplecionar o modular las respuestas celulares T al momento de la presentación de antígenos y permite disminuir el requerimiento de inhibidores de calcineurinas en el periodo de trasplante inmediato. La

* Tonelli et al. Systematic Review: Kidney Transplantation Compared with Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *Am J Tran.* 2011; 11: 2093–109.

** Jonhes-Hughes. Immunosuppressive therapy for kidney transplantation in adults: a systematic review and economic model. *HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT.* 2016; 20

*** de Wit AG, Ramsteijn PG, Charro FT. Economic evaluation of end stage renal disease treatment. *NHS Econ Eval Databasiliximab* 1998;44:215–32

terapia de mantenimiento usualmente contiene tres drogas inmunosupresoras: inhibidores de calcineurinas, agentes antiproliferativos y corticoesteroides que se utilizan desde el inicio y a largo plazo.

El rechazo agudo (RA) se produce cuando el sistema inmune del huésped ataca al injerto al ser reconocido como extraño. Si no se trata el RA produce la pérdida del injerto. El tratamiento del RA consiste en modificar el agente inmunosupresor o aumentarlo. Como consecuencia del tratamiento del rechazo se produce mayor susceptibilidad a las infecciones y mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas. La sospecha clínica de rechazo se confirma mediante la biopsia del injerto. La gravedad del RA se clasifica mediante el sistema Banff.

La nefropatía crónica del trasplante se produce por fenómenos inmunológicos y no inmunológicos, y conlleva a la disfunción del órgano. Los factores inmunológicos comprenden el desbalance de antígenos leucocitarios humanos (HLA), los episodios de RA, inmunosupresión subóptima, y la mala adherencia al tratamiento. Entre los no inmunológicos se encuentran las comorbilidades, características del órgano trasplantado, toxicidad por anticalcineurínicos.

Existen numerosos ensayos clínicos y algunos metaanálisis que evidencian que el uso de inmunosupresores de inducción sumados a la inmunosupresión convencional es mejor en términos de prevención de rechazo agudo y supervivencia del injerto. Las guías KDIGO publicadas en 2009[†] recomiendan IL2Ra como agentes de primera línea en pacientes de bajo riesgo, y sugieren los agentes deplecionantes para pacientes con alto riesgo inmunológico. El grupo de Mejores Prácticas Renales Europeas (ERBP)^{**} publicada en 2011 corroboró estas recomendaciones.

Existe mucha variabilidad en la elección del tratamiento inductor. No hay un consenso en el agente óptimo de inducción; su elección depende de la preferencia del médico o institución tratante y del balance entre el riesgo-beneficio. Debe considerarse en forma individual el tratamiento inmunosupresor en basiliximab a los riesgos potenciales de rechazo del receptor y factores de mal pronóstico del órgano.

Los agentes inductores son agentes biológicos, entre ellos se encuentran los anticuerpos monoclonales (muromonab-CD3, basiliximab, daclizumab y

* Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x.

** Uwe Heemann, Daniel Abramowicz, Goce Spasovski, Raymond Vanholder, for the European Renal Best Practice (ERBP) Work Group on kidney transplantation, Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 26, Issue 7, July 2011, Pages 2099–2106, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr169>

alemtuzumab) y anticuerpos policlonales (globulina antitimocito equina y de conejo). De acuerdo a su función deplecionante de linfocitos T pueden ser no deplecionantes (basiliximab y daclizumab) o deplecionantes (el resto de ellos).

Los agentes deplecionantes de linfocitos T producen su disminución por medio de lisis celular. La liberación de citoquinas que se produce tras su destrucción produce muchos de los efectos adversos inmediatos de estas drogas. La reconstitución del sistema inmune en los pacientes en que se han utilizado estos agentes puede demorar hasta un año, siendo en algunos pacientes no del todo completa, especialmente en añosos*. El uso de estas drogas se asocia a alto riesgo de complicaciones infecciosas y neoplasias malignas.

Se considera esencial el uso de estos agentes en pacientes de alto riesgo de mal pronóstico a corto plazo, como pacientes con anticuerpos preformados, antecedente de un trasplante previo, múltiples disparidades entre antígenos HLA, órganos con un tiempo de isquemia prolongado o provenientes de un donante con criterios expandidos. Por otro lado, estos potentes inmunosupresores producen un riesgo incrementado de infecciones y desarrollo de neoplasias malignas.

GLOBULINAS ANTITIMOCITOS

Las preparaciones de globulina heteróloga se obtienen mediante la inyección de linfocitos humanos, principalmente timocitos a conejos (GATc) o caballos. La globulina antitimocito equina (ATGAM) ha sido retirada del mercado. Las dos preparaciones de GATc que se comercializan difieren en la fuente de inmunización del conejo y en la dosis recomendada. La GAT (timoglobulina) se obtiene mediante inmunización de conejo con timocitos humanos y generalmente se administra a 1,5 mg / kg / día desde el día del trasplante, generalmente seguido de 4 - 5 dosis. GAT Fresenius (GAT-F) se obtiene con la inmunización de conejos con células Jurkat T y se recomienda a 3 mg / kg / día durante los primeros 4 días después del trasplante o con una sola dosis alta peroperatoria de 9 mg / kg. El estudio de Burkhalter y col** comparó la eficacia de GAT-F comparada con GAT en pacientes de alto riesgo y no encontró diferencias durante el seguimiento de 2 años.

GAT: Es un anticuerpo policlonal producido por inmunización de conejos con tejido tímico humano que tiene afinidad por múltiples epítopes como receptores

* Longuet, H. et al. Risk factors for impaired CD4+ T-cell reconstitution following rabbit antithymocyte globulin treatment in kidney transplantation. *Transp Int.* 2014;27(3):271-9

** Burkhalter F et al. A Comparison of Two Types of Rabbit Antithymocyte Globulin Induction Therapy in Immunological High-Risk Kidney Recipients: A Prospective Randomized Control Study. *PLoS One.* 2016 Nov 17;11(11):e0165233. doi: 10.1371/journal.pone.0165233. eCollection 2016.

de citoquinas y HLA. Los efectos adversos a corto plazo de las globulinas antitimocíticas están generalmente relacionados con la liberación de citoquinas o la mielosupresión. Los efectos adversos relacionados con la liberación de citocinas incluyen fiebre (63%), escalofríos (57%), cefalea (40%), náuseas (37%), diarrea (37%), malestar (13%), mareos (9%) y dolor (46%). La premedicación con antihistamínicos y paracetamol es altamente recomendada para reducir el número total y la gravedad de estas reacciones. La mielosupresión, específicamente leucopenia y trombocitopenia, puede ocurrir en hasta el 30% de los pacientes tratados. La depleción de células T y los efectos adversos son dosis dependiente. Inicialmente las dosis eran entre 1 y 1.5 mg/kg/d durante 7 a 10 días con una dosis total de 10-15 mg/kg. Estas dosis están asociadas con toxicidad a corto y largo plazo: como leucopenia, trombocitopenia, infección y cáncer. Los estudios varían las dosis entre 1 a 6 mg/kg durante 1 a 10 días. La dosis más usual es de 1.5 mg/kg/día por 3-5 días en forma endovenosa lenta por un acceso de gran calibre. Se ha demostrado que dosis totales de 5,7 mg / kg producen resultados similares en receptores de alto riesgo que recibieron un promedio de 10,3 mg / kg*. Dosis más altas y la duración prolongada de los agentes de inducción están asociadas con un mayor riesgo de infección y el desarrollo potencial de linfoma, mientras que las dosis bajas que son <3 mg / kg pueden no prevenir eficazmente el rechazo agudo**.

No se encuentra aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) como agente inductor, aun así, es el agente más utilizado en EE.UU.

ATGAM: se trata de un suero obtenido por inmunización de timocitos humanos en caballos. Estudios que compararon GAT con ATGAM demostraron mayor tasa de rechazo agudo y peor supervivencia del injerto en los pacientes tratados con ATGAM. El estudio de Brennan y col*** con 10 años de seguimiento comparó GAT con ATGAM. El punto final primario, un compuesto entre mortalidad, rechazo agudo y pérdida del injerto, fue mejor en el grupo tratado con GAT que en el grupo tratado con ATGAM (48 vs 29%, p =0.01). También hubo menor tasa de rechazo agudo en el grupo con GAT (11 vs 42%) y menor incidencia de efectos adversos. El ATGAM fue retirado del mercado, por lo tanto no se incluirán estudios que lo utilicen como comparador.

* Gurk-Turner C, Airee R, Philosophe B, et al. Thymoglobulin dose optimization for induction therapy in high risk kidney transplant recipients. *Transplantation* 2008; 85:1425.

** Vella, J. Brennan, D.C. Induction immunosuppressive therapy in renal transplantation in adults - UpToDate

*** Brennan, D.C., Flavin, K., Lowell, J.A., Howard, T.K., Shenoy, S., Burgess, S., Dolan, S., Kano, J.M., Mahon, M., Schnitzler, M.A., et al. 1999. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus ATGAM for induction immunosuppression

Alemtuzumab: es un anticuerpo monoclonal antiCD52. Está aprobado para leucemia linfocítica crónica. No será evaluado en esta revisión.

Muromonab-CD3 (Orthoclone [OKT3]; Centocor Ortho Biotech, L.P) es un anticuerpo monoclonal murino dirigido contra el receptor CD3 en los linfocitos T. Fue el primer agente inductor aprobado. Se ha asociado con un síndrome liberación de citoquinas severo, edema pulmonar y trastornos gastrointestinales y neurológicos. Su uso en el trasplante de riñón ha sido superado en gran medida por agentes de inducción más seguros y recientemente se retiró del mercado estadounidense. No será evaluado en la presente revisión.

Basiliximab es un anticuerpo monoclonal de origen humano/murino que se une con alta afinidad a la subunidad alfa del receptor de IL-2, también conocido como CD25, donde actúa como un antagonista del receptor. El efecto antagónico sobre el receptor de IL-2 previene la activación de las células T y la proliferación subsiguiente sin causar lisis o destrucción celular. Se aplica en dosis de 20 mg el día 0 y el día 4 del trasplante en forma endovenosa. Fue aprobado por la FDA como agente inductor en el año 1998; el mismo año que en Argentina mediante la disposición 3256/98.

Daclizumab es un anticuerpo altamente humanizado con una avidez menor pero con una vida media más larga administrada desde el momento del trasplante y cada 2 semanas hasta 3 meses después del trasplante. Hay un metaanálisis* de 6 estudios que comparó daclizumab con basiliximab en trasplante renal que no evidenció diferencias en eficacia y seguridad. Daclizumab ha sido retirado del mercado en 2009.

Para el presente trabajo se evaluarán GATc y basiliximab debido a ser accesibles y ampliamente utilizadas en nuestro país.

MAYORES DE 60 AÑOS

Los pacientes mayores de 65 años tienen elevado riesgo de desarrollar malignidad e infecciones debido a la senescencia de su sistema inmune; en contrapartida, el riesgo de rechazo está disminuido**. La terapia inmunosupresora en los pacientes mayores es la misma que en el resto de los pacientes. Se desconoce cuál es el agente inductor óptimo en esta población. Teniendo en cuenta la disminución

* Sun ZJ, Du X, Su LL, Zhang XD, Wang W. [Efficacy and Safety of Basiliximab Versus Daclizumab in Kidney Transplantation: A Meta-Analysis](#). *Transplant Proc.* 2015 Oct;47(8):2439-45. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.08.009.

** Meier-Kriesche HU, Ojo A, Hanson J, Cibrik D, Lake K, Agodoa LY, Leichtman A, Kaplan B. Increased immunosuppressive vulnerability in elderly renal transplant recipients. *Transplantation.* 2000;69(5):885.

de la inmunocompetencia debida al envejecimiento, algunos centros mantienen niveles de inmunosupresores menores. Algunas de las estrategias que se utilizan para disminuir la inmunosupresión son: régimen libre de corticoides, minimización de anticalcineurínicos.

La farmacocinética en adultos mayores es diferente: el vaciamiento gástrico es más lento, hay alteraciones en la motilidad gastrointestinal, disminución del flujo esplácnico, declinación de la actividad del citocromo p450 produciendo niveles mayores de droga con iguales dosis*.

Las principales causas de muerte en la población añosa trasplantada son las infecciones y enfermedad cardiovascular**. A diferencia de la población joven, en la cual la pérdida del injerto se debe a rechazo agudo, en la población añosa la pérdida del injerto se debe a muerte del paciente con injerto funcional¹⁰. Casi el 50% de las pérdidas de los injertos en los mayores se deben a la muerte, a diferencia de un 15% en los más jóvenes****. Los anticuerpos antilinfocitarios están asociados a alto riesgo de infección.

En un análisis retrospectivo de los datos de la Red Unida para el Intercambio de Órganos (del inglés UNOS) de 2003 a 2008, entre los receptores de mayor riesgo (mayores de 60 años) que recibieron riñones de alto riesgo, los que recibieron GATc tuvieron la tasa acumulada más baja de rechazo agudo dentro del primer año después del trasplante en comparación con aquellos que recibieron anticuerpos anti-receptor de IL-2. En comparación con GATc, las probabilidades ajustadas de rechazo agudo al año para el anticuerpo anti-receptor de IL-2 fueron de 1,65 (IC del 95%: 1,45-1,89)****. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la supervivencia del injerto con censura de muerte, pero, en comparación con GATc, hubo un mayor riesgo de muerte entre los receptores del anticuerpo anti-receptor de IL-2 (HR 1.12, IC 95% 1.02- 1.21).

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evalúan inmunosupresión en trasplante renal no están diseñados para pacientes mayores de 60 años. Según Blosser

* Danovitch GM, Gill J, Bunnapradist S. Immunosuppression of the elderly kidney transplant recipient. *Transplantation* 2007;84(3):285-91

** Cameron JS. Renal transplantation in the elderly patient. *Intern Urol Nephrol* 2000;32:193-201.

*** Oniscu, G.C., H. Brown, and J.L. Forsythe, How old is old for transplantation? *Am J Transplant*, 2004. 4(12): p. 2067-74.

**** Gill, J., S. Bunnapradist, G.M. Danovitch, D. Gjertson, J.S. Gill, and M. Cecka, Outcomes of kidney transplantation from older living donors to older recipients. *Am J Kidney Dis*, 2008. 52(3): p. 54152

***** Gill J, Sampaio M, Gill JS, et al. Induction immunosuppressive therapy in the elderly kidney transplant recipient in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(5):1168-1178. doi:10.2215/CJN.07540810

et al.^{*} una proporción considerable de estudios excluye este grupo etario y, además, la media de edad de los pacientes que participan en ECA es menor que la del promedio de pacientes que se trasplantan en EE.UU. También en ese estudio se evidenció un aumento de la brecha entre los ECA y la población general trasplantada. A pesar del aumento de la media de edad en trasplantados en los últimos años, los ECA conservan su promedio de edad. Esto tiene implicancia en la generalización de los resultados de los ECA en las poblaciones más añosas. *No hay estudios* que evalúen específicamente el tratamiento inmunosupresor inductor en pacientes añosos. Hay algunos trabajos que evalúan la inmunosupresión en receptores de donantes añosos, pero no están restringidos a receptores añosos, en esta población la media de edad suele ser mayor (57 años).

En el año 2018 hubo 7739 pacientes en lista de espera para trasplante renal, el 31% eran pacientes mayores de 60 años. La incidencia de mayores de 60 años en ese año fue 45 PMH^{**}. Se trasplantaron 1361 pacientes, 310 mayores de 60 años.

El objetivo de la presente revisión es evaluar la eficacia y seguridad de la inducción en los pacientes trasplantados renales mayores de 60 años.

Preguntas de investigación

¿En pacientes trasplantados renales mayores de 60 años es seguro y eficaz utilizar basiliximab como agente inductor en comparación con ningún tratamiento?

¿En pacientes trasplantados renales mayores de 60 años es seguro y eficaz utilizar basiliximab como agente inductor en comparación con GAT?

¿En pacientes trasplantados renales mayores de 60 años es seguro y eficaz utilizar GAT como agente inductor en comparación con ningún tratamiento?

* Blosser et al. Age, Exclusion Criteria, and Generalizability of Randomized Trials Enrolling Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2011 April 27; 91(8): 858–863. doi:10.1097/TP.0b013e31820f42d9.

** <https://cresi.incucai.gov.ar/reporte/resumenestadistico/EjecutarConsultaLe.do>

Métodos

Tipos de estudios: Ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías sanitarias fueron incluidos en la revisión.

Tipos de participantes: adultos trasplantados renales. Se excluyeron receptores de trasplantes multiorgánicos, trasplantados con donante vivo, con donante a corazón parado.

Tipos de intervenciones: se eligieron estudios que compararan basiliximab contra placebo o ningún tratamiento, contra GAT o GAT contra placebo o ningún tratamiento. Se excluyeron estudios que comparasen distintos regímenes de mantenimientos o que compararan régimen libre de corticoides o de minimización de anticalcineurínicos.

Tipos de variables resultados: los estudios debían evaluar tasa de rechazo agudo confirmado por biopsia, mortalidad, sobrevida del injerto, retardo en la función de injerto (RFI) y toxicidad como incidencia de infecciones, citomegalovirus (CMV), cáncer.

Sobrevida del injerto: la supervivencia del injerto es una estimación de la probabilidad de que el injerto funcione en un tiempo finito después del trasplante. Si el paciente muere y no ha regresado a la diálisis, se supone que la fecha de la muerte es la fecha de la falla del injerto. Por lo tanto, el fracaso es la pérdida del injerto o la muerte del paciente, lo que ocurra primero. La supervivencia del injerto ilustra la tasa global de éxito en términos de supervivencia del injerto y del paciente. Se supone que todas las muertes están asociadas principalmente con el trasplante.

Sobrevida del injerto censurada por muerte: la supervivencia del injerto censurada por muerte del paciente con un injerto funcionando estima la probabilidad de pérdida del injerto solamente. En caso de muerte con un injerto en funcionamiento, la fecha de fallecimiento es la fecha del último seguimiento. Por lo tanto, el evento fatal se trata como un caso perdido durante el seguimiento, no como una falla de injerto. La supervivencia del injerto censurada por la muerte ilustra la tasa de éxito en términos de supervivencia del injerto. Se supone que todas las muertes están asociadas principalmente con otras causas distintas del trasplante. Esto es particularmente útil cuando se analiza la influencia de factores como la edad del receptor, y por lo tanto, se acompaña de un aumento de la tasa de mortalidad en los receptores cuyos trasplantes todavía están funcionando.

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis y evaluaciones de tecnologías sanitarias en distintas bases de datos: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), epistemonikos hasta el 31 de marzo del 2019. Se revisó la bibliografía referenciada de cada artículo seleccionado en búsqueda de nuevos estudios. Se incluyeron estudios que compararan basiliximab contra placebo, o timoglobulina o timoglobulina contra placebo en pacientes trasplantados renales adultos.

De los artículos encontrados se hizo una primera selección a través de título y resumen y posteriormente una segunda selección a artículo completo. Los resultados de la búsqueda y términos MESH se resumen en el anexo 1.

Se evaluó el riesgo de sesgo de cada artículo seleccionado mediante la herramienta Cochrane Collaboration Risk of Bias tool. Los dominios que se evaluaron para determinar el riesgo fueron: generación de la secuencia de aleatorización, ocultamiento de la secuencia de aleatorización, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de los evaluadores, análisis de los datos incompletos, reporte selectivo de datos y otros.

Se realizaron metaanálisis de datos con RevMan 5® y se utilizaron el formato de tablas resumen de los trabajos incluidos y su riesgo de sesgo. Se confeccionó un perfil de evidencia utilizando la herramienta GRADEpro®. Se presentan los principales resultados de la revisión en tablas de Resumen de hallazgos. Estas tablas presentan información sobre: calidad de la evidencia, la magnitud de los efectos de las intervenciones examinadas y la suma de los datos disponibles para los resultados principales. También se incluye una calificación general de la evidencia relacionada con cada uno de los principales resultados utilizando el enfoque GRADE. El enfoque GRADE define la calidad de un cuerpo de evidencia en la medida en que se puede estar seguro de que una estimación del efecto o asociación está cerca del valor verdadero. La calidad de un cuerpo de evidencia implica la consideración del riesgo de sesgo (calidad metodológica) dentro del ensayo, la evaluación de si la evidencia es directa o indirecta, la consistencia, la precisión de las estimaciones del efecto y el riesgo de sesgo de publicación. De acuerdo a esta metodología hay 4 niveles en que las estimaciones de los efectos

* Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

** GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepr.org.

de las intervenciones son adecuadas para apoyar una recomendación. Estos niveles son: calidad alta, donde es difícil que los resultados de nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto; calidad moderada, donde la confianza en la estimación del efecto y su magnitud podrían cambiar con nuevos estudios; calidad baja, donde es probable que nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto y su magnitud; y calidad muy baja donde cualquier estimación del efecto es muy incierta.

Medidas de efecto: Para variables dicotómicas los resultados se expresaron como riesgo relativo (RR) con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC del 95%)

Heterogeneidad: Se analizó la presencia de heterogeneidad clínica y estadística utilizando el test I².

Se utilizó un modelo de efectos aleatorios por considerarse heterogéneos los estudios.

Análisis de subgrupos: para evaluar posibles fuentes de heterogeneidad: inmunosupresión de mantenimiento, calidad de estudios.

Resultados

Se identificaron 4849 publicaciones, luego de filtrarse por ECA, revisiones sistemáticas y evaluación de tecnologías sanitarias quedaron 1101. Tras eliminar los duplicados, se realizó la evaluación de los títulos y abstracts de 150 publicaciones. Se evaluaron 36 estudios a texto completo. Se incluyeron 28 estudios con 5902 pacientes. Tres estudios solo se presentan en forma de abstract (Bernarde 2004*, deBoccardo 2002**, Sandrini 2002***). Los datos de los estudios que

* Bernarde K, Folkmane I, Rozentals R, Bicans J. Induction immunosuppression with interleukin-2 receptor antibodies (basiliximab) in renal transplant recipients [abstract]. Transplantation 2004;78(2 Suppl):467. [CENTRAL: CN-00509086]

** de Boccardo G. Latin American study of the efficacy and safety of Simulect in kidney transplant recipients [abstract]. XIXth International Congress of the Transplantation Society; 2002 Aug 25-30; Miami, FL. 2002. [CENTRAL: CN-00400671]

*** Boggi U, Arisi L, Valente U, La Greca G, Calconi G, Donati D, et al. Basiliximab facilitates steroid withdrawal after primary kidney transplantation: results of a placebo controlled study [abstract]. XIXth International Congress of the Transplantation Society; 2002 Aug 25-30; Miami, FL. 2002. [CENTRAL: CN-00400327]

no se encontraron los artículos completos fueron extraídos de los metaanálisis de Cochrane^{**}.

Los estudios de Kyllonen 2007^{***}, Samsel 2008^{****}, Yussim 2000^{*****}, utilizaron GAT-F como inductor 9 mg/kg en dosis única.

Catorce estudios compararon basiliximab contra placebo; ocho compararon GAT versus placebo y cinco compararon GAT versus basiliximab. Solo un estudio se realizó en población de alto riesgo. Un estudio fue realizado en población mayor de 60 años exclusivamente (Andres 2009^{*****}), pero utilizaba diferentes dosis de tacrolimus y régimen libre de corticoides, por lo tanto, no se incluyó en el metaanálisis, pero se describe en un apartado. El resto de los estudios no fueron estratificados por grupos de edad de forma que permitiese extraer datos de esta población.

Trece estudios utilizaron como agente antiproliferativo AZA: Charpentier 2002^{*****}, De Boccardo 2002, Folkmane 2001^{*****}, Kyllonen 2007, Martins 2004^{*****}, Mourad

1998^{*}, Parrot 2005^{**}, Patel 2014^{***}, Ponticelli 2001^{****}, Samsel 1999, Sandrini 2002, Thibaudin(Thibaudin et al., 1998)^{*****}, Yussim 2000.

Doce estudios utilizaron micofenolato como agente antiproliferativo (Albano^{*****}, Andres, Bernarde, Brennan^{*****}, Folkmane 2001, Lawen 2003, Mourad 2004^{*****}, Parrot 2005, Patel 2014, Pisani 2001, Samsel 1999, Tan 2004^{*****}).

Veintiún estudios utilizaron ciclosporina como anticalcineurínicos (Banhegyi 1991^{*****}, Bernarde 2004, Brennan 2006, Charpentier 2003, Folkmane (Folkmane et

* Hill P, Cross NB, Barnett ANR, Palmer SC, Webster AC. Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD004759. DOI: 10.1002/14651858.CD004759.pub2.

** Webster AC, Ruster LP, McGee RG, Matheson SL, Higgins GY, Willis NS, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD003897. DOI: 10.1002/14651858.CD003897.pub3

*** Kyllonen L, Eklund B, Matinlauri I, Salmela K. Induction with single bolus GAT or basiliximab in cadaveric kidney transplantation with cyclosporin immunosuppression [abstract no: 2330]. Transplantation 2002;74(4 Suppl):466. [CENTRAL: CN-00401573]

**** Samsel, R. et al. Safety and efficacy of high dose GAT bolus administration on revascularization in kidney graft patients – long term results. Ann Transplant, 2008; 13(1): 32-39

***** Yussim A, Shapira Z. Single-bolus high-dose GAT for prophylaxis of rejection in renal transplantation – a prospective, randomized study. Transplant International 2000;13 Suppl 1:S293-4. MEDLINE: 11112016

***** Andres, A. et al. A Randomized Trial Comparing Renal Function in Older Kidney Transplant Patients Following Delayed Versus Immediate Tacrolimus Administration. Transplantation. 2009;88(9):1101-8

***** Charpentier B, European Tacrolimus vs Microemulsified Cyclosporin Study Group. A three arm study comparing immediate tacrolimus therapy with GAT induction therapy followed by either tacrolimus or cyclosporine in adult renal transplant recipients. Transplantation Proceedings 2002;34(5):1625-6. MEDLINE: 12176511

***** Folkmane I, Bicans J, Amerika D, Chapenko S, Murovska M, Rosentals R. Low rate of acute rejection and cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients with basiliximab. Transplantation Proceedings 2001;33(7-8): 3209-10. MEDLINE: 11750377

***** Martins, L. et al. Anti-interleukin 2-receptor antibodies: a comparative study with polyclonal antibodies in kidney transplantation: preliminary results. Transpl Proc. 2000; 32 (8): 2623-5

* Mourad G, French and Belgian Tacrolimus Renal Transplantation Study Group. GAT-Induction vs. noninduction with tacrolimus-basiliximab d immunosuppression in renal transplantation [abstract]. XVIII International Congress of the Transplantation Society; 2000 Aug 27-Sept 1; Rome, Italy. 2000. CENTRAL: CN-00446848]

** Parrott NR, Hammad AQ, Watson CJ, Lodge JP, Andrews CD. Multicenter, randomized study of the effectiveness of basiliximab in avoiding addition of steroids to cyclosporine a monotherapy in renal transplant recipients. Transplantation 2005;79(3):344-348. MEDLINE: 15699766

*** Patel, H.V. et al. Low-Dose Rabbit Anti-Thymoglobulin Globulin versus Basiliximab for Induction Therapy in Kidney Transplantation. Saudi J Kidney Dis Transpl 2014;25(4):819-822

**** Ponticelli C, Cambi V, Shapira Z, Monteon F, Salmela K, Kahn D, et al. A multicenter, double blind, placebo controlled study of basiliximab (simulect) in combination with triple therapy including azathioprine for the prevention of acute rejection episodes in renal allograft patients [abstract]. Transplantation 1999;67(7):S158. [CENTRAL: CN-00402269]

**** Thibaudin D, Alamartine E, de Filippis JP, Diab N, Laurent B, Berthoux F. Advantage of antithymocyte globulin induction in sensitized kidney recipients: a randomized prospective study comparing induction with and without antithymocyte globulin. Nephrology Dialysis Transplantation 1998;13(3):711-5. MEDLINE: 9550651

***** Albano, L. et al. OSAKA Trial: A Randomized, Controlled Trial Comparing Tacrolimus QD and BD in Kidney Transplantation. Transplantation. 2013; 96 (10): 897-903.

***** Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D, Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. New England Journal of Medicine 2006;355 (19):1967-77. MEDLINE: 17093248

***** Mourad G, Rostaing L, Legendre C, Garrigue V, Thervet E, Durand D. Sequential protocols using basiliximab versus antithymocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids. Transplantation 2004;78(4):584-590. MEDLINE: 15446319

***** Tan J, Yang S, Wu W. Basiliximab (Simulect) reduces acute rejection among sensitized kidney allograft recipients. Transplantation Proceedings 2005;37(2):903-5. MEDLINE: 15848570

***** Banhegyi C, Rockenschaub S, Muhlbacher F, Kovarik J, Balcke P, Gotzinger P, et al. Preliminary results of a prospective randomized clinical trial comparing cyclosporine A to antithymocyte globulin immunosuppressive induction therapy in kidney transplantation. Transplantation Proceedings 1991;23(4):2207-8. MEDLINE: 1871846

al., 2001), Kahan 1999*, Kyllonen 2007, Lawen 2003**, Martins 2004, Mourad 2004, Nashan 1997***, Parrot 2005, Patel 2014, Pisani 2001, Ponticelli 2001, Samsel 1999, Sandrini 2002, Thibaudin 1998, Tan 2004, Yussim 2000).

Cinco estudios utilizaron tacrolimus como anticalcienúrico (Albano 2013, Andres 2009, Mourad 1998, Patel 2014, Pilch 2014).

Estudios excluidos: Se excluyeron estudios que compararon como agente anti-IL2 a daclizumab, realizados en población pediátrica, comparados contra OKT3 o alemtuzumab, formulaciones de globulina antitimocito de caballo, previos a la aparición de anticalcineurínicos, que no utilizaron triple esquema de mantenimiento, que evaluaban régimen libre de corticoides, con donantes vivos exclusivamente.

RIESGO DE SESGO

En general la calidad de la evidencia es baja. Todos los estudios fueron descriptos como aleatorizados, pero muy pocos mencionan adecuadamente el método de aleatorización y el ocultamiento de la secuencia de aleatorización. La mayoría de los estudios no informó adecuadamente la metodología utilizada.

Los estudios de Andres 2009, Albano 2013, Brennan 2006, Kyllonen 2007, Nashan 1997, Parrot 2005, Ponticelli 2001 describieron adecuadamente el método de aleatorización.

En algunos estudios no fueron descriptos adecuadamente, pero se infirió que fue adecuado en basiliximab que eran aleatorizados en forma central en estudios multicéntricos y en basiliximab a la ausencia de diferencias basiliximabales entre grupos comparados (Albano 2013, Brennan 2006, Kahan 1999, Lawen 2003,

* Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M, United States Simulect Renal Study Group. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. *Transplantation* 1999;67(2):276-284. MEDLINE: 10075594

** Lawen J, Davies E, Mourad G, Oppenheimer F, GonzalezMolina M, Bourbigot B, et al. Basiliximab (Simulect) is safe and effective in combination with triple therapy of neoral steroids and cellcept in renal transplant recipients [abstract]. *Transplantation* 2000;69(8 Suppl):S260. [CENTRAL: CN-00401599]

*** NashanB, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Soullillou JP. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. [erratum appears in *Lancet* 1997 Nov 15;350(9089):1484]. *Lancet* 1997;350(9086):1193-8. MEDLINE: 9652559

Lebranchu 2002*, Ponticelli 2001.

Tres estudios describieron adecuadamente el ocultamiento (Charpentier 2003, Kyllonen 2007, Mourad 2004).

No describen método utilizado (De Boccardo 2002, Folkmane 2001, Mourad 2001, Mourad 2004, Yussim 2000).

La mayoría de los estudios evalúan los desenlaces en distintos periodos de tiempo y en más de una oportunidad (3, 6, 12 meses), pasado el año son pocos los estudios que analizan los desenlaces. Para aquellos estudios que evaluaron las variables en más de una instancia de tiempo, se tomó el tiempo más largo de cada cohorte para realizar el metaanálisis.

* Lebranchu Y, Bridoux F, Buchler M, Le Meur Y, Etienne I, Toupance O, et al. Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *American Journal of Transplantation* 2002;2(1):48-56. MEDLINE: 12095056

BASILIXIMAB VERSUS PLACEBO O NINGÚN TRATAMIENTO

Pregunta: BASILIXIMAB comparado con ningún tratamiento para trasplantados mayores de 60 años

EVALUACIÓN DE LA CERTEZA												
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta		Imprecisión	Otras consideraciones	No de pacientes		Efecto	Certeza	Importancia	
			Inconsistencia	Evidencia indirecta			BASILIXIMAB	ningún tratamiento				Relativo (95% CI)
Mortalidad												
11	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	32/1308 (2.4%)	45/1280 (3.5%)	RR 0.71 (0.44 a 1.13)	10 menos por 1.000 (de 20 menos a 5 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad - a 6 meses												
2	ensayos aleatorios	serio ^c	serio ^b	serio ^a	serio ^b	ninguno	8/434 (1.8%)	19/453 (4.2%)	RR 0.45 (0.17 a 1.20)	23 menos por 1.000 (de 35 menos a 8 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad - a 1 año (evaluado con: número de muertes)												
8	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	22/816 (2.7%)	21/783 (2.7%)	RR 1.00 (0.55 a 1.83)	0 menos por 1.000 (de 12 menos a 22 más)	⊕○○○ BAJA	CRÍTICO
Mortalidad - a >5 años												
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	serio ^b	serio ^b	ninguno	2/58 (3.4%)	5/44 (11.4%)	RR 0.30 (0.06 a 1.49)	80 menos por 1.000 (de 107 menos a 56 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Pérdida del injerto o muerte con injerto funcionante												
11	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	83/904 (9.2%)	109/866 (12.6%)	RR 0.74 (0.57 a 0.97)	33 menos por 1.000 (de 54 menos a 4 menos)	⊕○○○ BAJA	CRÍTICO
Pérdida del injerto o muerte con injerto funcionante - a 3 meses												

EVALUACIÓN DE LA CERTEZA												
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta		Imprecisión	Otras consideraciones	No de pacientes		Efecto	Certeza	Importancia	
			Inconsistencia	Evidencia indirecta			BASILIXIMAB	ningún tratamiento				Relativo (95% CI)
Pérdida del injerto o muerte con injerto funcionante - a 6 meses												
2	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	12/170 (7.1%)	15/164 (9.1%)	RR 0.78 (0.38 a 1.61)	20 menos por 1.000 (de 57 menos a 56 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Pérdida del injerto o muerte con injerto funcionante - a 1 año												
7	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	67/640 (10.5%)	83/638 (13.0%)	RR 0.81 (0.60 a 1.10)	25 menos por 1.000 (de 52 menos a 13 más)	⊕○○○ BAJA	CRÍTICO
Pérdida del injerto o muerte con injerto funcionante - > 5 años												
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	2/58 (3.4%)	7/44 (15.9%)	RR 0.22 (0.05 a 0.99)	124 menos por 1.000 (de 151 menos a 2 menos)	⊕○○○ BAJA	CRÍTICO
Pérdida del injerto censurada por muerte con injerto funcionante												
13	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	91/1360 (6.7%)	114/1341 (8.5%)	RR 0.84 (0.64 a 1.10)	14 menos por 1.000 (de 31 menos a 9 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Pérdida del injerto censurada por muerte con injerto funcionante - a 3 meses												
1	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	2/36 (5.6%)	2/20 (10.0%)	RR 0.56 (0.08 a 3.65)	44 menos por 1.000 (de 92 menos a 265 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

EVALUACIÓN DE LA CERTEZA											
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	No de pacientes		Efecto	Certeza	Importancia
							BASILIXIMAB	ningún tratamiento			
Pérdida del injerto censurada por muerte con injerto funcionante - a 6 meses											
3	ensayos aleatorios	serio ¹	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	29/453 (6.4%)	37/466 (7.9%)	RR 0.82 (0.52 a 1.31)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Pérdida del injerto censurada por muerte con injerto funcionante - a 1 año											
8	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	58/813 (7.1%)	73/811 (9.0%)	RR 0.77 (0.48 a 1.23)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Pérdida del injerto censurada por muerte con injerto funcionante - > 5 años											
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	2/58 (3.4%)	2/44 (4.5%)	RR 0.76 (0.11 a 5.18)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Rechazo agudo confirmado por biopsia

10	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	264/1193 (22.1%)	362/1188 (30.5%)	RR 0.72 (0.63 a 0.82)	⊕○○○ BAJA	IMPORTANTE
Rechazo agudo confirmado por biopsia - 6 meses											
4	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	64/476 (13.4%)	89/514 (17.3%)	RR 0.75 (0.42 a 1.33)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Rechazo agudo confirmado por biopsia - 1 año											

EVALUACIÓN DE LA CERTEZA											
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	No de pacientes		Efecto	Certeza	Importancia
							BASILIXIMAB	ningún tratamiento			
Cáncer											
6	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	200/717 (27.9%)	273/674 (40.5%)	RR 0.70 (0.61 a 0.81)	⊕⊕⊕ MODERADO	IMPORTANTE
Cáncer - 1 a 6 meses											
8	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	13/1161 (1.1%)	22/1169 (1.9%)	RR 0.67 (0.33 a 1.35)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Cáncer - 1 a 6 meses											
1	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	3/283 (1.1%)	2/302 (0.7%)	RR 1.60 (0.27 a 9.51)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Cáncer - Cualquier momento dentro del primer año											
7	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	10/820 (1.2%)	19/823 (2.3%)	RR 0.57 (0.26 a 1.22)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Infección CMV											
9	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	141/1214 (11.6%)	156/1211 (12.9%)	RR 0.87 (0.71 a 1.08)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Infección CMV - a 6 meses											
2	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	21/474 (4.4%)	27/489 (5.5%)	RR 0.72 (0.34 a 1.52)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Infección CMV - Cualquier momento dentro del primer año											

EVALUACIÓN DE LA CERTEZA												
No de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	No de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
							BASILIXIMAB	ningún tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
7	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	120/740 (16.2%)	129/722 (17.9%)	RR 0.89 (0.71 a 1.12)	20 menos por 1.000 (de 52 menos a 21 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	IMPORTANTE
Infecciones serias (todas las causas)												
7	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	526/954 (55.1%)	527/961 (54.8%)	RR 0.99 (0.93 a 1.05)	5 menos por 1.000 (de 38 menos a 27 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
Infecciones serias (todas las causas) - a 6 meses												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	227/533 (42.6%)	238/558 (42.7%)	RR 0.98 (0.87 a 1.11)	9 menos por 1.000 (de 55 menos a 47 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
Infecciones serias (todas las causas) - a 1 año												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	299/421 (71.0%)	289/403 (71.7%)	RR 1.00 (0.88 a 1.15)	0 menos por 1.000 (de 86 menos a 108 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICO

CI: intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- Estudios con población de adultos, pero no hay subgrupo de mayores de 60 años
- El IC del 95% incluye al 1
- Uno de los estudios es abierto. Hay incertidumbre en el reporte selectivo de uno de los estudios
- Estudio único abierto. Datos incompletos
- Un estudio abierto. Un estudio se presenta solo en forma de abstract
- 2 estudios sin datos para establecer riesgo de sesgo, 1 de los estudios abierto
- No hay datos suficientes para establecer riesgo de sesgo
- Un estudio abierto y otro sin datos para establecer riesgo de sesgo

Catorce estudios con 2919 pacientes evaluaron la eficacia de basiliximab comparado con placebo o ningún tratamiento. La mayoría de los desenlaces tuvieron baja o muy baja calidad de la evidencia. No hubo diferencias en mortalidad a los 6 y 12 meses. Un estudio tuvo seguimiento a 5 años, tampoco presentó diferencias de supervivencia.

No hubo diferencia en el riesgo de pérdida del injerto o muerte con injerto funcionante en el grupo tratado con basiliximab a los 3, 6 y 12 meses (Once estudios con 1734 pacientes) en comparación con placebo. A los 5 años hubo una disminución del 12% del riesgo en los pacientes que recibieron tratamiento inductor versus los que no lo recibieron (RR 0.22; IC del 95% 0.05 a 0.99)).

No hubo diferencias en el riesgo de Pérdida del injerto entre los grupos.

Al año del trasplante, se redujo el número de rechazo agudo un 12%; RR 0.71 (0.61, 0.81).

No hubo diferencia a nivel de infecciones, CMV o cáncer.

Schold y col* realizaron un estudio piloto en mayores de 60 años aleatorizado en dos centros de EE.UU. comparando triple terapia (n= 16 CSA, MMF y prednisona) con doble terapia (n= 15 CSA prednisona y basiliximab). En el seguimiento a 1 año no hubo diferencias en el número de rechazos agudos, sobrevida del

* Kaplan B, Cibrik DM, Schold JD, Mulgaonkar S, Magee J, Howell T, et al. Pilot randomized prospective study of dual vs triple immunosuppression in older renal transplant recipients [abstract]. American Journal of Transplantation 2003;3(Suppl 5):212.

injerto y del paciente o infecciones serias. Estrictamente el estudio cumple con los criterios de exclusión pero se menciona por haber sido realizado en la población de interés.

El estudio de Andrés 2009*, es un estudio aleatorizado, multicéntrico que evaluó basiliximab, retardo en la administración de tacrolimus y retiro temprano de corticoides a los 8 días en mayores de 60 años comparado con un grupo sin basiliximab, tacrolimus desde el trasplante y retiro de corticoides a los 90 días. No se incluyó en el metaanálisis porque no evaluaba el tratamiento inductor, pero se describen los resultados por ser el único en la población de interés. El seguimiento fue a 6 meses, se aleatorizaron 267 pacientes. Las incidencias de rechazo agudo comprobado por biopsia fueron similares. La función retardada del injerto fue del 30,3% en el grupo con basiliximab y del 23,8% en el control. No hubo diferencias a nivel mortalidad (supervivencia 96.1 vs 99.2%) o Pérdida del injerto (90 vs 87.6%). Los resultados de seguridad fueron similares con ambos regímenes.

* Andres, A. et al. A Randomized Trial Comparing Renal Function in Older Kidney Transplant Patients Following Delayed Versus Immediate Tacrolimus Administration Transplantation • Volume 88, Number 9, November 15, 200

BASILIXIMAB VERSUS GAT

Pregunta: BASILIXIMAB comparado con GAT para trasplantados mayores de 60 años

Evaluación de la certeza	Efecto		Importancia	
	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	certeza	Importancia
Mortalidad				
6	RR 1.10 (0.55 a 2.23)	3 más por 1.000 (de 14 menos a 39 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad - a 1 año				
4	RR 1.62 (0.57 a 4.59)	13 más por 1.000 (de 9 menos a 76 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad - > 5 años				
3	RR 1.00 (0.64 a 1.57)	0 menos por 1.000 (de 56 menos a 88 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Pérdida del injerto o muerte con injerto funcionante				
5	RR 0.90 (0.66 a 1.22)	13 menos por 1.000 (de 46 menos a 30 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Pérdida del injerto o muerte con injerto funcionante - a 1 año				

Nº de estudios	Evaluación de la certeza					Nº de pacientes		Efecto		certeza	Importancia	
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BASIJMAB	GAT	Relativo (95% CI)			Absoluto (95% CI)
3	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	21/287 (7.3%)	21/296 (7.1%)	RR 1.03 (0.58 a 1.85)	2 más por 1.000 (de 30 menos a 60 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Pérdida del injerto o muerte con injerto funcionante > 5 años												
3	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	38/200 (19.0%)	45/194 (23.2%)	RR 0.85 (0.59 a 1.22)	35 menos por 1.000 (de 95 menos a 51 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Pérdida del injerto censurada por muerte con injerto funcionante												
5	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	34/548 (6.2%)	25/612 (4.1%)	RR 1.37 (0.83 a 2.26)	15 más por 1.000 (de 7 menos a 51 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Pérdida del injerto censurada por muerte con injerto funcionante a 1 año												
4	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	21/307 (6.8%)	17/376 (4.5%)	RR 1.32 (0.72 a 2.44)	14 más por 1.000 (de 13 menos a 65 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Pérdida del injerto censurada por muerte con injerto funcionante > 5 años												
2	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	7/108 (6.5%)	6/103 (5.8%)	RR 1.13 (0.39 a 3.23)	8 más por 1.000 (de 36 menos a 130 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Rechazo agudo confirmado por biopsia												
5	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	119/781 (15.2%)	80/849 (9.4%)	RR 1.58 (1.21 a 2.07)	55 más por 1.000 (de 20 más a 101 más)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

Nº de estudios	Evaluación de la certeza					Nº de pacientes		Efecto		certeza	Importancia	
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BASIJMAB	GAT	Relativo (95% CI)			Absoluto (95% CI)
Rechazo agudo confirmado por biopsia - a 1 año												
5	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	59/365 (16.2%)	45/429 (10.5%)	RR 1.48 (1.03 a 2.13)	50 más por 1.000 (de 3 más a 119 más)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Rechazo agudo confirmado por biopsia - 1-5 años												
2	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	30/142 (21.1%)	19/141 (13.5%)	RR 1.58 (0.93 a 2.67)	78 más por 1.000 (de 9 menos a 225 más)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Cáncer												
5	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	2/349 (0.6%)	7/349 (2.0%)	RR 0.43 (0.10 a 1.81)	11 menos por 1.000 (de 18 menos a 16 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Cáncer - a 1 año												
3	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	0/208 (0.0%)	5/208 (2.4%)	RR 0.16 (0.02 a 1.36)	20 menos por 1.000 (de 24 menos a 9 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Cáncer 5 años												
2	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	2/142 (1.4%)	2/141 (1.4%)	RR 0.99 (0.14 a 6.87)	0 menos por 1.000 (de 12 menos a 83 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Infección CMV a 1 año												

Número de estudios	Evaluación de la certeza						Número de pacientes		Efecto		certeza	Importancia
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	BASILIXIMAB	GAT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
5	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	68/395 (17.2%)	90/399 (22.6%)	RR 0.74 (0.40 a 1.37)	59 menos por 1.000 (de 135 menos a 83 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	IMPORTANTE
Infección CMV - 5 años												
1	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	no es serio	ninguno	16/92 (17.4%)	6/91 (6.6%)	RR 2.64 (1.08 a 6.44)	108 más por 1.000 (de 5 más a 359 más)	⊕⊕⊕⊕ BAJA	IMPORTANTE
Infecciones - A 12 meses												
5	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^a	serio ^b	ninguno	180/357 (50.4%)	202/426 (47.4%)	RR 0.92 (0.82 a 1.03)	38 menos por 1.000 (de 85 menos a 14 más)	⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Estudios realizados en población adulta, no se puede discriminar datos de mayores de 60 años b. El IC pasa por el 1

6 estudios con 894 pacientes compararon BASILIXIMAB contra GAT en trasplantes renales: Brennan 2006, Lebranchu 2002, Mourad 2004, Patel 2014, Pilch 2014, Kyllonen 2007. La calidad global de la evidencia es baja o muy baja. De los estudios de Brennan y Lebranchu y Kyllonen hay seguimiento a 5 años. El seguimiento del estudio de Brennan, publicado por Lentine en el 2015 no es de la cohorte total, sino de los pacientes enrolados en EE.UU. (n=183)* y se extiende hasta los 10 años.

No hubo diferencias entre tratamientos en términos de mortalidad o pérdida del injerto.

El tratamiento con GAT se asoció con menor tasa de rechazo agudo al año y a los 5 años del trasplante. Los pacientes tratados con BASILIXIMAB tuvieron un riesgo 5% mayor de rechazo a los 12 meses (RR 1.48 [1.03, 2.13]) y del 5.5% a 5 años RR 1.58 [0.93, 2.67]. En la cohorte de pacientes de EE.UU. del estudio de Brennan que fue seguida durante 10 años también persistió el beneficio de GAT sobre BASILIXIMAB a nivel de rechazo agudo. Este mismo subgrupo de pacientes presentó mayor frecuencia de CMV en forma significativa RR 2.64 [1.08, 6.44].

No hubo diferencias a nivel tasa de infecciones totales y por CMV al año del trasplante.

Lentine y col. realizaron un estudio en el cual integraron los registros de los participantes de EE. UU. del estudio 10-10 con registros de seguimiento de OPTN. Recolectaron datos de mortalidad, Pérdida del injerto, rechazo y cáncer a los 10 años del estudio. En el estudio original con 278 pacientes, 183 habían sido enrolados en EE.UU.; todos fueron emparejados con los datos del registro. A los 10 años del trasplante más pacientes americanos tratados con GAT estuvieron libres del endpoint triple (RA, Pérdida del injerto o muerte) que los pacientes tratados con BASILIXIMAB. (32.6% versus 24.0%, p=0.09). No se reportaron eventos de rechazo entre los 5 y 10 años (La incidencia de rechazo agudo a los 5 años fue menor en el grupo con GAT (21.0 vs 32.8, p= 0.07)). La supervivencia del paciente fue similar entre grupos (52.8 vs 52.2%), así como la supervivencia del injerto. La incidencia acumulada de cáncer fue similar entre ambos grupos (9.5 y 8.1%).

* Lentine KL, Schnitzler MA, Xiao H, Brennan DC. [Long-term safety and efficacy of antithymocyte globulin induction: use of integrated national registry data to achieve ten-year follow-up of 10-10 Study participants](#). *Trials*. 2015 Aug 19;16:365. doi: 10.1186/s13063-015-0891-y. Erratum in: [Trials](#). 2015;16:412.

GAT VERSUS PLACEBO O NINGÚN TRATAMIENTO

Pregunta: GAT comparado con ningún tratamiento para trasplantados mayores de 60 años

Evaluación de la certeza							Efecto	certeza	Importancia			
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones				Nº de pacientes	ningún tratamiento	GAT
Mortalidad												
7	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	15/568 (2.6%)	17/514 (3.3%)	RR 0.93 (0.46 a 1.86)	2 menos por 1.000 (de 18 menos a 28 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad - 3-6 meses												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	3/186 (1.6%)	5/185 (2.7%)	RR 0.60 (0.14 a 2.46)	11 menos por 1.000 (de 23 menos a 39 más)	⊕○○○ BAJA	CRÍTICO
Mortalidad - 1-2 años												
5	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	6/342 (1.8%)	9/290 (3.1%)	RR 0.75 (0.27 a 2.06)	8 menos por 1.000 (de 23 menos a 33 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad - a 5 años												
1	ensayos aleatorios	serio ^{d*}	no es serio	serio ^c	serio ^c	ninguno	6/40 (15.0%)	3/39 (7.7%)	RR 1.95 (0.52 a 7.25)	73 más por 1.000 (de 37 menos a 481 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Pérdida del injerto												
6	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	42/582 (7.2%)	57/532 (10.7%)	RR 0.74 (0.51 a 1.07)	28 menos por 1.000 (de 53 menos a 8 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la certeza							Efecto	certeza	Importancia			
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones				Nº de pacientes	ningún tratamiento	GAT
Pérdida del injerto - 3-6 meses												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	11/241 (4.6%)	18/245 (7.3%)	RR 0.63 (0.30 a 1.30)	27 menos por 1.000 (de 51 menos a 22 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Pérdida del injerto - 1-2 años												
3	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	serio ^c	serio ^c	ninguno	19/301 (6.3%)	27/248 (10.9%)	RR 0.65 (0.36 a 1.19)	38 menos por 1.000 (de 70 menos a 21 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Pérdida del injerto - 5 años												
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	12/40 (30.0%)	12/39 (30.8%)	RR 0.97 (0.50 a 1.90)	9 menos por 1.000 (de 154 menos a 277 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Pérdida del injerto censurado por muerte												
3	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	10/74 (13.5%)	16/78 (20.5%)	RR 0.65 (0.32 a 1.32)	72 menos por 1.000 (de 139 menos a 66 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Pérdida del injerto censurado por muerte - 1 a 2 años												
2	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	serio ^c	serio ^c	ninguno	4/40 (10.0%)	7/42 (16.7%)	RR 0.57 (0.19 a 1.75)	72 menos por 1.000 (de 135 menos a 125 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Pérdida del injerto censurado por muerte - a 5 años												

Evaluación de la certeza											
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	№ de pacientes		Efecto	certeza	Importancia
							GAT	ningún tratamiento			
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	6/34 (17.6%)	9/36 (25.0%)	RR 0.71 (0.28 a 1.77)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Rechazo agudo											
8	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	124/623 (19.9%)	204/574 (35.5%)	RR 0.58 (0.48 a 0.69)	⊕○○○ BAJA	IMPORTANTE
Rechazo agudo - a 1 - 2 años											
7	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	115/583 (19.7%)	190/535 (35.5%)	RR 0.57 (0.47 a 0.70)	⊕○○○ BAJA	IMPORTANTE
Rechazo agudo - a 5 años											
1	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	9/40 (22.5%)	14/39 (35.9%)	RR 0.63 (0.31 a 1.28)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Trombocitopenia											
4	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	71/424 (16.7%)	27/423 (6.4%)	RR 2.54 (1.70 a 3.82)	⊕○○○ BAJA	IMPORTANTE
Cáncer											

Evaluación de la certeza											
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	№ de pacientes		Efecto	certeza	Importancia
							GAT	ningún tratamiento			
4	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	serio ^b	serio ^{c,f}	ninguno	6/376 (1.6%)	4/314 (1.3%)	RR 1.14 (0.31 a 4.21)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Cáncer - 1-2 años											
3	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	serio ^b	serio ^{c,f}	ninguno	5/336 (1.5%)	4/275 (1.5%)	RR 0.94 (0.22 a 3.94)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Cáncer - a 5 años											
1	ensayos aleatorios	serio ^{d,e}	no es serio	serio ^b	serio ^{c,f}	ninguno	1/40 (2.5%)	0/39 (0.0%)	RR 2.93 (0.12 a 69.74)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
DGF											
7	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	128/601 (21.3%)	153/551 (27.8%)	RR 0.85 (0.70 a 1.03)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Infecciones											
7	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^c	no es serio	ninguno	440/1415 (31.1%)	313/1207 (25.9%)	RR 1.23 (1.04 a 1.46)	⊕○○○ BAJA	CRÍTICO
Infecciones - Cualquier infección											
4	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	204/348 (58.6%)	164/291 (56.4%)	RR 1.10 (0.97 a 1.25)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

Número de estudios	Evaluación de la certeza					Número de pacientes		Efecto		certeza	Importancia	
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	GAT	ningún tratamiento	Relativo (95% CI)			Absoluto (95% CI)
Infecciones - Infección CMV												
4	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	125/487 (25.7%)	78/433 (18.0%)	RR 1.56 (1.23 a 1.97)	101 más por 1.000 (de 41 más a 175 más)	⊕○○○ BAJA	CRÍTICO
Infecciones - Otras infecciones virales no CMV												
4	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	45/356 (12.6%)	33/314 (10.5%)	RR 0.91 (0.33 a 2.51)	9 menos por 1.000 (de 70 menos a 159 más)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Infecciones - Infecciones bacterianas												
3	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	62/205 (30.2%)	36/150 (24.0%)	RR 1.28 (0.90 a 1.81)	67 más por 1.000 (de 24 menos a 194 más)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Infecciones - Infecciones virales (todas las causas)												
1	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	4/19 (21.1%)	2/19 (10.5%)	RR 2.00 (0.41 a 9.65)	105 más por 1.000 (de 62 menos a 911 más)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Leucopenia												
4	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	154/487 (31.6%)	38/433 (8.8%)	RR 3.93 (2.84 a 5.44)	257 más por 1.000 (de 161 más a 390 más)	⊕○○○ BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- ECA abiertos o con insuficiente información para determinar sesgos
- Estudios realizados en población adulta. No hay datos de mayores de 60 años
- El IC pasa por el 1
- ECA abierto
- Hay incertidumbre en varios dominios por falta de información
- Pocos eventos

8 estudios con 1197 pacientes compararon el uso de GAT versus ningún tratamiento. La calidad global de la evidencia es baja o muy baja.

No hubo diferencias en mortalidad, pérdida del injerto, cáncer, infecciones o función retardada del injerto. Cinco de los estudios fueron seguidos por al menos 2 años y un estudio tiene seguimiento por 5 años.

En el grupo tratado con GAT hubo una disminución del 15% del rechazo agudo (RR 0.58; IC del 95% 0.48-0.69). También se observó mayor frecuencia de trombocitopenia (RR 2.54 IC del 95% [1.70, 3.82], leucopenia RR 3.93 IC del 95% [2.84, 5.44] e infección por CMV RR 1.56 [1.23, 1.97].

Análisis de Impacto Presupuestario

Se estimó la cantidad de pacientes candidatos a la tecnología mediante la incidencia de trasplantes renales de donante cadavérico en pacientes mayores de 60 años con cobertura pública de salud en la provincia de Buenos Aires.

Para ello se obtuvieron del SINTRA* de los últimos 10 años (periodo 2009-2018) los siguientes datos: número de trasplantes renales de donante cadavérico en población general y en mayores de 60 años en Argentina y provincia de Buenos Aires.

Se calculó la incidencia por millón de habitantes (PMH) en basiliximab a las proyecciones poblacionales realizadas por INDEC y se calculó la media y desvío estándar de la incidencia anual. La media de incidencia de trasplantes renales con donante cadavérico proyectada para el año 2020 fue de 17,55 ±0,6 PMH en

* Disponible en: <https://cresi.incucai.gov.ar/IniciarCresiFromSintra.do>

la provincia de Buenos Aires. En el caso de los mayores de 60 años la media de incidencia anual fue de 5,45 ±0,43 PMH. Lo que significa que esperamos que haya 94 pacientes que se trasplanten con donante cadavérico en la provincia de Buenos Aires.

También se obtuvieron del SINTRA los datos de financiamiento de los trasplantes cadavéricos. En promedio, de los 506 trasplantes en mayores de 60 años en los últimos 10 años, un 8,1% tenían cobertura del sistema público de salud.

Por lo tanto, se espera que en el año 2020 haya 8 pacientes (6-9) mayores de 60 años que se trasplanten con donante cadavérico en la provincia de Buenos Aires y sean financiados por el sistema público provincial.

Los precios de adquisición de las drogas se calcularon en función de la metodología recomendada por el banco de drogas nacional que estipula una tasa de descuento sobre el precio de venta al público publicado por la ANMAT.

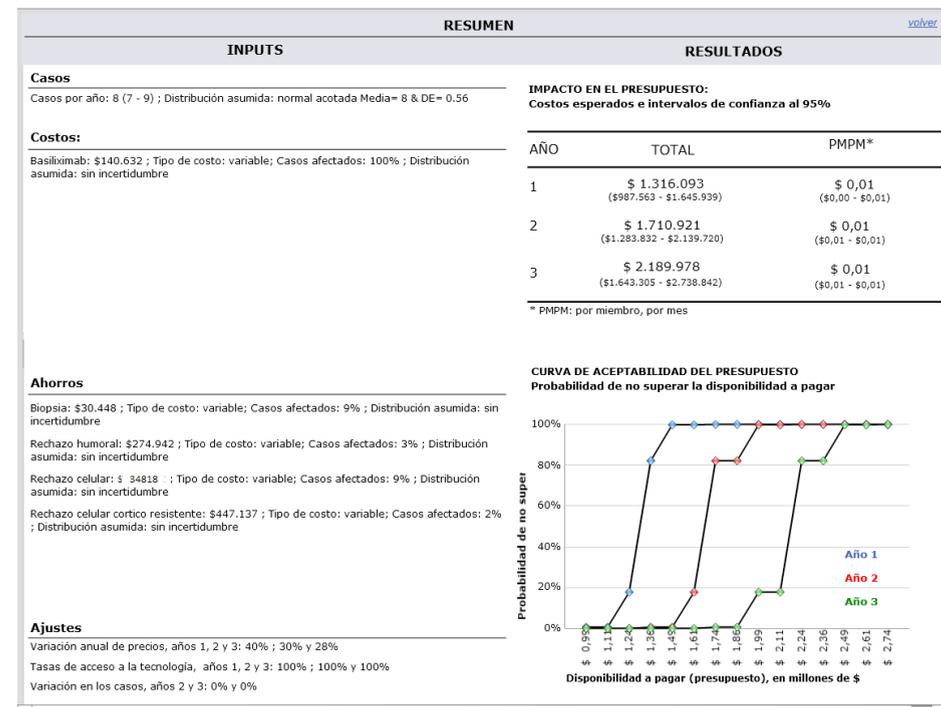
La dosis recomendada de basiliximab es 20 mg/día administrada en día 0 y día 4. La dosis media de GAT se calculó como 1,5mg/kg/d durante 4 días, considerándose un promedio de peso de 70 kilos.

Se obtuvieron los costos atribuibles a día/cama de internación en unidad de terapia intermedia, punción biopsia renal bajo guía ecográfica, anatomía patológica e inmunofluorescencia de la muestra, determinación de anticuerpos anti-HLA por técnica de luminex y plasmaféresis con albúmina del nomenclador SAMO y del nomenclador para hospitales públicos de gestión descentralizada. Los precios se ajustaron por el Índice de Precios al Consumidor (IPC) sector salud* a septiembre de 2019.

Los costos de internación del trasplante y de otras variables que no hayan mostrado diferencias en el metaanálisis realizado no fueron incluidos porque se considera que fueron los mismos en ambos escenarios.

Escenario 1: Basiliximab vs ninguna inducción

La población diana anual de candidatos a tratamiento con basiliximab, en pacientes mayores de 60 años, con trasplante renal de donante cadavérico con cobertura pública de salud, se estima que es de 8 pacientes en la provincia de Buenos Aires.

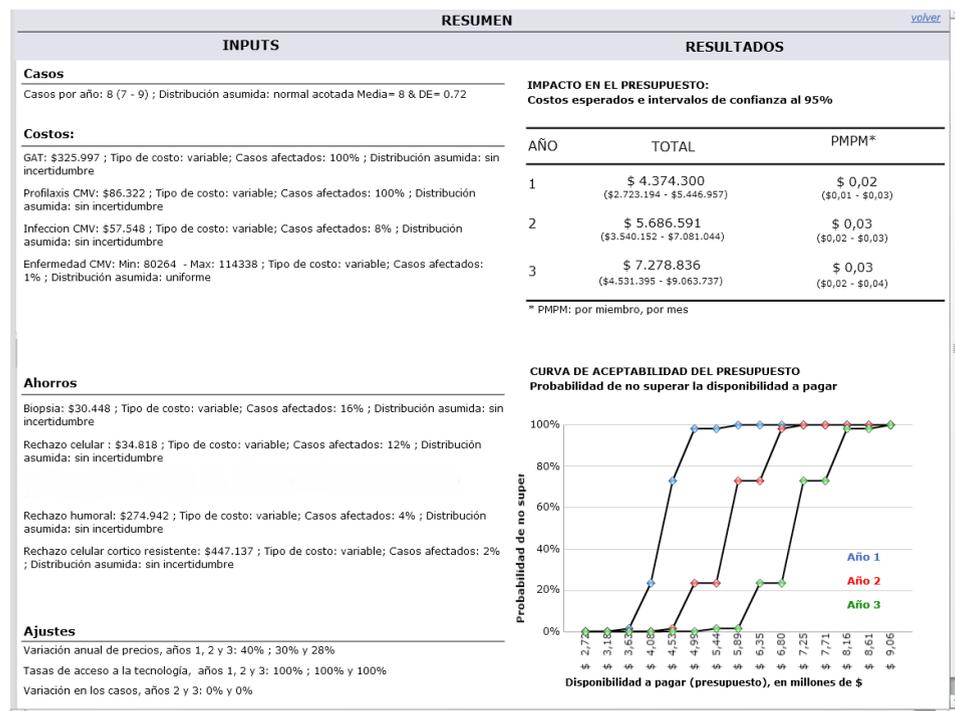


Interpretación. Se estima que durante un año serán tratados un total de 8 pacientes con basiliximab. El coste adicional para el sistema público de salud provincial será de \$1.316.093.

* Disponible en: <https://www.indec.gov.ar/indec/web/>

Escenario 2: GAT vs ninguna inducción

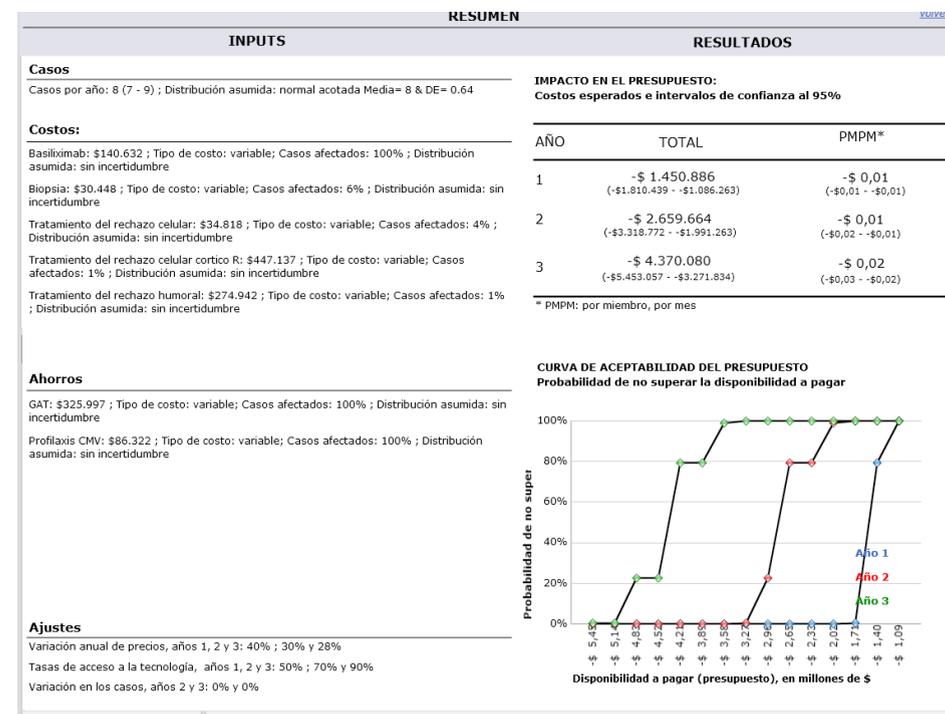
La población diana anual de candidatos a tratamiento con GAT, en pacientes mayores de 60 años, con trasplante renal de donante cadavérico con cobertura pública de salud, se estima que es de 8 pacientes en la provincia de Buenos Aires.



Interpretación. Se estima que durante un año serán tratados un total de 8 pacientes con GAT. El coste adicional para el sistema público de salud provincial será de \$4.374.300 si todos fueran tratados con el agente inductor

Escenario 3: BASILIXIMAB vs GAT

La población diana anual de candidatos a tratamiento con basiliximab, en pacientes mayores de 60 años, con trasplante renal de donante cadavérico con cobertura pública de salud, se estima que es de 8 pacientes en la provincia de Buenos Aires.



Interpretación. Se estima que durante un año serán tratados un total de 8 pacientes. Si el 50% de la población utilizara BASILIXIMAB como agente inductor en lugar de GAT, el coste para el sistema público de salud provincial sería \$1.450.886 menor el primer año.

Discusión

Los estudios encontrados no evalúan a población añosa específicamente y no se encuentran estratificados por edad para poder obtener de allí los datos. Por lo tanto, se procedió a disminuir la calidad de la evidencia por tratarse de evidencia indirecta.

Debido a que las principales causas de muerte en la población trasplantada añosa son las infecciones y las cardiovasculares uno se ve tentado a indicar BASILIXIMAB como tratamiento inductor en estos pacientes. Sin embargo, algunos estudios retrospectivos en pacientes mayores demostraron mayor tasa de rechazo agudo lo que llevaría a mayor inmunosupresión y por lo tanto aumento del riesgo de infecciones y mortalidad^{*}. Nuestra revisión no demostró mejor sobrevida del injerto y del paciente con el tratamiento inductor; si se evidenció fuerte asociación con la prevención del rechazo. Con lo cual nos preguntamos si el rechazo agudo es un buen surrogante de mortalidad del injerto y del receptor. Muchos estudios asocian al rechazo agudo como factor adverso de Pérdida del injerto, pero esto no se vio reflejado en los números^{** ***}. Una razón podría ser el corto tiempo de seguimiento, solo 1 estudio tiene datos a 10 años y muy pocos a 5 años.

Conclusión

No hay evidencia suficiente disponible para responder a la pregunta de investigación. La eficacia y seguridad de BASILIXIMAB y GAT en la población de trasplantados renales añosos es incierta. Hace falta estudiar específicamente la seguridad y eficacia en este grupo etario con ensayos de buena calidad y a largo plazo.

* Khanmoradi, K. et al. Evaluating Safety and Efficacy of Rabbit Antithymocyte Globulin Induction in Elderly Kidney Transplant Recipients. *Exp Clin Transplant* 2013; 11:222-8.

** Koo EH, Jang HR, Lee JE, et al. The impact of early and late acute rejection on graft survival in renal transplantation. *Kidney Res Clin Pract.* 2015;34(3):160-164. doi:10.1016/j.krcp.2015.06.003

*** Kang, S. S., Park, W. Y., Jin, K., Park, S. B., & Han, S. (2018). Characteristics of Recipients With 10 or More Years of Allograft Survival in Deceased Donor Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 50(4), 1013-1017. doi:10.1016/j.transproceed.2018.02.040

Anexos

ANEXO 1: BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Pubmed:

Basiliximab: “Basiliximab”[Mesh] AND “Kidney Transplantation”[Mesh]

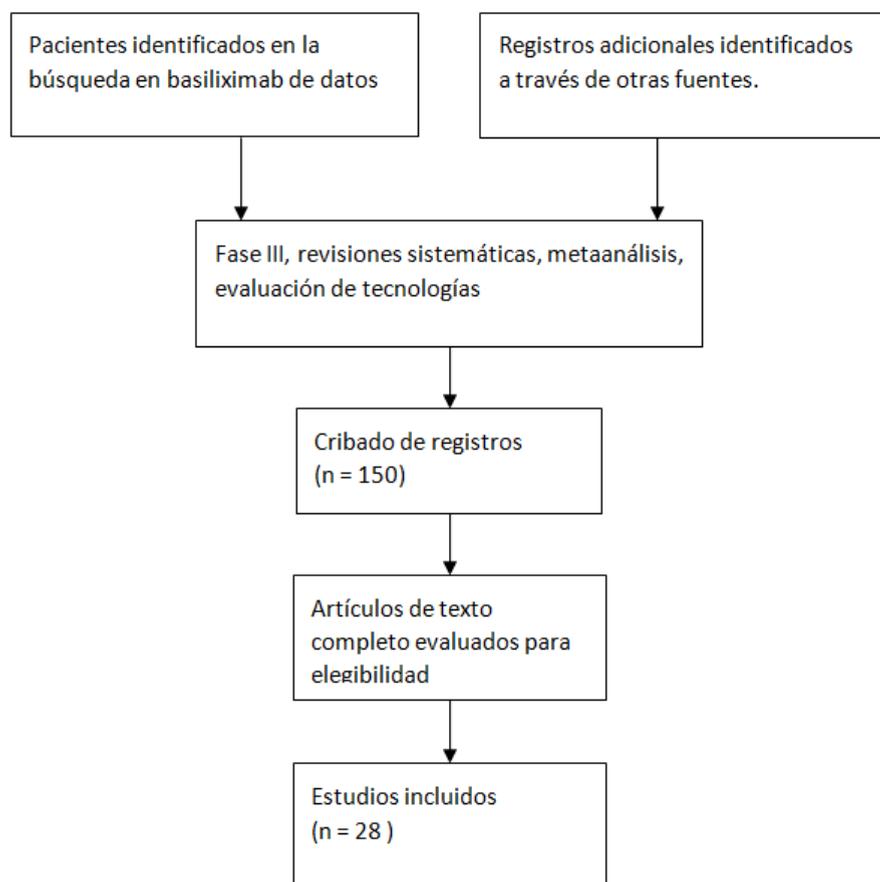
Timoglobulina: “Kidney Transplantation”[Mesh] AND “thymoglobulin”[Supplementary Concept] AND induction [All Fields]

COCHRANE:

-	+	#1	MeSH descriptor: [Kidney Transplantation] explode all trees	3767	
-	Edit	+	#2	basiliximab	830
-	Edit	+	#3	thymoglobulin	352
-	Edit	+	#4	(#2 and #3)	67
-	Edit	+	#5	(#1 and #4)	16
-	Edit	+	#6	Polyclonal antibodies	240
-	Edit	+	#7	monoclonal antibodies	9809
-	Edit	+	#8	(antithymocyte globulin*) ti,ab,kw in Clinical Trials	294
-	Edit	+	#9	Interleukin 2 receptor antagonists	359
-	Edit	+	#10	"interleukin 2" near (antagonist* or antibody* or inhibit* or block*) in Clinical Trials	280
-	Edit	+	#11	il2 or il2r* in All Fields, in Clinical Trials	239
-	Edit	+	#12	cd25 or cd-25 or "cd 25" in All Fields in Clinical Trials	804
-	Edit	+	#13	simulect in All Fields in Clinical Trials	1
-	Edit	+	#14	(#2 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13)	2263
-	Edit	+	#15	(#1 and #14)	300
-	Edit	+	#16	(#3 or #6 or #7 or #8)	10398
-	Edit	+	#17	(#1 and #16)	473
-	+	#18	(#15 or #17)	590	

EPISTEMONIKOS: kidney transplantation AND induction, kidney transplantation AND basiliximab, kidney transplantation AND thymoglobulin

ANEXO 2: DIAGRAMA DE FLUJO



ANEXO 3: TABLAS DE ESTUDIOS INCLUIDOS

Albano 2013

Métodos	ECA, multicéntrico (110) internacional (22)
Participantes	Media edad: 49.3 vs 50.7; Sexo M: 65.4%, 68.2%; DC 87.3 vs 88. %; ECD 55.8 vs 51.3%; DCD 1.8 vs 1.0
Intervenciones	n= 1251 1) tacrolimus 0.1 mg/kg cada 12 hs 2) tacrolimus 0.1/mg/kg/d n= 302 3) tacrolimus 0.15 mg/kg/d 4) tacrolimus 0.1 mg/kg/d + basiliximab 0.4 mg n= 283 + MMF+ corticoides
Desenlaces	pérdida del injerto, rechazo agudo confirmado por biopsia [BCAR] y disfunción del injerto
Notas	Seguimiento 6 meses May 2008-mar 2010

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	BAJO RIESGO	La secuencia de aleatorización fue preparada por Astellas Pharma Europe Ltd. (Surrey, Reino Unido). La asignación al azar fue coordinada de manera centralizada por Cenduit Interactive Response Technologies utilizando un sistema de respuesta de voz interactiva para asignar al azar a los pacientes elegibles a uno de los brazos de tratamiento (1: 1: 1) y asignar números de pacientes.

Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	BAJO RIESGO	Características basiliximabales similares Estratificado por centro y edad
Ciego de participantes y personal	ALTO RIESGO	abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	ALTO RIESGO	abierto
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	RIESGO INCIERTO	
Reporte selectivo	RIESGO INCIERTO	
Otros	ALTO RIESGO	NO ITT

ANDRES 2009

Métodos	ECA abierto, multicéntrico (32), Europa
Participantes	<p>Los pacientes de 60 años o más con enfermedad renal en etapa terminal que eran candidatos adecuados para un trasplante primario de riñón o un trasplante de un donante vivo o fallecido con un tipo de sangre ABO compatible fueron elegibles para la inscripción en el estudio.</p> <p>Los criterios de exclusión incluyeron un anticuerpo reactivo de panel más del 50%; donante riñón isquemia fría tiempo más de 30hr; uso continuo de corticosteroides; terapia con preparaciones de anticuerpos que agotan las células T; pruebas basiliximab positivas para el VIH; un historial de cáncer (con excepción de los cánceres y los cánceres tratados con éxito); trasplante de órganos previo distinto del riñón; y presencia de enfermedad secundaria grave.</p>

Intervenciones	<p>La dosis inicial de tacrolimus fue de 0,15 mg / kg dos veces al día (por vía oral) en ambos grupos. Posteriormente, las dosis especificadas en el protocolo y los niveles mínimos de tacrolimus dirigidos fueron diferentes:</p> <p>n= 132</p> <p>Basiliximab 20 mg EV día 0 y 4</p> <p>Tac-d: los niveles mínimos de tacrolimus dirigidos fueron de 10 a 15 ng / ml desde el día 7 al 14, 5 a 12 ng / ml desde los días 15 a 42, y 5 a 10 ng / ml desde el día 43 hasta el final del estudio. Los rangos de los niveles de tacrolimus dirigidos se establecieron en niveles más bajos en este grupo, ya que la cobertura inmunosupresora fue proporcionada por basiliximab.</p> <p>los corticosteroides fueron administrados a las dosis de 1000 mg equivalentes a una inyección en bolo el día del trasplante seguido de una inyección de bolo de 125 mg en el día 1. Las dosis se redujeron a 20 mg entre los días 2 y 4, luego se redujeron a 10 mg durante los días 5 a 7 y se suspendieron el día 8. La intención fue reducir los efectos metabólicos adversos de los esteroides a través de la interrupción temprana de los esteroides.</p> <p>n= 122</p> <p>Tac-s: los niveles mínimos de tacrolimus apuntados fueron de 10 a 15 ng / mL de días 0 a 14, 8 a 12ng / mL de días 15 a 42, y de 5 a 10 ng / mL desde el día 43 hasta el final del estudio.</p> <p>los corticosteroides pueden administrarse por vía oral en dosis de 1000 mg equivalentes a una inyección en bolo el día del trasplante, seguido de una inyección de 125 mg en bolo el día 1. La dosis diaria fue de 20 mg entre los días 2 a 14 y luego se redujo a 15 días 15 a 28, 10 días 29 a 42, 5 mg en días 43 a 90, y se suspende a partir de entonces.</p> <p>Se administró MMF en las mismas dosis: 1000 mg antes de la operación, 1000 mg dentro de las 12 h siguientes a la reperfundición, luego 2000 mg divididos en dos dosis en los días 1 a 14, y 1000 mg divididos en dosis de 15 días para el final del estudio</p>
----------------	---

Desenlaces	función renal, punto final compuesto que comprende aparición de disfunción renal, muerte del paciente, pérdida del injerto o rechazo agudo (BPAR, por sus siglas en inglés) en los primeros 6 meses después del trasplante.
Notas	Seguimiento 6 meses Oct 2004-jul 2006

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	BAJO RIESGO	Una lista aleatoria generada por computadora de bloques permutados
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	BAJO RIESGO	La asignación al tratamiento se realizó localmente utilizando sobres de asignación al azar sellados suministrados por el patrocinador del estudio. La asignación del tratamiento se ocultó de los investigadores.
Ciego de participantes y personal	ALTO RIESGO	Abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	ALTO RIESGO	abierto
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	BAJO RIESGO	
Reporte selectivo	BAJO RIESGO	
Otros	RIESGO INCIERTO	

BANHEGYI 1991

Métodos	ECA
Participantes	<ul style="list-style-type: none"> País: Austria. Centro único (Viena) Criterios de inclusión: adultos DC receptores de 1º trasplante renal Número: grupo de tratamiento (55); grupo control (60) Edad media (años): 49.7 vs 47.3 Sexo (M / F): 32/23 vs 35/25 Criterios de exclusión: no informado
Intervenciones	<p>Grupo de tratamiento • GAT (Thymozytenglobuline-Biotest) 200 mg durante la implantación, repetir la dosis los días 1, 2, 4, 6 y 8 (100 mg si es poco peso) • CSA comenzó día 8 a 4 mg / kg / d • Esteroides: IV DEX 40 mg, 32, 24, 16, 8 luego PRED 20 mg una vez al día</p> <p>Grupo de control • CSA: 2 mg / kg / d infusión IV, comenzando durante la implantación ◦ Cambiar a CSA oral día 2 a 3 4 mg / kg / d. Esteroides idem grupo experimental.</p> <p>CSA ajustado según los niveles en ambos grupos</p>
Desenlaces	DGF, rechazo agudo, Pérdida del injerto
Notas	Sep 1989 - jun 1990 Seguimiento 6 meses

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	BAJO RIESGO	
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	BAJO RIESGO	
Ciego de participantes y personal	ALTO RIESGO	abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	ALTO RIESGO	
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	BAJO RIESGO	
Reporte selectivo	BAJO RIESGO	
Otros	RIESGO INCIERTO	

BERNARDE 2004

Métodos	ECA, centro único Latvia
Participantes	Primer Tx DC N=104 (69/35)
Intervenciones	Basiliximab Grupo 1: 20 mg día 0 y 4 (n=35) Grupo 2: 20 mg día 0 (n=34) Grupo control: nada (n=35) IMS basiliximabal; • CSA, MMF y esteroides
Desenlaces	Mortalidad, Pérdida del injerto, rechazo agudo, DGF
Notas	Seguimiento 1 año Solo abstract

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	RIESGO INCIERTO	Sin diferencias basiliximabales entre grupos
Ciego de participantes y personal	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Reporte selectivo	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Otros	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información

BRENNAN 2006

Métodos	CA multicéntrico (28), internacional
Participantes	Receptores de trasplante de riñón cadavérico (29/278 trasplante de repetición) con alto riesgo de rechazo o DGF • Edad media (\pm DE) ◦ Grupo 1: 49.7 \pm 13.0 ◦ Grupo 2: 51.3 \pm 13.1 • Número (grupo 1 / grupo 2): 278 (137/141) • Sexo (M / F) ◦ Grupo 1: 82/55 ◦ Grupo 2: 79/62 • Exclusiones: inmunosupresión; medicamentos de investigación en los últimos 30 días; contraindicación conocida para estudiar drogas; conocer o sospechar una infección o seropositivo para la hepatitis B, el VHC o el VIH; cáncer con 2 años previos; el embarazo; madres lactantes; Mujeres en edad fértil que no usan anticonceptivos.

Intervenciones	<p>Grupo de tratamiento 1 (n= 141) • 20 mg de basiliximab IV administrado antes de la perfusión del injerto seguida de una segunda infusión en el día 4</p> <p>Grupo de tratamiento 2 (n=137) • 1,5 mg / kg de GAT IV (días 0-4), iniciados antes de la perfusión preliminar y luego dosis diarias al día 4 para la dosis total de 7,5 mg / kg ☐ Acetaminofeno y difenhidramina administrados antes de recibir GAT Inmunodepresión inicial</p> <p>☐ CSA: 6-8 mg / kg por vía oral cuando comenzó la función de injerto ☐ MMF: 2 g / d por vía oral, iniciada intraoperatoriamente y continúa una vez que el paciente tolera medicamentos orales ☐ Esteroides: 7 mg / kg IV iniciado intraoperatoriamente y disminuido a 5 mg por 6 meses</p>
Desenlaces	Mortalidad, rechazo agudo, Pérdida del injerto, DGF, infección, CMV, efectos adversos, malignidad
Notas	<p>Seguimiento 1 año</p> <p>Europa y EE.UU.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genzyme sponsor <p>may 2000-mar 2002</p>

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	BAJO RIESGO	bloques variables 1: 1 en cada centro de investigación
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	BAJO RIESGO	Las asignaciones de tratamiento fueron aleatorizadas en un centro independiente.
Ciego de participantes y personal	ALTO RIESGO	Características basiliximabales similares
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	ALTO RIESGO	

Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	BAJO RIESGO	
Reporte selectivo	BAJO RIESGO	
Otros	BAJO RIESGO	ITT

CHARPENTIER 2003

Métodos	ECA multicéntrico (30)
Participantes	<p>Criterios de inclusión: ≥ 18 años Receptores de trasplante de riñón con DD; el donante tenía 60 años o menos y el paciente no tenía más de 65 años y era VIH negativo; no hay evidencia de adicción a las drogas; No malignidad previa o actual;</p> <p>Número: grupo de tratamiento 1 (185); grupo de tratamiento 2 (186); grupo de tratamiento 3 (184)</p> <p>Edad media ± desviación estándar (años): grupo de tratamiento 1 (44.5 ± 11.0); grupo de tratamiento 2 (44.7 ± 12.4); grupo de tratamiento 3 (43.6 ± 10.9)</p> <p>Sexo (M / F): grupo de tratamiento 1 (121/64); grupo de tratamiento 2 (118/66); grupo de tratamiento 3 (116/68)</p> <p>☐ Origen étnico (blanco / negro / otro) (%): grupo de tratamiento 1 (91.9 / 2.7 / 5.4); grupo de tratamiento 2 (90.9 / 3.8 / 5.4); grupo de tratamiento 3 (88.8 / 6.0 / 6.0)</p> <p>Criterios de exclusión: injerto incompatible con ABO, recibió otro trasplante de órgano sólido o requirió trasplante de órganos múltiples;</p> <p>prueba cruzada positiva de células T en su muestra de suero más reciente; tratamiento farmacológico inmunosupresor requerido por otras razones además del trasplante; infecciones sistémicas que requieren terapia en el momento del trasplante; trombocitopenia significativa (50,000 trombocitos / L); enzimas hepáticas elevadas (> 3 veces el límite superior del rango normal) al ingreso al estudio</p>

Intervenciones	<p>Grupo de tratamiento 1 • (sin inducción) ° TAC: día 0 (0,30 mg / kg / d en 2 dosis divididas) luego ajustado según los niveles (días 1 a 42: 10 a 42 ng / ml; días 43 a 180: 5 a 15 ng / mL) ° MP: día 0 (500 mg IV); día 1 (125 mg IV) ° PRED: días 2 a 14 (20 mg); días 15 a 28 (15 mg); días 29 a 90 (10 g); días 91 a 180 (\leq 10 mg) ° AZA: día 0 (2 mg / kg IV); días 1 a 90 (1 a 2 mg / kg por vía oral);</p> <p>Grupo de tratamiento 2 • Inducción GAT-TAC ° GAT: 1.25 mg / kg con 12 horas de operación; Las dosis subsiguientes forman el día 1 a 10 ajustado según la condición clínica del paciente. Se detuvo el día 11 ° TAC: primera dosis el día 9 y se ajustó según el grupo de tratamiento 1 ° MP, PRED y AZA según el grupo de tratamiento 1</p> <p>Grupo de tratamiento 3 • Inducción de GAT-CSA ° GAT como para el grupo de tratamiento 2 ° CSA: primera dosis en el día 9 (8 mg / kg / s en 2 dosis divididas); ajustado según los niveles mínimos (días 9 a 42: 150 a 300 ng / ml; días 43 a 180: 100 a 200 ng / ml) ° MP, PRED y AZA según el grupo de tratamiento 1</p>
Desenlaces	Rechazo agudo por PBR, mortalidad, Pérdida del injerto, leucopenia, infección, malignidad, NODAT, función del injerto
Notas	<p>Seguimiento 6 meses</p> <p>Países: Francia / Bélgica / Italia / Suiza</p>

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	BAJO RIESGO	En cada centro, la asignación al azar se realizó intraoperatoriamente, o a más tardar 12 horas después del trasplante utilizando sobres sellados proporcionados por el Departamento de Operaciones de Datos de Fujisawa GmbH.
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	BAJO RIESGO	En cada centro, la asignación al azar se realizó intraoperatoriamente, o a más tardar 12 horas después del trasplante utilizando sobres sellados proporcionados por el Departamento de Operaciones de Datos de Fujisawa GmbH. A cada centro se le asignó una secuencia única de números de pacientes, y a los pacientes se les asignó el número de paciente específico del centro consecutivo
Ciego de participantes y personal	ALTO RIESGO	
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	ALTO RIESGO	
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	ALTO RIESGO	
Reporte selectivo	BAJO RIESGO	
Otros	BAJO RIESGO	

De Boccardo 2002

Métodos	ECA, internacional, multicéntrico (31)
Participantes	Países: Argentina, Brasil, Costa Rica, Chile, México DC (46%) Edad: 38.0 ± 12.4 años N: (tratamiento/control): 310 (NS/NS) • Sexo (% M/F): 58.6/40
Intervenciones	Grupo de tratamiento: Basiliximab: 20 mg días 0 y 4 Grupo de control: Placebo Inmunosupresión inicial: CSA: 10 mg / kg / d (día 0) y dosis ajustadas para predefinir los niveles; AZA: 1-2 mg / kg / d: Esteroides: según los estándares del sitio, dosis diarias mínimas de 5 mg a los 6 meses
Desenlaces	Mortalidad, Pérdida del injerto, Rechazo agudo, malignidad
Notas	Seguimiento 6 meses Número aleatorio en cada grupo NS, calculado a partir de proporciones dadas ☐ Seguimiento a 6 meses ☐ Prueba en curso ☐ Datos de resumen

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	BAJO RIESGO	
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	RIESGO INCIERTO	NR
Ciego de participantes y personal	BAJO RIESGO	doble ciego
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	BAJO RIESGO	doble ciego

Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	ALTO RIESGO	Los datos solo están disponibles como abstract de los resúmenes de la conferencia
Reporte selectivo	RIESGO INCIERTO	
Otros	RIESGO INCIERTO	Indicó ITT, pero no todos los pacientes aleatorizados fueron analizados.

Folkmane 2001

Métodos	ECA , 1 centro
Participantes	Trasplante renal DC Edad: 43.4 +-14.2 (rango 15-70) N: (Grupo 1/grupo 2/grupo 3): 71 (25/23/23) Sexo (M/F): NR
Intervenciones	Grupo de tratamiento G1: CSA, AZA, PRED G2: CSA, MMF, Pred G3: Basiliximab: 20 mg días 0 y 4 + CSA, AZA +Pred • CSA: niveles mínimos de 150-350 ng / ml (semanas 1-4) y 150-300 ng / ml a partir de entonces • AZA: 1-2 mg / kg / d • MMF: 2 g / d • Esteroides: 0.5 g / kg / d reducido a una dosis mínima de 5 g / día a los 12 meses
Desenlaces	Pérdida del injerto, rechazo agudo, CMV
Notas	Group 2 and 3 combined for analysis Duración: 1998-2000 País Latvia

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	BAJO RIESGO	aleatorizado
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	RIESGO INCIERTO	NR
Ciego de participantes y personal	RIESGO INCIERTO	No se cuenta con información
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	RIESGO INCIERTO	No se cuenta con información
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	BAJO RIESGO	
Reporte selectivo	RIESGO INCIERTO	no menciona mortalidad
Otros	RIESGO INCIERTO	

KAHAN 1999

Métodos	ECA multicéntrico (21), doble ciego, controlado por placebo
Participantes	Primer trasplante de riñón de donante vivo o cadáver (70%) Edad media (± DE) ◦ Grupo de tratamiento: 44,9 ± 11,79 ◦ Grupo de control: 46,2 ± 12,00 Número (tratamiento / control) : 348 aleatorizados, 346 analizados (174/173) Sexo (M / F) ◦ Grupo de tratamiento: 117/56 ◦ Grupo de control: 106/67

Intervenciones	Grupo de tratamiento: Basiliximab: 20 mg en los días 0 y 4 Grupo de control: placebo Inmunosupresión: CSA: niveles de 150-450 ng / ml (semanas 1-4), 100-300 ng / ml para el resto del estudio • Esteroides: 0,5 Reducción de -2.0 mg / kg / d a 20 mg / d en el día 21 y al menos 7.5.mg/d en el día 90
Desenlaces	Mortalidad, Pérdida del injerto, rechazo agudo, infección, CMV, DGF, malignidad
Notas	Seguimiento 1 año EE.UU. Sponsor: Novartis

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	BAJO RIESGO	“aleatorizados 1:1”
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	BAJO RIESGO	NR. Características basiliximabales similares
Ciego de participantes y personal	BAJO RIESGO	“doble ciego”
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	BAJO RIESGO	“doble ciego”
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	BAJO RIESGO	
Reporte selectivo	BAJO RIESGO	
Otros	RIESGO INCIERTO	ITT Sponsor Novartis

KAPLAN 2003

Métodos	ECA piloto, multicéntrico (2), EE.UU.
Participantes	Trasplantados renales en mayores de 60 años
Intervenciones	Basiliximab No inducción Mantenimiento neoral y prednisona
Desenlaces	Rechazo agudo, sobrevida del injerto, mortalidad, creatinina
Notas	abstract Seguimiento 1 año

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	RIESGO INCIERTO	abstract. No hay información disponible
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	RIESGO INCIERTO	abstract. No hay información disponible
Ciego de participantes y personal	RIESGO INCIERTO	abstract. No hay información disponible
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	RIESGO INCIERTO	abstract. No hay información disponible
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	RIESGO INCIERTO	abstract. No hay información disponible
Reporte selectivo	RIESGO INCIERTO	abstract. No hay información disponible
Otros	RIESGO INCIERTO	abstract. No hay información disponible

Kyllonen 2007

Métodos	ECA 1 centro. Finlandia
Participantes	Primer (82%) trasplante o retrasplante de DC Edad media (rango) ◦ Grupo 1: 45.5 (22-65) ◦ Grupo 2: 47.8 (22-64) ◦ Grupo Control: 47.5 (28-64) N aleatorizados/analizados (G1/G2/control): 168 /155 analizados (58/53/44) Sexo (M/F) ◦ G1: 27/31 ◦ G2: 14/39 ◦ Control: 15/29 Exclusión: edad < 16 y > 65 años; PRA > 50%; Pérdida de un injerto previo dentro del año de trasplante por causas inmunológicas
Intervenciones	Grupo de tratamiento 1 • Basiliximab: 20 mg días 0 y 4 • CSA de dosis baja: 2,5 mg / kg / d día 0, 5 mg / kg / d (hasta el día 7) luego ajustados para mantener el nivel mínimo de 200-300 µg / L Grupo de tratamiento 1 • Bolo GAT: 9 mg / kg día 0 • CSA de dosis baja: 2,5 mg / kg / d día 0, 5 mg / kg / d (hasta el día 7) luego se ajustó para mantener el nivel mínimo de 200-300 µg / L Grupo de control • CSA: 5 mg / kg / d día 0, 10 mg / kg / d (hasta el día 7) luego ajustado para mantener un nivel de tensión de 200-300 µg / L inmunosupresión de referencia • AZA: 100 mg (día 0), 2 mg / kg / d reducido a 1 mg / kg / d al día 14 • Esteroides: 250 mg (día 0), 40 mg / d (días 1-4), reducido a 20 mg / d (día 16) y 10 -12 mg / d (a los 3 meses)
Desenlaces	Mortalidad, Pérdida del injerto, rechazo agudo, DGF
Notas	• Grupo 1 y 3 analizados en IL2Ra versus placebo/no tratamiento • Grupo 1 y 2 analizados en IL2Ra versus otros anticuerpos • 3 años seguimiento Dic 1999-Mar 2001

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	BAJO RIESGO	aleatorización en bloques 5:5:4 luego cambiada a 8:4:2
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	BAJO RIESGO	Una persona no relacionada con el estudio selló los sobres numerados consecutivamente generados por computadora
Ciego de participantes y personal	ALTO RIESGO	abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	ALTO RIESGO	abierto
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	ALTO RIESGO	
Reporte selectivo	BAJO RIESGO	
Otros	ALTO RIESGO	No ITT

LAWEN 2003

Métodos	ECA, doble ciego, multicéntrico (16), internacional
Participantes	<p>Primero (89%) o segundo, trasplante renal</p> <p>D cadavérico (76%)</p> <p>Edad media (\pm DE) ◦ Grupo de tratamiento: 45.4 \pm 13.1 ◦ Grupo de control: 45.9 \pm 12.1</p> <p>Número (tratamiento / control): 123 (59/64)</p> <p>Sexo (M / F) ◦ Grupo de tratamiento: 45/14 ◦ Grupo de control: 41/23</p> <p>• Exclusiones: tercer trasplante o posterior; trasplante no renal previo; trasplante de órganos múltiples; VIH positivo; hepatitis activa; historia de malignidad en los últimos 5 años; Inmunosupresión en los 6 meses anteriores.</p>

Intervenciones	<p>Grupo de tratamiento: Basiliximab: 20 mg en los días 0 y 4</p> <p>Grupo de control: placebo</p> <p>Inmunodepresión basiliximabal: CSA inicialmente 8-10 mg / kg / d, luego ajuste para niveles de 150-450 ng / ml (días 0-14), 100 -400 ng / ml (semanas 3-13) y 100-250 ng / ml (meses 4-6) • MMF: 2-3 g / d durante 6 meses • Esteroides: máximo 500 mg / d (según la práctica local) , luego 20 mg / d durante 6 meses, disminuyendo de acuerdo con la práctica local</p>
Desenlaces	Mortalidad, Pérdida del injerto, rechazo agudo, infección, CMV, DGF malignidad
Notas	<p>Seguimiento 1 año</p> <p>Países: Austria, Canadá, Francia, Alemania, España, EE. UU.</p> <p>Duración: abr 1998- jun 1999</p>

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	BAJO RIESGO	aleatorizados 1:1
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	BAJO RIESGO	NR: características basiliximabales similares
Ciego de participantes y personal	BAJO RIESGO	Los centros participantes y los pacientes permanecieron ciegos hasta el final. los medicamentos se proporcionaron en viales y empaques idénticos y contenían todos los componentes excepto el principio activo
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	BAJO RIESGO	Los centros participantes y los pacientes permanecieron ciegos hasta el final

Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	BAJO RIESGO	
Reporte selectivo	BAJO RIESGO	
Otros	BAJO RIESGO	ITT

LEBRANCHU 2002

Métodos	ECA abierto, multicéntrico
Participantes	<p>Primer trasplante renal de cadáver</p> <p>Edad: 18-60 años ◦ Grupo 1: Media 44.1 años (± 11.5 DE) ◦ Grupo 2: Media 45.8 años (± 10.8 DE)</p> <p>Número (grupo 1 / grupo 2): 100 (50/50)</p> <p>Sexo (M / F) ◦ Grupo 1: 36/14 ◦ Grupo 2: 32/18</p> <p>Exclusiones: trasplante anterior; terapia de inducción planificada con ALG, GAT, OKT3; malignidad en los últimos 5 años; PRA > 25%;</p> <p>coincidencia cruzada positiva de células T / incompatibilidad ABO; EBV negativo; mujeres que no usan anticonceptivos</p>
Intervenciones	<p>Primer trasplante renal de cadáver</p> <p>Edad: 18-60 años ◦ Grupo 1: Media 44.1 años (± 11.5 DE) ◦ Grupo 2: Media 45.8 años (± 10.8 DE)</p> <p>Número (grupo 1 / grupo 2): 100 (50/50)</p> <p>Sexo (M / F) ◦ Grupo 1: 36/14 ◦ Grupo 2: 32/18</p> <p>Exclusiones: trasplante anterior; terapia de inducción planificada con ALG, GAT, OKT3; malignidad en los últimos 5 años; PRA > 25%;</p> <p>coincidencia cruzada positiva de células T / incompatibilidad ABO; EBV negativo; mujeres que no usan anticonceptivos</p>

Desenlaces	Mortalidad, Pérdida del injerto, rechazo agudo, infección, CMV, DGF Malignidad, efectos adversos
Notas	<p>Seguimiento 5 años</p> <p>País: Francia</p> <p>Seguimiento Al Najjar</p>

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	BAJO RIESGO	
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	BAJO RIESGO	características basiliximabales similares
Ciego de participantes y personal	ALTO RIESGO	
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	ALTO RIESGO	
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	BAJO RIESGO	
Reporte selectivo	BAJO RIESGO	
Otros	BAJO RIESGO	ITT

MARTINS 2004

Métodos	Diseño del estudio: RCT paralelo • Duración del estudio: no informado • Seguimiento del estudio: 24 meses
Participantes	País: Portugal • Configuración: centro único • Criterios de inclusión: • Número: grupo de tratamiento (22); grupo de control (23) • Edad media, rango: 39, 19 a 67 años • Sexo (F): 63% • Criterios de exclusión: no informados
Intervenciones	Grupo de tratamiento • GAT: bolo único 9 mg / kg antes de la cirugía Grupo de control • Sin inmunosupresión GAT (ambos grupos) • AZA, CSA, PRED (no se informa la dosis)

Desenlaces	Supervivencia del injerto • Supervivencia del paciente • Rechazo agudo • Rechazo agudo resistente a los esteroides
Notas	Abstract-única publicación; Los "grupos declarados fueron comparables" • Divididos en alto riesgo inmunológico (PRA > 50%, segundo aloinjerto o más, tiempo de isquemia fría 24 horas) o riesgo normal • Bolo de alto riesgo (10): estándar de alto riesgo (5); bolo de riesgo normal (22); Estándar de riesgo normal (23). En esta revisión, solo se compararán los grupos de pacientes con "riesgo normal". SCr se informó como similar en los 4 grupos, no se dieron los valores. • "GAT no aumentó la tasa de infección", no se proporcionan las cifras • Fuente de financiamiento: no se informó: un autor y empleado de Fresenius

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Ciego de participantes y personal	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Reporte selectivo	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Otros	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información

MOURAD 1998

Métodos	ECA, abierto, multicéntrico (16)
Participantes	<p>Se incluyeron pacientes masculinos y femeninos de 18 a 60 años de edad sometidos a trasplante o retransplante de riñón de cadáver.</p> <p>Se excluyó a los pacientes del estudio si tenían un resultado cruzado positivo de células T en la muestra de suero más reciente;</p> <p>si eran intolerantes a los esteroides, macrólidos, HCO-60 o GAT.</p> <p>Los pacientes no podían participar si presentaban síntomas o tenían, durante los últimos 5 años, antecedentes de enfermedad neoplásica de cualquier tipo;</p> <p>si tenían infecciones sistémicas que requerían terapia, tenían una enfermedad hepática significativa, es decir, valores de SGPT y SGOT superiores a dos veces el límite superior del rango normal, o tenían enfermedad activa de colágeno-vascular</p> <p>N aleatorizados/analizados: 153/151 y 159/158</p> <p>Edad: G1 43.2 (18–66); G2 42.8 (19–60)</p> <p>Sexo H: G1 64.2%; G2 71.5%</p> <p>Blanco / negro / oriental / otro: grupo de tratamiento (136/9/3/3); grupo control (141/7 / 3/7)</p>

Intervenciones	<p>Grupo 1: 1.25 mg / kg por día GAT (Timoglobulina, anteriormente Institut Merieux, ahora Imtix Sangstat, Lyon, Francia) administrada durante 10 días con tacrolimus iniciado el día 9.</p> <p>Grupo 2: tacrolimus se inició dentro de las 24 horas.</p> <p>En ambos brazos del estudio, la dosis inicial diaria de tacrolimus fue de 0,2 mg / kg. La dosificación se ajustó a los niveles mínimos de sangre de 10 a 15 ng / ml durante el período del día 1 a 42 y de 5 a 10 ng / ml a partir del día 43 a 90. Para el período de estudio restante, se recomendó mantener el nivel de tacrolimus en sangre por debajo de 10 ng / ml.</p> <p>Se administraron bolos de corticosteroides en los primeros 2 días después del trasplante (500 mg en el día 0, 125 mg en el día 1) y se redujeron a 20 mg / día (días 2-14), 10 mg / día (días 29-90) y 5 mg / día en adelante</p> <p>Se administró azatioprina a 1–2 mg / kg por día comenzando en día 0</p> <p>No se utilizó profilaxis antiviral</p>
Desenlaces	Rechazo agudo, mortalidad, sobrevida del injerto, efectos adversos
Notas	<p>Países: Francia y Bélgica (1)</p> <p>Duración nov 1995 - jul 1997</p> <p>24 y 17 abandonos en cada grupo respectivamente. El motivo principal del abandono fue el fracaso temprano del injerto (p. Ej., Función no primaria, trombosis, rechazo agudo refractario), luego eventos adversos (eventos neurológicos (2), empeoramiento de la diabetes (2), síndrome de dificultad respiratoria aguda (1), todo en el grupo GAT</p>

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	BAJO RIESGO	Fujisawa GmbH generó la lista de aleatorización; a cada centro se le asignó una secuencia única de números de pacientes, y al paciente se le asignaba el siguiente número consecutivo de pacientes específico del centro más bajo
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	BAJO RIESGO	Fujisawa GmbH generó la lista de aleatorización; a cada centro se le asignó una secuencia única de números de pacientes, y al paciente se le asignaba el siguiente número consecutivo de pacientes específico del centro más bajo Sobres sellados abiertos postoperatorio.
Ciego de participantes y personal	ALTO RIESGO	
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	ALTO RIESGO	
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	RIESGO INCIERTO	Números de abandono relativamente grandes en cada grupo; Resultados de ITT reportados
Reporte selectivo	BAJO RIESGO	
Otros	ALTO RIESGO	

MOURAD 2004

Métodos	ECA abierto, multicéntrico (3)
Participantes	<p>Primero (89.5%) o segundo, trasplante de riñón</p> <p>DC (98.5%)</p> <p>Edad media (\pm DE) ° Grupo 1: 45.3 \pm 12.4 ° Grupo 2: 45.4 \pm 12.7</p> <p>Número (grupo 1 /grupo 2): 105 (52/53)</p> <p>Sexo (M / F) ° Grupo 1: 30/22 ° Grupo 2: 32/21</p> <p>Exclusiones: Necesita otra terapia inmunosupresora; infección activa grave; enfermedad hepática significativa; trasplante de órganos múltiples; historia de malignidad en los últimos 5 años</p>
Intervenciones	<p>Grupo de tratamiento 1: Basiliximab: 20 mg en los días 0 y 4</p> <p>Grupo de tratamiento 2: GAT (timoglobulina): 1 mg / kg en los días 0 y 1, luego se ajustó la dosis para mantener el recuento de CD3 + <20 / mm³.</p> <p>Se detuvo cuando se alcanzó el nivel de CSA de 100 ng / ml</p> <p>Inmunodepresión de basiliximab • CSA: 4 mg / kg / d cuando SCr <200 μmol / L y se ajusta para mantener un canal de 150-200 ng / ml.</p> <p>• MMF: 2 g / d. • Esteroides: 500 mg en el día 0 y luego disminuyen / discontinúan de acuerdo con la práctica habitual en los centros.</p>
Desenlaces	mortalidad, Pérdida del injerto, rechazo agudo, CMV, DGF, efectos adversos
Notas	Pais: Francia

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	BAJO RIESGO	La aleatorización se realizó localmente con sobres sellados
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	BAJO RIESGO	La aleatorización se realizó localmente con sobres sellados
Ciego de participantes y personal	ALTO RIESGO	
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	ALTO RIESGO	
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	BAJO RIESGO	
Reporte selectivo	BAJO RIESGO	
Otros	BAJO RIESGO	ITT

NASHAN 1997

Métodos	ECA, multicéntrico (21), internacional, doble ciego
Participantes	<p>Primer trasplante renal de cadáver</p> <p>Edad media (rango) ° Grupo de tratamiento: 49.0 (18-74) ° Grupo de control: 48.0 (18-73)</p> <p>Número (tratamiento / control): 380 aleatorizados, 376 analizados (190/186)</p> <p>Sexo (M / F) ° Grupo de tratamiento: 126/64 ° Grupo de control: 118/68</p> <p>Exclusiones: trasplante multiorgánico; cualquier trasplante de órgano previo; PRA > 80%; antibióticos para la infección activa grave;</p> <p>Estudio de inmunosupresión dentro del mes anterior.</p>
Intervenciones	<p>Grupo de tratamiento: Basiliximab: 20 mg, días 0 y 4</p> <p>Grupo de control: placebo</p> <p>Inmunodepresión de basiliximab: CSA: niveles mínimos de 150-450 ng / ml (semanas 1-2), 150-300 ng / ml (semanas 3-4), 100 300 ng / ml para el resto del estudio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esteroides: 0,3-1,0 mg / kg / d reducidos a 20 mg / d en el día 21 y al menos 7.5 mg / d en el día 90
Desenlaces	mortalidad, Pérdida del injerto, rechazo agudo, infección, CMV, Malignidad
Notas	<p>Seguimiento 1 año</p> <p>Países: Europa y Canadá</p>

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	BAJO RIESGO	La asignación aleatoria se realizó por separado en cada centro de acuerdo con un código de asignación al azar generado por Novartis con un programa de asignación al azar automatizado
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	BAJO RIESGO	Sobres sellados
Ciego de participantes y personal	BAJO RIESGO	Los medicamentos parecían idénticos y estaban etiquetados de manera similar.
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	BAJO RIESGO	doble ciego
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	BAJO RIESGO	
Reporte selectivo	BAJO RIESGO	
Otros	RIESGO INCIERTO	ITT Sponsor Novartis

PARROT 2005

Métodos	ECA, multicéntrico (4)
Participantes	Primero (93%) o segundo, trasplante de riñón de donante vivo o cadáver (88%) • Edad media (tratamiento / control): 45,8 / 47,9 años • Número (tratamiento / control): 113 aleatorizados, 108 analizados (52/56) • Sexo (% hombres) tratamiento / control: 67/71 • Exclusiones: trasplante multiorgánico; Incompatibilidad ABO; Prueba cruzada positiva de células T o células B contra el donante
Intervenciones	Grupo de tratamiento • Basiliximab: 20 mg, días 0 y 4 Grupo de control placebo Inmunodepresión de basiliximab • CSA-ME: 10 mg / kg / d, ajuste para alcanzar niveles mínimos de 200-300 ng / mL (mes 1), 15-250 ng / mL (2-12 meses) • MMF / AZA: se inició en pacientes que experimentaron DGF y se suspendió una vez que se estableció la función renal • Esteroides: se inició en pacientes que experimentaron DGF y se redujo a cero
Desenlaces	• Mortality • Graft loss • Acute rejection • DGF
Notas	Seguimiento 1 año Pais: Reino Unido

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	BAJO RIESGO	aleatorización generado por computadora
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	BAJO RIESGO	La medicación del estudio se empaquetó y se numeró secuencialmente de acuerdo con un programa de aleatorización generado por computadora, y los pacientes se asignaron al siguiente paquete de tratamiento numerado disponible
Ciego de participantes y personal	BAJO RIESGO	
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	BAJO RIESGO	
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	ALTO RIESGO	108/113 analizados. Cinco excluidos, 4 sin trasplante, 1 con trasplante pero sin fármaco. No análisis de ITT como se indica
Reporte selectivo	BAJO RIESGO	
Otros	ALTO RIESGO	No ITT

PATEL 2014

Métodos	ECA abierto, 1 centro (India)
Participantes	n=100 G1: M/F 60/20, edad 35.9, DC 31 G2: M/F 12/8, edad 45.1, DC 5
Intervenciones	n= 80 GAT 1.5 mg/kg dosis única n=20 BASILIXIMAB 20 mg Dia 0 y 4 La IS de mantenimiento consistió en prednisolona (20 mg / día, disminuyó a 5-10 mg / día a 1–3 meses después del trasplante y continuó después), un inhibidor de la calcineurina (CNI) [ciclosporina (CsA) (3 mg / kg / d) o tacrolimus (TaC) (0.06–0.08 mg / kg / d)] y / o micofenolato mofetil (MMF) (1.5–2 g / d) o azatioprina (AZA) 1–2 mg / kg / day. Las dosis de AZA y MMF se ajustaron de acuerdo con los recuentos sanguíneos completos. Las dosis de CNI se ajustaron de acuerdo con los niveles séricos (C0), medidos por tecnología de inmunoensayo de polarización de fluorescencia (FPIA) durante los primeros dos a tres meses; Posteriormente, solo se realizaron ajustes en caso de disfunción del injerto. Esta decisión se debió a restricciones financieras. La dosis de ciclosporina se ajustó para alcanzar la concentración de C0 objetivo de 200–250 ng / ml durante los primeros dos a tres meses posteriores al trasplante, de 100–200 ng / ml entre tres y seis meses después del trasplante y de aproximadamente 100 ng / ml a partir de entonces. La dosis de tacrolimus se ajustó para alcanzar concentraciones objetivo de T0 de 4–7 ng / ml.
Desenlaces	
Notas	

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	RIESGO INCIERTO	NR
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	RIESGO INCIERTO	NR
Ciego de participantes y personal	ALTO RIESGO	abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	ALTO RIESGO	abierto
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	RIESGO INCIERTO	NR
Reporte selectivo	RIESGO INCIERTO	NR
Otros	RIESGO INCIERTO	NR

PILCH 2014

Métodos	ECA, 1 centro (EE.UU.), abierto
Participantes	18 a 75 años Exclusión: multiorgánico, CM +, DV HLA idéntico BASILIXIMAB vs GAT Edad: 49+-14; 52+-13, Masculino: 62;59, PRA>20 28;35, PRA > 80: 7; 13, DC:79 (81), 83 (81), DCE 12 (12); 8 (8), TIF >24 hrs 13 (13), 12 (12), DGF10 (10), 9 (9)

Intervenciones	<p>n= 200</p> <p>n= 98 Daclizumab se administró a una dosis de 1 mg / kg en los días 0 y 7 postoperatorios. El daclizumab no estuvo disponible en enero de 2010; por lo tanto, el protocolo se modificó utilizando basiliximab en una dosis de 20 mg en los días 0 y 4 postoperatorios.</p> <p>n= 102 Se administró globulina antitímocítica de conejo en los días 0, 1, 2, 3 y 4 postoperatorios a una dosis de 1,5 mg / kg. Las dosis se ajustaron según las recomendaciones del prospecto (dosis total de 7.5 mg / kg)</p> <p>Tacrolimus se inició dentro de las 24 horas posteriores al trasplante a una dosis de 0.05 mg / kg cada 12 horas y se ajustó para mantener una concentración en sangre total de 6 a 12 ng / mL hasta el día 90, concentraciones de 5 a 10 ng / mL, desde día 91 a 365. El mofetilo de micofenolato se administró de manera mínima a 1000 de forma diaria</p>
Desenlaces	Rechazo agudo comprobado por biopsia al año
Notas	Feb 2009-jul 2011

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	BAJO RIESGO	estratificado por raza negra, tx previos, PRA>20%, TIF> 24
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	BAJO RIESGO	NR. Características basiliximabales similares
Ciego de participantes y personal	ALTO RIESGO	Abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	ALTO RIESGO	
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	BAJO RIESGO	
Reporte selectivo	BAJO RIESGO	
Otros	RIESGO INCIERTO	Fondos NR

PISANI 2001

Métodos	ECA, 1 centro
Participantes	primer (81%) o segundo trasplante de riñón (fuente del donante NS) • Edad media (grupo 1 / grupo 2 / control): 45.2 / 41.1 / 40.7 años • Número (grupo1 / grupo 2 / control): 47 (15/15 /17) • Sexo (M / F) ◦ Grupo 1: 7/3 ◦ Grupo 2: 6/3 ◦ Grupo de control: 7/6
Intervenciones	Grupos de tratamiento (grupo 1 y 2) • Basiliximab: 20 mg días 0 y 4 • Grupo 1: CSA, esteroides MMF • Grupo 2: CSA, MMF, esteroides retirados a los 6 meses Grupo de control (grupo 3) • Inmunodepresión de basiliximab • CSA : 8 mg / kg / d, luego niveles mínimos de 350-400 ng / mL (primer mes) y 250-300 ng / mL (tercer mes) • MMF: 1.5 mg / d • Esteroides: 20 mg en el primer mes y reducidos a 5 mg a los 3 meses
Desenlaces	mortalidad, Pérdida del injerto, rechazo agudo, infección, CMV, DGF, Malignidad
Notas	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio diseñado para investigar la abstinencia de esteroides a partir de 6 meses. • Prueba en curso • Rango de seguimiento 6-13 meses; <p>los datos de resultados contribuyen a los puntos temporales de 6 meses y 12 meses.</p> <p>País: Italia</p>

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Ciego de participantes y personal	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información

Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Reporte selectivo	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Otros	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información

Ponticelli 2001

Métodos	ECA, multicéntrico (31), internacional
Participantes	<p>Primero (93%) o segundo, cadavérico (83%) o donante vivo, trasplante de riñón</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad media (\pm DE) ° Grupo de tratamiento: 44.2 \pm 13.5 ° Grupo de control: 44.2 \pm 13.0 • Número (tratamiento / control): 345 aleatorizados, 340 analizados (168/172) • Sexo (M / F) ° Grupo de tratamiento: 110/58 ° Grupo de control: 150/22 • Exclusiones: tercer trasplante o posterior; PRA > 80%; prueba cruzada linfocitotóxica positiva
Intervenciones	<p>grupo de tratamiento • Basiliximab: 20 mg en los días 0 y 4</p> <p>Grupo de control: placebo</p> <p>Inmunodepresión de basiliximab: CSA: 10 mg / kg / d, luego ajustar para mantener los niveles mínimos de 150-400 ng / mL (días 17), 150-300 ng / mL (días 8-28 y 100-250 ng / mL desde el día 28 • AZA: 1-2 mg / kg / d • Esteroides: 20 mg / día y reducido durante el período de estudio según el régimen local estándar a la dosis diaria mínima de 5 mg</p>
Desenlaces	mortalidad, Pérdida del injerto, rechazo agudo, infección, CMV, DGF Malignidad
Notas	<p>Seguimiento 1 año</p> <p>Países: Europa, Israel, México, Sudáfrica</p>

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	BAJO RIESGO	Aleatorizado según una "lista central de asignación al azar"
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	BAJO RIESGO	Características basiliximab similares
Ciego de participantes y personal	ALTO RIESGO	doble ciego
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	ALTO RIESGO	doble ciego
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	BAJO RIESGO	
Reporte selectivo	BAJO RIESGO	
Otros	RIESGO INCIERTO	ITT Sponsor Novartis

SAMSEL 1999

Métodos	ECA, 2 centros en Polonia
Participantes	<p>Receptores de primer trasplante renal</p> <p>edad 43 \pm 10; 40 \pm 12</p> <p>M/F 23/17; 25/14</p>
Intervenciones	<p>n= 40 GAT-F 9 mg/kg ev única vez</p> <p>n= 39 No GAT</p> <p>Inmunosupresión (ambos grupos) • MMF: 1 g dos veces al día, convertido a AZA 2 mg / kg después del cuarto mes • CSA: 8 mg / kg • MP-PRED: 500 mg Preoperatorio, luego 250 mg postoperatorio, cambio a PRED 0.5 mg / kg / d en el 4to día</p>
Desenlaces	mortalidad, Pérdida del injerto, rechazo agudo, complicaciones

Notas	Nov 1997-abr 1999 Seguimiento 5 años Polonia
-------	--

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	RIESGO INCIERTO	información insuficiente
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	RIESGO INCIERTO	información insuficiente
Ciego de participantes y personal	ALTO RIESGO	Abierto
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	ALTO RIESGO	
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	RIESGO INCIERTO	
Reporte selectivo	BAJO RIESGO	
Otros	RIESGO INCIERTO	Sponsor no declarado

SANDRINI 2002

Métodos	ECA, multicéntrico
Participantes	Primer trasplante de riñón Número (tratamiento / control): 157 aleatorizados, 156 analizados (79/77)
Intervenciones	Grupo de tratamiento • Basiliximab: 20 mg en los días 0 y 4 Grupo de control: placebo Inmunosupresión de basiliximab: CSA: NR • AZA: NR • Esteroides: reducido a 10 mg por mes 5
Desenlaces	mortalidad, Pérdida del injerto, rechazo agudo, Malignidad

Notas	Seguimiento 1 año País: Italia Data proveniente de actas de congresos solamente
-------	---

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Ciego de participantes y personal	BAJO RIESGO	no se cuenta con información
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	BAJO RIESGO	no se cuenta con información
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Reporte selectivo	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Otros	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información

TAN 2004

Métodos	ECA, 1 centro
Participantes	Trasplante de riñón cadavérico: PRA clase I 30-50% y/o clase II 30-80% Edad media (\pm DE) ◦ Grupo de tratamiento: 50 \pm 11,6 años ◦ Grupo de control: 45 \pm 9,3 años Número (tratamiento / control): 56 (36/20) • Sexo (M / F) ◦ Grupo de tratamiento: 11/15 ◦ Grupo de control: 8/12

Intervenciones	Grupo de tratamiento: Basiliximab: 20 mg, días 0 y 4 Grupo de control • Nada Inmunodepresión inicial • CSA: Nivel medio 200-400 ng / mL (a 3 meses), 100-250 ng / mL (3-12 meses) • MMF: 1.5 -2 g / d • Esteroides: 20 mg / d reducidos a 10-15 / día a los 6 meses y 5-10 mg / día a los 12 meses
Desenlaces	mortalidad, Pérdida del injerto, rechazo agudo, infección
Notas	Hipersensibilizados País: China Seguimiento 1 año

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	RIESGO INCIERTO	
Ciego de participantes y personal	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	BAJO RIESGO	
Reporte selectivo	BAJO RIESGO	
Otros	RIESGO INCIERTO	Generación de secuencia aleatorizada (sesgo de selección) no se cuenta con información

THIBAUDIN 1998

Métodos	ECA, 1 centro
Participantes	<p>criterios de inclusión: adultos sensibilizados receptores de trasplante de riñón;</p> <p>1er o 2do injerto • Número: grupo de tratamiento (47); grupo de control (42)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad media \pm DE (años): grupo de tratamiento (47 \pm 12); grupo de control (46 \pm 13) • Sexo (M / F): grupo de tratamiento (28/19); grupo control (30/12) • DV/DC: grupo de tratamiento (0/47); grupo de control (/ 42) • 1er / 2do trasplante: grupo de tratamiento (34/13); grupo control (26/16) • Criterios de exclusión: 3er injerto; injertos realizados contra una prueba cruzada histórica positiva de células T
Intervenciones	<p>Grupo de tratamiento: GATc (Pasteur-Merieux): 1.25 mg / kg / d, administrado una vez / d durante 10 días, dosis ajustada por recuentos de CD2 y CD3, realizado 3 veces / semana • AZA: solo se presenta cuando se detiene GAT • CSA y PRED</p> <p>: según el grupo de control de control • CSA: comenzó la operación preoperatoria oral equivalente a 14 mg / kg / d, disminuyó cada 2 días a 8 mg / kg / día al final de la semana 1, ajustada por canal de 100 a 300 μg /</p> <p>L • PRED: 30 mg / d • AZA: 2 mg / kg /</p>
Desenlaces	mortalidad, Pérdida del injerto, rechazo agudo, efectos adversos

Notas	<p>Seguimiento 25 meses</p> <p>duracion: 1991-1995</p> <p>Estratificado segun PRA en 5 grupos</p> <p>Pais Francia</p>
-------	---

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	BAJO RIESGO	
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	BAJO RIESGO	
Ciego de participantes y personal	ALTO RIESGO	
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	ALTO RIESGO	
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	BAJO RIESGO	
Reporte selectivo	BAJO RIESGO	
Otros	RIESGO INCIERTO	

TRIMS STUDY 2010

Métodos	ECA multicéntrico (17)
Participantes	<p>Criterios de inclusión: receptores de trasplante renal de DV > 18 años; PRA <20%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número: grupo de tratamiento (103); grupo de control (48) • Edad media ± DE (años): grupo de tratamiento (45,7 ± 13,65); grupo control (45.8 ± 13.04) • Sexo (M / F): grupo de tratamiento (61/42); grupo de control (27/21) • Caucásico / afroamericano / hispano / asiático u otro: grupo de tratamiento (65/13 / 19/6/1); grupo control (31/9/3/5/0) • Trasplante previo: grupo de tratamiento (1); grupo de control (0) <p>Criterios de exclusión: HLA idéntico; > 2 trasplantes renales previos; pérdida del primer trasplante de riñón dentro de un año; corriente PRA > 20%; historia de cross match positivo con el donante; donante o receptor Serología positiva para VIH, VHB. VHC; uso crónico de corticosteroides a excepción de corticosteroides inhalados para tratar el asma; uso de cualquier producto de investigación durante el 90 d antes de la selección; requisito para el trasplante de órganos múltiples; sujeto sin un vejiga urinaria en funcionamiento; contraindicación conocida para la administración de GAT; actualmente abusando de drogas o alcohol, o pacientes con alto riesgo de mal cumplimiento o con Problemas médicos o psicosociales significativos o estados de enfermedad inestables que justificar la exclusión del estudio en la opinión de investigadores individuales</p>

Intervenciones	<p>Criterios de inclusión: receptores de trasplante renal de DV > 18 años; PRA <20%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número: grupo de tratamiento (103); grupo de control (48) • Edad media ± DE (años): grupo de tratamiento (45,7 ± 13,65); grupo control (45.8 ± 13.04) • Sexo (M / F): grupo de tratamiento (61/42); grupo de control (27/21) • Caucásico / afroamericano / hispano / asiático u otro: grupo de tratamiento (65/13 / 19/6/1); grupo control (31/9/3/5/0) • Trasplante previo: grupo de tratamiento (1); grupo de control (0) <p>Criterios de exclusión: HLA idéntico; > 2 trasplantes renales previos; pérdida del primer trasplante de riñón dentro de un año; corriente PRA> 20%; historia de cross match positivo con el donante; donante o receptor Serología positiva para VIH, VHB. VHC; uso crónico de corticosteroides a excepción de corticosteroides inhalados para tratar el asma; uso de cualquier producto de investigación durante el 90 d antes de la selección; requisito para el trasplante de órganos múltiples; sujeto sin un vejiga urinaria en funcionamiento; contraindicación conocida para la administración de GAT; actualmente abusando de drogas o alcohol, o pacientes con alto riesgo de mal cumplimiento o con Problemas médicos o psicosociales significativos o estados de enfermedad inestables que justificar la exclusión del estudio en la opinión de investigadores individuales</p>
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Rechazo agudo probado por biopsia (6 y 12 meses) • Pérdida de injerto (6 y 12 meses). • Muerte (6 y 12 meses) • DGF • Función de injerto • Eventos adversos • NODAT

Notas	<ul style="list-style-type: none"> • Duración del estudio: octubre 2003 a diciembre 2004. • Seguimiento del estudio: 1 año <p>Pais: EE.UU.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fuente de financiación: patrocinada por Genzyme.
-------	---

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	BAJO RIESGO	
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	BAJO RIESGO	
Ciego de participantes y personal	ALTO RIESGO	
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	ALTO RIESGO	
Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	BAJO RIESGO	
Reporte selectivo	BAJO RIESGO	
Otros	ALTO RIESGO	el enrolamiento se detuvo tempranamente en 151 pacientes (planeado inscribir 200) por Patrocinador - debido a "razones presupuestarias"

YUSSIM 2000

Métodos	ECA, 1 centro
Participantes	<p>Criterios de inclusión: receptores de trasplante de riñón de 1er o retrasplante de bajo y alto riesgo • Número: grupo de tratamiento (19);</p> <p>grupo de control (19) • Edad media \pm DE (años): no informada • Sexo (M / F): no informada • Criterios de exclusión: no informada</p>
Intervenciones	<p>grupo de tratamiento • GAT (Fresenius): dosis única de 9 mg / kg administrada en perfusión intravenosa en 500 ml de solución salina antes de la revascularización</p> <p>Control Sin GAT</p> <p>Inmunosupresion (ambos grupos) • PRED: según el protocolo, iniciado después -op dosis no informada • AZA: según el protocolo, se inició después de la operación; dosis no informada • CSA: según el protocolo, se inició después de la operación; dosis no informada. Ambos grupos recibieron mismo tratamiento de mantenimiento</p>
Desenlaces	mortalidad, Pérdida del injerto, rechazo agudo, infección, DGF
Notas	<p>Seguimiento 2 años</p> <p>País: Israel</p>

Sesgo	Juicio	Causal
Secuencia aleatorización (sesgo selección)	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Ocultamiento de secuencia de asignación (sesgo selección)	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Ciego de participantes y personal	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información
Ciego evaluación desenlace (sesgo detección)	RIESGO INCIERTO	no se cuenta con información

Datos incompletos desenlaces (sesgo atrición)	BAJO RIESGO	
Reporte selectivo	RIESGO INCIERTO	
Otros	RIESGO INCIERTO	

ANEXO 4: TABLA CON CÁLCULO DE LA POBLACIÓN DIANA PARA ANÁLISIS DE IMPUESTO PRESUPUESTARIO

Ámbito	Buenos Aires
A. Población de referencia (habitantes) Fuente: INDEC	17.541.141
B. Población con la enfermedad. Incidencia anual de pacientes con trasplante renal con donante cadavérico (PMH)	17,55±0,6
C. Incidencia anual de pacientes mayores de 60 años con trasplante renal con donante cadavérico (PMH) D. Cantidad anual de pacientes mayores de 60 años con trasplante renal con donante cadavérico C*A/10 ⁶	5,44 ±0,43 94 (77-110)
Población diana. Pacientes mayores de 60 años con trasplante renal con donante cadavérico con cobertura pública de salud D*0.8	8 (6-9)

Figuras

Figura 1: Riesgo de sesgo de los estudios

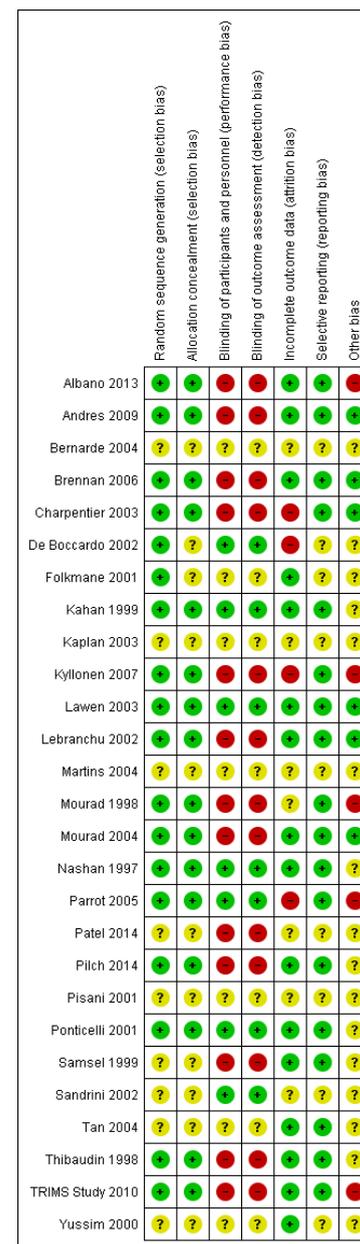


Figura 2: Forest plot: Comparación GAT vs ningún tratamiento, Desenlace Mortalidad

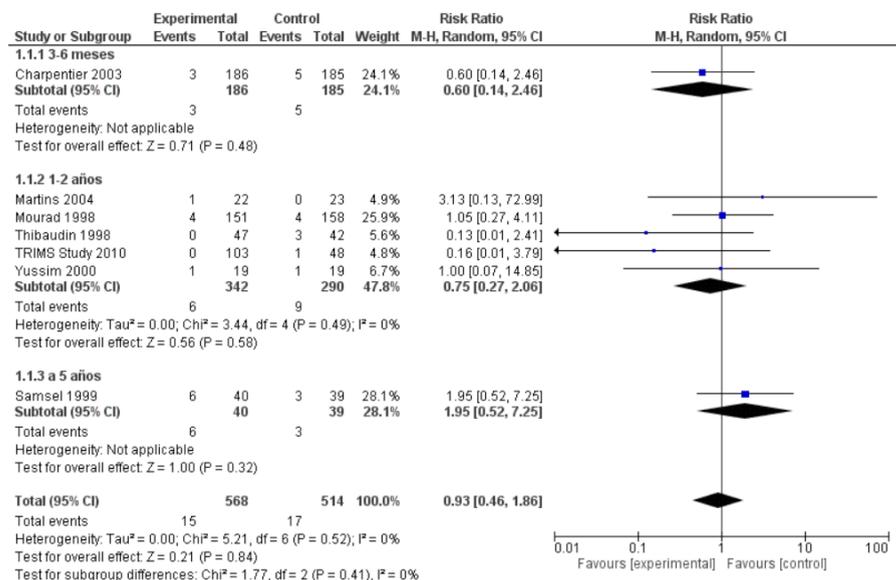


Figura 3: Forest plot: Comparación GAT vs ningún tratamiento, Desenlace: Pérdida del injerto

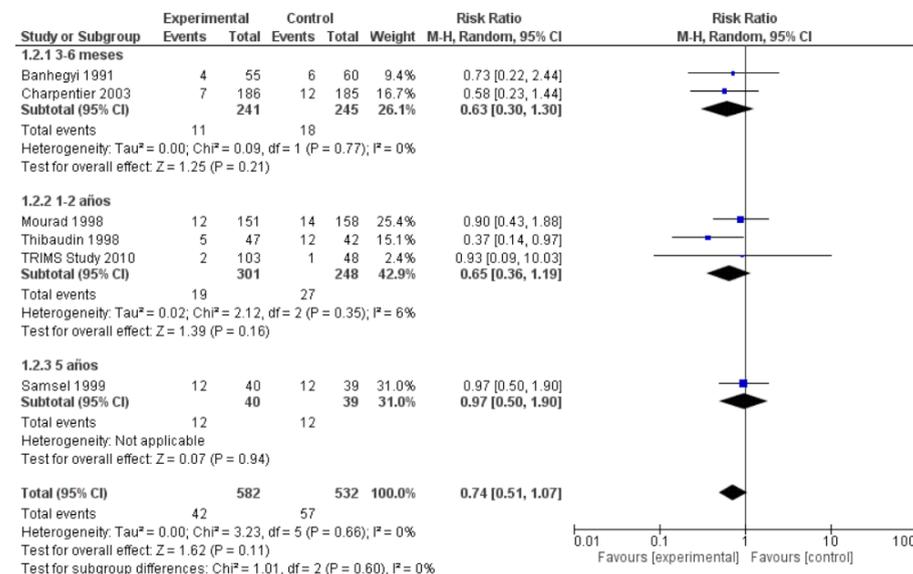


Figura 4: Forest plot: Comparación GAT vs ningún tratamiento, Desenlace: Pérdida del injerto censurada por muerte

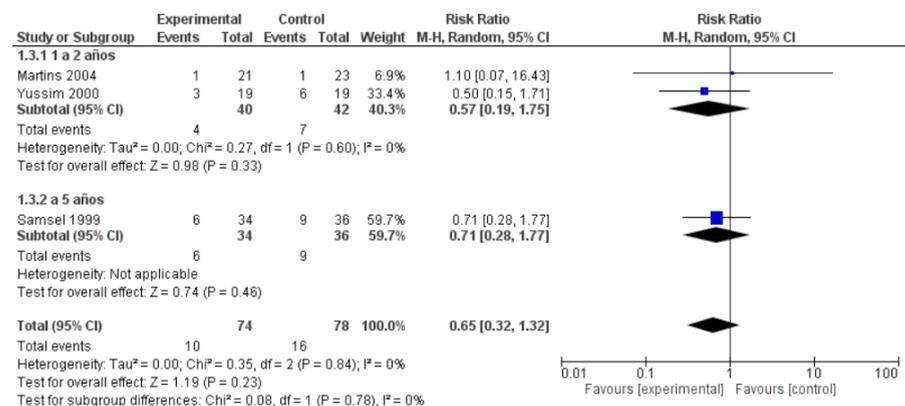


Figura 5: Forest plot: Comparación GAT vs ningún tratamiento, Desenlace: Rechazo agudo

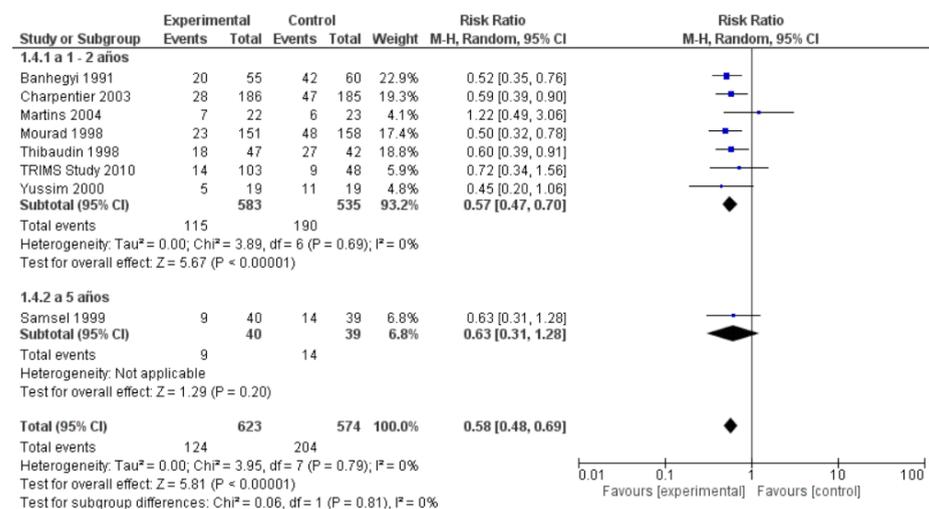


Figura 6: Forest plot: Comparación GAT vs ningún tratamiento, Desenlace: trombocitopenia

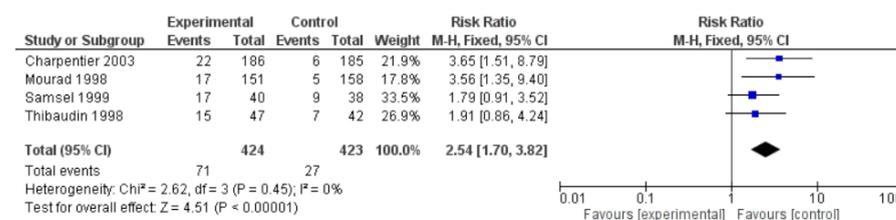


Figura 7: Forest plot: Comparación GAT vs ningún tratamiento, Desenlace: Cáncer

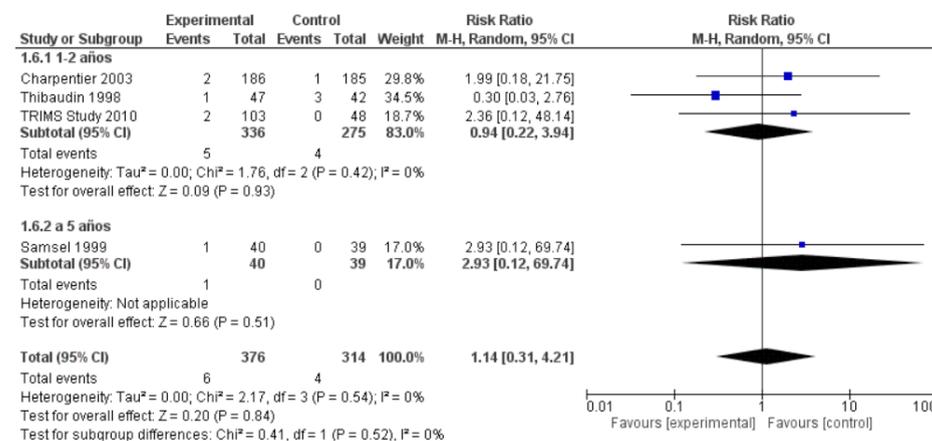


Figura 8: Forest plot: Comparación GAT vs ningún tratamiento, Desenlace: RFI

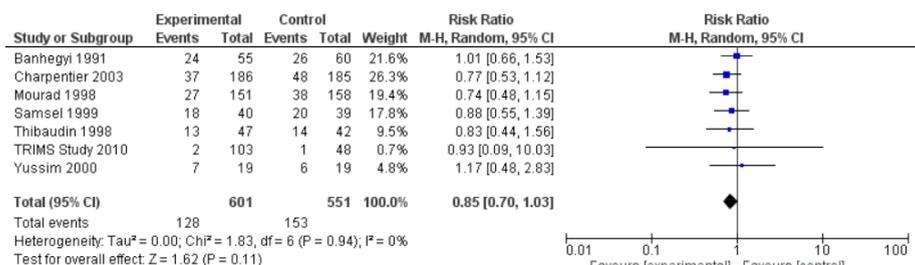


Figura 9: Forest plot: Comparación GAT vs ningún tratamiento, Desenlace: infecciones

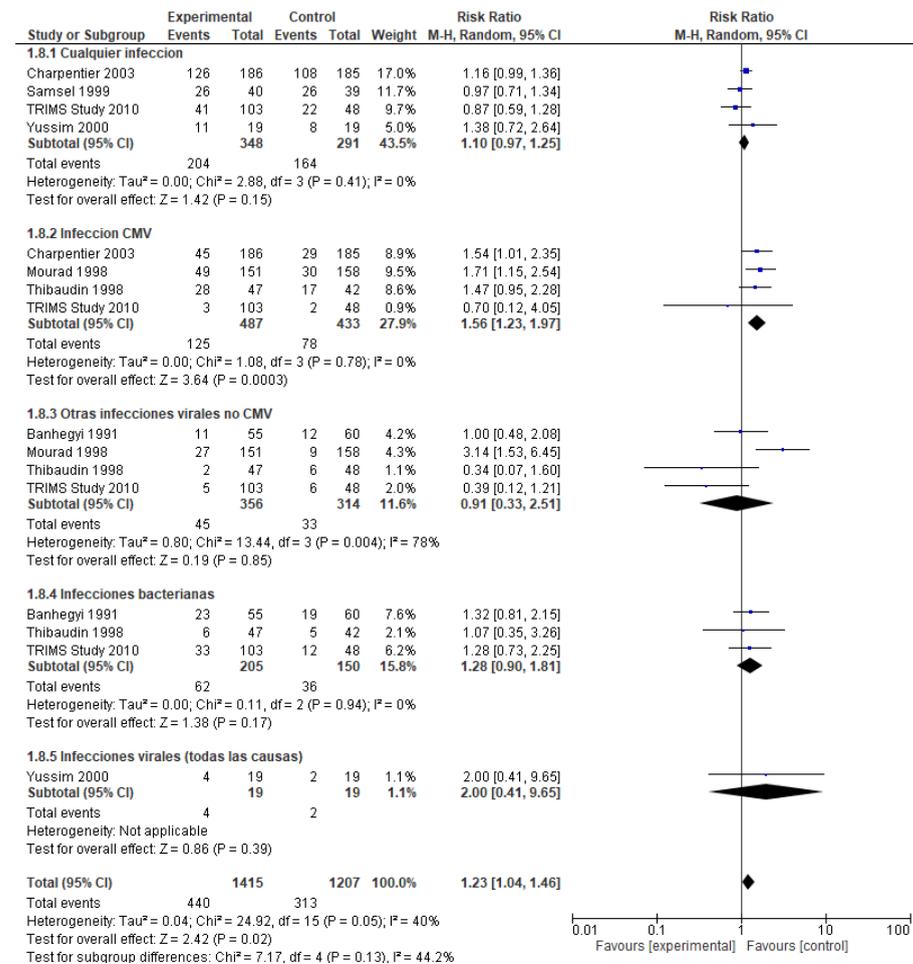


Figura 10: Forest plot: Comparación GAT vs ningún tratamiento, Desenlace: Leucopenia

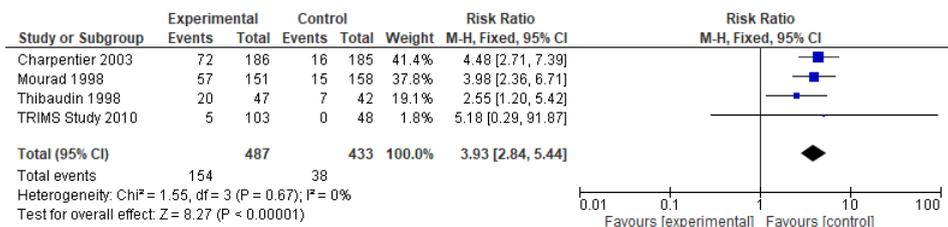


Figura 11: Forest plot: Comparación BASILIXIMAB vs ningún tratamiento, Desenlace: Mortalidad

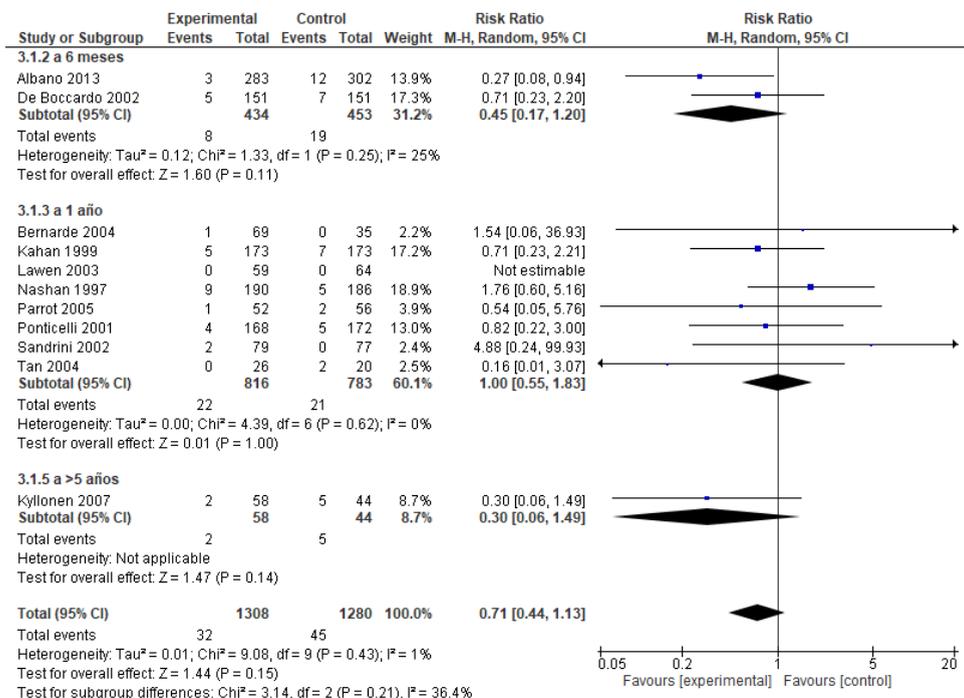


Figura 12: Forest plot: Comparación BASILIXIMAB vs ningún tratamiento, Desenlace: Pérdida del injerto o muerte con injerto funcionando.

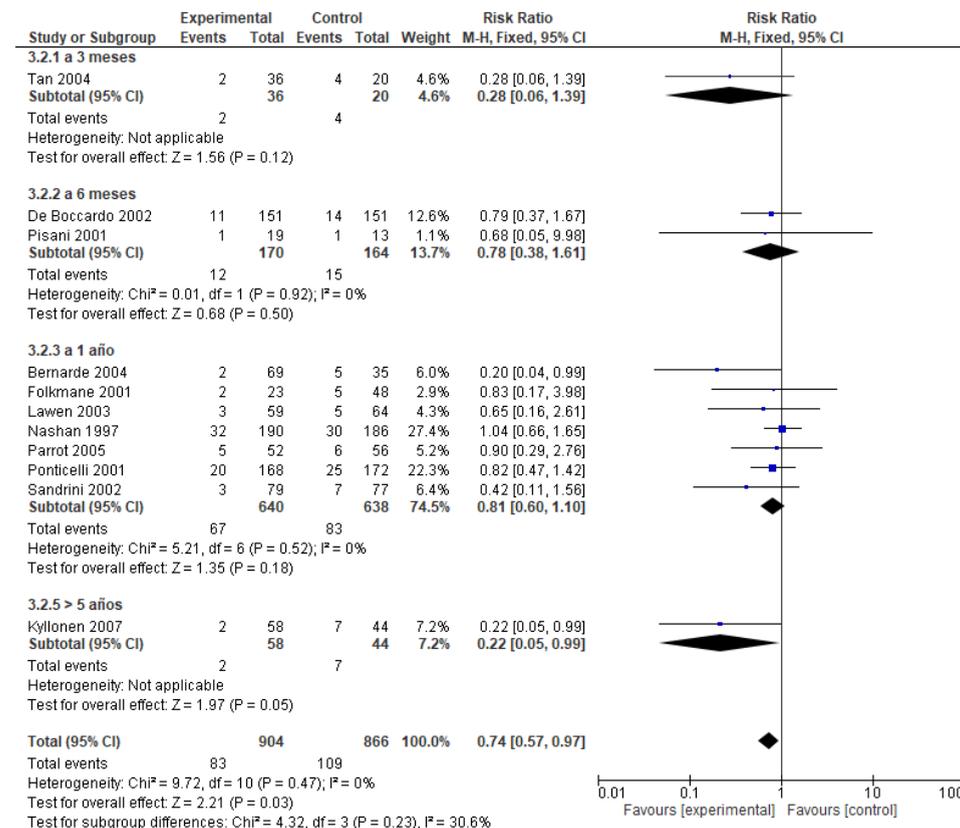


Figura 13: Forest plot: Comparación BASILIXIMAB vs ningún tratamiento, Desenlace: Pérdida del injerto censurada por muerte con injerto funcional.

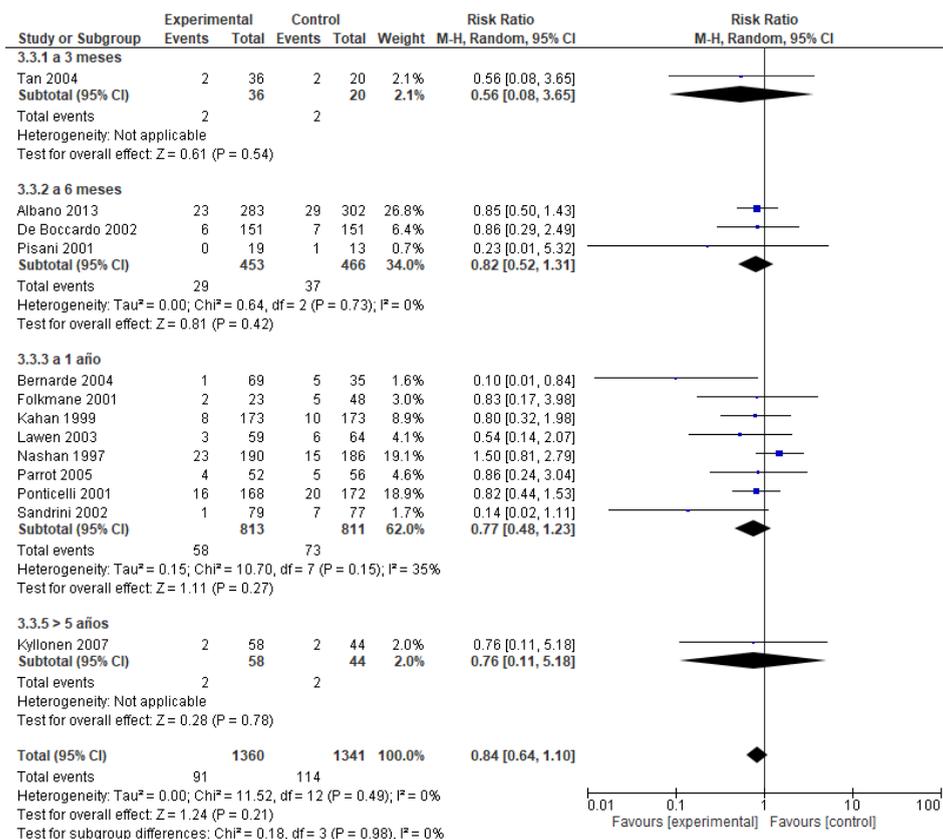


Figura 14: Forest plot: Comparación BASILIXIMAB vs ningún tratamiento, Desenlace: Rechazo agudo

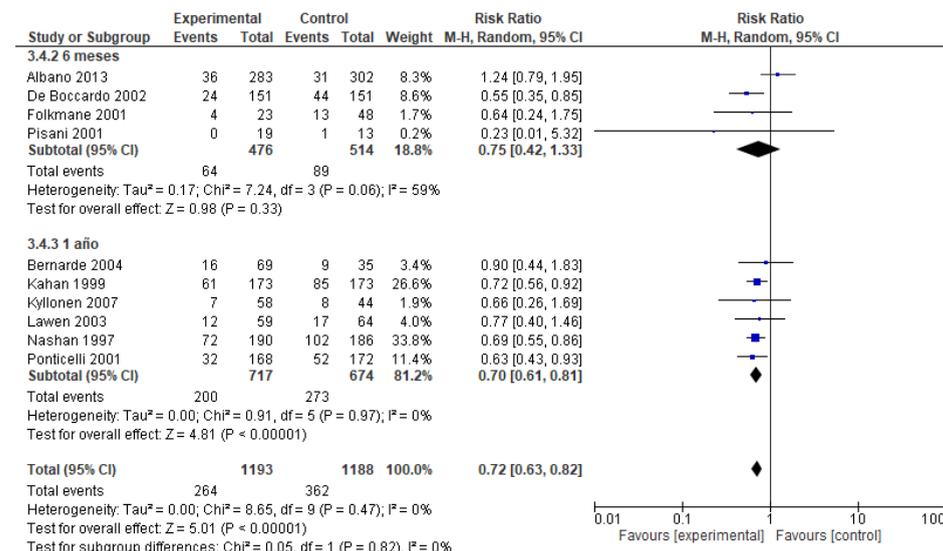


Figura 15: Forest plot: Comparación BASILIXIMAB vs ningún tratamiento, Desenlace: Cancer

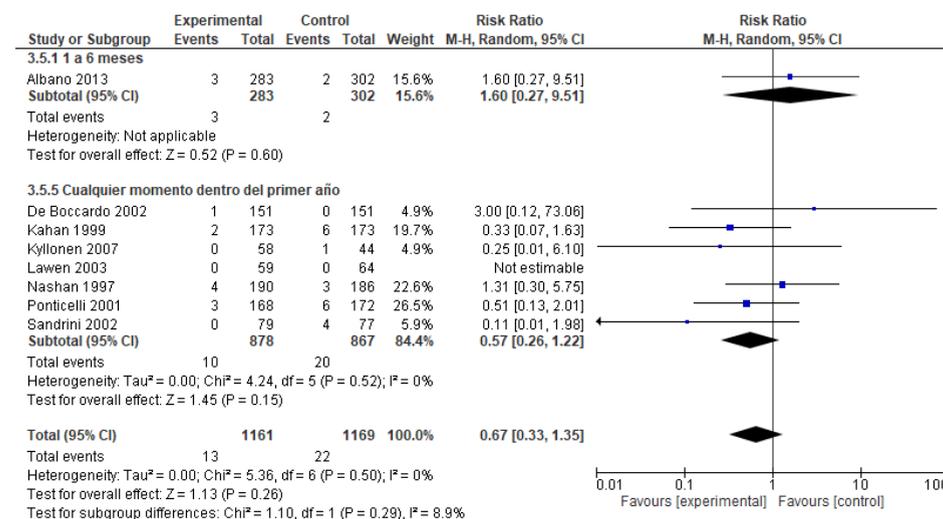


Figura 16: Forest plot: Comparación BASILIXIMAB vs ningún tratamiento, Desenlace: Infecciones serias (todas las causas).

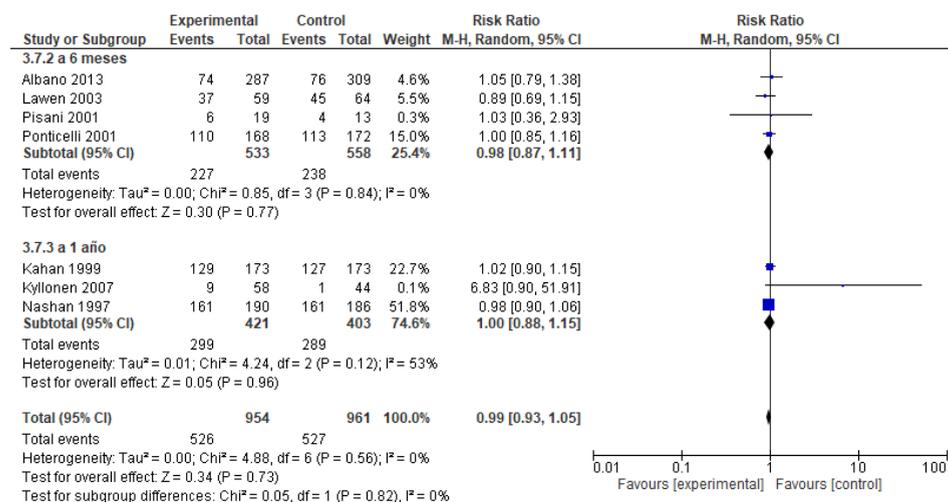


Figura 17: Forest plot: Comparación BASILIXIMAB vs ningún tratamiento, Desenlace: Infecciones por CMV

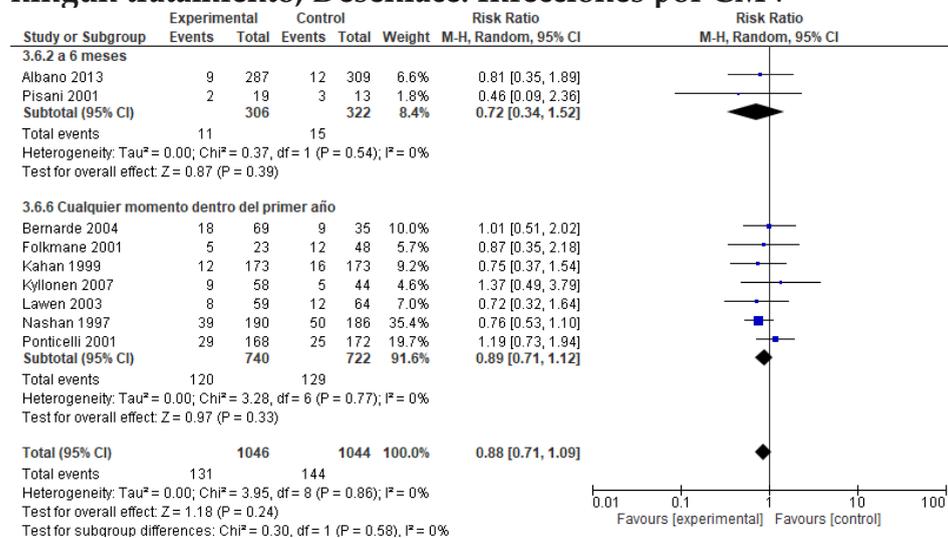


Figura 18: Forest plot: Comparación BASILIXIMAB vs GAT, Desenlace: Mortalidad

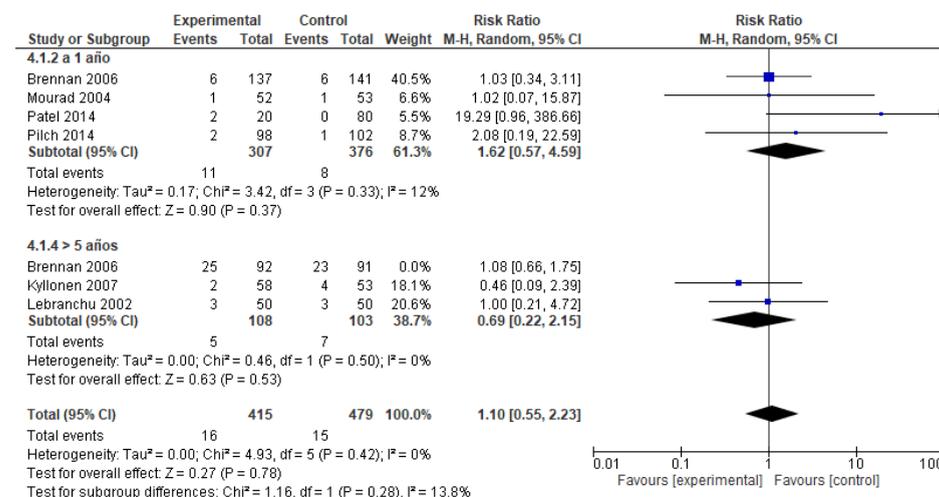


Figura 19: Forest plot: Comparación BASILIXIMAB vs GAT, Desenlace: Pérdida del injerto censurada por muerte con injerto funcionando.

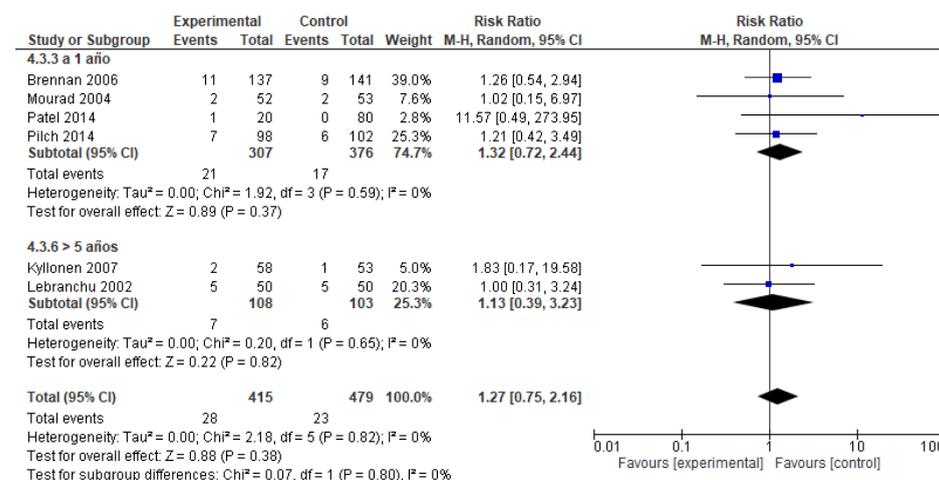


Figura 20: Forest plot: Comparación BASILIXIMAB vs GAT, Desenlace: Pérdida del injerto o muerte con injerto funcional.

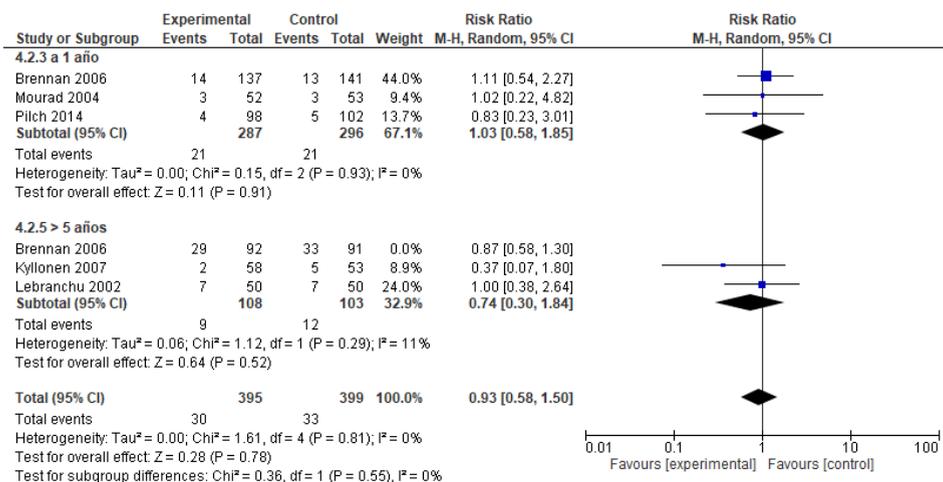


Figura 21: Forest plot: Comparación BASILIXIMAB vs GAT, Desenlace: Rechazo agudo

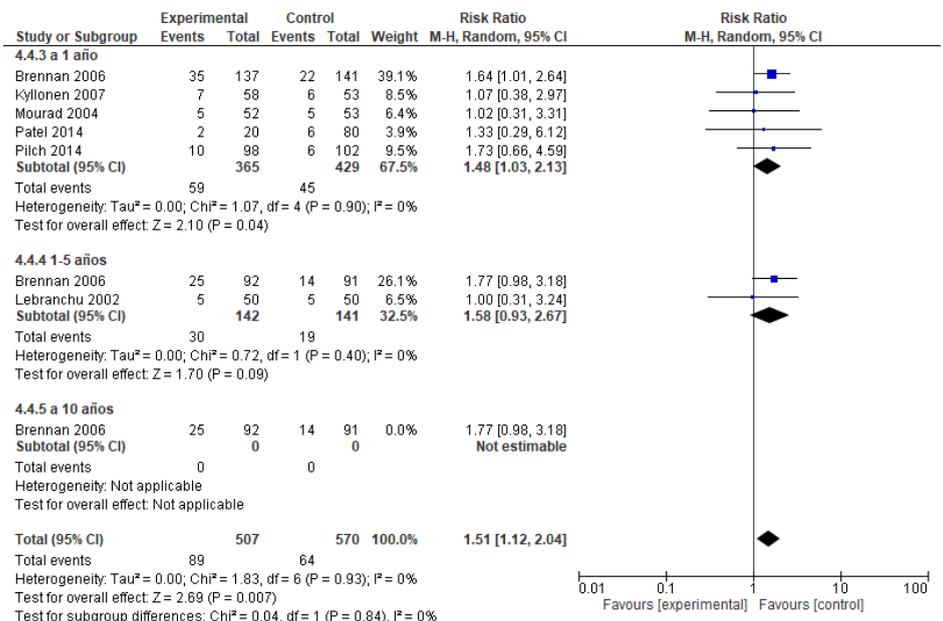


Figura 22: Forest plot: Comparación BASILIXIMAB vs GAT, Desenlace: Cáncer

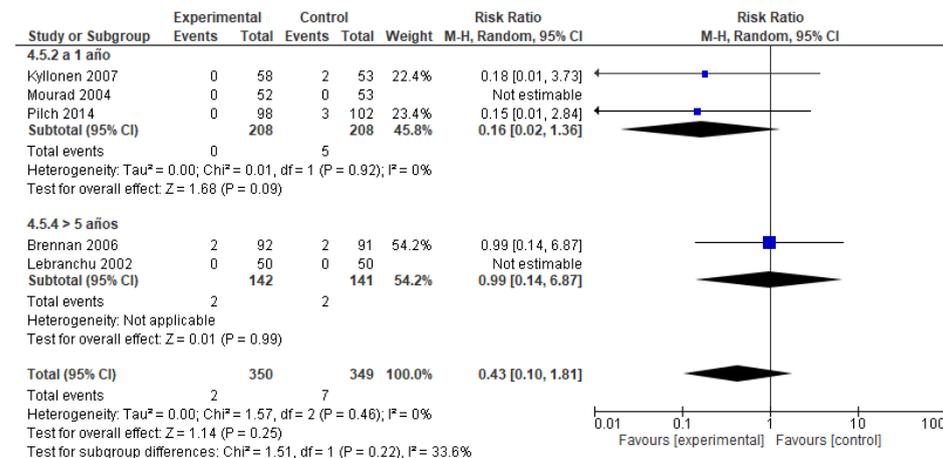


Figura 23: Forest plot: Comparación BASILIXIMAB vs GAT, Desenlace: infección CMV

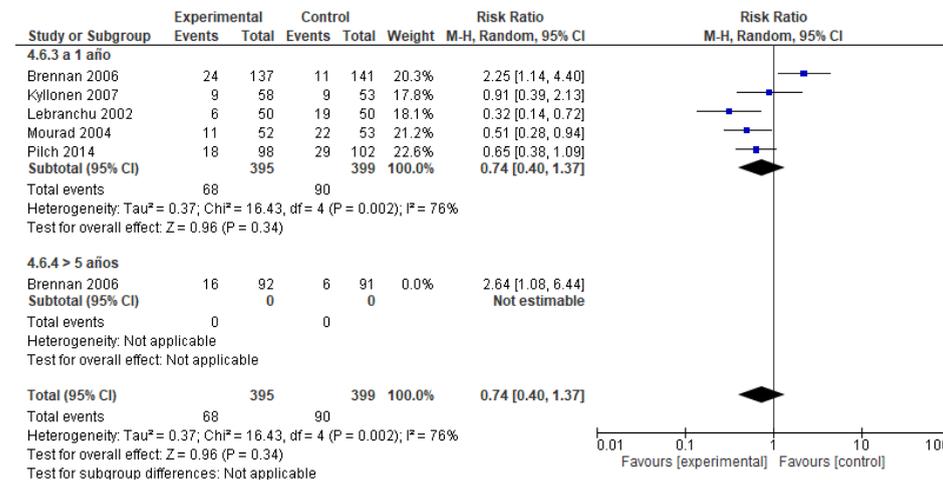
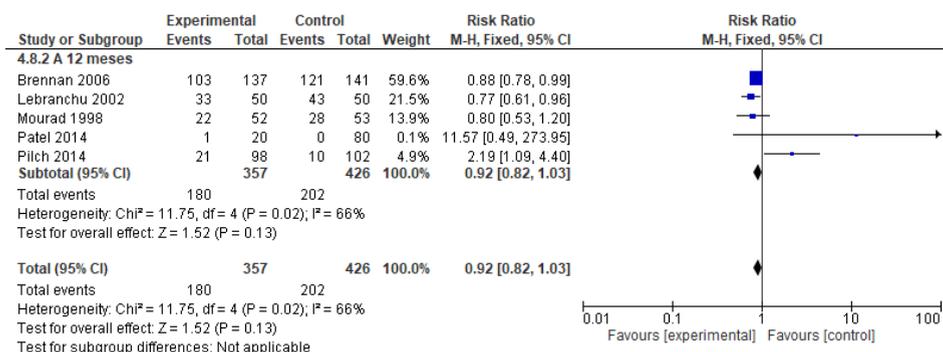


Figura 24: Forest plot: Comparación BASILIXIMAB vs GAT, Desenlace: infecciones

Ramucirumab para adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica

Juan Martín Criniti

Conocimiento de base

El adenocarcinoma gástrico, esofágico o de la unión gastroesofágica es una causa frecuente de mortalidad por cáncer en todo el mundo. Su incidencia ha aumentado en los últimos años, y se espera que se mantenga dicha tendencia.¹⁻³

El riesgo de padecer esta patología aumenta con el tabaquismo, la infección por *Helicobacter pylori*, la gastritis atrófica, la gastrectomía parcial y la enfermedad de Ménétier.^{4,5}

En aquellos casos donde es posible resear el tumor completamente, la intervención quirúrgica (o endoscópica) es la piedra angular del tratamiento, junto con la quimioterapia perioperatoria.^{6,7} Por otra parte, cuando la enfermedad se presenta en estadios avanzados donde no es posible realizar la exéresis de la lesión, las opciones comprenden el tratamiento quimioterápico paliativo cuando el paciente se encuentra en condiciones de realizarlo, o el tratamiento de soporte en caso contrario.⁸

La primera línea de tratamiento quimioterápico paliativo comprende la asociación de fluoropirimidinas y platino, con o sin el agregado de antraciclinas. Otra opción es utilizar trastuzumab en HER-2 positivo.⁹⁻¹¹ Sin embargo, más de la mitad de los pacientes no responden o tienen una recaída posterior. Es por esto que se necesita de una segunda línea de tratamiento en la mayoría de los individuos. Las opciones más comúnmente utilizadas son taxanos e irinotecan.^{12,13}

Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal antagonista del receptor de crecimiento del factor de endotelio vascular 2 (VEGFR-2), cuyo uso en modelos animales demostró disminuir el crecimiento tumoral.¹⁴ Su uso ha sido propuesto, además, para tumores de pulmón, mama y carcinoma hepatocelular.¹⁵

La droga ha sido aprobada, sola o en combinación con paclitaxel, para su uso en adenocarcinoma gástrico por la FDA, EMA y ANMAT.¹⁶⁻¹⁸

Justificación de los escenarios a evaluar

En la presente ETS se evaluarán sólo un escenario, ya que es considerado el único clínicamente relevante para el uso de Ramucirumab en esta patología. Este comprende el uso de la droga en pacientes que progresaron luego de recibir tratamiento de primera línea con un esquema que contenga platino y/o fluoropirimidinas. Se consideró su uso en población no asiática exclusiva.

La elección de este escenario radica en los siguientes aspectos:

1- Las GPC disponibles sobre el tema sólo consideran y/o recomendaciones para su uso en el escenario planteado.¹⁹⁻²²

2- Las agencias regulatorias nacionales e internacionales aprueban el uso del medicamento en esta patología solamente en este escenario.¹⁶⁻¹⁸

3- La evidencia disponible sobre el uso de la droga en otros escenarios es escasa y sus conclusiones son en contra de la droga.²³

4- El riesgo basal de padecer este tipo de patología es muy superior en población asiática, comparado con hispanos o caucásicos.

Búsqueda de pruebas relacionadas

Búsqueda de revisiones sistemáticas y estudios primarios

Base de datos	Dirección web
MEDLINE (Pubmed)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
EPISTEMONIKOS	https://www.epistemontos.org/
PROSPERO	https://www.crd.york.ac.uk/prosporo/
WHO International clinical trials registry	http://apps.who.int/trialsearch/
Clinical trials	https://www.clinicaltrials.gov/

Búsqueda de ETS y GPC

Base de datos	Dirección web
Biblioteca virtual de Salud	http://bvsalud.org/es/
CRDYORK-DARE	https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/
NICE	https://www.evidence.nhs.uk/
INHATHA	http://www.inahta.org/
ACCESSS	https://www.accessss.org/
BRISA-REDETS	http://sites.bvosalud.org/redetsa/en/brisa/
TRIP	https://www.tripdatabase.com/
REDETS	https://redets.mscbs.gob.es/

AHRQ (EEUU)	https://www.ahrq.gov/research/findings/ta/index.html
CADTH (Canadá)	https://cadth.ca
CONITEC (Brasil)	http://conitec.gov.br/
IETS (Colombia)	http://www.iets.org.co
AUGE (Chile)	http://www.bibliotecaminsal.cl/guias-auge/
Google	https://www.google.com/

Resumen de las evidencias a utilizar

Situación clínica	Comparación	Número de ERC	Número de RS	Número de GPC
Enfermedad recaída luego de primera línea	Ramucirumab vs placebo	2 ^{24,25}	19 ²⁶⁻⁴⁴	4 ¹⁹⁻²²

Escenario: Enfermedad recaída luego de primera línea

Resumen de las evidencias

Autor y año	Tipo de trabajo	Población incluida	Intervención	Comparación	Desenlaces medidos	Riesgo de sesgo
REGARD, 2014	ERC	Adultos con adenocarcinoma de esófago, unión gastro-esofágica, o gástrico, metastásico o no reseccable, ECOG 0-1. Progresión dentro de los 4-6 meses de tratamiento con platino o fluoropirimidinas. 8% raza asiática	Ramucirumab	Placebo	Sobrevida Sobrevida libre de enfermedad Efectos adversos	BAJO
RAINBOW, 2014	ERC	Adultos con adenocarcinoma de esófago, unión gastroesofágica, o gástrico, metastásico o no reseccable, ECOG 0-1. Progresión dentro de los 4 meses de tratamiento con platino y fluoropirimidinas, con o sin antraciclina. 33% raza asiática	Ramucirumab + paclitaxel	Placebo + paclitaxel	Sobrevida Sobrevida libre de enfermedad Efectos adversos	BAJO

Ramucirumab comparado con Placebo para Carcinoma gástrico avanzado refractario

Resultado No de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	¿Qué pasa?
		Sin Ramucirumab	Con Ramucirumab	Diferencia		
Mortalidad Seguimiento: media 12 meses No de participantes: 1020 (2 ECAs) ^{1,2}	HR 0.80 (0.69 a 0.92)	5.8%	4.6% (4.0 a 5.3)	1.1% menos (1.7 menos a 0.4 menos)	⊕⊕⊕ MODERADO ^a	Probablemente RAM disminuya la probabilidad de morir comparado con placebo. La diferencia de sobrevida en entre ambas ramas fue de 2.07 meses (IC 95% 0.65 – 3.5)
Mortalidad o progresión Seguimiento: mediana 12 meses No de participantes: 1020 (2 ECAs) ^{1,2}	HR 0.58 (0.51 a 0.67)	12.8%	7.7% (6.8 a 8.8)	5.2% menos (6.1 menos a 4 menos)	⊕⊕⊕ MODERADO ^{b,c}	Probablemente RAM disminuya la probabilidad de morir o progresar comparado con placebo
Calidad de vida No de participantes: 558 (2 ECAs) ^{1,2}	No se observaron diferencias significativas en EORTC QLQ-C30 ni en EQ-D5.				⊕⊕⊕ MODERADO ^d	Probablemente RAM no modifique la calidad de vida
Perforación gastrointestinal seguimiento: media 12 meses No de participantes: 4579 (6 ECAs) ³	RR 3.37 (1.51 a 7.54)	1.4%	4.8% (2.1 a 10.7)	3.4% más (0.7 más a 9.3 más)	⊕⊕⊕ MODERADO ^a	Probablemente RAM aumente el riesgo de perforación gastrointestinal comparado con placebo.

Ramucirumab comparado con Placebo para Carcinoma gástrico avanzado refractario

Resultado No de participantes (Estudios)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza	¿Qué pasa?
		Sin Ramucirumab	Con Ramucirumab	Diferencia		
Neutropenia de alto grado seguimiento: media 12 meses No de participantes: 5077 (8 ECAs) ⁴	RR 1.33 (1.05 a 1.70)	23.4%	31.2% (24.6 a 39.8)	7.7% más (1.2 más a 16.4 más)	⊕⊕⊕ MODERADO ^e	Probablemente RAM aumente el riesgo de neutropenia de alto grado comparado con placebo.
Discontinúa por efectos adversos - Cáncer gástrico seguimiento: 12 meses No de participantes: 1169 (3 ECAs) ^{1,2,5}	RR 1.68 (0.83 a 3.39)	9.5%	16.0% (7.9 a 32.3)	6.5% más (1.6 menos a 22.8 más)	⊕⊕ BAJA ^{c,e}	Posiblemente RAM aumente el riesgo de suspender la medicación por efectos adversos severos

Explicaciones

- a. Escasa cantidad de eventos
- b. Desenlace sustituto
- c. IC95% que incluye beneficios significativos y ausencia de los mismos
- d. Pérdida de información
- e. Diferencias en la estimación media de los estudios

Referencias

1. Fuchs, Charles S, Jiri Tomasek, Cho Jae Yong, Filip Dumitru, Rodolfo Passalacqua, Chanchal Goswami, Howard Safran, et al. "Ramucirumab Monotherapy for Previously Treated Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (REGARD): An International, Randomised, Multicentre, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial." *The Lancet* 383, no. 9911 (January 2014): 31–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5).
2. Wilke, Hansjochen, Kei Muro, Eric Van Cutsem, Sang-Cheul Oh, György Bodoky, Yasuhiro Shimada, Shuichi Hironaka, et al. "Ramucirumab plus Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel in Patients with Previously Treated Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (RAINBOW): A Double-Blind, Randomised Phase 3 Trial." *The Lancet Oncology* 15, no. 11 (October 2014): 1224–35. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6).
3. Abdel-Rahman, Omar, and Hesham ElHalawani. "Risk of Oral and Gastrointestinal Mucosal Injury in Patients with Solid Tumors Treated with Ramucirumab: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Expert Opinion on Drug Safety* 14, no. 10 (October 3, 2015): 1495–1506. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1074677>.
4. Abdel-Rahman, Omar, and Hesham ElHalawani. "Risk of Hematological Toxicities in Patients with Solid Tumors Treated with Ramucirumab: A Meta-Analysis." *Future Oncology* 11, no. 21 (November 2015): 2949–61. <https://doi.org/10.2217/fon.15.178>.
5. Yoon, H. H., J. C. Bendell, F. S. Braiteh, I. Firdaus, P. A. Philip, A. L. Cohn, N. Lewis, et al. "Ramucirumab Combined with FOLFOX as Front-Line Therapy for Advanced Esophageal, Gastroesophageal Junction, or Gastric Adenocarcinoma: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase II Trial." *Annals of Oncology* 27, no. 12 (December 2016): 2196–2203. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw423>.

Análisis de la información obtenida para la intervención: Ramucirumab vs Placebo

	Criterio	Evaluación	Evidencia y comentarios
Beneficios y riesgos de las opciones	¿Cuál es la confianza global en la evidencia?	<input type="radio"/> No hay estudios <input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta	<p>Dos estudios aleatorizados evaluaron la efectividad del Ramucirumab en este escenario.</p> <p>Los resultados muestran que dicha intervención podría asociarse a beneficios marginales en mortalidad y en progresión. No se evidenciaron cambios en la calidad de vida. RAM probablemente produzca un incremento del riesgo de eventos adversos serios.</p>
	¿Existe incertidumbre importante sobre el valor que los pacientes le dan a cada uno de los desenlaces relevantes?	<input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad importante <input type="radio"/> Posible incertidumbre o variabilidad importante <input type="radio"/> Probable ausencia de incertidumbre o variabilidad importante <input checked="" type="radio"/> Ausencia de incertidumbre o variabilidad importante <input type="radio"/> No evaluable	<p>La certeza global en la evidencia fue juzgada como MODERADA, principalmente por imprecisión.</p> <p>El estudio RAINBOW incluyó 33% de pacientes con raza asiática. La aleatorización fue estratificada por raza. En el análisis de subgrupo, la intervención fue efectiva en los de origen no asiático.</p>
	¿Son los efectos deseables mayores a los efectos indeseables?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Dudoso <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable	<p>Se estimó que todos los pacientes considerarán como relevante la sobrevida global, la calidad de vida y los eventos adversos serios. Se consideró a la sobrevida libre de enfermedad como un desenlace sustituto, pero que podría ser relevante para algunos.</p>

	Criterio	Evaluación	Evidencia y comentarios
Utilización de recursos	¿Los recursos necesarios para implementar la intervención son menores?	<input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Dudoso <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable	Un estudio de costo – efectividad evaluó Ramucirumab solo o en combinación con paclitaxel. En el modelo se lo comparó con otros tratamientos disponibles (tratamiento paliativo, Irinotecan, Docetaxel). Concluyó que, considerando el umbral de ICER para un QALY de US\$50000, ninguna de las combinaciones de RAM era costo - efectiva.*
	¿Es el costo incremental pequeño en relación a los beneficios observados?	<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Dudoso <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Variable	<p>En otro estudio, que adoptó la perspectiva del sistema de salud italiano, y que comparó con paclitaxel solo, halló un ICER por AVG de € 41,616.**</p> <p>Un estudio realizado por el Centro irlandés de farmacoeconomía analizó Ramucirumab + paclitaxel vs paclitaxel solo, y halló un ICER por QALY de €391,611***</p>
Aceptabilidad	¿Es la opción aceptable para las principales partes involucradas?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Dudoso <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable	

	Criterio	Evaluación	Evidencia y comentarios
Factibilidad	¿Es la opción factible de implementar?	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Dudoso <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable	
Resumen de la evaluación de todos los aspectos	En pacientes con adenocarcinoma gástrico, esofágico o de la unión gastroesofágica, el uso de RAM probablemente produzca beneficios marginales en mortalidad, a expensas un aumento moderado de la incidencia de eventos adversos serios. La intervención no tiene efecto sobre la calidad de vida. Su uso no ha demostrado ser costo – efectivo.		

*Lam, Simon W., Maya Wai, Jessica E. Lau, Michael McNamara, Marc Earl, and Belinda Udeh. "Cost-Effectiveness Analysis of Second-Line Chemotherapy Agents for Advanced Gastric Cancer." *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 37, no. 1 (January 2017): 94–103. <https://doi.org/10.1002/phar.1870>.

** Guglielmo, Annamaria, Oriana Ciani, Nicoletta Staropoli, Domenico Ciliberto, Rosanna Tarricone, Monica Giancotti, and Marianna Mauro. "OP60 Ramucirumab In Gastric Cancer Treatment: An Economic Evaluation." *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 33, no. S1 (2017): 26–27. <https://doi.org/10.1017/S0266462317001453>

*** Cost-effectiveness of ramucirumab (Cyramza®) for the treatment of adult patients with advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma with disease progression following previous treatment with chemotherapy. Disponible en: <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/02/Final-web-summary-26072016.pdf>. Consultado el 12/4/2019.

Recomendaciones

Resumen de las GPC y consensos utilizados

Autor y año	Tipo de reporte	AGREE II-GRS global	Comentarios
ESMO, 2016	GPC	4	No aclara sin considera todos los actores relevantes. No está claro el proceso de traspaso de evidencias a recomendaciones. No describe como se manejó el conflicto de interés.
NCCN esófago, 2017	GPC	5	No aclara sin considera todos los actores relevantes. No describe como se manejó el conflicto de interés.
NCCN estómago, 2017	GPC	5	No aclara sin considera todos los actores relevantes. No describe como se manejó el conflicto de interés.
NICE, 2016	ETS	7	

Resumen de las recomendaciones identificadas

Origen de la recomendación	Recomendación	Traducción a GRADE (Fuerte o débil a favor o en contra)	Confianza en la recomendación	Comentarios
ESMO, 2016	Se recomienda el tratamiento de segunda línea con un taxano (docetaxel, paclitaxel), o irinotecan, o ramucirumab monoterapia o combinado con paclitaxel en pacientes ECOG 0-1	FUERTE	BAJA	Problemas metodológicos en la GPC No se consideraron adecuadamente los valores y preferencias de los pacientes No se consideraron los costos
NCCN esófago, 2013	Se recomienda utilizar ramucirumab o ramucirumab + paclitaxel en los pacientes con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica	FUERTE	BAJA	No se consideraron adecuadamente los valores y preferencias de los pacientes No se consideraron los costos
NCCN esófago, 2013	Se recomienda utilizar ramucirumab o ramucirumab + paclitaxel en los pacientes con adenocarcinoma esofágico	DEBIL	BAJA	No se consideraron adecuadamente los valores y preferencias de los pacientes No se consideraron los costos
NICE, 2016	Ramucirumab solo o en combinación con paclitaxel no está recomendado para tratamiento de cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica avanzado	FUERTE	ALTA	

Análisis de las recomendaciones

Criterio	Evaluación	Evidencia y comentarios
¿Existen recomendaciones moderada o altamente confiables?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No	Existe una sola GPC que emitió una recomendación de ALTA confianza.
¿Las recomendaciones más confiables recomiendan la intervención por sobre las alternativas disponibles?	<input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Dudoso	La recomendación más confiable es en contra del uso de la intervención.
¿Son las recomendaciones identificadas consistentes entre sí?	<input type="radio"/> Sí <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> Dudoso	Se identificaron recomendaciones a favor y en contra del uso de la droga.
¿Son las recomendaciones identificadas aplicables en nuestro medio?	<input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Dudoso	
¿Las recomendaciones encontradas contemplan la utilización de recursos relacionada a la intervención?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Dudoso	Solo el documento del NICE tuvo en cuenta los costos asociados a la intervención. En el modelo se comparó el RAM, solo o en combinación con paclitaxel, versus placebo (mejor tratamiento de soporte) o docetaxel (se excluyeron otros comparadores). Ninguna de las dos estrategias evaluadas resultó costo-efectiva con los umbrales considerados por NICE. El ICER varió entre £118,174 y £408,223 por QALY.
Resumen de la evaluación de todos los aspectos.	Las recomendaciones identificadas no son consistentes sobre el uso de Ramucirumab en este escenario. La más confiable recomienda en contra del uso de la tecnología.	

Análisis de impacto presupuestario

Supuestos

- Perspectiva: sistema sanitario
- Horizonte temporal: 3 años
- Tasa de descuento: 3%
- Alternativas: Ramucirumab vs Irinotecan
- Costos: se consideran costos directos sanitarios, y se expresan en AR\$ de mayo de 2019. Se considerarán los publicados en alfabetanet.
- Incidencia de cáncer de la unión gastroesofágica separado por sexo y rango etario (ANEXO I)⁴⁶
- Proporción de pacientes con adenocarcinoma: 70%^{46,47}
- Proporción de pacientes estadios III o IV: 78%⁴⁷
- Proporción de pacientes que requieren segunda línea de tratamiento luego de docetaxel: 32%⁴⁸
- Porcentaje de pacientes que utilizarán Ramucirumab: 25% el primer año y crece 10% anual
- Ciclos: mediana 6⁴⁹
- Peso promedio: 65kg
- Superficie corporal promedio: 1.70 m² (peso 65kg, altura 1.63m)

Conformación de la población diana

Población Argentina: 2019 y proyecciones por sexo y rango etario

Población por rango etario	2019		2020		2021	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
0- 4	1917283	1808879	1910563	1802426	1903318	1795495
5-9	1926816	1817115	1935823	1827582	1932305	1824132
10-14	1821015	1721498	1837895	1733376	1864856	1757750
15-19	1791833	1717132	1792617	1713908	1794858	1711879
20-24	1797945	1750444	1793445	1741317	1789776	1733273
25-29	1768349	1753984	1784486	1764757	1794010	1768941
30-34	1636833	1650720	1661873	1672670	1688207	1695145
35-39	1556369	1585502	1560497	1587623	1570184	1595472
40-44	1491146	1536188	1518223	1561851	1534504	1576380
45-49	1261819	1317642	1303929	1359623	1348259	1403688
50-54	1087301	1154658	1105664	1172654	1130091	1196946
55-59	998296	1086568	1007802	1095777	1016281	1103603
60-64	883685	995724	894882	1007778	906232	1019890
65-69	745973	885197	758547	899331	770680	912903
70-74	574148	737347	590824	757455	606352	775868
75-79	385901	559228	399139	575975	413472	594442
80-84	230624	397084	236567	405126	243602	414554
85-89	117216	247512	119991	251592	122829	256161
90 y más	57780	165958	60365	172810	63002	179407
Población argentina total	22050332	22888380	22273132	23103631	22492818	23315929

Población con cáncer de la unión gastroesofágica

Población por rango etario	2019		2020		2021	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
0- 4	0	0	0	0	0	0
5-9	0	0	0	0	0	0
10-14	0	0	0	0	0	0
15-19	0	0	0	0	0	0
20-24	2	0	2	0	2	0
25-29	2	2	2	2	2	2
30-34	7	2	7	2	7	2
35-39	14	8	14	8	14	8
40-44	39	14	39	14	40	14
45-49	77	22	80	23	82	24
50-54	147	52	149	53	153	54
55-59	276	96	278	96	280	97
60-64	410	141	415	143	420	145
65-69	467	179	475	182	482	184
70-74	465	215	479	221	491	227
75-79	333	230	345	237	357	244
80-84	241	208	247	212	255	217
85-89	136	154	139	156	142	159
90 y más	64	108	67	112	70	117
Casos esperados totales por sexo	2679	1430	2737	1461	2798	1493
Casos esperados totales por año	4109		4199		4291	

Población diana

	2019	2020	2021
Casos esperados totales por año	4109	4199	4291
Casos esperados de adenocarcinoma por año	2876	2939	3004
Casos irresecables o metastásicos	2243	2292	2343
Pacientes que requieren segunda línea	718	734	750
Pacientes ECOG 0-1 que utilizarán Ramucirumab	359	440	525

Terapias: Presentaciones y precios

Fármaco	Ramucirumab		Irinotecan
Nombre comercial	CYRAMZA		Varios
Laboratorio	Eli Lilly		Varios
Presentaciones	100 mg	500mg	100mg
	1 vial x 10ml	1 vial x 50ml	1 vial x 5ml
Precio	\$ 62,027.61	\$ 310,140.10	\$ 11,776.22*
% utilización	33%	66%	100%
PRECIO/mg	\$ 620.28	\$ 620.28	\$ 117.76
Dosis / ciclo (mg)			
• Por kg	16		
• Por m2			300
PRECIO/ciclo	\$ 682,307.81		\$ 58,881.10
Precio Total del Tratamiento	\$ 4,093,846.86		\$ 353,286.58

* Ver ANEXO II

Resultados

Año	Ramucirumab			Irinotecan		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021
Cantidad de pacientes	179	257	337	718	734	750
Precio por paciente	\$ 4,093,846.86	\$ 3,974,608.60	\$ 3,858,843.30	\$ 353,286.58	\$ 342,996.68	\$ 333,006.49
Costo total	\$ 734,704,056.88	\$ 1,020,490,875.29	\$ 1,301,929,124.15	\$ 253,610,938.46	\$ 251,615,061.04	\$ 249,672,310.53
Impacto presupuestario anual % de variación				65.48%	75.34%	80.82%

Análisis de sensibilidad

			Incremento total IP con Ramucirumab vs sin Ramucirumab					
			2019	Δ%	2020	Δ%	2021	Δ%
Tasa de descuento	Caso base	3%	\$ 481,093,118.42		\$ 768,875,814.25		\$ 1,052,256,813.63	
	Escenario 1	5%	\$ 481,093,118.42	0%	\$ 754,230,560.64	-2%	\$ 1,012,552,610.95	-4%
	Escenario 2	0%	\$ 481,093,118.42	0%	\$ 791,942,088.68	3%	\$ 1,116,339,253.58	6%
Porcentaje de pacientes que usarán Ramucirumab el primer año	Caso base	25%	\$ 481,093,118.42		\$ 768,875,814.25		\$ 1,052,256,813.63	
	Escenario 1	15%	\$ 187,211,495.67	-157%	\$ 477,306,992.74	-61%	\$ 762,939,230.48	-38%
	Escenario 2	35%	\$ 774,974,741.17	38%	\$ 1,060,444,635.76	27%	\$ 1,341,574,396.77	22%

Las diferencias porcentuales son con respecto al caso base

Resumen y puntos a destacar

- Ramucirumab probablemente produzca beneficios marginales en mortalidad y progresión de la enfermedad
- La droga se asocia a un probable incremento relevante en los eventos adversos serios
- El tratamiento probablemente no modifique la calidad de vida
- Los costos asociados a la intervención son elevados

Las evidencias disponibles para el uso de Ramucirumab en pacientes con adenocarcinoma gástrico, esofágico o de la unión gastroesofágica sugieren que el balance entre riesgos y beneficios es estrecho. Debido a una reducción marginal en la mortalidad es posible que el balance sea favorable a la droga, aunque el costo de la misma es una limitante de su implementación.

Bibliografía

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87–108.
3. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1164–1187
4. Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 633–649.
5. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous update project report: diet, nutrition, physical activity and stomach cancer. 2016.
6. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 829–854.
7. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 439–449.
8. Smyth, E. C., M. Verheij, W. Allum, D. Cunningham, A. Cervantes, and D. Arnold. "Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up†." *Annals of Oncology* 27, no. suppl_5 (September 2016): v38–49. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw350>
9. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD004064.
10. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 163–168.
11. Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study — FFCO 9803. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4319–4328.
12. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer – A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011; 47: 2306–2314.
13. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an openlabel, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 78–86.
14. Jung YD, Mansfi eld PF, Akagi M, et al. Effects of combination anti-vascular endothelial growth factor receptor and anti-epidermal growth factor receptor therapies on the growth of gastric cancer in a nude mouse model. *Eur J Cancer* 2002; 38: 1133–40.
15. Wang, Kai, Xiao Qu, Ying Wang, Wei Dong, Hongchang Shen, Tiehong Zhang, Yang Ni, Qi Liu, and Jiajun Du. "The Impact of Ramucirumab on Survival in Patients with Advanced Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized II/III Controlled Trials." *Clinical Drug Investigation* 36, no. 1 (January 2016): 27–39. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0355-x>.
16. FDA Approval of Ramucirumab. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-ramucirumab#anchor-combo>. Consultado el: 27/1/2019.
17. EMA. Cyramza. Summary of product characteristics. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf. Consultado el: 27/1/2019.
18. ANMAT. Disposición 4691. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2017/Dispo_4691-17.pdf. Consultado el: 27/1/2019.
19. Fuchs, Charles S, Jiri Tomasek, Cho Jae Yong, Filip Dumitru, Rodolfo Passalacqua, Chanchal Goswami, Howard Safran, et al. "Ramucirumab Monotherapy for Previously Treated Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma (REGARD): An International, Randomised, Multicentre, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial." *The Lancet* 383, no. 9911 (January 2014): 31–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5).
20. Wilke, Hansjochen, Kei Muro, Eric Van Cutsem, Sang-Cheul Oh, György Bodoky, Yasuhiro Shimada, Shuichi Hironaka, et al. "Ramucirumab plus Paclitaxel versus Placebo plus Paclitaxel in Patients with Previously Treated Advanced Gastric or Gastro-Oesophageal Junction Adenocarcinoma

- (RAINBOW): A Double-Blind, Randomised Phase 3 Trial." *The Lancet Oncology* 15, no. 11 (October 2014): 1224–35. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6).
21. Smyth, E. C., M. Verheij, W. Allum, D. Cunningham, A. Cervantes, and D. Arnold. "Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up." *Annals of Oncology* 27, no. suppl_5 (September 2016): v38–49. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw350>.
 22. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 1.2019. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf. Consultado el 12/4/2019.
 23. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. Gastric Cancer. Version 1.2019. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf. Consultado el 12/1/2019.
 24. NICE. Ramucirumab for treating advanced gastric cancer or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma previously treated with chemotherapy. Technology appraisal guideline. Disponible en: [nice.org.uk/guidance/ta378](https://www.nice.org.uk/guidance/ta378). Consultado el 12/4/2019.
 25. Fuchs, Charles S, Kohei Shitara, Maria Di Bartolomeo, Sara Lonardi, Salah-Eddin Al-Batran, Eric Van Cutsem, David H Ilson, et al. "Ramucirumab with Cisplatin and Fluoropyrimidine as First-Line Therapy in Patients with Metastatic Gastric or Junctional Adenocarcinoma (RAINFALL): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial." *The Lancet Oncology* 20, no. 3 (March 2019): 420–35. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30791-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30791-5).
 26. Chen, Li-Tzong, Do-Youn Oh, Min-Hee Ryu, Kun-Huei Yeh, Winnie Yeo, Roberto Carlesi, Rebecca Cheng, Jongseok Kim, Mauro Orlando, and Yoon-Koo Kang. "Anti-Angiogenic Therapy in Patients with Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: A Systematic Review." *Cancer Research and Treatment* 49, no. 4 (October 15, 2017): 851–68. <https://doi.org/10.4143/crt.2016.176>.
 27. Narita, Yukiya, and Kei Muro. "Challenges in Molecular Targeted Therapy for Gastric Cancer: Considerations for Efficacy and Safety." *Expert Opinion on Drug Safety* 16, no. 3 (March 4, 2017): 319–27. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1273348>.
 28. Roviello, Giandomenico, Karol Polom, Franco Roviello, Daniele Marrelli, Andrea Giovanni Multari, Giovanni Paganini, Chiara Pacifico, and Daniele Generali. "Targeting VEGFR-2 in Metastatic Gastric Cancer: Results From a Literature-Based Meta-Analysis." *Cancer Investigation* 35, no. 3 (March 16, 2017): 187–94. <https://doi.org/10.1080/07357907.2016.1276185>.
 29. Wang, Kai, Xiao Qu, Ying Wang, Wei Dong, Hongchang Shen, Tiehong Zhang, Yang Ni, Qi Liu, and Jiajun Du. "The Impact of Ramucirumab on Survival in Patients with Advanced Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized II/III Controlled Trials." *Clinical Drug Investigation* 36, no. 1 (January 2016): 27–39. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0355-x>.
 30. Abdel-Rahman, Omar, and Hesham ElHalawani. "Risk of Hematological Toxicities in Patients with Solid Tumors Treated with Ramucirumab: A Meta-Analysis." *Future Oncology* 11, no. 21 (November 2015): 2949–61. <https://doi.org/10.2217/fon.15.178>.
 31. Abdel-Rahman, Omar, and Hesham ElHalawani. "Risk of Hematological Toxicities in Patients with Solid Tumors Treated with Ramucirumab: A Meta-Analysis." *Future Oncology* 11, no. 21 (November 2015): 2949–61. <https://doi.org/10.2217/fon.15.178>.
 32. Badiani, Brigitta, Dario Maratea, and Andrea Messori. "Second-Line Treatments for Advanced Gastric Cancer: Interpreting Outcomes by Network Meta-Analysis." *World Journal of Clinical Oncology* 6, no. 4 (2015): 73. <https://doi.org/10.5306/wjco.v6.i4.73>.
 33. Harvey, Rebecca C. "Second-Line Treatments for Advanced Gastric Cancer: A Network Meta-Analysis of Overall Survival Using Parametric Modelling Methods." *Oncology and Therapy* 5, no. 1 (June 2017): 53–67. <https://doi.org/10.1007/s40487-017-0048-0>.
 34. He, Yong-Ming, Chen Yu, Wei-Bing Li, Zhi-Peng Li, and Nan Xu. "Evaluation of Short-Term Effectiveness of Eight Targeted Agents Combined with Chemotherapy for Treating Esophageal-Gastric Junction Adenocarcinoma: A Network Meta-Analysis." *Journal of Cellular Biochemistry* 119, no. 1 (January 2018): 1183–92. <https://doi.org/10.1002/jcb.26288>.
 35. Iacovelli, Roberto, Filippo Pietrantonio, Alessio Farcomeni, Claudia Maggi, Antonella Palazzo, Francesca Ricchini, Filippo de Braud, and Maria Di Bartolomeo. "Chemotherapy or Targeted Therapy as Second-Line Treatment of Advanced Gastric Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis of Published Studies." Edited by Qing-Yi Wei. *PLoS ONE* 9, no. 9 (September 30, 2014): e108940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108940>.

36. Janmaat, Vincent T, Ewout W Steyerberg, Ate van der Gaast, Ron HJ Mathijssen, Marco J Bruno, Maikel P Peppelenbosch, Ernst J Kuipers, and Manon CW Spaander. "Palliative Chemotherapy and Targeted Therapies for Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancer." Edited by Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group. Cochrane Database of Systematic Reviews, November 28, 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004063.pub4>.
37. Mawalla, Brian, Xianglin Yuan, Xiaoxiao Luo, and Phillip L. Chalya. "Treatment Outcome of Anti-Angiogenesis through VEGF-Pathway in the Management of Gastric Cancer: A Systematic Review of Phase II and III Clinical Trials." *BMC Research Notes* 11, no. 1 (December 2018). <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3137-8>.
38. Shan, Fei, Rulin Miao, Kan Xue, Zhemin Li, Ziyu Li, Zhaode Bu, Aiwen Wu, et al. "Controlling Angiogenesis in Gastric Cancer: A Systematic Review of Anti-Angiogenic Trials." *Cancer Letters* 380, no. 2 (October 2016): 598–607. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.12.023>.
39. Veer, Emil ter, Nadia Haj Mohammad, Gert van Valkenhoef, Lok Lam Ngai, Rosa M. A. Mali, Martijn G. H. van Oijen, and Hanneke W. M. van Laarhoven. "Second- and Third-Line Systemic Therapy in Patients with Advanced Esophagogastric Cancer: A Systematic Review of the Literature." *Cancer and Metastasis Reviews* 35, no. 3 (September 2016): 439–56. <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9632-2>.
40. Wagner, Anna Dorothea, Nicholas LX Syn, Markus Moehler, Wilfried Grothe, Wei Peng Yong, Bee-Choo Tai, Jingshan Ho, and Susanne Unverzagt. "Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer." Edited by Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group. Cochrane Database of Systematic Reviews, August 29, 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004064.pub4>.
41. Xie, Shuping, Huixiang Zhang, Xueyan Wang, Quanxing Ge, and Junhong Hu. "The Relative Efficacy and Safety of Targeted Agents Used in Combination with Chemotherapy in Treating Patients with Untreated Advanced Gastric Cancer: A Network Meta-Analysis." *Oncotarget* 8, no. 16 (April 18, 2017). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15923>.
42. Zhu, Xiaofu, Yoo-Joung Ko, Scott Berry, Keya Shah, Esther Lee, and Kelvin Chan. "A Bayesian Network Meta-Analysis on Second-Line Systemic Therapy in Advanced Gastric Cancer." *Gastric Cancer* 20, no. 4 (July 2017): 646–54. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0656-7>.
43. Qi, Wei-Xiang, Shen Fu, Qing Zhang, and Xiao-Mao Guo. "Incidence and Risk of Hypertension Associated with Ramucirumab in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 12, no. 2 (June 2016): 775–81. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.148700>.
44. Bai, Zhi-Gang, and Zhong-Tao Zhang. "A Systematic Review and Meta-Analysis on the Effect of Angiogenesis Blockade for the Treatment of Gastric Cancer." *OncoTargets and Therapy* Volume 11 (October 2018): 7077–87. <https://doi.org/10.2147/OTT.S169484>.
45. Oesophageal cancer incidence statistics. Disponible en: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/oesophageal-cancer/incidence#ref-5>. Consultado el: 20/5/2019.
46. Zhang, Yuwei. "Epidemiology of Esophageal Cancer." *World Journal of Gastroenterology* 19, no. 34 (2013): 5598. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i34.5598>.
47. Van Cutsem, Eric, Vladimir M. Moiseyenko, Sergei Tjulandin, Alejandro Majlis, Manuel Constenla, Corrado Boni, Adriano Rodrigues, et al. "Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared With Cisplatin and Fluorouracil As First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group." *Journal of Clinical Oncology* 24, no. 31 (November 2006): 4991–97. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.8429>.
48. Salati, Massimiliano, Katia Di Emidio, Vittoria Tarantino, and Stefano Cascinu. "Second-Line Treatments: Moving towards an Opportunity to Improve Survival in Advanced Gastric Cancer?" *ESMO Open* 2, no. 3 (July 2017): e000206. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000206>.

Anexos

I. Tasas de incidencia de adenocarcinoma gastroesofágico por sexo y rango etario

Rango etario	Hombres	Mujeres
0- 4	0	0
5-9	0	0
10-14	0	0
15-19	0	0
20-24	0.1	0
25-29	0.1	0.1
30-34	0.4	0.1
35-39	0.9	0.5
40-44	2.6	0.9
45-49	6.1	1.7
50-54	13.5	4.5
55-59	27.6	8.8
60-64	46.4	14.2
65-69	62.6	20.2
70-74	81	29.2
75-79	86.4	41.1
80-84	104.6	52.3
85-89	115.9	62.2
90 y más	110.6	65

Tasa de cada 100.000 habitantes

II. Promedio de precios de Irinotecan disponibles en Argentina

Laboratorio	Precio
Pfizer	\$ 8,214.42
Varifarma	\$ 11,912.55
Dosa	\$ 16,598.88
Fada Pharma	\$ 10,492.69
Biofarma Bago	\$ 13,440.97
Sidus	\$ 6,514.31
Glenmark	\$ 11,064.27
GP Pharm	\$ 13,924.99
IMA	\$ 12,324.11
Kemex	\$ 10,049.49
LKM	\$ 13,844.60
Aspen	\$ 16,037.48
Richmon	\$ 17,534.54
Microsules Arg	\$ 11,162.97
Tuteur	\$ 14,523.46
Biotechno Pharma	\$ 13,235.91
Gobbi	\$ 8,766.72
Raffo	\$ 2,329.59
Promedio	\$ 11,776.22

Uso de Cannabis en Epilepsias refractarias.

Hernán Jolly

Resumen

Las epilepsias refractarias, aquellas que persisten a pesar del tratamiento con drogas antiepilépticas, representan el 20-30 % de las epilepsias. En la actualidad, los cannabinoides están siendo considerados como alternativa terapéutica para varias indicaciones, entre ellas las epilepsias, aunque en muchos casos no se dispone de evidencia científica que fundamente esta decisión.

Se realizó una búsqueda de trabajos randomizados, aleatorizados, doble ciego de cannabinoides versus placebo en Lilacs y Medline que analizaran dentro de sus objetivos los efectos beneficiosos y/o adversos de dicha intervención. Los objetivos primarios fueron la proporción de pacientes que alcanzan una reducción del 50% o más en la frecuencia de episodios de crisis epilépticas; o la proporción de pacientes sin convulsiones de cualquier tipo, ya sea por 12 meses o tres veces el intervalo más prolongado (antes de la intervención) sin crisis, el que sea más prolongado.

Los objetivos secundarios incluyeron: indicadores de calidad de vida y aparición de efectos adversos (EA), efectos adversos serios (EAS) y la suspensión del tratamiento por la aparición de EA. Se utilizó el Sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para evaluar el grado de certeza de la evidencia analizada en base al diseño de los estudios, y la presencia de factores que disminuyen y/o aumentan la confianza, y la herramienta GRADEPro para evaluar el riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación, para cada desenlace.

Se identificaron 7 ECA (n: 577, rango 12 – 225) randomizados a recibir Cannabidiol (CBD) versus placebo al tratamiento antiepiléptico habitual; el promedio de edad de los pacientes fue de 14 años (Rango 2 - 55). Dos estudios solo incluyeron pacientes pediátricos (n: 259). El resto de los estudios tenía población mixta y la

mayoría de los pacientes (550 de los 577) presentaban un diagnóstico de ER asociado a Síndrome: Dravet 154 y Lennox Gastaut 396 pacientes.

CBD demostró: mayor probabilidad de disminución de eventos al 50 % que placebo (124 de 304 vs 47 de 227; RR 1.95 (IC 1.46, 2.61), n 531, NNT 5 (de 4 a 8), al igual que persistir libre de episodios de epilepsia o mejoría de tres veces el número basal de eventos (18 de 304 vs 2 de 227; RR 4.54 (1.41, 14.63), n 531, NNT 20 (de 12 a 52); mejora en los indicadores de calidad de vida (P/CGIC Patient or Caregiver Global Impression of Change) respecto de placebo (184 de 304 vs 84 de 227; RR 1.59 (IC 1.32, 1.93), n 531, NNT 4 (de 3 a 7); mayor y significativa incidencia de efectos adversos (EA) en los pacientes tratados con CBD respecto de los que recibieron placebo (288 de 331 vs 165 de 234; RR 1.22 (IC 1.10, 1.34) n 565, NNH 6 (de 4 a 10), Efectos Adversos Serios (EAS) (44 de 331 vs 13 de 234: RR 2.28 (IC 0.81, 6.39) n 565, NNH 13 (de 8 a 36), y probabilidad de abandono del ensayo por aparición de efectos adversos (32 de 331 vs 6 de 234; RR 2.74 (IC 0.79, 9.49) n 565, NNH 14 (de 9 a 32).

Se ha demostrado el efecto anticonvulsivo del CBD y un efecto francamente beneficioso al tratamiento en epilepsias refractarias graves en niños y jóvenes, con un rango de seguridad muy razonable. Se necesita más investigación para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de este producto, y su papel en los síndromes de epilepsia en adultos todavía es incierto.

Conocimiento de Base

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) define la epilepsia como una enfermedad del cerebro, cuyo diagnóstico requiere: (a) al menos dos convulsiones no provocadas que ocurren con una diferencia de 24 horas; (b) una convulsión no provocada y una probabilidad de nuevas convulsiones de al menos el 60%, ocurriendo en los próximos 10 años o (c) el diagnóstico de un síndrome de epilepsia ¹.

Los criterios para evaluar los tipos de crisis epilépticas podrían incluir mecanismos fisiopatológicos; sustratos anatómicos; respuesta a fármacos antiepilépticos (FAEs); patrones de EEG ictal; propagación; características postictales; y los síndromes de epilepsia en los que se producen ².

Son uno de los trastornos cerebrales más comunes y afectan a aproximadamente 70 millones de personas en todo el mundo. Se estima que la prevalencia de la epilepsia oscila entre el 4 al 10 por 1000 personas, y en la Argentina se encuentran afectadas 200.000 personas.

El tratamiento es principalmente sintomático, y aunque la mayoría de los pacientes tienen un pronóstico favorable y logran una remisión a largo plazo, casi un tercio continúa experimentando ataques a pesar del tratamiento adecuado.

La epilepsia refractaria (ER) ocurre cuando las crisis no se controlan tras el tratamiento con dos o más fármacos antiepilépticos, adecuadamente seleccionados según el tipo de crisis y síndrome epiléptico, a dosis máxima. A pesar de la disponibilidad de más de veinte (20) drogas antiepilépticas diferentes, la ER afecta al 30 % de los pacientes con epilepsia ³. Se calcula que en la Argentina hay aproximadamente 60.000 pacientes con ER. La aprobación de muchos nuevos medicamentos anticonvulsivos durante las últimas dos décadas, incluidos varios con nuevos mecanismos de acción, no ha reducido sustancialmente la proporción de pacientes con enfermedad refractaria ⁴.

El cannabis, también conocido como marihuana, es el término genérico utilizado para sustancias producidas a partir de plantas pertenecientes al género Cannabis Sativa. La definición de cannabinoides incluye a todos los compuestos exógenos y endógenos que actúan sobre los receptores cannabinoides. En la actualidad, los cannabinoides están siendo considerados verdaderas drogas multi-propósito para varias indicaciones y usos, entre ellas múltiples enfermedades neurológicas, dentro de las que se destacan las epilepsias.

A pesar de la introducción en los últimos años de nuevos FAEs con un mejor perfil farmacocinético y de tolerabilidad con respecto a los antiguos, el número de personas con ER es todavía elevado. Es probable que, en este grupo de pacientes, la eficacia de las terapias alternativas y complementarias sea de gran interés.

Intervención

El cannabis fue ampliamente utilizado como medicina en todo el mundo desarrollado en el siglo XIX, pero entró en declive a principios del siglo XX antes de su aparición como la droga recreativa ilícita más ampliamente utilizada de ese siglo. Los recientes avances en la farmacología cannabinoide junto con el descubrimiento del sistema endocannabinoide (ECS) han reavivado el interés en los medicamentos basados en el cannabis ⁵. El ECS interviene en el control de múltiples procesos biológicos en todos los vertebrados, como la coordinación del movimiento corporal, la regulación de funciones neurovegetativas, y la analgesia, entre otros, constituyendo entonces la base neurofisiológica de los usos terapéuticos de la Cannabis ⁶.

Se han aislado más de 545 compuestos distintos de las especies de cannabis; los

más abundantes son los cannabinoides, una familia de moléculas que tienen un esqueleto terpenofenólico de 21 carbonos e incluyen numerosos metabolitos. Los más y mejor estudiados (denominados “fitocannabinoides” si se derivan de la planta) son Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) y Cannabidiol (CDB) y sus metabolitos ⁴.

El CDB es una sustancia química importante de la marihuana que carece de efectos psicoactivos. En comparación con los fármacos antiepilépticos aprobados, el CDB tiene una estructura química y mecanismos de acción distintos, que no se han determinado completamente. Las propiedades anticonvulsivas no se relacionan con el efecto directo sobre los receptores de cannabinoides, pero parecen estar mediadas por el agonismo o antagonismo de múltiples receptores transmembrana, canales iónicos y transportadores de neurotransmisores ^{7,8}.

El cannabis, al contrario de otras sustancias naturales que también poseen un uso terapéutico potencial, lleva asociado el estigma de su consumo lúdico y su consideración como droga de abuso. En la actualidad, es ineludible aceptar que los cannabinoides y sus derivados están siendo utilizados en el tratamiento de diversas enfermedades y condiciones, ya sea por prescripción médica o por autoadministración, aunque en muchos casos no se dispone de evidencia científica que fundamente esta decisión.

Recientemente el CBD fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) como un fármaco antiepiléptico adicional en pacientes de 2 años de edad y mayores con síndrome de Dravet (DS) y el síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) y se encuentra bajo revisión regulatoria en la Agencia Europea de Medicamentos, de la que se espera una decisión en el primer trimestre de 2019.

En abril del 2017 se promulgó en la Argentina la ley 27.350, que tiene por objeto en su artículo 1º: *“establecer un marco regulatorio para la investigación médica y científica del uso medicinal, terapéutico y/o paliativo del dolor de la planta de cannabis y sus derivados, garantizando y promoviendo el cuidado integral de la salud”*. A través del decreto 738/2017, publicado en el Boletín Oficial, el Poder Ejecutivo aprobó en forma parcial la reglamentación de la ley.

Objetivos

El propósito de esta revisión está dirigido a evaluar la evidencia sobre los beneficios y efectos adversos de los cannabinoides para su utilización en pacientes con epilepsias refractarias. El objetivo final es conocer los potenciales beneficios y

riesgos de su utilización, no sólo de la planta como tal, sino de los diferentes componentes de esta o sus derivados sintéticos para estas situaciones, versus placebo y/o tratamiento convencional que estuvieran recibiendo los pacientes.

Tipo de Participantes

Pacientes de cualquier edad que cumplan los criterios de epilepsias refractarias, con o sin síndrome asociado, definiendo a las ER como aquellas en las que las crisis no se controlan tras el tratamiento con dos o más fármacos antiepilépticos, adecuadamente seleccionados según el tipo de crisis y síndrome epiléptico, a dosis máxima.

Tipo de Intervención

Comparar la eficacia de administración de Cannabis en cualquiera de sus presentaciones versus placebo y/o tratamiento convencional que estuvieran recibiendo los pacientes, como también la aparición de potenciales efectos adversos de dicha terapéutica.

Tipo de Comparación

Placebo o tratamiento convencional.

Desenlaces

Se consideran como desenlaces primarios y secundarios, aquellos sugeridos por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) ¹.

Primarios: Los desenlaces primarios son la proporción de pacientes que alcanzan una reducción del 50% o más en la frecuencia de episodios de crisis epilépticas; o la proporción de pacientes sin convulsiones de cualquier tipo, ya sea por 12 meses o tres veces el intervalo más prolongado (antes de la intervención) sin crisis, el que sea más prolongado.

Secundarios: Los desenlaces secundarios incluyen: indicadores de calidad de vida y aparición de efectos adversos (EA), efectos adversos serios (EAS) y la suspensión del tratamiento por la aparición de EA.

Método

Se realizó una búsqueda sistemática de estudios aleatorios randomizados de terapias farmacológicas con Cannabis en sus diferentes presentaciones en pacientes con Epilepsias refractarias en Medline (129 artículos) y LILACS (7), utilizando los términos CANNABIS, CANNABINOIDES, CANNABIDIOL, DELTA-9-TETRAHIDROCANNABINOL y EPILEPSIA, de acuerdo con lo estipulado según *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement* ⁹.

Solo se incluyeron estudios que fueran doble ciegos, aleatorizados, controlados, que investigan los efectos de esas terapias farmacológicas en pacientes con Epilepsias Refractarias que incluyan efectos sobre la disminución del número de eventos, la calidad de vida (QOL) y la aparición de efectos adversos como resultado primario o secundario. Se excluyeron aquellos estudios que no fueran aleatorizados, las observaciones clínicas, los reportes de casos o aquellos estudios que no fueron publicados o que no coincidan con los criterios de selección de estudios.

Los datos fueron extraídos y organizados de manera estandarizada, e incluyeron detalles sobre la población, intervención, características de los estudios y resultados relevantes en Microsoft Excel. Se seleccionaron los estudios que cumplan los criterios de inclusión (ECA, doble ciegos, aleatorizados, controlados) publicados entre 1980 y 2018 con los siguientes puntos finales: reducción en la frecuencia de convulsiones, la cual fue definida en algunos estudios como proporción de pacientes libres de convulsiones durante 12 meses o tres veces el intervalo más largo sin convulsiones, y/o proporción de pacientes que presentan reducción del $\geq 50\%$ en la frecuencia de las convulsiones durante el período de mantenimiento; efectos sobre la escala global funcional y calidad de vida; y eventos adversos relacionados al tratamiento y/o que hayan obligado a suspender el tratamiento.

Además del número de eventos de cualquier tipo (convulsivos o no convulsivos), se evaluaron los grados de función global con escalas validadas (P/CGIC Patient or Caregiver Global Impression of Change). Para el análisis de seguridad y tolerabilidad se incluyeron la aparición de efectos adversos (EA), efectos adversos serios (EAS), o la suspensión del tratamiento por efectos adversos. Se calcularon los NNT y NNH para cada desenlace junto con sus ICs.

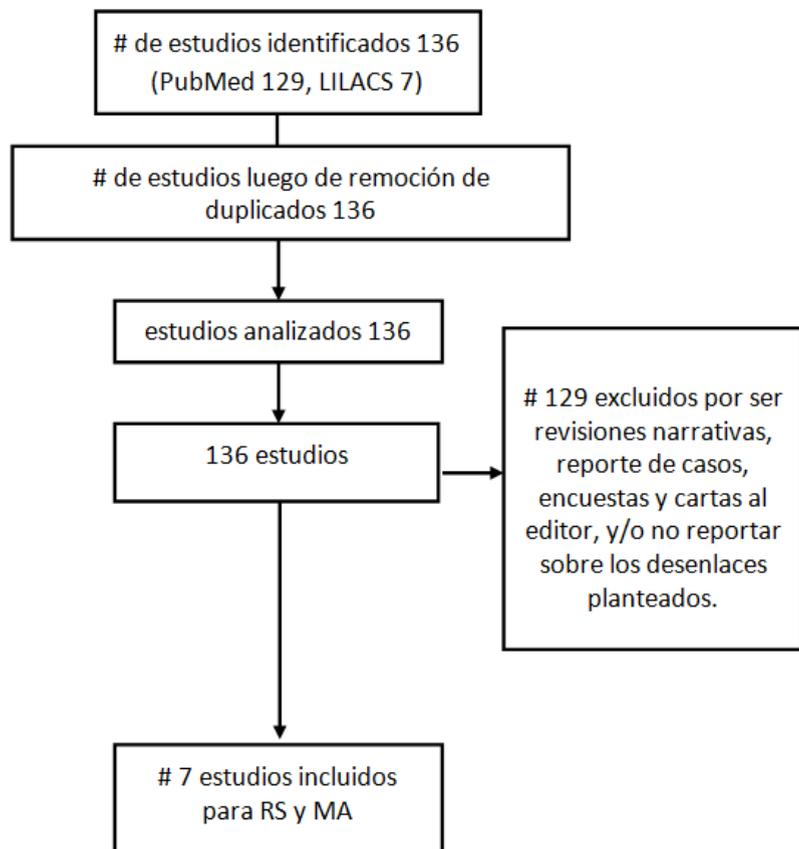
Dado que es inevitable que los estudios que se agrupan en una revisión sistemática difieran, para explorar la existencia de heterogeneidad se realizó un análisis de subgrupos según las características de los pacientes incluidos y los tratamientos utilizados y comprobar la existencia de heterogeneidad clínica en

los resultados. Se realizó análisis de subgrupos en función del tipo de epilepsia refractaria con o sin síndrome asociados (Síndromes de Lennox-Gastaut, Dravet u otros); Edad de los pacientes (pediátricos versus adultos) (los pacientes pediátricos se definieron como aquellos entre 0 y 18 años) y tipo de sustancia utilizada (Cannabidiol, Delta THC, otras formas).

Se realizó una tabla de Resumen de Hallazgos (SoF), para cada comparación relevante de estrategias de manejo alternativas, la calificación de calidad para cada resultado, la mejor estimación de la magnitud del efecto en términos relativos y el efecto absoluto, y se utilizó el Sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para evaluar el grado de certeza de la evidencia analizada en base al diseño de los estudios, y la presencia de factores que disminuyen y/o aumentan la confianza, y la herramienta *GRADEPro* para evaluar el riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación, para cada desenlace.

Resultados

De la búsqueda inicial, fueron identificados 136 estudios (Medline 129 artículos y LILACS 7). 129 fueron excluidos por ser revisiones narrativas, reporte de casos, encuestas y cartas al editor, o por no ser ECA y/o no reportar sobre los desenlaces planteados.



Se analizaron los resultados de 7 (siete) ECA ¹⁰⁻¹⁶ que incluyeron 577 pacientes (n 577, rango 12 – 225), que fueron randomizados a recibir Cannabidiol (CBD) versus placebo al tratamiento antiepiléptico habitual. Uno de los ensayos ¹⁶ era un estudio *cross over* donde cada paciente (n 12) actuaba como su propio control. No reportaba análisis estadístico de los principales resultados. Otro de los estudios ¹⁰ no presentaba comparaciones basales de los pacientes ni criterios de randomización utilizados (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Características de los estudios y principales resultados

TRABAJO	DISÑO	PACIENTES	PROMEDIO EDAD	INTERVENCIÓN	CONTROL	SEGUIMIENTO	OUTCOMES	RESULTADOS	EAS	GRADE	FINANCIAMIENTO
cuha 1980	double-blind, placebo-controlled	15 ER del lóbulo temporal	24 (14-49)	Cannabidiol 200 o 300 mg	PLACEBO	21 semanas	disminución número de eventos	4/7 pacientes con CBD mostraron una total libertad de ataques en comparación con 1/8 pacientes con placebo. Los 7 pacientes con CBD mostraron algún tipo de mejoría en la frecuencia de las crisis, en comparación con solo 2/8 pacientes con placebo. Un paciente con CBD se retiró del estudio, mientras que dos pacientes que recibieron placebo se retiraron.	Si	Bajo	ND
Devinsky 2017	ECA doble ciego	120 pacientes con S. de Dravet	9.8 (2,3-18,4)	Cannabidiol 20 mg/kg	PLACEBO	14 semanas	Cambio en la frecuencia de crisis, cambio en la calidad de vida.	Tres pacientes con CBD lograron la libertad total de ataques vs ningún paciente con placebo. Veintiséis pacientes con CBD (~ 43%) tuvieron una reducción de más del 50% en las convulsiones, en comparación con 16 pacientes (~ 27%) en el grupo de placebo. (~ 62%) consideraron que la QOL mejoró en el grupo de cannabidiol, en comparación con 20 (~ 34%) en el grupo de placebo. - Nueve pacientes con CBD se retiraron del estudio, en comparación con 3 pacientes con placebo.	Si	Alto	INDUSTRIA
Devinsky 2018	ECA doble ciego	225 pacientes con LGS	15,4 (2-55)	Cannabidiol 10 Y 20 Mg/kg	PLACEBO	14 semanas	Cambio en la frecuencia de crisis, cambio en la calidad de vida.	Los pacientes con 10 mg / kg / día de CBD lograron una reducción media mensual del 37%, en comparación con el 17% en aquellos con placebo. Los pacientes que tomaron 20 mg / kg / mostraron una reducción media mensual del 42%, en comparación con el 17% en el grupo placebo	Si	Alto	INDUSTRIA
Thiele 2018	ECA doble ciego	171 (86 c y 85p)	15 (2-55)	Cannabidiol 20 mg/kg	PLACEBO	14 semanas	cambio en la frecuencia de convulsiones; QOL	5/86 pacientes con CBD lograron una total libertad de ataques durante el periodo de mantenimiento vs ninguno en el grupo placebo. - Treinta y ocho pacientes que tomaban CBD tuvieron> 50% de disminución en las convulsiones, en comparación con 20 con placebo. - 58% ates. con CBD lograron mejoría QOL en comparación con 34% con placebo. - Catorce pacientes con CBD se retiraron del estudio en comparación con un solo que recibió placebo.	Si	Alto	INDUSTRIA
Tremblay 1990	Doble ciego controlado.	12 con ER	ND	CBD 100 mg 3 veces por día	PLACEBO	26 semanas	disminución en la frecuencia	no hay medición estadística	ND	Bajo	ND
Ames 1986	ECA	12 adultos institucionalizados con ER	ND	cannabidiol 100 mg tres veces al día, luego 2 veces al día	PLACEBO	3 semanas	disminución número de eventos	No diferencia entre grupos	Si	Bajo	ND
Devinsky 2018-2	ECA doble ciego	34 niños con S. Dravet	7,6 (4-10,9)	CBD 5, 10, 20 mg/kg	PLACEBO	14 semanas	tolerancia y seguridad, disminución de eventos y QOL	Mayor incidencia de EA en los pacientes tratados con CBD vs placebo.	Si	Alto	INDUSTRIA

Niveles de Calidad de Evidencia de GRADE: Alta: Confianza alta en que el estimador del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real; Moderada: Es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real, aunque podrían existir diferencias sustanciales; Baja: El estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real; Muy baja: Es muy probable que el estimador del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real.

El promedio de edad de los pacientes fue de 14 años (Rango 2 - 55). Dos estudios ^{12, 14}, solo incluyeron pacientes pediátricos (n 259). El resto de los estudios tenía población mixta.

La mayoría de los pacientes (550 de los 577) presentaban un diagnóstico de ER asociado a Síndrome: Dravet 154 pacientes en dos ECA ^{12, 14}; Lennox Gastaut 396 pacientes en dos ECA ^{13, 15} y 15 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y secundaria generalizada ¹¹.

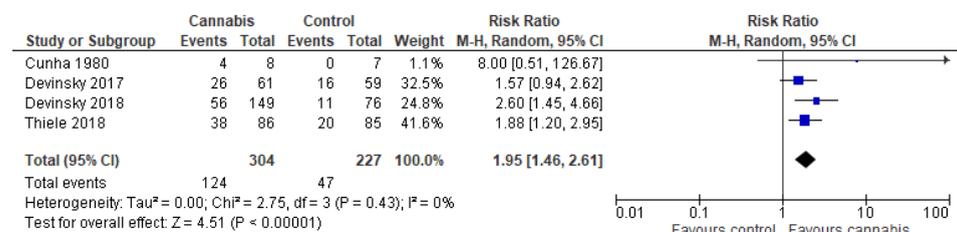
La mayoría de los pacientes tenían un historial de consumo de al menos 6 drogas antiepilépticas FAEs, y usaban en la actualidad un promedio de 3. Las más utilizadas fueron Clobazam, Valproato (en todas sus formas), Levetiracetam, y Lamotrigina.

Todos los ensayos utilizaron CBD como adyuvante versus placebo en todos los casos. Ninguno de los ECA utilizó otra composición diferente al CBD. Los ECA más antiguos^{10,11,16} utilizaban dosis de 100 mg en dos o tres tomas por un período entre 8 y 26 semanas. Los estudios más recientes^{12,13,14,15} usaron dosis entre 2.5 y 20 mg/kg/día, durante 14 semanas. Estos últimos estudios declaran financiamiento de la industria, no estando aclarado en los estudios iniciales. (Tabla 1).

Objetivos Primarios. Pacientes que alcanzan una disminución del 50 % o más de la frecuencia de episodios de epilepsia; Pacientes libre de episodios de epilepsia o mejoría de tres veces el numero basal de episodios.

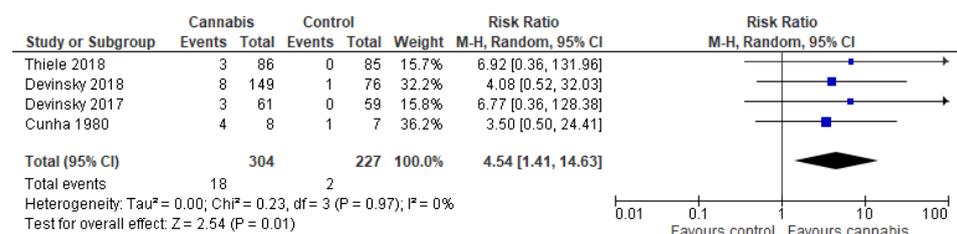
En cuatro estudios^{11,12,13,15} (n 531), CBD demostró mayor probabilidad de disminución de eventos al 50 % que placebo (124 de 304 vs 47 de 227; RR 1.95 (IC 1.46, 2.61), n 531, NNT 5 (de 4 a 8). El punto estimado no varió entre los diferentes estudios.

Figura 1: Pacientes que alcanzan una disminución del 50 % la frecuencia de eventos



Los mismos 4 estudios^{11,12,14,15} (n 531) informaron sobre el beneficio de CBD respecto de placebo sobre permanencia libre de episodios de epilepsia o mejoría de tres veces el numero basal de eventos (18 de 304 vs 2 de 227; RR 4.54 (1.41, 14.63), n 531, NNT 20 (de 12 a 52). El punto estimado no varió entre los diferentes estudios.

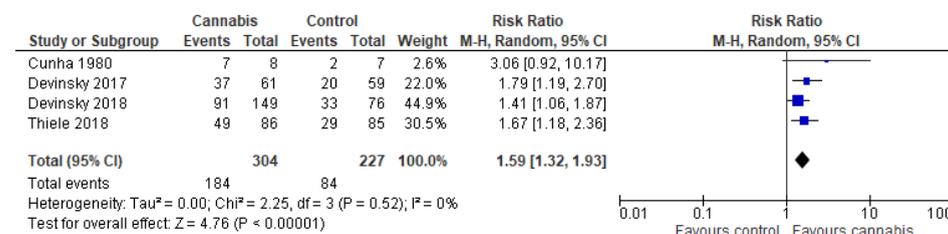
Figura 2: Pacientes Libres de Epilepsia



Objetivos secundarios. Indicadores de calidad de vida; Eventos adversos; Eventos Adversos Serios; Abandono del estudio por efectos adversos.

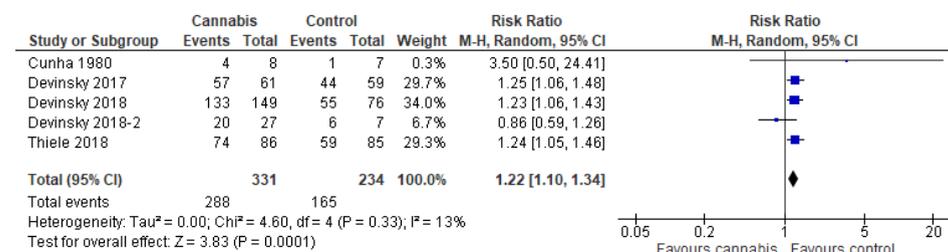
Cuatro estudios^{11,12,13,15} (n 531) mostraron una mejora en los indicadores de calidad de vida (P/CGIC Patient or Caregiver Global Impression of Change) con CBD respecto de placebo (184 de 304 vs 84 de 227; RR 1.59 [IC 1.32, 1.93], n 531, NNT 4 (de 3 a 7). El punto estimado no varió entre los diferentes estudios.

Figura 3: Mejora en la calidad de vida



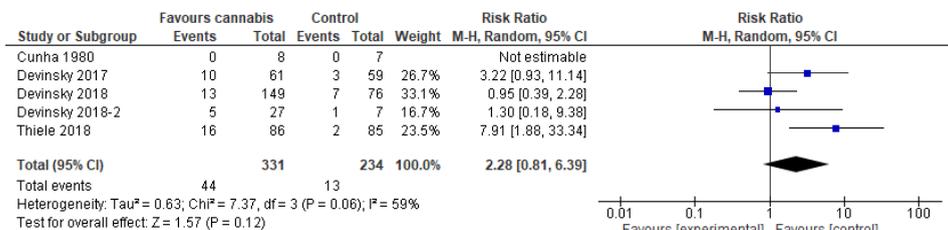
Cinco estudios^{11,12,13,14,15} (n 565) mostraron una leve pero mayor y significativa incidencia de EA en los pacientes tratados con CBD respecto de los que recibieron placebo (288 de 331 vs 165 de 234; RR 1.22 (IC 1.10, 1.34) n 565, NNH 6 (de 4 a 10). Los principales efectos adversos fueron pirexia, somnolencia, disminución del apetito, sedación, ataxia y vómitos.

Figura 4: Efectos Adversos (EA)



Los mismos cinco estudios^{11,12,13,14,15}, mostraron un aumento en la incidencia de EAS en los pacientes tratados con CBD respecto de los grupos que recibieron placebo (44 de 331 vs 13 de 234; RR 2.28 (IC 0.81, 6.39) n 565, NNH 13 (de 8 a 36). Entre estos se encontraron aumento de enzimas hepáticas y convulsiones, fundamentalmente en los pacientes que recibían valproato, mientras que los pacientes en tratamiento con Clobazam a los cuales se les agregaron CBD, presentaron mayor somnolencia.

Figura 5: Efectos Adversos Serios (EAS)



De la misma manera, estos estudios mostraron mayor tendencia al abandono del ensayo por la aparición de EA en los pacientes que recibieron CBD respecto de placebo (32 de 331 vs 6 de 234; RR 2.74 (IC 0.79, 9.49) n 565, NNH 14 (de 9 a 32).

Figura 6: Abandono del estudio

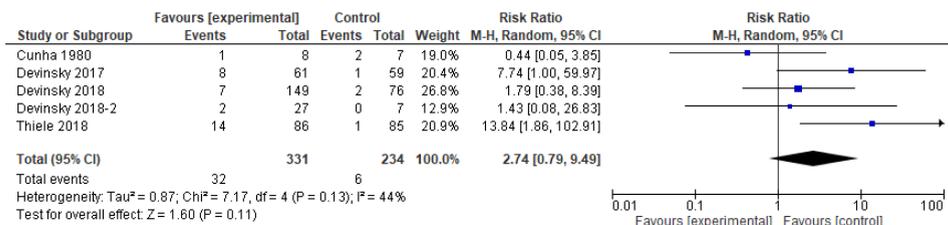


Tabla 2: SoF Cannabis comparado con placebo para tratamiento de pacientes con epilepsias refractarias

	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		RR (95% CI)	N (n [EAs])	Certeza de la evidencia (GRADE)**
	Riesgo con placebo	Riesgo con Cannabis			
Pacientes que alcanzan una reducción del 50% o más en la frecuencia de episodios de crisis epilépticas	207 por 1.000	404 por 1.000 (302 a 540)	RR 1.95 (1.46 a 2.61)	531 (4 [EAs])	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Pacientes libres de crisis de epilepsia a 12 meses o mejoría de 3 veces el basal.	9 por 1.000	40 por 1.000 (12 a 129)	RR 4.54 (1.41 a 14.63)	531 (4 Experimentos controlados aleatorios [EAs])	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Mejoría en Calidad de vida	370 por 1.000	588 por 1.000 (488 a 714)	RR 1.59 (1.32 a 1.93)	531 (4 Experimentos controlados aleatorios [EAs])	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Efectos adversos	705 por 1.000	860 por 1.000 (776 a 945)	RR 1.22 (1.10 a 1.34)	565 (5 Experimentos controlados aleatorios [EAs])	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Abandono del estudio	26 por 1.000	70 por 1.000 (20 a 243)	RR 2.74 (0.79 a 9.49)	565 (5 Experimentos controlados aleatorios [EAs])	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Efectos Adversos Serios (SAEs)	56 por 1.000	127 por 1.000 (45 a 355)	RR 2.28 (0.81 a 6.39)	565 (5 Experimentos controlados aleatorios [EAs])	⊕⊕⊕⊕ ALTA

*El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). **CI:** Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo

** Niveles de Calidad de Evidencia de GRADE: Alta: Confianza alta en que el estimador del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real; Moderada: Es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real, aunque podrían existir diferencias sustanciales; Baja: El estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real; Muy baja: Es muy probable que el estimador del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real.

Subgrupos

Sólo dos ensayos analizaron exclusivamente pacientes pediátricos^{12,14}, que a su vez tenían diagnóstico de S. de Dravet. En el primero de ellos¹², tres pacientes con CDB lograron estar libres de ataques vs. ningún paciente con placebo. Veintiséis pacientes con CDB (43%) tuvieron una reducción de más del 50% en las convulsiones, en comparación con 16 pacientes (27%) en el grupo de placebo. Un 62% de los pacientes con CBD consideraron que la QOL mejoró, en comparación con 20 (34%) en el grupo de placebo. Al mismo tiempo, se vio mayor incidencia de EA en los pacientes tratados con CBD vs placebo. En el segundo estudio¹⁴, se evaluó principalmente seguridad, mostrando también un aumento en la incidencia de EA en el grupo de pacientes tratado con CBD.

La inmensa mayoría de los pacientes (565 de 577) tenían ER asociada a síndrome: Dravet^{12,14} (n 154 en dos estudios), Lennox-Gastaut^{13,15} (n 396 en dos estudios) y Epilepsia del Lóbulo temporal¹¹ (n 15 en un estudio).

Todos los estudios incluidos utilizaron Cannabidiol como droga activa versus placebo, no encontrándose ECA que permita analizar otras sustancias.

Discusión

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de los cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia refractaria en ECA con CBD versus placebo como adyuvante al tratamiento convencional para pacientes con ER. Nunca se ha considerado el uso de cannabis como único medicamento ni como primera opción terapéutica.

Los estudios, fundamentalmente los más modernos, aumentan nuestra confianza en el uso de cannabis para esta indicación, principalmente en niños y adultos jóvenes con variedades graves y raras de ER como el S. de Dravet o de Lennox Gastaut, que fueron la población incluida en la mayoría de los ensayos.

El Cannabidiol demostró ser más efectivo que placebo para disminuir el número de episodios convulsivos y no convulsivos como también la posibilidad de quedar libre de episodios convulsivos y no convulsivos en este grupo de pacientes, aunque mostró un mayor riesgo de aparición de efectos adversos, siendo la mayoría leves o moderados y transitorios. Los EA descriptos con mayor frecuencia (>10%) fueron fiebre, somnolencia, disminución del apetito, fatiga, diarrea, convulsiones, cambio del apetito, letargia, alteraciones en la marcha, sedación e irritabilidad. Se ha observado elevación de las transaminasas y hepatotoxicidad en pacientes que recibían concomitantemente valproato y CBD.

Limitaciones

La búsqueda y análisis de esta revisión fue hecha por un único investigador.

La inmensa mayoría de los pacientes estudiados son jóvenes y presentan algún tipo de ER grave asociada a un síndrome complejo, por lo que no sería apropiado extrapolar estos resultados a pacientes con otros tipos de ER.

Todos los ensayos utilizaron CBD como adyuvante versus placebo en todos los casos, y ninguno de los ECA utilizó otra composición diferente al CBD, por lo que la evidencia recogida solo puede asignarse al Cannabidiol, y no a otros cannabinoides, y tampoco como único tratamiento.

No se conocen los efectos de la administración a largo plazo del CBD, ya que la mayoría de los estudios incluidos utilizaron el CBD durante cortos periodos de tiempo, cuyos rangos variaron de 3 a 14 semanas.

Impacto presupuestario local. Costo de oportunidad

No se encontró información fehaciente del costo del tratamiento en la Argentina.

GW Pharmaceuticals, la compañía farmacéutica británica que produce CBD y financió los estudios más modernos en el uso de este para pacientes con ER, informó que en los Estados Unidos, el costo aproximado del mismo ascendería a 32.500 dólares por año de tratamiento por paciente. Aunque según el fabricante, el costo sería acorde al de otros medicamentos aprobados para estas patologías, varios reportes refieren que esto es aproximadamente un 70% más elevado que el

precio de un medicamento comparable (Clobazan)^{17,18}.

Teniendo en cuenta que en nuestro país hay aproximadamente 60 mil pacientes con ER, y que todos los ensayos utilizaron CBD como adyuvante versus placebo, el costo de agregar CBD al tratamiento habitual, rondaría los 2000 millones de dólares anuales, aunque seguramente sería mucho menor si solo se utilizara en los casos en que la evidencia lo avala, como ser en casos de LGS que corresponden al 1-4 % de todas las epilepsias infantiles¹⁹ y DS que afecta a 1: 15,700 individuos y tiene una incidencia de alrededor del 20 % de casos de LGS²⁰.

Conclusiones

Durante muchas décadas, las pruebas que respaldaban a los cannabinoides como fármaco antiepiléptico fueron en su mayoría anecdóticas y de baja calidad; sin embargo, más recientemente se obtuvieron los resultados de algunos EAC de alta calidad metodológica que utilizan una forma de CBD farmacéutica purificada muy prometedoras para los pacientes con síndromes de Dravet y Lennox-Gastaut, que han demostrado el efecto anticonvulsivo del CBD y un efecto francamente beneficioso en niños y jóvenes con epilepsias refractarias, con un rango de seguridad muy razonable.

Estudios recientes de alta calidad metodológica, que fueron financiados por la industria farmacéutica, mostraron que el CBD es una alternativa prudente como adyuvante para el tratamiento de los pacientes con ER, por lo que puede considerarse como una opción efectiva y segura en el tratamiento de este tipo de pacientes, que resulta en mejoría de su calidad de vida y de sus cuidadores. El hecho de que más pacientes fueron retirados de los estudios por efectos adversos experimentados al recibir CBD que placebo, indica la necesidad de que los clínicos y los pacientes consideren los riesgos y beneficios de agregar CBD a otro tratamiento con drogas antiepilépticas.

Si bien es un alivio que los datos anecdóticos se reemplacen con evidencia científica real, aún quedan muchas preguntas por resolver. Se necesita más investigación para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de este producto, especialmente en el cerebro en desarrollo. Su papel en los síndromes de epilepsia de adultos u otros tipos de epilepsias todavía es incierto.

Resumen en lenguaje sencillo

El uso de alguna forma purificada de cannabis, el Cannabidiol, asociado al tratamiento convencional ha demostrado efecto anticonvulsivo francamente beneficioso en niños y jóvenes con epilepsias refractarias, con un rango de seguridad muy razonable. No se conocen los efectos a largo plazo del uso de los cannabinoides, ni de su uso en otro tipo de epilepsias.

Referencias

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55:475–82
2. Engel J Jr. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Research* 70S (2006) S5–S10.
3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069-77.
4. Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy. *N Engl J Med*. 2015 Sep 10;373(11):1048-58.
5. Robson, P. J. Therapeutic potential of cannabinoid medicines. *Drug Test. Analysis*, 6: 24-30. doi:10.1002/dta.1529.
6. Pagotto U, Marsicano G, Fezza F, Theodoropoulou M, Grubler Y, Stalla J, et al. Endocannabinoid System. *Endocrinol Metab Endocrine Rev* 2006;27(1):73-100.
7. Beas Bih C, Chen T, Nunn AV, Bazet M, Dallas M, Whalley BJ. Molecular Targets of Cannabidiol in Neurological Disorders. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):699-730.
8. Perucca E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? *J Epilepsy Res*. 2017;7(2):61-76. Published 2017 Dec 31.; doi:10.14581/jer.17012.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):264-269.

10. Ames FR, Cridland S. Anticonvulsant effect of cannabidiol. *S Afr Med J* 1986;69:14
11. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, et al. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology* 1980;21:175–85.
12. Orrin Devinsky, M.D., J. Helen Cross, Ph.D., F.R.C.P.C.H., Linda Laux, M.D., Eric Marsh, M.D., Ian Miller, M.D., Rima Nabhout, M.D., Ingrid E. Scheffer, M.B., B.S., Ph.D., Elizabeth A. Thiele, M.D., Ph.D., and Stephen Wright, M.D. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017;376:2011-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1611618
13. Devinsky, Orrin, Anup D. Patel, J. Helen Cross, Vicente Villanueva, Elaine C. Wirrell, Michael Privitera, Sam M. Greenwood, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *New England Journal of Medicine* 378, n.o 20 (17 de mayo de 2018): 1888-97.
14. Orrin Devinsky et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology* 2018;0:e1-e8. doi:10.1212 / WNL.0000000000005254
15. Thiele, Elizabeth A Gunning, Boudewijn et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, Volume 391, Issue 10125, 1085 – 1096
16. Trembly B, Sherman M. et al. Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. *Marijuana '90 international conference on cannabis and cannabinoids*. Kolymari, Crete, 1990
17. Es Epidiolex un Blockbuster? Decision Resources Group. <https://decisionresourcesgroup.com/> (acceso 20 de abril de 2019).
18. El enorme precio de GW Pharma para Epidiolex. *Cannabis industry journal* (<https://cannabisindustryjournal.com>) (acceso 20 de abril de 2019)
19. Lennox Gastaut Foundation. www.lgsfoundation.org (acceso 20 de abril de 2019)
20. Dravet Foundation. www.dravetfoundation.org (acceso 20 de abril de 2019)

Eficacia y seguridad del ibrutinib en Enfermedad de Waldenström

Virgilio Petrungraro

Resumen ejecutivo

INTRODUCCIÓN

La macroglobulinemia de Waldenström (MW), es un trastorno linfoproliferativo de células B (LPD) bien definido y de bajo grado, que se describió inicialmente hace más de 70 años en los dos casos emblemáticos de Jan Waldenström. Es predominantemente una enfermedad de hombres blancos mayores. Además de la disparidad racial, las estimaciones epidemiológicas sugieren susceptibilidad genética y una fuerte agregación familiar. Es una enfermedad rara que representa el 1% –2% de los linfomas no Hodgkin. La macroglobulinemia de Waldenström (WM) es un cáncer raro e incurable, con un curso de enfermedad heterogéneo. Con una edad media de 69 años en el momento de la presentación y el acompañamiento de comorbilidades en una proporción sustancial de pacientes, su manejo es desafiante. La mediana de la supervivencia específica de la enfermedad de 10-11 años atestigua su curso indolente. La supervivencia media global de la MW es de 5-6 años una vez iniciado el tratamiento, aunque en general, suele seguir un curso estable o progresar muy lentamente durante muchos años antes de precisar tratamiento.

Las manifestaciones físicas del trastorno son hepatomegalia (20%), esplenomegalia (15%) y linfadenopatía (15%). El síntoma de presentación más común es la fatiga relacionada con una anemia normocítica. La presencia de la proteína monoclonal IgM agrega una dimensión única al trastorno porque puede provocar el síndrome de hiperviscosidad, neuropatía periférica, anemia hemolítica y vasculitis.

En la práctica, es importante adherirse estrictamente a los criterios de diagnóstico y excluir otras LPD antes de establecer el diagnóstico de WM. Es fundamental para su diagnóstico la detección de proteínas monoclonales IgM de cualquier tamaño, al menos 10% de células de linfoma linfoplasmático en la médula ósea y la confirmación por inmunomarcación. (criterio de Mayo)

El Ibrutinib es un potente e irreversible inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), deteniendo la proliferación de células B (linfocitos), reduciendo el crecimiento, supervivencia, adhesión y migración celular, es decir promueve la muerte celular.

Ibrutinib se toma por vía oral (cápsulas de a 3 × 140 mg) una vez al día, hasta que la enfermedad progresa o hay una toxicidad inaceptable.

Ibrutinib ha sido aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos EMA y la agencia norteamericana FDA para pacientes con WM que han recaído después de la terapia primaria y para el tratamiento de primera línea de pacientes que no son elegibles para recibir quimio inmunoterapia. También fue autorizada por ANMAT.

La perspectiva de la revisión privilegia el punto de vista científico y técnico en la introducción y seguimiento de nuevas tecnologías ingresantes, sobre todo para enfermedades muy poco frecuentes y orienta a los tomadores de decisión en la regulación y uso del Imatinib.

OBJETIVO

Evaluar efectividad y seguridad de IBRUTINIB en la Enfermedad de Waldenström. Resultados críticos: sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta.

Resultados críticos: Efectos adversos mayores con una frecuencia superior al 3%

Resultados importantes: sobrevida global, sobrevida específica, calidad de vida asociada

ESTRATEGIA Y BUSQUEDA

De 324 estudios encontrados hasta el 27 de noviembre de 2018, se incluyeron 19, de los cuales 5 fueron ECAs, 8 RS, MA y ETES, 4 GPC y 2 observacionales.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA SIN IBRUTINIB (MODERADA Y BAJA CALIDAD)

Un MA encontró que se produjo una mayor respuesta al tratamiento en pacientes tratados con una combinación de fármacos + 2 (RR = 73%, IC 95%: 62 - 83, p

<0,01) que en aquellos que recibieron monoterapia con rituximab (RR = 44%; IC del 95%: 34 - 55; p <0,01) o un análogo de purina [61% (IC 95%: 43 - 78; p <0,01) para cladribina y 53% (IC 95%: 34 - 72; p <0,01) para fludarabina]. La combinación rituximab + cladribina surgió como particularmente efectiva (RR = 87%, IC 95%: 78 - 94; p <0,01), ligeramente más efectiva que rituximab + bortezomib / dexametasona (RR = 84%; IC 95%: 79 - 88; p <0,01) y rituximab + ciclofosfamida / dexametasona [RR = 81% (IC 95%: 72 - 88; p <0,01)]. En otro estudio observacional se revisaron los registros electrónicos de 454 pacientes. La mediana de seguimiento en toda la población fue de 87 meses (RIC 63–123). La supervivencia global estimada a los 5 años fue del 87% (83-90) y la supervivencia global estimada a los 10 años fue del 69% (62-74).

RESUMEN DE LA EVIDENCIA CON IBRUTINIB (ALTA CALIDAD)

Un estudio Fase II, de una sola rama. 63 pacientes. Media edad 63 años. El 40% tenían resistencia a tratamientos previos. Duración media de tratamiento 19.1 meses. SLP a los 24 meses, 69,1% (IC95%53,2 a 80,5) y la TRG fue 95,2% (IC95%86 a 98,4)

El estudio de Dimopoulos (iNNOVATE,2018, fase III, multicéntrico, estudia la combinación de Ibrutinib con rituximab en comparación con monoterapia con Rituximab más placebo en pacientes que habían recibido tratamiento previo sensible a Rituximab o sin tratamiento previo.

A los 30 meses, la tasa de SLP fue de 82% con Ibrutinib / rituximab versus 28% con placebo / Rituximab (HR) 0,2, intervalo de confianza del 95% (IC): 0,11–0,38.

En pacientes no tratados previamente [HR: 0,34 (IC 95%: 0,12-0,95)]. Tasa 84% vs 59% a los 24 meses. En aquellos con enfermedad en recaída [HR: 0,17 (IC 95%: 0,08-0,16)]. Tasa a 24 meses 80% vs 37% y 80% vs 22% a los 30 meses.

La tasa de respuesta mayor fue mejor con Ibrutinib-rituximab que con placebo-rituximab (72% vs.32%, P <0.001). (respuesta completa + parcial muy buena + parcial). Entre los pacientes con por lo menos respuesta parcial la respuesta se mantenía en el 92% vs 41% a los 24 meses.

Los niveles de IgM a las cuatro semanas cayeron 56% vs aumento del 6% del basal, intervención vs placebo. El pico de IgM transitorio al inicio del tratamiento fue 8% vs 47%. Ninguno de los pacientes necesito plasmaféresis contra 12 pacientes en el placebo. Los eventos adversos de grado 3 o superior que ocurrieron con más frecuencia con Ibrutinib-rituximab que con placebo-rituximab incluyeron fibrilación auricular (12% frente a 1%) e hipertensión (13% frente a 4%). En una

revisión sistemática el tratamiento con Ibrutinib se asoció con una incidencia significativamente mayor de fibrilación/aleteo auricular grave (RR=3,80 IC95%=1,56 a 2,29; p=0,003; I2=0%).

DISCUSIÓN

El tratamiento fundado en un diagnóstico certero de la MW es imprescindible dado su curso lento en la gran mayoría de los casos y porque la terapéutica puede dañar más que el curso de la enfermedad, cuando se utiliza en el momento inapropiado, sin estrictos criterios de inicio o reinicio de tratamiento o bien por la presencia de comorbilidades que pueden agravar complicaciones graves y mortales del propio tratamiento.

Los tratamientos sin Ibrutinib en primera línea han demostrado mayor eficacia con dos o más fármacos. Esto se debe probablemente al efecto sinérgico de agentes con distinto mecanismo de acción, sobre todo cuando incluyen Rituximab.

Hay evidencia de alta certeza que cualquier tratamiento sin Ibrutinib en segunda línea puede llegar a tener una supervivencia libre de progresión SLP de 50% entre 22 y 46 meses y con Ibrutinib más Rituximab llega al 80%- 82% a los 30 meses de seguimiento.

RECOMENDACIONES (3) (ANEXO 5 Y 6)

1. Los pacientes asintomáticos no deben ser tratados sino seguidos cada 3-6 meses [III, C]
2. En general, el nivel de IgM monoclonal solo no es una indicación para comenzar el tratamiento [III, D]
3. La plasmaféresis debe usarse para el alivio inmediato del síndrome de hiperviscosidad junto con la terapia sistémica adecuada [IV, A]
4. Las indicaciones para el tratamiento incluyen la presencia de síntomas B, citopenia, hiperviscosidad, neuropatía moderada o grave, amiloidosis, crioglobulinemia sintomática o enfermedad por aglutinina fría.
5. Las opciones de tratamiento primario son las combinaciones de rituximab con agentes alquilantes (oral o i.v. cyclophosphamide o bendamustine) o con inhibidores de proteasoma.
6. La terapia de agente único con agentes alquilantes o análogos de nucleósidos o rituximab solo se considera para pacientes no aptos para

combinaciones de quimio inmunoterapia más efectivas

7. El tratamiento de mantenimiento con rituximab no se recomienda para pacientes con WM [IV, C]
8. Para los pacientes que han recaído dentro de los 12 meses de la quimio inmunoterapia, incluidos los pacientes refractarios a rituximab, el Ibrutinib como agente único es el tratamiento de elección [III, A]
9. Para pacientes no elegibles para quimio inmunoterapia en primera línea, se puede considerar el uso de Ibrutinib como agente único [V, B]
10. Para pacientes con recaídas tardías después de la quimio inmunoterapia, se puede considerar una combinación alternativa de quimio inmunoterapia o un régimen eficaz previo o Ibrutinib [III, A]
11. Se puede considerar el tratamiento con dosis altas de ASCT en pacientes jóvenes seleccionados con recaída quimio sensible [IV, B]
12. Se recomienda la participación en ensayos clínicos para todos los pacientes, ya sea en primera línea o en líneas posteriores de terapia.

Marco teórico

INTRODUCCIÓN

La macroglobulinemia de Waldenström, un trastorno linfoproliferativo de células B (LPD) bien definido y de bajo grado, se describió inicialmente hace más de 70 años en los dos casos emblemáticos de Jan Waldenström. Es predominantemente una enfermedad de hombres blancos mayores. Además de la disparidad racial, las estimaciones epidemiológicas sugieren susceptibilidad genética y una fuerte agregación familiar. (1)

En los análisis de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados finales (N = 4304), la mediana de supervivencia global (SG) fue de 74 meses, con una mejora notable para los pacientes cuya enfermedad se diagnosticó desde el año 2000 en adelante. (84 frente a 64 meses en los años previos). (1)

La supervivencia media de la MW es de 5-6 años una vez iniciado el tratamiento, aunque, en general, suele seguir un curso estable o progresar muy lentamente durante muchos años antes de precisar tratamiento (2)

Es una enfermedad rara que representa el 1% -2% de los linfomas no Hodgkin.

La tasa de incidencia ajustada por edad es de 3,4 por millón entre los varones y 1,7 por millón entre la población femenina en Estados Unidos, y 7,3 y 4,2 por millón, respectivamente, en la población estándar europea. En contraste con el Mieloma Múltiple, la prevalencia de WM es más alta entre los caucásicos que entre los afroamericanos (IRR: 1.75) (Tasa de Incidencia). WM es una enfermedad de ancianos, con una edad media en el momento del diagnóstico de 63–75 años en diferentes series. Los familiares de primer grado de pacientes hospitalizados tienen un riesgo hasta 20 veces mayor de desarrollar WM y también mayor riesgo, pero a un nivel más bajo, para otros trastornos de células B. (3) El 4,3% de los pacientes con MW tienen un historial familiar positivo de linfoma linfoplasmacítico o MW. Dicha asociación se vincula con una peor supervivencia que en las formas no familiares (4)

Otras publicaciones similares comunican que la MW tiene una incidencia global de 1/260.000 personas/año en Estados Unidos y una prevalencia estimada de alrededor 1/102.220 en Europa. Representa aproximadamente el 2% de todas las neoplasias hematológicas malignas (2) con una incidencia que aumenta con la edad (4). La incidencia es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres (5,4 vs. 2,7 por millón, respectivamente), así como también en la etnia europea (4,1 por millón por año) comparado con la etnia afroamericana (1,8 por millón por año) (4)

La macroglobulinemia de Waldenström (WM) sigue siendo un cáncer raro e incurable, con un curso de enfermedad heterogéneo. Con una edad media de 69 años en el momento de la presentación y el acompañamiento de comorbilidades en una proporción sustancial de pacientes, su manejo es desafiante. La mediana de la supervivencia específica de la enfermedad de 10-11 años atestigua su curso indolente. Prácticamente todos los pacientes con WM sintomática pasan de una condición previa: gammapatía monoclonal IgM de significado indeterminado (MGUS) y WM latente (SWM). Sin embargo, SWM se desarrolla con poca frecuencia. Por sus características la tentación de un tratamiento inmediato sólo por el aumento de la proteína monoclonal debe ser evitado. (1)

Las principales clases de agentes efectivos en WM incluyen anticuerpos monoclonales, agentes alquilantes, análogos de purina, inhibidores de proteasoma, fármacos inmunomoduladores e inhibidores de rapamicina. Sin embargo, la evidencia de mayor calidad proveniente de ensayos clínicos aleatorios rigurosamente realizados sigue siendo escasa. (1)

DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones físicas del trastorno son hepatomegalia (20%), esplenomegalia (15%) y linfadenopatía (15%). El síntoma de presentación más común es la fatiga relacionada con una anemia normocítica. La presencia de la proteína monoclonal IgM agrega una dimensión única al trastorno porque puede provocar el síndrome de hiperviscosidad, neuropatía periférica, anemia hemolítica y vasculitis. (4)

En la práctica, es importante adherirse estrictamente a los criterios de diagnóstico y excluir otras LPD antes de establecer el diagnóstico de WM. Es fundamental para su diagnóstico la detección de proteínas monoclonales IgM de cualquier tamaño y al menos 10% de células de linfoma linfoplasmacítico en la médula (criterio de mayo) (1)

El sello inmunofenotípico de los linfocitos es un perfil de células pan-B, con expresión de antígenos IgM, CD19, CD20, CD22 y CD79a en superficie. La secuenciación emparejada del tumor / genoma completo fue fundamental en la detección de una mutación somática altamente recurrente (leucina 265 prolina) que implica el gen de respuesta primaria 88 de diferenciación mielóide (MYD88) en casi todos (> 90%) pacientes con WM. Otro conjunto de mutaciones somáticas recientemente detectadas que afectan a CXCR4 están presentes en casi un tercio de los pacientes con WM. (1)

El diagnóstico de WM exige los tres criterios simultáneos. La confirmación histopatológica de la infiltración de médula ósea (BM) por linfoplasmocitos, la detección de proteína de inmunoglobulina M (IgM) monoclonal y la confirmación por inmunomarcación. (3)

PRONÓSTICO

La supervivencia media para pacientes más jóvenes supera los 10 años; para pacientes de edad avanzada, la supervivencia media es más corta, pero una significativa proporción morirá debido a razones no relacionadas con el subyacente WM. (3) La MW no tiene un pronóstico uniforme oscilando la supervivencia a 5 años desde un 85% a un 35%.³. (5)

La transformación de la enfermedad y el desarrollo de mielodisplasia ocurren en 2%–6% y en 1%–6% de pacientes con WM, respectivamente. Un segundo cáncer no hematológico también puede desarrollarse en un 16-20%, especialmente en pacientes ancianos. (3)

El Sistema de puntuación de pronóstico internacional (IPSSWM) se desarrolló a través de un análisis colaborativo de pacientes sintomáticos sin tratamiento

previo con WM. Aunque se usa para la estratificación del paciente en ensayos y está validado internacionalmente, su valor en la toma de decisiones de tratamiento sigue sin probarse. (1) Además fue validado antes del advenimiento de nuevos esquemas y del Ibrutinib. (12)

CONOCIMIENTO PREVIO DE ESTA TECNOLOGÍA

NR: IMBRUVICA – LAB. JANSSEN-CILAG

El Ibrutinib es un potente e irreversible inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), (5) deteniendo la proliferación de células B (linfocitos), reduciendo el crecimiento, supervivencia, adhesión y migración celular⁴ (6), es decir promueve la muerte celular. (1)

Las reacciones adversas más comunes asociadas con Ibrutinib incluyen diarrea, dolor musculoesquelético, infección del tracto respiratorio superior, hemorragia, hematomas, sarpullido y náuseas. Son aceptablemente manejables (7) Efectos adversos serios pueden llegar al 10 % de los pacientes no todos atribuibles a la droga. (8)

Ibrutinib se toma por vía oral (cápsulas de a 3 × 140 mg) una vez al día, hasta que la enfermedad progresa o hay una toxicidad inaceptable. (7)

Ibrutinib tiene una autorización de comercialización en el Reino Unido para tratar a adultos con Macroglobulinemia de Waldenström que han tenido al menos 1 terapia previa, o como tratamiento de primera línea en pacientes para quienes la quimio inmunoterapia es inadecuada. (7) (5)

Ibrutinib está disponible a precio de lista de £ 4,599.00 × 90 cápsulas de 140 mg (£ 51.10 por cápsula) y £ 6,132.00 × 120 cápsulas de 140-mg (£ 51.10 por cápsula; (excluyendo el IVA) según el formulario nacional británico [BNF] junio de 2016). (7)

La compañía ha acordado un esquema de acceso de pacientes con el Departamento de Salud. Este esquema proporciona un descuento simple al precio de lista de Ibrutinib aplicado en el punto de compra o factura. El nivel del descuento aumentó durante la evaluación y es confidencial. El Departamento de Salud consideró que este esquema de acceso del paciente no constituye una carga administrativa excesiva en el NHS. El acuerdo de acceso gestionado acordado entre la empresa y el NHS es confidencial. (7)

En Argentina el PVP estimado es para 120 capsulas entre ARS 350.000 a 650.000. <http://ar.kairosweb.com/principio-activo/?droga=7075>

El 29 de abril de 2014, la Comisión Europea concedió la designación de huérfano

(EU /3/14/1264) (9) a Janssen-Cilag International N.V., para el Ibrutinib en el tratamiento del linfoma linfoplasmacítico o también llamada macroglobulinemia de Waldenström.

En octubre de 2013 la Food and Drug Administration (FDA) otorgó la designación y aprobación de droga huérfana al Ibrutinib para el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström. (10)

Ibrutinib ha sido aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos EMA y la agencia norteamericana FDA para pacientes con WM que han recaído después de la terapia primaria y para el tratamiento de primera línea de pacientes que no son elegibles para recibir quimio inmunoterapia. (3)

Las indicaciones generales propuestas para IBRUTINIB (8) por la agencia canadiense son:

1. Pacientes con Linfoma de células del manto (MCL) que recibieron al menos un tratamiento previo. Esta indicación se basa en la tasa de respuesta global. No se ha establecido una mejora en la supervivencia ni en los síntomas relacionados con la enfermedad. La aprobación continua de esta indicación puede estar supeditada a la verificación del beneficio clínico en ensayos confirmatorios.
2. Pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL) que recibieron al menos un tratamiento previo
3. Leucemia linfocítica crónica con delección del cromosoma 17p
4. Linfoma linfocítico a células pequeñas
5. **Enfermedad de Waldenström refractaria o en recaída.**

El Ibrutinib fue autorizado bajo condiciones especiales por ANMAT por la Disposición 9440, el 11 de noviembre de 2015 para LLC, LLC con delección C17p, LLpc, Linfoma del Manto y luego se agregó MW con la disposición 9189 del 12 de agosto de 2016. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/agosto_2016/Dispo_9189-16.pdf

Justificación

Hubo varios avances que cambiaron la práctica en los últimos años. Con la disponibilidad de una gama más amplia de terapias, las estrategias de gestión clínica se han vuelto cada vez más complejas y costosas. (1)

El tratamiento con Ibrutinib tiene varios beneficios incluida la administración oral, reacciones adversas manejables y la baja toxicidad. (7) Podría considerarse al Ibrutinib como un tratamiento innovador y un cambio radical en el tratamiento de la WM. (7)

Si bien existen distintos escenarios clínicos en la MW, el uso del Imatinib está indicado casi siempre a partir de la primera línea completada y a veces en circunstancias muy desfavorables para el uso de quimioterapia o Rituximab en primera línea. La comparación con las alternativas terapéuticas se plantea desde el enfoque de inicio. (3) Ver Anexos

Dado que el tratamiento actualmente disponible no es curativo tarde o temprano el paciente recidivará o progresará requiriendo un nuevo tratamiento. También existen pacientes refractarios al tratamiento inicial. Para estos dos supuestos no hay establecido un tratamiento estándar universal. (5)

El contexto nacional e internacional salvo excepciones es de tolerancia a la inclusión de drogas con escasa efectividad clínica en el mercado de la salud. Por eso es fundamental el control de la introducción al mercado y el seguimiento post introducción que debe hacerse.

La perspectiva de la revisión privilegia el punto de vista científico y técnico en la introducción y seguimiento de nuevas tecnologías ingresantes, sobre todo para enfermedades muy poco frecuentes y orienta a los tomadores de decisión en la regulación y uso del Imatinib.

El desarrollo contesta para que pacientes afectados de MW es eficaz y seguro usar IMATINIB en comparación con el tratamiento estándar en términos de respuesta de la enfermedad y sobrevida. Última actualización de la búsqueda bibliográfica 27 de noviembre de 2018.

Objetivo

Evaluar efectividad y seguridad de IBRUTINIB en la Enfermedad de Waldenström.

Resultados críticos: sobrevida libre de progresión, tasa de respuesta.

Resultados críticos: Efectos adversos mayores con una frecuencia superior al 3%

Resultados importantes: sobrevida global, sobrevida específica, calidad de vida asociada

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en Medline, Clinical trials.gov, Cochrane database, NICE (National Institute for Health and Care Excellence), PROSPERO, Orphanet, BVS (Biblioteca Virtual en Salud), EPISTEMONIKOS, EMBASSE y en agencias reguladoras de países de alta vigilancia. La estrategia de búsqueda es: Ibrutinib AND Waldenström

Límites: seres humanos, sin restricción de lenguaje.

BASES	Resultados	Elegibles	Elegidos	Incluidos	ECA	RS MA ETS	GPC	OBSERV
PUBMED	42	22	7	7	5		1	1
TRIPDATA	30	5	0	0				
EPISTEMONIKOS	31	1	0	0				
EMBASE	191	9	9	1				1
NICE	30	11	11	11		8	3	
PROSPERO	0	0	0	0				
TRIALS.GOV	2	0	0	0				
TOTALES	324	48	26	19				

Resumen de la evidencia (anexos)

TRATAMIENTO ALTERNATIVOS SIN IBRUTINIB (ANEXO 1)

Un metaanálisis evaluó la efectividad de los diferentes tratamientos para WM en ensayos publicados utilizando la tasa de respuesta (RR) como la medida de resultado principal. Cuarenta y seis artículos (1409 pacientes) identificados se ingresaron en un metaanálisis de modelo de efectos variables de proporciones (tasas y tamaños de muestra). Se produjo una mayor respuesta al tratamiento en pacientes tratados con una combinación de fármacos + 2 (RR = 73%, IC 95%: 62 - 83, $p < 0,01$) que en aquellos que recibieron monoterapia con Rituximab (RR = 44%; IC del 95%: 34 - 55; $p < 0,01$) o un análogo de purina [61% (IC 95%: 43 - 78; $p < 0,01$) para cladribina y 53% (IC 95%: 34 - 72; $p < 0,01$) para fludarabina]. La combinación Rituximab + cladribina surgió como particularmente efectiva (RR = 87%, IC 95%: 78 - 94; $p < 0,01$), ligeramente más efectiva que Rituximab + bortezomib / dexametasona (RR = 84%; IC 95%: 79 - 88; $p < 0,01$) y rituximab + ciclofosfamida / dexametasona [RR = 81% (IC 95%: 72 - 88; $p < 0,01$)]. (11)

En una amplia revisión (Buske 2018) observacional, retrospectiva, realizada en 44 centros académicos y 27 centros comunitarios en diez países europeos, se invitó a los 71 sitios colaboradores a completar retrospectivamente los registros electrónicos de pacientes con síntomas de Waldenström que había comenzado el tratamiento después del 1 de enero de 2000 y antes del 1 de enero de 2014, y tenían datos clínicos y biológicos disponibles. Los puntos finales primarios fueron las razones para el inicio del tratamiento, las opciones de tratamiento, la supervivencia sin progresión y la supervivencia general. Se evaluaron las variables que afectaron la elección de la terapia de primera línea, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general en los análisis multivariados. Se revisaron los registros electrónicos de 454 pacientes. Las razones más frecuentes para iniciar el tratamiento de primera línea fueron la anemia (en 328 [72%] pacientes) y los síntomas constitucionales (en 264 [58%] pacientes). La elección de la terapia varió entre los enfoques de primera línea, segunda línea y tercera línea; años; y tipo de institución. En la configuración de primera línea, 193 (43%) de 454 pacientes recibieron monoterapia, 164 (36%) recibieron quimio inmunoterapia y 95 (21%) recibieron otros regímenes combinados. La mediana de seguimiento en toda la población fue de 87 meses (RIC 63–123), y no se alcanzó la mediana de supervivencia general. La supervivencia global estimada a los 5 años fue del 87% (83-90) y la supervivencia global estimada a los 10 años fue del 69% (62-74). La mediana

de supervivencia libre de progresión para toda la población que recibió tratamiento de primera línea fue de 29 meses (IC 95% 25-31), y la supervivencia libre de progresión estimada fue de 82% (78-85) a los 10 meses, 63% (58– 67) a los 20 meses y el 46% (41–51) a los 30 meses; La supervivencia libre de progresión a 5 años fue del 13% (10–16) De los 454 pacientes, 397 necesitaron segunda línea y de estos el 60% recibió quimio inmunoterapia. Luego 160 pacientes progresaron a tercera línea y la mitad de ellos recibió quimio inmunoterapia. La mediana de seguimiento de los 397 pacientes que recibieron terapia de segunda línea fue de 32 meses (RIC 5 –no se alcanzó), y la mediana de supervivencia sin progresión fue de 23 meses (IC 95%: 20–26). La supervivencia libre de progresión estimada fue del 78% (72-82) a los 10 meses, del 54% (48-60) a los 20 meses y del 37% (31-43) a los 30 meses. La mediana de seguimiento de los 160 pacientes que recibieron terapia de tercera línea fue de 24 meses (RIC 4 –no se alcanzó), y la mediana de supervivencia sin progresión fue de 16 meses (IC 95%: 10–18). La supervivencia libre de progresión estimada fue del 60% (50-68) a los 10 meses, del 35% (25-44) a los 20 meses y del 22% (14-31) a los 30 meses. En los análisis multivariados, los pacientes con alto riesgo según (IPSSWM) tuvieron una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global significativamente peores que los que tenían un riesgo bajo. Además, la supervivencia libre de progresión se acortó en los pacientes tratados con monoterapia en comparación con los tratados con quimio inmunoterapia u otras terapias combinadas y en los tratados en una institución académica en comparación con los tratados en la comunidad. Los síntomas constitucionales (excluyendo la fatiga) se asociaron con un empeoramiento de la supervivencia general. (12)

Las combinaciones basadas en anti-CD20 (casi exclusivamente rituximab) son el pilar del tratamiento de primera línea. Combinaciones de rituximab con vía oral o intravenosa (i.v.) ciclofosfamida y dexametasona (régimen de **DRC** para seis ciclos) inducen tasas de respuesta más altas que rituximab solo, pero las respuestas completas (CR) son infrecuentes. DRC se asocia con una supervivencia libre de progresión (SLP) de aproximadamente 3 años, un intervalo > 4 años de supervivencia global (SG) y una mediana de 8 años con perfiles de seguridad favorables a corto y largo plazo. DRC o regímenes similares son opciones primarias para pacientes con baja carga tumoral y comorbilidades. [evidencia tipo III, B] (3)

La bendamustina con rituximab (**BR** de cuatro a seis ciclos) es asociado con PFS y OS más largos que rituximab con ciclofosfamida / doxorubicina / vincristina / prednisolona (**R-CHOP**), basada en un su análisis de un estudio aleatorizado. La dosis de bendamustina debe adaptarse a las características individuales de los pacientes, bien al reducir el número de ciclos y / o al reducir la dosis por ciclo. **BR** no se ha comparado prospectivamente con **DRC**, pero es una opción primaria para pacientes con alta carga tumoral [evidencia tipo II, B]. No hay datos

disponibles para apoyar el papel de la BR en pacientes con hiperviscosidad. (3)
Bortezomib solo o en combinación con rituximab (**VR**) es muy activo en WM [42-44] y debe administrarse preferiblemente en forma subcutánea (s.c.) y a intervalos semanales (1,6 mg / m²). El seguimiento a largo plazo de un estudio de fase II de bortezomib / dexametasona / rituximab (**BDR** durante cinco ciclos) ha mostrado una SLP mediana de 3.5 años, mediana de duración de respuesta mayor de 5.5 años y SG. Tasa del 66% a los 7 años. (3)

TRATAMIENTOS CON IBRUTINIB (ANEXO 2)

Estudio	Diseño/población/ número/Intervención/ comparador	Puntos finales	Resultados	Eventos adversos (EA)
Treon et al (2015) ¹³ NCT 01614821	Fase II, de una sola rama. 63 pacientes. Media edad 63 años. El 40% tenían resistencia a tratamientos previos. Duración media de tratamiento 19.1 meses. El Ibrutinib fue administrado por vía oral, en una dosis diaria de 420 mg durante 26 ciclos de 4 semanas hasta que la enfermedad progresó o se presentaron efectos tóxicos inaceptables. Los pacientes sin progresión de la enfermedad podrían continuar la terapia más allá de 26 ciclos	Punto final primario: Tasa respuesta global (TRG)*. Tasa de respuesta mayor (TRM)*. Punto final secundario: Sobrevida libre de progresión (SLP). Eventos adversos (EA).	Respuesta global: 90,5% (IC95% 80,4 a 96,4). Respuesta mayor: 73% (IC95% 60,3 a 83,4) SLP a los 24 meses, 69,1% (IC95%53,2 a 80,5) y la TRG fue 95,2% (IC95%86 a 98,4) La mediana de tiempo a la progresión de la enfermedad fue de 9,6 meses (3,5 a 19,4).	Neutropenia de grado 3 o superior: 9 pacientes (14%), 7 de los cuales (78%) habían recibido tres o más terapias previas. Trombocitopenia de grado 3 o superior: 8 pacientes (13%), 7 de los cuales (88%) había recibido tres o más terapias previas. Fibrilación auricular relacionada con Ibrutinib se produjo en 3 pacientes.

* La Tasa de respuesta global (TRG), incluyó la tasa de respuesta menor (reducción $\geq 25\%$ en los niveles séricos de IgM), respuesta parcial (reducción $\geq 50\%$), respuesta parcial muy buena (reducción $\geq 90\%$), y respuesta completa.

** La tasa de respuesta mayor (TRM) corresponde a una respuesta completa o respuestas con una reducción $\geq 50\%$ en los niveles séricos de IgM.

Treon et al (2015) (13) es un estudio FII. La mediana de tiempo hasta obtener la respuesta menor y la respuesta parcial fue de 4 y 8 semanas respectivamente. La TRG fue similar independientemente de la edad basal (<65 vs ≥ 65 años), puntuación del estado de rendimiento medido por ECOG (0 vs ≥ 1), puntaje en el sistema de puntaje de pronóstico internacional (IPSS) para pacientes con MW, niveles séricos de $\beta 2$ -microglobulina (≤ 3 vs > 3 mg/l), nivel de hemoglobina (<11 vs ≥ 11 g/dl), nivel sérico de IgM (<4000 vs ≥ 4000 mg/dl), compromiso de la médula ósea (<50% vs. $\geq 50\%$), enfermedad recurrente o refractaria previa, y el número de regímenes de tratamiento previos (1 a 3 vs > 3).

La mutación MYD88 fue evaluada en todos los pacientes, mientras que la mutación CXCR4 fue determinada en 62 pacientes. La TRG y la TRM fue mayor en los pacientes con genotipo MYD88 y CXCR4, 100% y 91,2% respectivamente.

Con respecto a los eventos adversos (EA), la neutropenia y la trombocitopenia grado 3 relacionadas con Ibrutinib fueron reversibles, aunque 3 pacientes necesitaron una reducción de la dosis y 4 pacientes la interrupción del tratamiento. En 4 pacientes se produjeron episodios hemorrágicos de grado 2 o superior. Las infecciones posiblemente asociadas con Ibrutinib fueron escasas, y en la mayoría de los casos, se trataban de pacientes con hipogammaglobulinemia IgA e IgG preexistente. La fibrilación auricular relacionada con Ibrutinib se produjo en 3 pacientes, los tres tenían antecedentes de fibrilación auricular paroxística. La fibrilación auricular se resolvió luego del retiro del Ibrutinib, sin intervención cardiológica.

En base a los resultados de este estudio Fase II (13), el Ibrutinib fue aprobado inicialmente por la FDA y EMA, para el tratamiento de la MW en pacientes que habían tenido recaída luego de haber recibido uno o más tratamientos previos.

El estudio de Dimopoulos (iNNOVATE,2018 (14), fase III, multicéntrico, estudia la combinación de Ibrutinib con rituximab en comparación con monoterapia con Rituximab más placebo en pacientes que habían recibido tratamiento previo sensible a Rituximab o sin tratamiento previo.

A los 30 meses, la tasa de **SLP** fue de 82% con Ibrutinib / rituximab versus 28% con placebo / Rituximab (HR) 0,2, intervalo de confianza del 95% (IC): 0,11–0,38.

En pacientes no tratados previamente [HR: 0,34 (IC 95%: 0,12-0,95)]. Tasa 84% vs 59% a los 24 meses. En aquellos con enfermedad en recaída [HR: 0,17 (IC 95%: 0,08-0,16). Tasa a 24 meses 80% vs 37% y 80% vs 22% a los 30 meses.

La supervivencia global a los 30 meses fue 94% vs 92%. Las muertes en el grupo intervención fueron a 30 meses y las del grupo placebo ocurrieron más temprano durante el tratamiento activo.

La tasa de **respuesta mayor** fue mejor con Ibrutinib-rituximab que con placebo-rituximab (72% vs.32%, $P < 0.001$). (respuesta completa + parcial muy buena + parcial). Entre los pacientes con por lo menos respuesta parcial la respuesta se mantenía en el 92% vs 41% a los 24 meses.

Los niveles de IgM a las cuatro semanas cayeron 56% vs aumento del 6% del basal, intervención/placebo. El pico de IgM transitorio al inicio del tratamiento fue 8% vs 47%. Ninguno de los pacientes necesito plasmaféresis contra 12 pacientes en el placebo.

El beneficio en el grupo de Ibrutinib-rituximab sobre el del grupo de placebo-rituximab fue independiente del genotipo MYD88 o CXCR4.

Más pacientes tuvieron aumentos sostenidos en el nivel de hemoglobina con Ibrutinib-rituximab que con placebo-rituximab (73% vs. 41%, $P < 0,001$).

Un pequeño estudio de fase II en pacientes recién diagnosticados y con un breve seguimiento demuestra que Ibrutinib como tratamiento único podría ser una opción de tratamiento para pacientes ancianos con comorbilidades que no toleren la quimio inmunoterapia convencional, aunque no se han publicado un conjunto completo de datos para el uso de Ibrutinib en terapia de primera línea en cualquier contexto. (15)

SEGURIDAD (ANEXO 3)

Los eventos adversos más comunes de cualquier grado con Ibrutinib-rituximab incluyeron reacciones relacionadas con la perfusión, diarrea, artralgia y náuseas. Los eventos de grado 3 o superior que ocurrieron con más frecuencia con Ibrutinib-rituximab que con placebo-rituximab incluyeron fibrilación auricular (12% frente a 1%) e hipertensión (13% frente a 4%); los que ocurrieron con menos frecuencia incluyeron reacciones a la infusión (1% vs. 16%) y cualquier grado de aumento en pico de IgM (8% vs. 47%). La tasa de hemorragia mayor fue la misma en los dos grupos de ensayo (4%).

La revisión sistemática (RS) de Yun et al (2017) (16) evaluó el riesgo de fibrilación/aleteo auricular y hemorragia asociados con el tratamiento con Ibrutinib, en pacientes con neoplasias malignas hematológicas.

Incluyeron 1518 pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC)/leucemia linfocítica de células pequeña (SLL) (n=1238) o linfoma de células del manto (LCM) (n=280) en los estudios originales, y 1509 con LLC/SLL (n=1231) o LCM (n=278) se incluyeron en el análisis de seguridad.

El tratamiento con Ibrutinib se asoció con una incidencia significativamente

mayor de fibrilación/aleteo auricular grave (RR=3,80 IC95%=1,56 a 2,29; $p=0,003$; $I^2=0\%$), fibrilación/aleteo auricular de todos los grados (RR=8,81 IC95%=2,70 a 28,75; $p= 0,0003$, $I^2=0\%$), y sangrado de todo grado (RR=2,93 IC95%=1,14 a 7,52; $p=0,03$ $I^2=0\%$). No hubo diferencia entre el grupo control y el Ibrutinib en las tasas de hemorragia mayor (RR=1,72 IC95%=0,95 a 3,11, $p=0,07$, $I^2=0\%$).

La toxicidad es baja; sin embargo, el riesgo de fibrilación auricular, puede ser superior al 10% en la terapia a largo plazo. (3)

Según el informe de posicionamiento terapéutico de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (5) el perfil de seguridad del Ibrutinib se basa en la experiencia del tratamiento en 420 pacientes: 246 con leucemia linfocítica crónica, 111 con linfoma de células del manto y los 63 pacientes con MW. En monoterapia y a largo plazo hay datos en 198 pacientes, de los cuales sólo 4 tenían diagnóstico de MW. No se ha detectado evidencia de toxicidad acumulativa en los 198 pacientes tratados en monoterapia con Ibrutinib a largo plazo, con una mediana de tratamiento de 2 años. Los EA más comunes ($\geq 20\%$) fueron: neutropenia, anemia, diarrea, dolor musculoesquelético, infecciones del tracto respiratorio superior, sangrado, rash, náuseas y fiebre. Los EA grado 3/4 más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron anemia, neutropenia, neumonía y trombocitopenia.

La tasa de discontinuación de tratamiento por EA fue del 12% en los 420 pacientes tratados con Ibrutinib y el 9% en los pacientes con MW.

Se debe prestar especial atención a las complicaciones hemorrágicas secundarias con o sin trombocitopenia.

En clinical trials.gov (17) se encuentran registrados dos estudios de fase III que comparan Ibrutinib con BGB-3111 (NCT03053440) e Ibrutinib vs placebo asociado a rituximab (NCT02165397). Ambos estudios se encuentran activos, sin reclutamiento.

Análisis de la información obtenida para la intervención

1. Beneficios y riesgos de las opciones

¿Cuál es la confianza global en la evidencia?

Moderada y Alta

Comentario: la evidencia se basa en un estudio FII y otro FIII.

¿Existe incertidumbre importante sobre el valor que los pacientes le dan a cada uno de los desenlaces relevantes?

No es evaluable

Comentario: no está publicado

¿Son los efectos deseables mayores a los efectos indeseables?

Sí

Comentario: a pesar de la arritmia auricular más frecuente; la eficacia es mayor a los tratamientos estándar, sobre todo luego de la primera línea o en resistentes al Rituximab.

2. Utilización de recursos

¿Los recursos necesarios para implementar la intervención son menores?

NO

Comentarios: el costo del tratamiento es mucho mayor a sus alternativas.

¿Es el costo incremental pequeño en relación a los beneficios observados?

PROBABLEMENTE NO

Comentarios: no hay estudios de costos publicados. Pero en la población objetivo y precisa, probablemente NO.

3. Aceptabilidad

¿Es la opción aceptable para las principales partes involucradas?

PROBABLEMENTE SÍ

4. Factibilidad

¿Es la opción factible de implementar?

Sí

Resumen de la evaluación de todos los aspectos

Puede considerarse una innovación en el mecanismo de acción y la cómoda posología ambulatoria con iguales efectos adversos que la alternativa salvo la FA o el aleteo. Debería considerarse como un tratamiento de alto costo, en una enfermedad muy poco frecuente, incurable y para pacientes seleccionados a partir de la segunda línea.

Discusión

El tratamiento fundado en un diagnóstico certero de la MW es imprescindible dado su curso lento en la gran mayoría de los casos y porque la terapéutica puede dañar más que el curso de la enfermedad, cuando se utiliza en el momento inapropiado, sin estrictos criterios de inicio o reinicio de tratamiento o bien por la presencia de comorbilidades que pueden agravar complicaciones graves y mortales del propio tratamiento. Las recomendaciones universales y probadas son mirar y esperar hasta que se cumplan criterios de inicio de tratamiento. La decisión en primera línea no suele ser monoterapia, salvo en pacientes de edad avanzada, ni tampoco Ibrutinib. Los esquemas incluyen dos o más drogas, cuidando la toxicidad para asegurar el mayor período libre de progresión. A partir de aquí con pocos ensayos clínicos prospectivos de fase 3, ha sido difícil definir estándares de tratamiento e identificar regímenes de tratamiento factibles para esta enfermedad rara, luego de la primera línea.

Las variables que dan origen al primer tratamiento son similares en todo el mundo. Los pacientes mayores de 65 años en su gran mayoría reciben monoterapia en primera línea, dado que tienen mayor comorbilidad y la combinación para ellos es más tóxica. En Europa los menores de esa edad también usan monoterapia en primera línea. En Europa como droga única se usa mayoritariamente el clorambucilo. (bajo costo y vía oral). En EEUU la monoterapia inicial en el 60% de los casos es Rituximab.

En estudios observacionales, la supervivencia media libre de progresión con quimio inmunoterapia de primera línea fue considerablemente más corta que la observada en los ensayos clínicos con el mismo régimen. La mediana de SLP puede variar de 31 a 63 meses respectivamente.

Estos hallazgos resaltan la diferencia entre los resultados obtenidos con pacientes seleccionados en ensayos prospectivos controlados versus pacientes no seleccionados fuera de los ensayos clínicos, y sugieren que los resultados de los pacientes podrían ser más pobres fuera del contexto de los ensayos clínicos.

Aumentar la eficacia sin aumentar la toxicidad. Esta importante pregunta al decidir el tratamiento, debe abordarse en futuros ensayos clínicos, así como la diferencia potencial entre los pacientes tratados previamente y los no tratados.

La alta efectividad en el control de la enfermedad, la toxicidad aceptable y la calidad de vida relativamente buena de este grupo de pacientes condiciona la decisión sobre el uso de una droga como Ibrutinib, que tiene como efectos adversos hipertensión arterial y Fibroaleteo auricular en un contexto, donde la probabilidad de sangrado leve a moderado puede agravarse. Aun así, no se han

comunicado más muertes por efectos adversos y fueron pocos los pacientes a los cuales la arritmia obligó a la suspensión de la medicación. Su eficacia apoya su uso, pero cuestiona su inicio en segunda o en tercera línea para MW.

En tratamientos SIN Ibrutinib, en Europa la monoterapia se usó con más frecuencia en la configuración de primera línea, con pocos pacientes que recibieron quimio inmunoterapia u otros regímenes combinados. Con una mediana de seguimiento de 87 meses (RIC 63-123) para los pacientes en el entorno de primera línea, no se alcanzó la mediana de la supervivencia global y la mediana de la supervivencia sin progresión fue de 29 meses. La supervivencia global estimada a los 5 años fue del 87% (83-90) y la supervivencia global estimada a los 10 años fue del 69% (62-74). En otro de los estudios la SG fue de 50% a los 7 años. La media de edad al diagnóstico fue similar en todos a los 70 años. La supervivencia libre de progresión estimada fue de 82% (78-85) a los 10 meses, 63% (58-67) a los 20 meses y el 46% (41-51) a los 30 meses; en primera línea.

Los tratamientos CON Ibrutinib a partir de la primera línea completada aportan una SLP a los 24 meses, 69,1% (IC95%53,2 a 80,5) y la TRG fue 95,2% (IC95%86 a 98,4) en un estudio FII donde con 63 pacientes, el 40% tenían resistencia a tratamientos previos.

Un estudio FIII de alta calidad a los 30 meses, la tasa de SLP fue de 82% con Ibrutinib / rituximab versus 28% con placebo / Rituximab (HR) 0,2, intervalo de confianza del 95% (IC): 0,11-0,38. En pacientes no tratados previamente [HR: 0,34 (IC 95%: 0,12-0,95)]. Tasa 84% vs 59% a los 24 meses. En aquellos con enfermedad en recaída [HR: 0,17 (IC 95%: 0,08-0,16)]. Tasa a 24 meses 80% vs 37% y 80% vs 22% a los 30 meses. La sobrevida global a los 30 meses fue 94% vs 92%. Las muertes en el grupo intervención fueron a 30 meses y las del grupo placebo ocurrieron más temprano durante el tratamiento activo.

La tasa de respuesta mayor fue mejor con Ibrutinib-rituximab que con placebo-rituximab (72% vs.32%, P <0.001). (respuesta completa + parcial muy buena + parcial). Entre los pacientes con por lo menos respuesta parcial la respuesta se mantenía en el 92% vs 41% a los 24 meses.

El descenso de la IGM en sangre y el aumento de la Hemoglobina también fueron mayores y significativos. Fue significativo su efecto en evitar el efecto flare de IgM al inicio del tratamiento.

La toxicidad del tratamiento es baja y manejable. Destacan la Hipertensión Arterial y sobre todo el aleteo o FA que puede llegar al 10% de los tratados y exige la suspensión del tratamiento a menos del 4% de los pacientes.

Agregar Ibrutinib a rituximab representa un enfoque de tratamiento aceptable para los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström, entre aquellos que

no han recibido tratamiento previo, pero fundamentalmente entre aquellos con recidiva de la enfermedad o refractarios, independientemente de los factores pronósticos o genotípicos.

Según otros autores su eficacia y seguridad ubican al Ibrutinib como un tratamiento a considerar, según las características específicas de cada paciente, a partir de la segunda o tercera línea. (18) Hay evidencia de alta certeza que cualquier tratamiento sin Ibrutinib en segunda línea puede llegar a tener una sobrevida libre de progresión SLP de 50% entre 22 y 46 meses y con Ibrutinib más Rituximab llega al 80%- 82% a los 30 meses de seguimiento.

Los tratamientos sin Ibrutinib en primera línea han demostrado mayor eficacia con dos o más fármacos. Esto se debe probablemente al efecto sinérgico de agentes con distinto mecanismo de acción, sobre todo cuando incluyen Rituximab.

En una enfermedad como esta es esperable que cada fármaco que se agregue a la investigación sea más efectivo en menos situaciones y personas. En los próximos años parece que será difícil mejorar los resultados en la configuración de la recaída y también será difícil mostrar resultados mejorados en la configuración de primera línea. (19)

El Ibrutinib es un tratamiento de muy alto precio comparativo y que necesita darse toda la vida hasta la aparición de efectos adversos inaceptables o progreso de la enfermedad. La quimio inmunoterapia suele tener un curso de 6 meses de tratamiento. Las decisiones entre estas diversas opciones de tratamiento en WM a menudo resultan en discusiones prolongadas con los pacientes. No obstante, el desarrollo de combinaciones biológicas es esencial no solo para mejorar la eficacia sino también para reducir una duración prolongada del tratamiento que puede ser muy costosa. Para lograr este objetivo, se deben considerar futuros ensayos clínicos con enfermedad residual mínima, como los que utilizan la tecnología de tipificación de clones, para informar cuándo el tratamiento ya no es necesario. (19)

Recomendaciones (3) (Anexo 5 y 6)

1. Los pacientes asintomáticos no deben ser tratados sino seguidos cada 3-6 meses [III, C]
2. En general, el nivel de IgM monoclonal solo no es una indicación para comenzar el tratamiento [III, D]

3. La plasmaféresis debe usarse para el alivio inmediato del síndrome de hiperviscosidad junto con la terapia sistémica adecuada [IV, A]
4. Las indicaciones para el tratamiento incluyen la presencia de síntomas B, citopenia, hiperviscosidad, neuropatía moderada o grave, amiloidosis, crioglobulinemia sintomática o enfermedad por aglutinina fría.
5. Las opciones de tratamiento primario son las combinaciones de rituximab con agentes alquilantes (oral o i.v. cyclophosphamide o bendamustine) o con inhibidores de proteasoma.
6. La terapia de agente único con agentes alquilantes o análogos de nucleósidos o rituximab solo se considera para pacientes no aptos para combinaciones de quimio inmunoterapia más efectivas
7. El tratamiento de mantenimiento con rituximab no se recomienda para pacientes con WM [IV, C]
8. Para los pacientes que han recaído dentro de los 12 meses de la quimio inmunoterapia, incluidos los pacientes refractarios a rituximab, el Ibrutinib como agente único es el tratamiento de elección [III, A]
9. Para pacientes no elegibles para quimio inmunoterapia en primera línea, se puede considerar el uso de Ibrutinib como agente único [V, B]
10. Para pacientes con recaídas tardías después de la quimio inmunoterapia, se puede considerar una combinación alternativa de quimio inmunoterapia o un régimen eficaz previo o Ibrutinib [III, A]
11. Se puede considerar el tratamiento con dosis altas de ASCT en pacientes jóvenes seleccionados con recaída quimio sensible [IV, B]
12. Se recomienda encarecidamente la participación en ensayos clínicos para todos los pacientes, ya sea en primera línea o en líneas posteriores de terapia.

Table 7. Levels of evidence and grades of recommendation (adapted from the Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System*)

Levels of evidence

- I Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity
- II Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
- III Prospective cohort studies
- IV Retrospective cohort studies or case-control studies
- V Studies without control group, case reports, expert opinions

Grades of recommendation

- A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended
- B Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended
- C Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, . . .), optional
- D Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended
- E Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended

*By permission of the Infectious Diseases Society of America [60].

(3) E. Kastritis, V. Leblond, M. A. Dimopoulos, et. Al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 0 (Supplement 0): iv1-iv10, 2018. doi:10.1093/annonc/mdy146

Análisis de las recomendaciones

Criterio Evaluación Evidencia y comentarios

¿Existen recomendaciones moderada o altamente confiables?

○ SI

¿Las recomendaciones más confiables recomiendan la intervención por sobre las alternativas disponibles?

○ SI solo en pacientes en recaída antes de 12 meses de la terminación de la primera línea. En segunda o tercera línea es una opción.

¿Son las recomendaciones identificadas consistentes entre sí?

○ SI

¿Son las recomendaciones identificadas aplicables en nuestro medio?

○ SI

Las recomendaciones encontradas contemplan la utilización de recursos relacionada a la intervención?

o SI

Resumen de la evaluación en todos los aspectos

Los pacientes recaídos y refractarios a partir de la segunda línea tienen una nueva oportunidad muy eficaz y relativamente segura de tratamiento con Ibrutinib. A pesar de ser una población objetivo reducida el costo del tratamiento es muy alto y hay que considerar que debe darse continuamente hasta la progresión o efecto adverso inaceptable, porque con la suspensión los pacientes recaen. No se conoce aún la sobrevida global y los resultados a largo plazo de sostener Ibrutinib en forma continua por más de tres años. No está claro su eficacia como agente único a largo plazo. Su indicación precisa parece ser la recaída antes de los 12 meses de terminada la primera línea y en combinación con Rituximab en casi todos los casos; salvo en refractarios al Rituximab.

Bibliografía

1. Prashant Kapoor, MD, Stephen M. Ansell, MD, PhD, Rafael Fonseca, et. al. Diagnosis and Management of Waldenström Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines 2016. *JAMA Oncol.* 2017 September 01; 3(9): 1257–1265. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5763.
2. Orphanet. Macroglobulinemia de Waldenström. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=33226
3. E. Kastritis, V. Leblond, M. A. Dimopoulos, et. Al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 0 (Supplement 0): iv1–iv10, 2018. doi:10.1093/annonc/mdy146
4. Gertz M. Waldenström macroglobulinemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Annual clinical updates in haematological malignancies. American Journal of Hematology.* 2017; 2: 209-17. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajh.24557>
5. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ibrutinib (Imbruvica®) en Macroglobulinemia de Waldenström. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ibrutinib-imbrubica-MW.pdf>
6. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2016;17: 200-11.
7. Ibrutinib for treating Waldenström's macroglobulinaemia. Technology appraisal guidance. Published: 22 November 2017. www.nice.org.uk/guidance/ta491
8. Ibrutinib (Imbruvica) for Waldenström's Macroglobulinemia. CADTH pCORD Pan Canadian Oncology Drug Review. Final Clinical Guideline Report. Noviembre 2016.
9. Imbruvica-Ibrutinib. EPAR summary for the public. European

- Medicines Agency. 2016. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003791/WC500177778.pdf
10. Ibrutinib. FDA. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/listResult.cfm>
 11. Santos-Lozano A.; Morales-González F.; Sanchis-Gomara, et.al. Response rate to the treatment of Waldenström macroglobulinemia: A meta-analysis of the results of clinical trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 105 (2016) 118–126. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.06.004>
 12. Christian Buske, Shalal Sadullah, Efstathios Kastritis, et. al. Treatment and outcome patterns in European patients with Waldenström's macroglobulinaemia: a large, observational, retrospective chart review. On behalf of the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. *Lancet Haematol* 2018; 5: e299–309
 13. Treon S, Tripsas C, Meid K, Warren D, et al. Ibrutinib in Previously Treated Waldenstrom's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015; 372:1430-40. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1501548>
 14. M.A. Dimopoulos, A. Tedeschi, J. Trotman, et. al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. iNNOVATE Study Group and the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2018; 378:2399-410. DOI: 10.1056/NEJMoa1802917C
 15. Treon SP, Gustine J, Meid K et al. Ibrutinib is highly active as first line therapy in symptomatic Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 2017; 130(Suppl 1): 2767
 16. Yun S, Vincelette N, Acharya U, Abraham I. Risk of Atrial Fibrillation and Bleeding Diathesis Associated with Ibrutinib Treatment: a Systematic Review and Pooled-Analysis of Four Randomized Controlled Trials. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukaemia*. 2016.
 17. Clinical trials.gov
 18. Leblond V, Kastritis E, Advani R, Ansell S, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Blood*. 2016; 128: 1321-28. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/128/10/1321.full.pdf?sso-checked=true>

[pdf?sso-checked=true](http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/128/10/1321.full.pdf?sso-checked=true)

19. Bruce D David Cheson. Ibrutinib in Waldenström's macroglobulinemia: revamping the landscape. *www.thelancet.com/oncology* Published online December 9, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30623-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30623-4)
20. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. Meletios A Dimopoulos, Judith Trotman, Alessandra Tedeschi, et. al. on behalf of the iNNOVATE Study Group and the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. *www.thelancet.com/oncology* Published online December 9, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30632-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30632-5)

Anexos

ANEXO 1 TRATAMIENTOS SIN IBRUTINIB

Dos o más drogas con Rituximab comparado con Monoterapia para Waldenström datos indirectos observacionales y de un MA basales sin Ibrutinib

Desenlaces		Paciente o población: Waldenström Configuración: SIN IBRUTINIB Intervención: Dos o más drogas con Rituximab Comparación: Monoterapia			
Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
Riesgo con Monoterapia	Riesgo con Dos o más drogas con Rituximab				
RESPONSE RATE (RR) evaluado con: Reducción >25% de infiltración plasmocítica y enfermedad extramedular seguimiento: mediana 15 meses	730 por 1.000 (641 a 830)	RR 2.71 (2.38 a 3.08)	1409 (1 estudio)	-	Este MA no evalúa SLP. La duración del seguimiento fue heterogénea. El mínimo fue 15 meses. Las combinaciones de dos o más drogas, sobre todo las que incluyen RTX son mejores y podrían considerarse para este punto final no crítico un riesgo basal antes del Ibrutinib. No distingue entre pacientes de primera vez o recaídos o refractarios. Tiene alta heterogeneidad para evaluar toxicidad. ¹
Sobrevida Libre de progresión (SLP) evaluado con: porcentaje seguimiento: mediana 87 meses	422 por 1.000 (343 a 510)	HR 0.99 (0.76 a 1.29)	908 (1 estudio)	-	Análisis multivariado sólo en la primera línea. Registra cualquier monoterapia vs cualquier combinación. Brinda información del mundo real con baja certeza. ²

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; HR: Razón de riesgos instantáneos

ANEXO 1 TRATAMIENTOS SIN IBRUTINIB

Dos o más drogas con Rituximab comparado con Monoterapia para Waldenström datos indirectos observacionales y de un MA basales sin Ibrutinib

Desenlaces		Paciente o población: Waldenström Configuración: SIN IBRUTINIB Intervención: Dos o más drogas con Rituximab Comparación: Monoterapia			
Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
Riesgo con Monoterapia	Riesgo con Dos o más drogas con Rituximab				

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Referencias

1. A., Santos-Lozano, F., Morales-Gonzalez, Sanchis-Gomara, et al. Response rate to the treatment of Waldenström macroglobulinemia: A meta-analysis of the results of clinical trials. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 105 (2016) 118–126.; 2016.
2. Christian Buske, Shalal Sadullah, Efsthios Kastritis, et al. Treatment and outcome patterns in European patients with Waldenström's macroglobulinaemia: a large, observational, retrospective chart review. *Lancet Haematol* 2018; 5: e299–309; 2018.

ANEXO 2 EFICACIA Y SEGURIDAD

EFICACIA Y SEGURIDAD DE IBRUTINIB comparado con TRATAMIENTO ESTANDAR en WALDESTROM

Nº de estudios	Certainty assessment					Na de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia	
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	IBRUTINIB	TRATAMIENTO ESTANDAR	Relativo (95% CI)			Absoluto (95% CI)
SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN (evaluado con: Porcentaje a 30 meses)												
1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	62/75 (82.7%)	21/75 (28.0%)	HR 0.20 (0.11 a 0.38)	216 menos por 1,000 (de 245 menos a 163 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
SOBREVIDA GLOBAL (evaluado con: porcentaje a 30 meses)												
1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio *	ninguno	71/75 (94.7%)	69/75 (92.0%)	HR 0.62 (0.17 a 2.19)	129 menos por 1,000 (de 571 menos a 76 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRITICO
RESPUESTA MAYOR (evaluado con: Porcentaje (RC+MBR+RP))												
1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	54/75 (72.0%)	24/75 (32.0%)	RR 2.25 (-2.22 a -0.57)	400 más por 1,000 (de 1,000 menos a 502 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
RESPUESTA GLOBAL (evaluado con: Porcentaje (todas las respuestas))												
1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	69/75 (92.0%)	35/75 (46.7%)	RR 1.97 (1.53 a 2.53)	463 más por 1,000 (de 247 más a 714 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Nivel Sérico de IGM (evaluado con: Reducción del nivel basal)												

Nº de estudios	Certainty assessment					Na de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia	
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	IBRUTINIB	TRATAMIENTO ESTANDAR	Relativo (95% CI)			Absoluto (95% CI)
Flare IGM (evaluado con: Pico de IGM transitorio)												
1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	6/75 (8.0%)	35/75 (46.7%)	RR 0.17 (0.08 a 0.38)	387 menos por 1,000 (de 429 menos a 289 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	NO ES IMPORTANTE
Nivel de Hemoglobina (evaluado con: porcentaje de aumento)												
1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	55/75 (73.3%)	31/75 (41.3%)	RR 1.77 (1.31 a 2.40)	318 más por 1,000 (de 128 más a 579 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	NO ES IMPORTANTE
Eventos adversos Serios (evaluado con: porcentaje)												
1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	32/75 (42.7%)	25/75 (33.3%)	RR 1.28 (0.85 a 1.94)	93 más por 1,000 (de 50 menos a 313 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Hipertensión Arterial (evaluado con: Porcentaje)												
1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	10/75 (13.3%)	3/75 (4.0%)	RR 3.33 (0.93 a 11.63)	93 más por 1,000 (de 3 menos a 425 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Fibrilación Auricular (evaluado con: Porcentaje)												

Número de estudios	Certainty assessment					Número de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia	
	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	IBRUTINIB	TRATAMIENTO ESTANDAR	Relativo (95% CI)			Absoluto (95% CI)
1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	9/75 (12.0%)	1/75 (1.3%)	RR 9.00 (1.17 a 69.29)	107 más por 1.000 (de 2 más a 911 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos Hemorrágicos Grado I o II (evaluado con: porcentaje)												
1 ¹	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	69/75 (92.0%)	61/75 (81.3%)	RR 1.13 (1.00 a 1.28)	106 más por 1.000 (de 0 menos a 228 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

TASA DE RESPUESTA GLOBAL (seguimiento: mediana 17 meses; evaluado con: reducción > 25% de infiltrado inicial)

1 ²	estudios observacionales	serio ^b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	28/31 (90.3%)	14/31 (45.2%)	RR 2.00 (1.33 a 3.00)	452 más por 1.000 (de 149 más a 903 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
----------------	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	---------------	---------------	-----------------------	--	---------------	---------

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

- Existe poca diferencia en SG y eIC es muy amplio. Tratándose de una enfermedad crónica, el seguimiento a largo plazo exigiría mayor precisión.
- La intención de este subestudio fue proporcionar un análisis descriptivo de la seguridad y eficacia del Ibrutinib como agente único para el tratamiento de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström que fueron considerados refractarios a su última terapia anterior con Rituximab. Este subgrupo no fue planeado prospectivamente para estadística comparativa, y como tal, todos los análisis son descriptivos en su naturaleza. El estudio INNOVATE original está en seguimiento con el reclutamiento concluido. El protocolo del estudio original tiene muy bajo riesgo de sesgo. En este subestudio el análisis es por protocolo. No es ciego y está financiado por el productor.

Referencias

- M.A. Dimopoulos, A. Tedeschi, J. Trotman, et. al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. N Engl J Med 2018; 378:2399-410.; 2018.
- Melitos A Dimopoulos, Judith Trotman, Alessandra Tedeschi, et. al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macro globulinaemia (INNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. Published online; www.thelancet.com/oncology; December 9, 2016.

ANEXO 3 EFECTOS ADVERSOS

Paciente o población: WALDENSTRÖM Configuración: EFECTOS ADVERSOS Intervención: IBRUTINIB Comparación: TRATAMIENTO ESTANDAR
IBRUTINIB comparado con TRATAMIENTO ESTANDAR para WALDENSTRÖM Efectos Adversos

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Número de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con TRATAMIENTO ESTANDAR	Riesgo con IBRUTINIB				
Fibrobleteo Auricular Grave (FAUG) evaluado con: porcentaje	309 por 1.000 (127 a 755)	81 por 1.000	RR 3.80 (1.56 a 9.29)	1509 (Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ BAJA	IBRUTINIB probablemente aumenta Fibrobleteo Auricular Grave. ^{1.a}
Fibrobleteo de cualquier grado (FAU) evaluado con: porcentaje	821 por 1.000 (252 a 1.000)	93 por 1.000	RR 8.81 (2.70 a 28.75)	1509 (Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ BAJA	IBRUTINIB probablemente origine un importante aumento en el Fibrobleteo de cualquier grado.
Cualquier tipo de sangrado evaluado con: porcentaje	47 por 1.000 (18 a 120)	16 por 1.000	RR 2.93 (1.14 a 7.52)	1509 (Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ BAJA	IBRUTINIB probablemente aumente cualquier tipo de sangrado menor
Sangrado Mayor (SM) evaluado con: porcentaje	37 por 1.000 (20 a 66)	21 por 1.000	RR 1.72 (0.95 a 3.11)	1509 (Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ BAJA	IBRUTINIB probablemente no aumente el sangrado Mayor.

ANEXO 3 EFECTOS ADVERSOS

Paciente o población: WALDENSTRÖM Configuración: EFECTOS ADVERSOS Intervención: IBRUTINIB Comparación: TRATAMIENTO ESTÁNDAR
IBRUTINIB comparado con TRATAMIENTO ESTÁNDAR para WALDENSTRÖM Efectos Adversos

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Número de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con TRATAMIENTO ESTÁNDAR	Riesgo con IBRUTINIB				

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

a. Esta RS de efectos adversos consideró la revisión de 4 RCT, con moderado riesgo de sesgo. Todos tienen la misma dirección del efecto y similar magnitud. Tres de ellos fueron abiertos. Incluyeron 1518 pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC)/leucemia linfocítica de células pequeña (SLL) (n=1238) o linfoma de células del manto (LCM) (n=280) en los estudios originales, y 1509 con LLC/SLL (n=1231) o LCM (n=278) se incluyeron en el análisis de seguridad.

Referencias

1. Yun S, Vincellette N, Acharya U, Abraham I. Risk of Atrial Fibrillation and Bleeding Diathesis Associated with Ibrutinib Treatment: a Systematic Review and Pooled-Analysis of Four Randomized Controlled Trials. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*.; 2016.

ANEXO 4 RECOMENDACIONES COMPARADAS EN GPC ANTES DE IBRUTINIB

Mayo Stratification of Risk-Adapted Therapy (mSMART): Comparison and Contrast With Other Published Guidelines

Categories	mSMART 2016	National Comprehensive Cancer Network Version 2.2016	Eighth International Workshop for WM	British Society of Haematology 2014	European Society of Medical Oncology/Japanese Society of Medical Oncology 2013
WM Definition: IgM gammopathy positive	≥10% BMLP infiltration	Any degree of BMLP infiltration	Any degree of BMLP infiltration	Any degree of BMLP infiltration	Any degree of BMLP infiltration
<i>MYD88</i> mutational status assessment	With AS-PCR in (1) Suspected lymphoplasmacytic lymphoma cases that are histopathologically challenging to diagnose (2) In potential candidates for ibrutinib salvage therapy	Essential in all cases; Sanger sequencing if AS-PCR negative for <i>MYD88</i> L265P	Essential in all cases; methodology based on institutional preference	Not specified	Not specified
Choice of primary therapy	Risk-adapted approach: (1) rituximab monotherapy in unique scenarios (2) BR (3) DRC ^a	Lists 15 regimens categorized by their potential for stem cell toxic effects	6 Regimens: (1) ibrutinib (2) BR (3) DRC (4) bortezomib-based (5) carfilzomib-based (6) rituximab monotherapy ^b	6 Regimens: (1) DRC (2) BR (3) FR (4) FCR (5) Clad-R (6) chlorambucil in frail patients	Medically fit: rituximab-based chemotherapy (DRC, RCHOP, BR, R-bortezomib with or without dexamethasone), medically unfit: rituximab monotherapy
Rituximab maintenance therapy	Not recommended	Considered in patients responding to rituximab-based induction	Not recommended	Not recommended	Not recommended outside clinical trials
Optimal timing of stem cell harvest	Preferably first remission in potentially ASCT-eligible patients younger than 70 y	Sometime prior to administration of stem cell toxic therapies	Optimal timing not fully specified, but prior to administration of fludarabine	Not specified	Not specified
ASCT	Strong consideration for chemosensitive, transplant-eligible patients in first relapse taking into account the patient's preference	An option for salvage therapy (not specified whether this approach should be undertaken early or late in the disease course)	Conflicting statements; table indicates ideal in high-risk, early relapses, those who have received >3 lines of therapies or have chemosensitive WM. Text suggests considering in multiply relapsed, young patients, or in primary refractory disease	In younger fitter patients with aggressive disease (short progression-free survival or transformation) in the setting of chemosensitive disease and at least a partial response to reinduction	As salvage therapy in transplant-eligible patients with aggressive disease
Retreatment with prior therapy	TTNT of ≥36 mo from the prior therapy	Remission duration of ≥12 mo from previous therapy	Response duration of at least 24 mo ^c	In patients with 'durable response' to initial therapy	Not typically recommended
Other salvage therapeutic options	Ibrutinib or BDR. Multiply relapsed/refractory: fludarabine-based or everolimus	19 Approaches listed, including alemtuzumab, everolimus, or rituximab monotherapy, and in select patients autologous or allogeneic transplant	(1) ibrutinib (2) fludarabine-based (3) everolimus (4) immunomodulatory drugs ^d	(1) DRC (2) BR (3) FR (4) FCR (5) Clad-R (6) bortezomib based (7) alemtuzumab in refractory WM (8) ASCT or allogeneic SCT in young patients with a short first remission (<2 y)	An alternative rituximab-based chemotherapeutic agent (class should be different from that used previously; classes include alkylators, nucleoside analogs, or bortezomib based)

Abbreviations: ASCT, autologous stem cell transplantation; AS-PCR, allele-specific polymerase chain reaction; BMLP, bone marrow lymphoplasmacytic; BR, bendamustine rituximab; Clad-R, cladribine rituximab; DRC, dexamethasone-rituximab-cyclophosphamide; FCR, fludarabine-cyclophosphamide-rituximab; FR, fludarabine-rituximab; RCHOP, rituximab + cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; TTNT, time to next therapy; WM, Waldenström macroglobulinemia.

^aAn alternative for nonbulky (absence of extensive lymphadenopathy/extramedullary) disease.

^bIn frail patients or those with IgM-mediated immunologic disorders.

^cRetreatment with ibrutinib should be avoided.

^dIn the context of clinical trials.

ANEXO 5 RECOMENDACIONES ESMO JUNIO 2018 CON IBRUTINIB PRIMERA LÍNEA

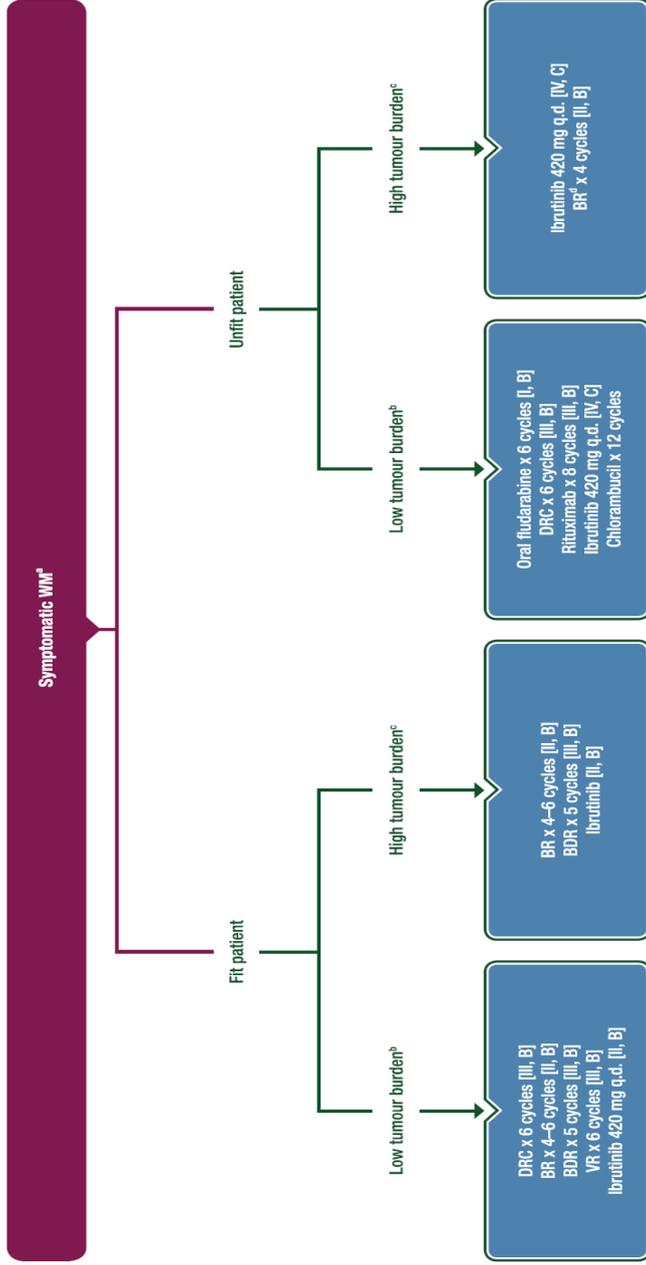


Figure 1. Treatment algorithm for patients with newly diagnosed WM.

^aIn case of hyperviscosity, plasmapheresis should be used concomitantly with systemic therapy [IV, A]. In case of high IgM levels and at risk for IgM-related complications, plasmapheresis may be used pre-emptively [IV, A].

^bNo major cytopenias, hyperviscosity or organomegaly.

^cPresence of any of the following: severe cytopenias, hyperviscosity, organomegaly.

^dPresence of any of the following: severe cytopenias, hyperviscosity, organomegaly.
BDR, bortezomib/rituximab/dexamethasone; BR, bendamustine/rituximab; DRC, rituximab/cyclophosphamide/dexamethasone; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; IgM, immunoglobulin M; q.d., once a day; VR, bortezomib/rituximab; WM, Waldenström's macroglobulinaemia.

ANEXO 6 RECOMENDACIONES ESMO JUNIO 2018 CON IBRUTINIB SEGUNDA LÍNEA Y MAS

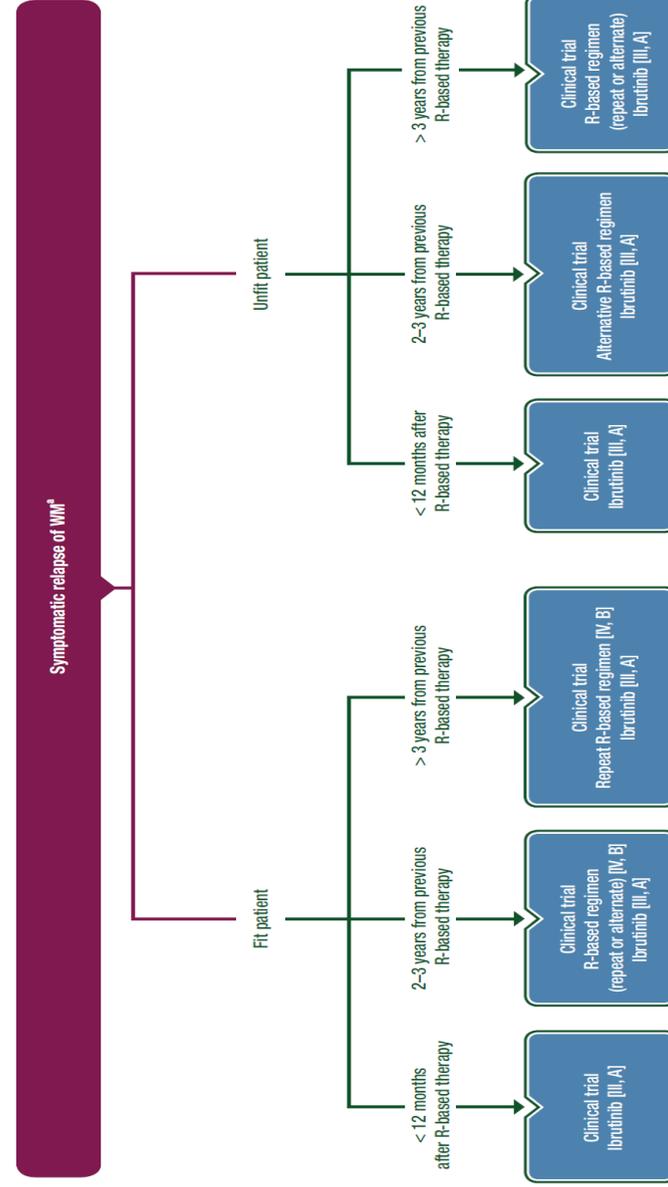


Figure 2. Treatment algorithm for patients with relapsed or refractory WM.

^aIn case of hyperviscosity, plasmapheresis should be used concomitantly with systemic therapy [IV, A]. In case of high IgM levels and at risk for IgM-related complications, plasmapheresis may be used pre-emptively [IV, A].

IgM, immunoglobulin M; R, rituximab; WM, Waldenström's macroglobulinaemia.

CT-P13 (Inflectra, Remsima) en comparación con Infliximab innovador (Remicade) para pacientes con enfermedad de Crohn

Análisis de la efectividad clínica, costo-efectividad e impacto presupuestario desde la perspectiva de la seguridad social en Argentina.

Martín Alberto Ragusa

Conocimiento de base. Marco teórico

INFORMACIÓN GENERAL DE LA ENFERMEDAD

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente al tracto gastrointestinal. La enfermedad puede ser progresiva en algunas personas, y una proporción puede desarrollar manifestaciones extraintestinales¹.

En Argentina, las afecciones intestinales inflamatorias en hombres generan la pérdida de 233 AVPMP, 6.085 AVPD y 6.318 AVPMD, mientras que en las mujeres genera 295 AVPMP, 7.201 AVPD y 7.496 AVPMD².

Los datos de carga de enfermedad más atinados provienen de población europea. 1 de cada 3 pacientes europeos se presenta con una forma complicada de la enfermedad al diagnóstico, mientras que un 49% y 53% desarrollan una estenosis o una forma penetrante luego de 5 y 10 años desde el diagnóstico, respectivamente. La tasa de recaída acumulada en 5 años es del 69% al 93.1%. La tasa de hospitalización es de 50% a 10 años desde el diagnóstico. El riesgo acumulado de

cirugía es de 30-50% y de re-cirugía 20% en un lapso de 5-10 años desde el diagnóstico. La mortalidad se incrementa un 40% respecto de la población general³.

No se disponen de datos oficiales de prevalencia e incidencia en Argentina. En América del Sur, de los países que tienen datos oficiales, la incidencia es de 0 (Panamá) a 3,5 (Brasil) personas cada 100.000 habitantes por año y la prevalencia es de 0.9 (Brasil) y 41.4 (Puerto Rico) cada 100.000 habitantes por año⁴.

En el hospital de gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo, el grupo enfermedades inflamatorias ha registrado hasta 2017, 1178 pacientes con enfermedad de Crohn. De los datos obtenidos de las estadísticas del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, entre el 2008 y el 2010, los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal representan el 7 al 7.5% de las internaciones. Entre el 2008 y el 2016 el número de consultas al sector de enfermedad inflamatoria intestinal por año tuvo una media de 3293,5 encontrando un incremento cercano al 100% de las consultas (2364 versus 4457), siendo la mayoría pacientes en seguimiento^{5,6}.

El tratamiento de la enfermedad de Crohn está dirigido, fundamentalmente, al alivio sintomático y el tratamiento de la enfermedad activa (inducción de la remisión) debe ser distinguido de la prevención de la recaída (mantenimiento de la remisión).

Los tratamientos farmacológicos disponibles incluyen los glucocorticoides, 5-aminosalicilato (5-ASA), antibióticos, inmunosupresores (como azatioprina) e inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, dentro de los cuales se encuentra el infliximab¹. Existen 2 productos farmacéuticos disponibles en Argentina cuyo principio activo es infliximab: Remicade (Janssen Cilag), considerado el producto original, de ahora en adelante denominado “influximab innovador” y Remsima (Gobbi-Novag), considerado el biosimilar, de ahora en adelante denominando “CT-P13”

Justificación de los escenarios a desarrollar

La tecnología

La FDA y la agencia de evaluación de tecnologías canadiense, recomiendan actualmente el uso de los biosimilares de infliximab para todas las indicaciones para las cuales está aprobado el producto innovador por extrapolación⁷.

En los últimos años se aprobaron en Argentina los primeros productos similares de anticuerpos monoclonales (rituximab, bevacizumab). Recientemente fue aprobado también el CT-P13 -Remsima- para pacientes con enfermedad de Crohn⁸:

Moderada o severamente activa, adultos, que no tuvieron respuesta a un curso completo con un corticoesteroide y/o un inmunosupresor; o que tengan contraindicación o sean intolerantes a alguna de esas terapias

Activa y fistulizante, adultos, que no tuvieron respuesta a un curso completo con terapia convencional (incluyendo drenaje, antibióticos e inmunosupresor)

Severamente activa, en niños y adolescentes, entre 6 y 17 años, que no tuvieron respuesta a un curso completo con un corticoesteroide, un inmunosupresor y nutrición primaria; o que tengan contraindicación o sean intolerantes a alguna de esas terapias. Solo ha sido estudiado con la terapia inmunosupresora convencional⁹

Remsima debe ser administrado por vía intravenosa, durante un período de 2 hs.

No hay estudios citados en las disposiciones públicas de la agencia regulatoria nacional (ANMAT) de REMSIMA y dicha molécula no es considerada una “entidad molecular nueva” según la modificación más reciente publicada (Disposición N° 6326/2017). Es posible que este sea el motivo por el cual los estudios clínicos con CT-P13 -Ye et al. 2019, NORSWITCH 2017- (o de infliximab innovador -SONIC, ACENT 1 y ACENT 2-), no estén en el prospecto aprobado por ANMAT ni en sus posteriores modificaciones¹⁰.

Población y comparaciones

Infliximab (tanto el producto innovador, como CT-P13) se encuentran aprobados en nuestro país para las mismas indicaciones (véase la tecnología”).

Considerando la incertidumbre mundial asociada a las diferencias en estructura y función de los productos biosimilares, y la diferencia de precios con el producto innovador, la presenta ETSA tiene como objetivo analizar los siguientes escenarios:

1. **Población:** Pacientes con enfermedad de Crohn estable, en remisión, en tratamiento con infliximab innovador; **Intervención:** cambio a CT-P13; **Comparador:** continuar tratamiento con infliximab innovador
2. **Población:** Pacientes con enfermedad de Crohn activa con indicación de infliximab (inducción); **Intervención:** CT-P13; **Comparador:** infliximab innovador

Desenlaces

- Mortalidad
- Estabilidad clínica (lograr o mantener la remisión: 1. *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) \leq 150 -o *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) $<$ 10-, en la semana 4-6 (temprana), semana 10-12 (intermedia) y semana 15 o posterior (tardía) +/- caída de $>$ 70 puntos en el CDAI (adultos); 2. *Harvey Bradshaw Index* (HBI) $<$ 3; 3. curación de fístula
- Eventos adversos graves: aquellos que llevan a la interrupción del tratamiento
- Calidad de vida: evaluación mediante *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ)

Búsqueda de pruebas relacionadas. Bases a utilizar

Estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando las siguientes palabras clave: "(infiximab OR CT-P13 OR Inflectra OR Remsima) AND crohn".

La búsqueda bibliográfica se realizó en:

1. MEDLINE a través de Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>),
2. EMBASE (<https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>),
3. CRD-YORK-DARE (<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>),
4. NICE (<https://www.evidence.nhs.uk/>),
5. INHATHA (<http://www.inahta.org/>),
6. Biblioteca virtual de Salud (<http://bvsalud.org/es/>),
7. PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>),
8. EPISTEMONIKOS (<https://www.epistemonikos.org/>),
9. ACCESSS (<https://www.accesss.org/>),
10. BRISA (<http://sites.bvsalud.org/redetsa/en/brisa/>),

11. LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org/es/>),
12. TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>),
13. Base de datos ensayos clínicos OMS (<http://apps.who.int/trialsearch/>),
14. *Clinical trials* (<https://www.clinicaltrials.gov/>),
15. REDETS (<http://www.redets.msssi.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&tipoId=1>),
16. Las Agencias evaluadoras de tecnología de Australia (<http://www.health.gov.au/internet/hta/publishing.nsf/Content/link-1>), Estados Unidos (<https://www.ahrq.gov/research/findings/ta/index.html>), Canadá (<https://cadth.ca/>), Uruguay (<http://www.msp.gub.uy/publicaci%C3%B3n/informes-publicos>), Brasil (<http://conitec.gov.br/>) y Colombia (<http://www.iets.org.co/reportes-iets/Paginas/Resumen.aspx?Cat=An%C3%A1lisis+de+Impacto+Presupuestal>)

Límites: Seres humanos, publicados en los últimos 10 años, sin restricción de lenguaje. Diseños: revisiones sistemáticas, estudios clínicos aleatorizados, estudios observacionales y series de casos.

Resumen de las evidencias a utilizar

Situación clínica	Comparación	Número de ECA/observaciones	Número de RS	Número de GPC
Pacientes con enfermedad de Crohn activa	CT-P13 en comparación con infiximab innovador	1 ¹¹	0	2 ^{17,18}
Pacientes con enfermedad de Crohn en remisión	CT-P13 en comparación con infiximab innovador	1 ¹²	4 ¹³⁻¹⁶	2 ^{17,18}

Escenarios

estudios primarios

Autor y año	Tipo de trabajo	Población incluida	Intervención	Comparación	Desenlaces medidos	Riesgo de sesgo
Ye 2019 ¹¹	Estudio aleatorizado	Pacientes con enfermedad de Crohn activa	CT-P13	Infliximab innovador	Remisión (CDAI), calidad de vida (S-IBDQ), eventos adversos graves	Bajo
Jørgensen 2017 ¹²	Estudio aleatorizado	Pacientes con enfermedad de Crohn en remisión	CT-P13	Infliximab innovador	Remisión (HBI), calidad de vida (IBDQ), eventos adversos graves	Bajo

Análisis de la información obtenida para la intervención

Análisis GRADE. Tablas de resumen de resultados

CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosimilar) comparado con Remicade (producto innovador de infliximab) para pacientes con enfermedad de Crohn activa

Paciente o población: pacientes con enfermedad de Crohn activa

Intervención: CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosimilar)

Comparación: Remicade (producto innovador de infliximab)

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Interpretación
		Con Infliximab innovador	Con CT- P13	
Mortalidad seguimiento: media 30 semanas Nº de participantes : 220 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	No se reportaron muertes en el estudio			Certeza en la evidencia
				No existe información disponible para este desenlace

CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosmiliar) comparado con Remicade (producto innovador de infliximab) para pacientes con enfermedad de Crohn activa**Paciente o población:** pacientes con enfermedad de Crohn activa**Intervención:** CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosmiliar)**Comparación:** Remicade (producto innovador de infliximab)

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Certeza en la evidencia	Interpretación	
		Con Infliximab innovador	Con CT- P13			Diferencia
Remisión evaluado con : CDAI menor a 150 puntos seguimiento: media 30 semanas Nº de participantes : 220 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	RR 0.97 (0.76 a 1.22) ¹¹	56.9%	55.2% (43.2 a 69.4)	1.7% menos (13.7 menos a 12.5 más) ¹¹	⊕⊕⊕⊕ MODERADO ^{a,b}	El uso de CT-P13 probablemente no modifique la remisión

CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosmiliar) comparado con Remicade (producto innovador de infliximab) para pacientes con enfermedad de Crohn activa**Paciente o población:** pacientes con enfermedad de Crohn activa**Intervención:** CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosmiliar)**Comparación:** Remicade (producto innovador de infliximab)

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Certeza en la evidencia	Interpretación
		Con Infliximab innovador	Con CT- P13		
Calidad de vida evaluado con : S-IBDQ (rango 7-70, MID 9 puntos) al final del seguimiento : media 30 semanas Nº de participantes : 180 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	- La media calidad de vida era 53 puntos	-	MD 1.4 puntos menos (4.7 menos a 1.9 más) ¹¹	⊕⊕⊕⊕ MODERADO ^c	El uso de CT-P 13 probablemente no modifique la calidad de vida

CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosmiliar) comparado con Remicade (producto innovador de infliximab) para pacientes con enfermedad de Crohn activa**Paciente o población:** pacientes con enfermedad de Crohn activa**Intervención:** CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosmiliar)**Comparación:** Remicade (producto innovador de infliximab)

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Certeza en la evidencia	Interpretación	
		Con Infliximab innovador	Con CT- P13			Diferencia
Calidad de vida evaluado con : cambio en el S-IBDQ (MID 9 puntos) seguimiento: media 30 semanas Nº de participantes : 180 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	RR 0.90 (0.78 a 1.05) ¹¹	83.0%	74.7% (64.7 a 87.1)	8.3% menos (18.3 menos a 4.1 más) ¹¹	$\oplus\oplus\oplus\bigcirc$ MODERADO ^{a,b}	El uso de CT-P13 probablemente no modifique o disminuya marginalmente la calidad de vida

CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosmiliar) comparado con Remicade (producto innovador de infliximab) para pacientes con enfermedad de Crohn activa**Paciente o población:** pacientes con enfermedad de Crohn activa**Intervención:** CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosmiliar)**Comparación:** Remicade (producto innovador de infliximab)

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Certeza en la evidencia	Interpretación	
		Con Infliximab innovador	Con CT- P13			Diferencia
Eventos adversos graves evaluado con : definición no aclarada seguimiento: media 30 semanas Nº de participantes : 220 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	RR 0.65 (0.24 a 1.78) ¹¹	8.3%	5.4% (2 a 14.7)	2.9% menos (6.3 menos a 6.4 más) ¹¹	$\oplus\oplus\oplus\bigcirc$ MODERADO ^{a,b}	El uso de CT-P13 probablemente no aumente el riesgo de eventos adversos graves

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).**CI:** Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo; **MD:** Diferencia media

CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosimilar) comparado con Remicade (producto innovador de infliximab) para pacientes con enfermedad de Crohn activa

Paciente o población: pacientes con enfermedad de Crohn activa

Intervención: CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosimilar)

Comparación: Remicade (producto innovador de infliximab)

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Interpretación
		Con Infliximab innovador	Con CT- P13	Diferencia		

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

- inconsistencia: no aplica, 1 solo estudio
- imprecisión: perjuicios significativos incluidos en el margen de error
- imprecisión: fragilidad. Menos de 200 eventos

CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosimilar de infliximab) comparado con Remicade (producto innovador de infliximab) para pacientes con enfermedad de Crohn en remisión recibiendo el producto innovador

Paciente o población: pacientes con enfermedad de Crohn en remisión recibiendo el producto innovador

Intervención: CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosimilar de infliximab)

Comparación: Remicade (producto innovador de infliximab)

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Interpretación
		Con Infliximab innovador	Con CT- P13	Diferencia		
Mortalidad seguimiento: media 54 semanas						
Nº de participantes: 155 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	No hubo muertes registradas en el estudio				-	No hay información disponible para el análisis de este desenlace

CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosimilar de infliximab) comparado con Remicade (producto innovador de infliximab) para pacientes con enfermedad de Crohn en remisión recibiendo el producto innovador**Paciente o población:** pacientes con enfermedad de Crohn en remisión recibiendo el producto innovador**Intervención:** CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosimilar de infliximab)**Comparación:** Remicade (producto innovador de infliximab)

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Interpretación
		Con Infliximab innovador	Con CT- P13	Diferencia		
Estabilidad clínica (mantener la remisión) evaluado con: HBI menor o igual a 4 (análisis ITT) seguimiento: media 54 semanas Nº de participantes: 155 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ^a	RR 0.95 (0.75 a 1.21) ¹²	65.4% ^a	62.1% (49 a 79.1)	3.3% menos (16.3 menos a 13.7 más) ¹²	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{b,c,d}	El uso de CT-P13 probablemente no impacte en la estabilidad clínica de pacientes con EC en remisión con infliximab- producto innovador

CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosimilar de infliximab) comparado con Remicade (producto innovador de infliximab) para pacientes con enfermedad de Crohn en remisión recibiendo el producto innovador**Paciente o población:** pacientes con enfermedad de Crohn en remisión recibiendo el producto innovador**Intervención:** CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosimilar de infliximab)**Comparación:** Remicade (producto innovador de infliximab)

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Interpretación
		Con Infliximab innovador	Con CT- P13	Diferencia		
Estabilidad clínica (mantener la remisión) evaluado con: HBI menor o igual a 4 (análisis por protocolo) seguimiento: media 54 semanas Nº de participantes: 129 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ^a	RR 0.93 (0.73 a 1.19) ¹²	69.7% ^a	64.8% (50.9 a 82.9)	4.9% menos (18.8 menos a 13.2 más) ¹²	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{c,d,e}	El uso de CT-P13 probablemente no impacte en la estabilidad clínica de pacientes con EC en remisión con infliximab- producto innovador

CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosimilar de infliximab) comparado con Remicade (producto innovador de infliximab) para pacientes con enfermedad de Crohn en remisión recibiendo el producto innovador**Paciente o población:** pacientes con enfermedad de Crohn en remisión recibiendo el producto innovador**Intervención:** CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosimilar de infliximab)**Comparación:** Remicade (producto innovador de infliximab)

Resultado No de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Interpretación
		Con Infliximab innovador	Con CT- P13	Diferencia		
Calidad de vida (mejoría significativa) evaluado con : IBDQ (cambio al final del estudio; MID en 16 puntos) en pacientes con EC y CU No de participantes : 248 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	RR 1.23 (0.73 a 2.05) ¹²	16.8% ^a	20.7% (12.3 a 34.4)	3.9% más (4.5 menos a 17.6 más) ¹²	⊕⊕⊕○ MODERADO ^{c,f}	El uso de CT-P13 probablemente no impacte negativamente en la calidad de vida de pacientes con EC en remisión con infliximab- producto innovador

CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosimilar de infliximab) comparado con Remicade (producto innovador de infliximab) para pacientes con enfermedad de Crohn en remisión recibiendo el producto innovador**Paciente o población:** pacientes con enfermedad de Crohn en remisión recibiendo el producto innovador**Intervención:** CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosimilar de infliximab)**Comparación:** Remicade (producto innovador de infliximab)

Resultado No de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Interpretación
		Con Infliximab innovador	Con CT- P13	Diferencia		
Calidad de vida (diferencia de cambio ajustada) evaluado con: IBDQ (MID 16 puntos) en CU y EC seguimiento: media 54 semanas No de participantes: 248 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ^g	-	La media calidad de vida (diferencia de cambio ajustada) era -	-	MD 1.76 más alto. (2.2 menor a 5.73 más alto.) ¹²	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^c	El uso de CT-P13 no impacta en forma significativa en la calidad de vida de los pacientes con EC en remisión en tratamiento con el producto innovador

CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosimilar de infliximab) comparado con Remicade (producto innovador de infliximab) para pacientes con enfermedad de Crohn en remisión recibiendo el producto innovador

Paciente o población: pacientes con enfermedad de Crohn en remisión recibiendo el producto innovador

Intervención: CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosimilar de infliximab)

Comparación: Remicade (producto innovador de infliximab)

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Interpretación
		Con Infliximab innovador	Con CT- P13	Diferencia		
Eventos adversos graves evaluado con: aquellos que requirieron suspensión del tratamiento Nº de participantes: 481 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ^a	RR 0.89 (0.35 a 2.27) ¹	3.7% ^a	3.3% (1.3 a 8.5)	0.4% menos (2.4 menos a 4.7 más) ¹²	⊕⊕⊕ MODERADO ^{c,d}	El uso de CT-P13 probablemente no aumente el riesgo de eventos adversos graves en pacientes con EC en remisión con infliximab-producto innovador

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo; **MD:** Diferencia media

CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosimilar de infliximab) comparado con Remicade (producto innovador de infliximab) para pacientes con enfermedad de Crohn en remisión recibiendo el producto innovador

Paciente o población: pacientes con enfermedad de Crohn en remisión recibiendo el producto innovador

Intervención: CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosimilar de infliximab)

Comparación: Remicade (producto innovador de infliximab)

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Interpretación
		Con Infliximab innovador	Con CT- P13	Diferencia		

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

- Estimaciones del estudio aleatorio
- Estimaciones según análisis full set (ITT) con imputación para los datos faltantes worst case (ninguno mantuvo remisión en ambos grupos). 1 solo paciente perdido según el flujograma del reporte principal. Se decidió no restar por sesgo de pérdida en el seguimiento
- Inconsistencia: no aplica. 1 solo estudio
- Imprecisión seria: beneficios y perjuicios significativos incluidos en el margen de error, menos de 200 eventos
- Bajo riesgo de sesgo: en la comparación de los factores pronósticos basales por protocolo HBI comparables, sin otros datos. 1 solo paciente perdido
- El margen de error incluye perjuicios significativos
- Ajustada a valores basales del puntaje, diagnóstico y tiempo de tratamiento previo con el innovador

Análisis GRADE. Consideraciones adicionales

Pregunta

Debería usarse CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosmiliar) vs Remicade (producto innovador de infliximab) para pacientes con enfermedad de Crohn?	
POBLACIÓN:	Pacientes con enfermedad de Crohn activa y en remisión
INTERVENCIÓN:	CT-P13 (Remsima, Inflectra) (biosmiliar)
COMPARADOR:	Remicade (producto innovador de infliximab)
DESENLACES PRINCIPALES	Mortalidad; Remisión; Calidad de vida; Calidad de vida; Eventos adversos graves;
PERSPECTIVA:	SEGURIDAD SOCIAL EN ARGENTINA

Evaluación

Certeza en la evidencia		
¿Cuál es la certeza global en la evidencia?		
Evaluación	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No hay estudios <input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta	Ver tablas resumen de resultados	-
Valores		
¿Existe variabilidad o incertidumbre en como valoran los principales desenlaces las personas?		
Evaluación	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Incertidumbre o variabilidad importante <input type="radio"/> Posible incertidumbre o variabilidad importante <input checked="" type="radio"/> Probable ausencia de incertidumbre o variabilidad importante <input type="radio"/> Ausencia de incertidumbre o variabilidad importante <input type="radio"/> No evaluable	-	-

Balance de efectos		
¿Son los efectos deseables mayores a los efectos indeseables?		
Evaluación	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Dudoso <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable 	-	Existe certeza moderada en la ausencia de diferencias significativas en términos de efectividad clínica entre ambas tecnologías
Recursos		
¿Los recursos necesarios para implementar la intervención son menores?		
Evaluación	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Dudoso <input checked="" type="radio"/> Probablemente si <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable 	-	La incorporación de un producto similar podría mejorar las condiciones de negociación con los productores al ampliar la oferta. Ver consideraciones de costo-minimización e impacto presupuestario

Costo-efectividad		
¿Es el costo incremental pequeño en relación a los beneficios observados?		
Evaluación	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Dudoso <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Si <input checked="" type="radio"/> Variable 	-	Considerando la certeza moderada en la ausencia de diferencias en la efectividad y las diferencias marginales en los costos actuales de PVP de ambos productos (Manual Kairos Mayo 2019), la costo-minimización probablemente este comandada por el precio de adquisición por compra centralizada
Aceptabilidad		
¿Es la opción aceptable para las principales partes involucradas?		
Evaluación	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Dudoso <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable 	-	Algunos pacientes y médicos tratantes podrían resistirse a recibir un producto "similar", "copia" o "genérico"
Factibilidad		
¿Es la opción factible de implementar?		
Evaluación	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Dudoso <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Variable 	-	-

Resumen de evaluación

EVALUACIÓN						
CERTEZA EN LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	Alta		No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	Posible incertidumbre o variabilidad importantes	Probable ausencia de incertidumbre o variabilidad importante	Ausencia de incertidumbre o variabilidad importante		
BALANCE DE EFECTOS	No	Probablemente no	Dudoso	Probablemente sí	Sí	No se sabe
RECURSOS	No	Probablemente no	Dudoso	Probablemente sí	Sí	No se sabe
COSTO-EFECTIVIDAD	No	Probablemente no	Dudoso	Probablemente sí	Sí	No se sabe
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Dudoso	Probablemente sí	Sí	No se sabe
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Dudoso	Probablemente sí	Sí	No se sabe

Recomendaciones

Resumen de las guías y consensos utilizados

Autor y año	Tipo de reporte	AGREE Global II	Comentarios
ACG 2018 ¹⁷	GPC	2	Proceso de generación de las recomendaciones poco claro, utilización deficiente de la mejor evidencia disponible para la construcción de las recomendaciones.
BSG 2016 ¹⁸	GPC	2	Proceso de generación de las recomendaciones poco claro, desactualizada

Resumen de las recomendaciones identificadas

Origen de la recomendación	Recomendación	Traducción GRADE (Fuerza)	Traducción GRADE (certeza)	Comentarios
ACG 2018 ¹⁷	Los biosimilares de infliximab son efectivos en pacientes con EC moderada a severa y pueden ser usados en la inducción o el mantenimiento <i>de novo</i>	-	-	Los autores decidieron no calificar la recomendación por no contar con evidencia de ensayos clínicos

ACG 2018 ¹⁷	Existe evidencia insuficiente para apoyar la eficacia y seguridad de cambiar a un producto similar en pacientes estables bajo otros similar	-	-	Los autores decidieron no calificar la recomendación por no contar con evidencia de ensayos clínicos
BSG 2016 ¹⁸	Para pacientes que inicien infliximab: infliximab innovador o CT-P13 pueden ser prescritos tomando en cuenta que su efectividad clínica es similar	Fuerte	Baja	Recomendaciones basada en datos de estudios observacionales no controlados
BSG 2016 ¹⁸	Existe evidencia suficiente para recomendar que los pacientes en remisión bajo infliximab innovador pueden cambiar a CT-P13. Esto debe hacerse luego de discutir cada caso individual con el paciente, explicando las razones del cambio propuesto	Fuerte	Baja	Recomendaciones basada en datos de estudios observacionales no controlados

Análisis de las recomendaciones

Criterio	Evaluación	Evidencia y comentarios
¿Existen recomendaciones moderada o altamente confiables?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Dudoso	La generación de recomendaciones es poco clara y no está basada en la mejor evidencia disponible
¿Las recomendaciones más confiables recomiendan la intervención por sobre las alternativas disponibles?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Dudoso	Para pacientes en remisión bajo el producto innovador, ACG 2018 se recomienda en contra y BSG 2016 a favor. Las GPC coinciden que para pacientes que inicien tratamiento, ambas son alternativas de uso
¿Son las recomendaciones identificadas consistentes entre sí?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Dudoso	Para pacientes en remisión bajo el producto innovador, ACG 2018 se recomienda en contra y BSG 2016 a favor. Las GPC coinciden que para pacientes que inicien tratamiento, ambas son alternativas de uso
¿Son las recomendaciones identificadas aplicables en nuestro medio?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Dudoso	-
Las recomendaciones encontradas contemplan la utilización de recursos relacionada a la intervención?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Dudoso	-
Resumen de la evaluación de todos los aspectos	-	Las recomendaciones son poco confiables y no existe acuerdo en el uso del producto similar en pacientes en remisión bajo el producto innovador

Análisis de costo-minimización

En función de la evidencia descrita, se asume que la efectividad y seguridad de CT-P13 e infliximab innovador son equivalentes y por lo tanto se consideró que el tipo adecuado de evaluación económica, apoyando esta decisión en la similitud estructural entre ambas drogas²², es un análisis de costo-minimización. Se eligió un horizonte temporal de 1 año.

A continuación, se presentan los supuestos del modelo:

- Se asume equivalencia en los costos de administración y relacionados a los eventos clínicos considerados críticos en esta comparación (pérdida de la remisión-recaída y eventos adversos graves)
- Se considera que la probabilidad de interrupción del tratamiento es similar en ambas estrategias
- No se produce conmutación entre los tratamientos.
- El costo unitario de adquisición de infliximab innovador y CT-P13 fue estimado considerando los precios de los productos publicados en Kairos (<http://ar.kairosweb.com/>-Mayo 2019-) y a valor de compra centralizada considerando un descuento del 40%.
- Se asume que todos los pacientes necesitarán un tratamiento de inducción
- Los costos totales de adquisición de infliximab innovador y CT-P13 por paciente, se estimaron a partir de sus costos unitarios y la dosis total de la terapia administrada⁹

Terapia	Presentación	Dosis	PVP	Precio de compra centralizada	Unidades consumidas en 1 año	Costo total
Infliximab innovador	100 mg	5 mg/kg peso corporal*	ARS 58.309,97	ARS 34.985,98	28	ARS 979.607,44
CT-P13	100 mg	5 mg/kg peso corporal*	ARS 56.902,88	ARS 34.141,73	28	ARS 955.968,38

*5 mg/kg peso corporal día 0, día 14, día 56 y luego cada 8 semanas (8 dosis anuales). 40 mg/kg peso corporal/año/paciente. (Peso promedio: 70 kg (encuesta nacional FR 2013 -http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf)).

De acuerdo al análisis planteado, CT-P13 es la opción sugerida. En éste escenario, el costo decremental del tratamiento es de ARS 23.639,06 por paciente, a valor de compra centralizada.

Análisis de impacto presupuestario

CARACTERÍSTICAS DEL MODELO

La estructura analítica del modelo consta de cuatro componentes principales que, combinados, dan lugar a la estimación del impacto presupuestario para el financiador en un escenario sin y con CT-P13: 1) la estimación de la población elegible, 2) la participación de CT-P13 en el mercado, 3) los costos vinculados a la adquisición de infliximab innovador y CT-P13 y 4) los costos asociados a los desenlaces clínicos considerados en el informe. El horizonte temporal del esquema analítico es de 5 años.

A continuación, se presentan los supuestos del modelo:

- Debido a la elevada atomización de este subsector en Argentina, se utiliza una cohorte hipotética de tipo abierta de 1.000.000 de individuos cubiertos por un financiador hipotético, cuya escala de atención se condice con algunas de las obras sociales de mayor tamaño del país
- Se asume que la mortalidad y la pérdida de casos prevalentes se encuentran capturadas en las tasas de prevalencia
- Se asume que el 85% de los pacientes que reciben DME son candidatos a infliximab
- Se asume equivalencia en los costos de administración y relacionados a los eventos clínicos considerados críticos en esta comparación (pérdida de la remisión-recaída y eventos adversos graves)
- Se considera que la probabilidad de interrupción del tratamiento es similar en ambas estrategias
- No se produce conmutación entre los tratamientos.

Se asumió que el 85% de los pacientes que reciben DME son candidatos a infliximab		Número de estudios	Observaciones		
			Cuota asumida considerando literatura internacional y las diferencias marginales en los costos de adquisición en Argentina ¹²¹		
85	57	Año 5	30	17	40
85	57	Año 4	25	14	43
85	57	Año 3	20	11	46
85	57	Año 2	15	8	49
85	57	Año 1	10	6	51
Sub-población de pacientes elegibles de la cohorte (indicación en consideración) (%)	Número de pacientes de la sub-población	Proporción de los pacientes elegibles tratados con el nuevo medicamento (cuota de mercado)	Proporción de los pacientes elegibles (cuota de mercado-%)	Número de pacientes tratados con el nuevo medicamento cada año	Número de pacientes tratados con el medicamento estándar cada año

COSTOS DE ADQUISICIÓN DE INFLIXIMAB INNOVADOR Y CT-P13

El costo unitario de adquisición de infliximab innovador y CT-P13 fue estimado considerando los precios de los productos publicados en Kairos (<http://ar.kairosweb.com/>-Mayo 2019-) y a valor de compra centralizada considerando un descuento del 40%.

Los costos totales de adquisición de infliximab innovador y CT-P13 por paciente, se estimaron a partir de sus costos unitarios y la dosis total de la terapia administrada⁹.

Terapia	Presentación	Dosis	PVP	Precio de compra centralizada	Unidades consumidas en 1 año	Costo total
Infliximab innovador	100 mg	5 mg/kg peso corporal*	ARS 58.309,97	ARS 34.985,98	28	ARS 979.607,44
CT-P13	100 mg	5 mg/kg peso corporal*	ARS 56.902,88	ARS 34.141,73	28	ARS 955.968,38

*5 mg/kg peso corporal día 0, día 14, día 56 y luego cada 8 semanas (8 dosis anuales). 40 mg/kg peso corporal/año/paciente. (se asume que todos los pacientes necesitarán un tratamiento de inducción). Peso promedio: 70 kg (encuesta nacional FR 2013 -http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf-).

RESULTADOS

El análisis presentado a continuación asume como perspectiva la de la seguridad social. A partir de ello, se consideró como población diana a los pacientes con enfermedad de Crohn, candidatos a infliximab. Bajo estas consideraciones, se presentan los resultados de un escenario con y sin CT-P13. Se asumió una cuota de participación de mercado creciente de CT-P13 a lo largo de 5 años. Los costos expresados en la siguiente tabla son en pesos argentinos.

ESCENARIO CON CT-P13					
	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Número de pacientes con CT-P13	6	8	11	14	17
Costos CT-P13	ARS 5.735.810,28	ARS 7.647.747,04	ARS 10.515.652,20	ARS 13.383.557,30	ARS 16.251.462,50
Número de pacientes con infliximab innovador	51	49	46	43	40
Costos infliximab innovador	ARS 49.959.979,40	ARS 48.000.764,60	ARS 45.061.942,20	ARS 42.123.119,90	ARS 39.184.297,60
Costos totales	ARS 55.695.789,70	ARS 55.648.511,60	ARS 55.577.594,40	ARS 55.506.677,20	ARS 55.435.760,10
ESCENARIO SIN CT-P13					
	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Número de pacientes con infliximab innovador	57	57	57	57	57
Costos infliximab innovador	ARS 55.837.624,10	ARS 55.837.624,10	ARS 55.837.624,10	ARS 55.837.624,10	ARS 55.837.624,10
Costos totales	ARS 55.837.624,10	ARS 55.837.624,10	ARS 55.837.624,10	ARS 55.837.624,10	ARS 55.837.624,10
Impacto presupuestario	ARS -141.834,40	ARS -189.112,50	ARS -260.029,70	ARS -330.946,90	ARS -401.864

Como conclusión, se espera que la incorporación de CT-P13 signifique un ahorro desde ARS 141.834,40 en el primer año hasta ARS 401.864 para el quinto año considerando una cohorte de 1.000.000 de pacientes desde la perspectiva de la seguridad social.

Conclusiones

Las recomendaciones identificadas y analizadas en el presente análisis son de baja calidad metodológica. Para pacientes en remisión bajo infliximab innovador, existe disenso en la recomendación acerca del uso de CT-P13. Por otra parte, coinciden que para pacientes que inician tratamiento, CT-P13 es una alternativa válida a infliximab innovador.

Según surge del presente informe, CT-P13 probablemente no impacte en la calidad de vida, el riesgo de recaída y de eventos adversos graves en comparación con infliximab innovador en pacientes con enfermedad de Crohn en remisión. CT-P13 probablemente no impacte en la calidad de vida, la probabilidad de lograr la remisión ni en el riesgo de eventos adversos graves, en comparación con infliximab innovador, en pacientes con enfermedad de Crohn activa. La certeza en la evidencia se considera moderada según GRADE. Se estimó como probable que la mayoría de los pacientes consideren a estos desenlaces como críticos para la toma de decisiones y que por lo tanto, sus valores y preferencias están representados en este informe. Se consideró que CT-P13 es aceptable para la mayoría de las personas que tomen parte en la decisión del tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes y médicos prescriptores podrían resistirse a recibir un producto "similar", "copia" o "genérico".

Debido a la equivalencia en términos de efectividad y seguridad, apoyado en la similitud estructural de ambas drogas, se consideró que un análisis de costo-minimización es adecuado en este escenario. El costo decremental anual estimado es de ARS 23.639,06 por paciente.

Se estimó que el impacto presupuestario de la incorporación de CT-P13, signifique un ahorro desde ARS 141.834,40 en el primer año hasta ARS 401.864 para el quinto año considerando una cohorte de 1.000.000 de pacientes desde la perspectiva de la seguridad social.

Glosario

GPC: Guías de práctica clínica

AVPMP: años de vida perdidos por muerte prematura

AVPD: años de vida perdidos por discapacidad

AVPMD: años de vida perdidos por muerte o discapacidad

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

ETSA: Evaluación de tecnología sanitaria

ECA: Estudios clínicos aleatorizados

Referencias

1. Crohn's disease: management. NICE guideline [NG129]. Published date: May 2019. Acceso en <https://www.nice.org.uk/guidance/ng129/evidence/october-2012-full-guideline-6777582301?tab=evidence> (Mayo 2019)
2. Estudio de carga de enfermedad. Argentina. Borrueal y colaboradores. Ministerio de Salud de la Nación. 2010. Acceso en http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000226cnt-02-Estudio_de_carga_FESP.pdf (Mayo 2019)
3. Burisch, J., Jess, T., Martinato, M., & Lakatos, P. L. (2013). The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's and Colitis*, 7(4), 322–337.
4. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JY, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018 Dec 23;390(10114):2769-2778
5. Estadísticas para la Salud. Ciudad de Buenos Aires. Acceso en <http://www.buenosaires.gob.ar/salud/estadisticas-para-la-salud> (Mayo 2019)
6. Datos Sociedad Argentina de Coloproctología. <http://sacp.org.ar/revista/23-ultima-edicion/volumen-28-numero-1/161-capitulo-1-colitis-ulcerosa-y-enfermedad-de-crohn> (Acceso Octubre 2018).
7. Switching from Innovator to Biosimilar (Subsequent Entry) Infliximab: An Updated Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Jan 18. Acceso en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442045/> (Mayo 2019)
8. Disposición ANMAT 12703-16. Acceso en http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Noviembre_2016/Dispo_12703-16.pdf (Octubre 2018)
9. Disposición ANMAT 2272-18. Acceso en http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2018/Dispo_2272-18.pdf (Octubre 2018)
10. Disposición ANMAT 5722-15. Acceso en http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Julio_2015/Dispo_5722-15.pdf (Octubre 2018)
11. ByongDuk Ye, Marina Pesegova, Olga Alexeeva, Marina Osipenko, AdiLahat, AndriyDorofeyev, SigalFishman, OlenaLevchenko, JaeHeeCheon, MariaLiaScribano, Radu-BogdanMateescu, Kang-Moon Lee, Chang SooEun, SangJoon Lee, Sung Young Lee, HoUng Kim, Stefan Schreiber, HeatherFowler, Raymond Cheung, Young-Ho Kim. Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *The Lancet*, volumen 393, issue 10182, P1699-1707, 2019
12. Jørgensen, Kristin K., Olsen, Inge C., Goll, Guro L., Lorentzen, Merete, Bolstad, Nils, Haavardsholm, Espen A., Lundin, Knut E. A., Mørk, Cato, Jahnsen, Jørgen, Kvien, Tore K., group, NOR-SWITCH, study. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. 2017.
13. Switching from Innovator to Biosimilar (Subsequent Entry) Infliximab: An Updated Review of the Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Jan 18.

14. REVIEW Non-medical Switching from Originator Tumor Necrosis Factor Inhibitors to Their Biosimilars: Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Real-World Studies Syed Numan . Freddy Faccin. Adv Ther <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0742-9>
15. REVIEW. Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: Can it be recommended? A systematic review Javier P. Gisbert, María Chaparro. Gastroenterol Hepatol. 2018;xxx(xx):xxx--xxx
16. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes Hillel P. Cohen¹ Andrew Blauvelt² Robert M. Rifkin³ Silvio Danese⁴ Sameer B. Gokhale⁵ Gillian Woollett⁶. Drugs (2018) 78:463–478
17. Lichtenstein et. al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol 2018; 113:481–517
18. BSG Guidance on Biosimilar Infliximab CT-P13 V3 Feb 2016. Review date Feb 2017. Acceso en <https://www.bsg.org.uk/resource/bsg-guidance-on-the-use-of-biosimilar-infliximab-ct-p13-in-ibd.html> (Mayo 2019)
19. Calderón, M., Minckas, N., Nuñez, S., & Ciapponi, A. (2018). Inflammatory Bowel Disease in Latin America: A Systematic Review. Value in Health Regional Issues, 17, 126–134. doi:10.1016/j.vhri.2018.03.010
20. The Budget Impact of Biosimilar Infliximab (Remsima) for the Treatment of Autoimmune Diseases in Five European Countries.
21. Biosimilars - Experiences from Europe. Per Troe in VP Strategic Partners, IMS Health Acceso en <http://expertmeetingziekenhuisfarmacie.nl/wp-content/uploads/02-P.-Troein-Biosimilars-hospital-EMZF-NL.pdf> (Mayo 2019)
22. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Fourth Edition. Michael F. Drummond, Mark J. Sculpher, Karl Claxton, Greg L. Stoddart, and George W. Torrance. Oxford University Press 2015

Eficacia y seguridad del tratamiento con panitumumab en pacientes con cáncer de colon avanzado

Juan Ignacio Ruiz

Conocimiento de Base – Marco Teórico

El cáncer colorrectal (CCR) es un tumor maligno que se desarrolla en la última porción del tubo digestivo (colon y recto) y se produce como consecuencia de distintos factores hereditarios y ambientales. El 90% de los cánceres colorrectales se desarrollan en mayores de 50 años, es más frecuente en varones que en mujeres y es el segundo cáncer más frecuente en Argentina representando el 11,8% del total de casos en ambos sexos, luego del cáncer de mama (16,8%)¹. Es uno de los tumores malignos más frecuentes y representa un problema de salud pública a nivel mundial. Según el sexo, el CCR es el tercero en incidencia en hombres, luego del cáncer de próstata y pulmón y es el segundo en mujeres, luego del cáncer de mama. De acuerdo a los datos publicados por el Instituto Nacional del Cáncer (INC), se registraron 15.692 casos de CCR en Argentina y causó 8.721 muertes en 2018, correspondiendo al 12,8% del total de muertes por tumores malignos posicionándose segundo en cantidad de muertes luego del cáncer de pulmón (15,6%)².

Cuando el CCR ya se ha extendido a otros sitios, se denomina CCR metastásico o estadio IV. La curación no es posible para la mayoría de los pacientes con CCR metastásico, aunque algunos pacientes que tienen afectación limitada de órganos distantes (particularmente sólo hígado y/o pulmones) pueden ser tratados con cirugía. Para la mayoría de los pacientes, la quimioterapia es la opción más apropiada destinada a mejorar los síntomas preservando la calidad de vida y prolongar la sobrevida.

Opciones de tratamiento del ccr metastásico

De acuerdo con las guías consultadas³, la terapéutica habitualmente utilizada en el CCR avanzado o estadio IV incluye la opción quirúrgica (metastastectomía) y la opción de quimioterapia.

La cirugía se reserva generalmente para aquellos casos en los que el cáncer se ha extendido de una manera limitada por fuera del intestino (hígado o pulmón). Por otra parte, se puede realizar quimioterapia antes de la cirugía con el objetivo de reducir el tamaño tumoral y facilitar la cirugía.

Sin embargo, en la mayoría de los casos, la cirugía no es posible y por eso la quimioterapia es recomendada para disminuir los síntomas, mejorar la calidad de vida y prolongar la sobrevida.

Entre las opciones terapéuticas mencionadas en las guías clínicas se encuentra las combinaciones de quimioterápicos convencionales y la quimioterapia dirigida o medicamentos biológicos.

Tratamiento Sistémico

La columna vertebral de quimioterapia de primera línea (sola o combinada con agentes dirigidos) consiste en fluoropirimidinas: 5-fluorouracilo (5-FU), que se administra por vía endovenosa y capecitabina que se administra por vía oral. El 5-FU se administra con leucovorina (LV). La combinación de quimioterapia con 5-FU/LV/oxaliplatino (FOLFOX) o 5-FU/LV/irinotecan (FOLFIRI) proporcionan mayores tasas de respuesta, sobrevida libre de progresión (SLP) más larga y mayor sobrevida al compararla con 5-FU/LV^{4,5}. Tanto FOLFOX como FOLFIRI tienen la misma actividad y ambos pueden utilizarse en combinación con agentes biológicos. Sin embargo, presentan distintos perfiles de eventos adversos. El tratamiento combinado no mostró ser superior en términos de sobrevida global (SG) al compararlo con el tratamiento secuencial. Por lo tanto, el tratamiento secuencial, iniciando con una fluoropiridina sola es una opción válida en pacientes frágiles seleccionados. Sin embargo, se prefiere la opción combinada, ya que permite un mejor control del crecimiento tumoral y la opción de reducir a fluoropiridina sola.

No existen criterios perfectos para determinar qué pacientes son candidatos para cada régimen. La indicación de exponer a los pacientes a los tres citotóxicos de forma secuencial (fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecan) podría ser una buena opción de tratamiento.

Para la segunda línea de tratamiento se debería ofrecer una opción distinta a la que recibió en primera línea. De esta manera, en pacientes refractarios a esquemas basados en irinotecan, el tratamiento de segunda línea consiste en un esquema basado en oxaliplatino (FOLFOX o CAPOX). En los pacientes refractarios a FOLFOX o CAPOX, un esquema basado en irinotecan sería el apropiado para la segunda línea (FOLFIRI).

Deberían también considerarse los anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento endotelial (VEGF) como el bevacizumab o contra el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) como el cetuximab y el panitumumab en combinación con quimioterapia.

Mecanismo de Acción de la Tecnología a Evaluar

Tabla 1. Resumen de Opciones de Tratamiento Sistémico

Druga o combinación	Componentes
5-FU/LV	5-FU= fluorouracilo LV= leucovorina
CAPEOX	CAPE= capecitabina OX= oxaliplatino
FOLFIRI	FOL= leucovorina F= fluorouracilo OX= irinotecan
FOLFOX	FOL= leucovorina F= fluorouracilo OX= oxaliplatino
FOLFOXIRI	FOL= leucovorina F= fluorouracilo OX= oxaliplatino IRI= irinotecan
Bevacizumab	Anti VEGF
Cetuximab	Anti EGFR
Panitumumab	Anti EGFR
Ramucirumab	Anti receptor tipo 2 del VEGF
Regorafenib	Inhibidor de Tirosina quinasa

Justificación

Las guías de práctica clínica, consensos existentes sobre el manejo de terapéutico de los pacientes con CCRm muestran ser inconsistentes en cuanto a recomendaciones o vías clínicas de tratamiento. La mayoría de estas guías coinciden en iniciar el tratamiento una vez evaluado el estado general para valorar la tolerancia a la quimioterapia y evaluar el perfil molecular (KRAS y BRAS).

Como se mencionó previamente, para la primera línea, las GPCs recomiendan el tratamiento combinado de quimioterapia endovenosa con 5-FU/LV/oxaliplatino (FOLFOX), 5-FU/LV/irinotecan (FOLFIRI) o la oral con capecitabina. Aparece además la posibilidad de agregar medicamentos biológicos en primera línea. En pacientes con gen RAS no mutado (Wild type), se asociaría cetuximab o panitumumab y bevacizumab en pacientes con gen RAS o BRAF mutado.

Tabla 2. Resumen de las opciones de tratamiento sistémico en pacientes no quirúrgicos. (Adaptado de la guía national comprehensive cancer network)⁶

1. FOLFIRI con o sin bevacizumab
2. FOLFOX con o sin bevacizumab
3. CAPEOX con o sin bevacizumab
4. FOLFOXIRI con o sin bevacizumab
5. 5-FU/LV con o sin bevacizumab
6. Capecitabina con o sin bevacizumab
Para tumores del lado izquierdo con genes KRAS/NRAS no mutados:
7. FOLFIRI + panitumumab
8. FOLFIRI + cetuximab
9. FOLFOX + panitumumab

Las opciones de tratamiento son escasas, especialmente luego del fracaso del tratamiento en primera línea. Por lo tanto, es necesario realizar una evaluación de la efectividad de las opciones terapéuticas así como del impacto presupuestario de las mismas.

El objetivo de esta evaluación es evaluar la efectividad, seguridad e impacto presupuestario del tratamiento con panitumumab en pacientes con cáncer de colon metastásico.

En esta evaluación se considerarán los escenarios en los cuales el panitumumab ha sido aprobado para su comercialización y las guías de práctica clínica lo recomiendan.

Estado Regulatorio de la tecnología

Panitumumab ha sido aprobada por ANMAT por disposición 0547/11 para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que expresan al receptor del factor de crecimiento epidérmico (ECFR) con KRAS (tipo salvaje) no mutado luego de un fracaso con los regímenes quimioterápicos con fluoropirimidina oxaliplatino e irinotecan.

La tecnología ha sido aprobada en las siguientes agencias regulatorias internacionales:

- 1) Food and Drug Administration (FDA) de EEUU con fecha 27/09/2019 para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico con EGFR que progresó durante o después del tratamiento con fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan.
- 2) European Medicines Agency (EMA) de Europa con fecha 03/12/2007 para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico KRAS tipo salvaje

Estado de Situación de Recupero de Recursos en Argentina

A través de la Resolución 374/2019 la Superintendencia de Servicios de Salud estableció el 9 de abril de 2019 que a partir del 1 de mayo de 2019 se incorpora al S.U.R. el panitumumab para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal estadio IV con RAS no mutado. Esta tecnología se encontraba bajo el sistema de tutelaje.

Se establecen las siguientes condiciones para el recupero de tratamiento con panitumumab: Tratamiento de pacientes adultos con carcinoma colorrectal metastásico con KRAS no mutado (tipo salvaje) en las siguientes circunstancias: a) en primera línea en combinación con FOLFOX; b) en segunda línea en combinación con FOLFIRI en pacientes que han recibido primera línea con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (excepto irinotecan); c) en monoterapia tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan.

Búsqueda de pruebas relacionadas – Bases a utilizar

La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos electrónicas y sitios de evaluaciones de tecnologías sanitarias

1. PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
2. Clinical Trials <https://clinicaltrials.gov/>
3. Biblioteca Cochrane <https://www.cochranelibrary.com/es/>

4. Epistemonikos <https://www.epistemonikos.org/es>
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>
6. Haute Autorité de Santé (HAS) <https://www.has-sante.fr/portail/>
7. Canadian Agency for Drugs and Technology in Health <https://www.cadth.ca/>
8. Comissao Nacional de Incorporacao de Tecnologas no Sus. <http://conitec.gov.br/>
9. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) <https://www.iqwig.de/en/home.2724.html>
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>
11. European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
12. Trip Database <https://www.tripdatabase.com/>
13. Google <https://www.google.com>
14. Red de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (RedETSA) <https://redetsa.org>

Preguntas Clínicas

1. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del panitumumab en pacientes con cáncer de colon metastásico con KRAS tipo salvaje + quimioterapia en comparación con bevacizumab + quimioterapia en primera línea de tratamiento?
2. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del panitumumab en pacientes con cáncer de colon metastásico con KRAS tipo salvaje en combinación con quimioterapia como tratamiento de segunda línea?

Preguntas PICO

Población	Adultos con cáncer de colon metastásico KRAS no mutado no candidatos a cirugía que no recibieron tratamiento previo (1era línea)
Intervención	Panitumumab + Quimioterapia
Comparador	Quimioterapia con o sin bevacizumab
Desenlaces	1) Sobrevida Global 2) Sobrevida Libre de Progresión de Enfermedad 3) Eventos adversos severos 4) Calidad de Vida

Población	Adultos con cáncer de colon metastásico KRAS no mutado no candidatos a cirugía refractarios a tratamiento con quimioterapia (2da línea) que no hayan recibido cetuximab o panitumumab en la primera línea
Intervención	Panitumumab + Quimioterapia
Comparador	Quimioterapia con o sin bevacizumab
Desenlaces	1) Sobrevida Global 2) Sobrevida Libre de Progresión de Enfermedad 3) Eventos adversos severos 4) Calidad de Vida

Estrategia de Búsqueda en PubMed

Therapy/Broad[filter] AND (“panitumumab”[Supplementary Concept] OR “panitumumab”[All Fields]) AND (“colonic neoplasms”[MeSH Terms] OR “colonic”[All Fields] AND “neoplasms”[All Fields]) OR “colonic neoplasms”[All Fields] OR (“colon”[All Fields] AND “cancer”[All Fields]) OR “colon cancer”[All Fields]) AND (“quality of life”[MeSH Terms] OR (“quality”[All Fields] AND “life”[All Fields]) OR “quality of life”[All Fields]))

systematic[sb] AND (“colorectal neoplasms”[MeSH Terms] OR (“colorectal”[All Fields] AND “neoplasms”[All Fields]) OR “colorectal neoplasms”[All Fields] OR (“colorectal”[All Fields] AND “cancer”[All Fields]) OR “colorectal cancer”[All Fields]) AND (“cetuximab”[MeSH Terms] OR “cetuximab”[All Fields])

Resumen de la evidencia a evaluar

Para la realización de la presente evaluación se utilizaron los siguientes estudios:

Estudios Aleatorizados: 5⁷⁻¹¹

Revisiones Sistemáticas: 1¹²

Guías de Práctica Clínica: 3¹³⁻¹⁵

Escenarios

Se plantean los siguientes escenarios clínicos:

- 1) Pacientes con cáncer de colon metastásico sin opción quirúrgica que no han realizado quimioterapia previa.
- 2) Pacientes con cáncer de colon metastásico sin opción quirúrgica refractarios al tratamiento quimioterápico recibido como primera línea.

Resumen de la Evidencia

Quimioterapia + Cetuximab/Panitumumab comparado con Quimioterapia para CCRm KRAS no mutado primera línea

Resultado Ne de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95%)		Certainty	Qué pasa
		CI)	Diferencia		
Sobrevida Global: Mortalidad seguimiento: 24 meses Ne de participantes : 4005 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	HR 1.07 (0.96 a 1.20)	80.0%	82.1% (78.6 a 85.5)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	El tratamiento con cetuximab/panitumumab + quimioterapia en primera línea para pacientes con CCRM KRAS no mutado probablemente no mejora la sobrevida global
Sobrevida libre de Progresión seguimiento: 24 meses Ne de participantes : 4143 (6 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	HR 0.79 (0.66 a 0.94)	90.0%	83.8% (78.1 a 88.5)	⊕⊕○○ BAJA ^{b,c}	El tratamiento con cetuximab/panitumumab + quimioterapia posiblemente mejore la sobrevida libre de progresión en pacientes con CCRM con KRAS no mutado en primera línea
Eventos Adversos Globales: Toxicidad grado 3 y 4 seguimiento: 24 meses Ne de participantes : 1495 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	OR 2.55 (2.01 a 3.25)	64.6%	82.3% (78.6 a 85.6)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El tratamiento con cetuximab/panitumumab + quimioterapia aumenta el riesgo de presentar eventos adversos con toxicidad grado 3 y 4 en pacientes con CCRM KRAS no mutado en primera línea

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Certainty	Qué pasa
			Diferencia		
Diarrea toxicidad grado 3 y 4 seguimiento: 24 meses Nº de participantes : 1633 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	OR 1.95 (1.43 a 2.67)	8.6%	15.4% más (11.8 a 20.0)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El tratamiento con cetuximab/panitumumab + quimioterapia aumenta el riesgo de presentar diarrea con toxicidad grado 3 y 4 en pacientes con CCRm KRAS no mutado en primera línea
Rash Cutáneo grado 3 y 4 seguimiento: 24 meses Nº de participantes : 1633 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	OR 20.29 (5.99 a 68.67)	1.1%	18.0% más (6.1 a 42.6)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^d	El tratamiento con cetuximab/panitumumab + quimioterapia aumenta el riesgo de presentar rash con toxicidad grado 3 y 4 en pacientes con CCRm KRAS no mutado en primera línea

Explicaciones

- El mínimo y máximo efecto podrían ser favorables o perjudiciales
- Se observó heterogeneidad en los resultados
- La sobrevida libre de progresión es considerado un desenlace indirecto por ser subrogado de mortalidad sin estar relacionado con la mortalidad
- Muy bajo número de eventos en ambas ramas

Quimioterapia + cetuximab/panitumumab comparado con Quimioterapia para Cáncer colorrectal metastásico KRAS no mutado 2da línea

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Certainty	Qué pasa
			Diferencia		
Sobrevida Global: Mortalidad seguimiento: 12 meses Nº de participantes : 2903 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	HR 0.93 (0.82 a 1.05)	60.0%	57.3% menos (52.8 a 61.8)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Es posible que el tratamiento con quimioterapia + cetuximab/panitumumab no sea superior que el tratamiento con quimioterapia solo para pacientes con CCRm KRAS no mutado en 2da línea
Sobrevida libre de Progresión seguimiento: 12 meses Nº de participantes : 2903 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	HR 0.76 (0.67 a 0.86)	90.0%	82.6% menos (78.6 a 86.2)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	Es probable que el tratamiento con quimioterapia + cetuximab/panitumumab es aumente la sobrevida libre de progresión en pacientes CCRm KRAS no mutado en 2da línea

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Certainty	Qué pasa
			Diferencia		
Eventos adversos severos: toxicidad grado 3 y 4 seguimiento: 12 meses Nº de participantes : 1033 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	OR 2.42 (1.88 a 3.13)	46.1% 67.4% (61.6 a 72.8)	21.3% más (15.6 más a 26.7 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO ^a	Es probable que el tratamiento con quimioterapia + cetuximab/panitumumab aumente el riesgo de presentar eventos adversos toxicidad grado 3 y 4 en pacientes con CCRm KRAS no mutado en 2da línea

Explicaciones

- a. Serio riesgo de sesgo por falta de adecuado ciego e incertidumbre sobre la correcta aleatorización
- b. El mínimo y máximo efecto pueden favorecer o perjudicar con la intervención

¿Cuál es la efectividad de bevacizumab + terapia estándar comparado con EGFRi (cetuximab o panitumumab) + terapia estándar para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico RAS no mutado?

Se utilizó el meta-análisis de esta revisión sistemática (Chan et al¹²) donde se agruparon los resultados de 4 estudios aleatorizados. Los 4 estudios compararon la combinación de bevacizumab + quimioterapia con la combinación de la misma quimioterapia + EGFRi.

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Certainty	Qué pasa
			Diferencia		
Sobrevida Global: Mortalidad seguimiento: 24 meses Nº de participantes : 2197 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	HR 0.84 (0.70 a 1.01)	50.0% 44.2% (38.5 a 50.4)	5.9% menos (11.6 menos a 0.3 más)	⊕⊕○○ BAJA ^{a,b}	Es posible que el tratamiento con EGFRi combinado con terapia estándar no reduzca la mortalidad en pacientes con CCRm comparado con el tratamiento con bevacizumab + terapia estándar

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Certainty	Qué pasa
			Diferencia		
Sobrevida libre de progresión seguimiento: 12 meses Nº de participantes : 2197 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	HR 1.02 (0.93 a 1.12)	40.0%	0.6% más (2.2 menos a 3.6 más)	⊕○○○ MUY BAJA <small>a,b,c,d</small>	Existe incertidumbre en que tratamiento con EGFRi combinado con terapia estándar presene diferencia con respecto a la sobrevida libre de progresión al compararlo con bevacizumab + terapia estándar para el CCRm.
Respuesta evaluado con : RECIST: desaparición de las lesiones en 4 semanas (completa), más del 50% en 4 semanas (parcial) seguimiento: 24 - 36 meses Nº de participantes : 2197 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	OR 1.36 (1.15 a 1.62)	53.9%	7.5% más (3.4 más a 11.5 más)	⊕⊕○○ BAJA <small>c,e</small>	Es posible que el tratamiento con EGFRi combinado con terapia estándar presente un aumento en la tasa de respuesta al compararlo con bevacizumab + terapia estándar

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Certainty	Qué pasa
			Diferencia		
Eventos adversos: Toxicidad Global grados 3 y 4 evaluado con : Grado 3: severa e indeseable Grado 4: que pone en riesgo la vida seguimiento: 24 - 36 meses Nº de participantes : 2197 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	OR 1.37 (1.09 a 1.72)	66.7%	6.6% más (1.9 más a 10.8 más)	⊕⊕○○ BAJA <small>c</small>	Es posible que el tratamiento con EGFRi combinado con terapia estándar aumente el riesgos de toxicidad grado 3-4 comparado con bevacizumab + terapia estándar

Explicaciones

- a. I2 del 50%. Cuando se analizó por separado el estudio desarrollado en segunda línea de tratamiento, esta heterogeneidad desapareció
- b. El intervalo de confianza atraviesa la línea de no efecto
- c. Los participantes, personal y evaluadores no estaban ciegos. Para este desenlace se considera que esto puede generar sesgo importante en los resultados.
- d. Se decidió que ya que la sobrevida libre de progresión va en dirección contraria a la sobrevida global, no se considera un desenlace directo
- e. Alta tasa de pérdida de seguimiento

Análisis de la Información Obtenida**Escenario Primera Línea**A.1. Riesgos y Beneficios:

A.1.a. Confianza Global de la Evidencia: Moderada

A.1.b. Probable Ausencia de incertidumbre o variabilidad importante sobre el valor que los pacientes le dan a cada uno de los desenlaces. Los desenlaces de sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos severos serán considerados como críticos o importantes por todos los pacientes. Se consideró que la SLP es un desenlace sustituto que podría ser considerado importante por algunos pacientes

A.1.c. Probablemente los efectos deseables NO sean mayores que los indeseables

A.2. Utilización de Recursos

A.2.a. Los recursos necesarios para implementar la intervención NO son menores. En este escenario se compara contra quimioterapia + placebo por lo que el uso de recursos será mayor.

A.2.b. El costo incremental NO es pequeño en relación a los beneficios observados.

A.3 Aceptabilidad

A.3.a Es dudoso que la opción sea aceptable para las principales partes involucradas

A.4. Factibilidad

A.4.1. La opción SÍ es factible de Implementar

Resumen: El tratamiento con panitumumab en primera línea con quimioterapia en pacientes con cáncer de colon metastásico y gen KRAS no mutado (tipo salvaje) no mostró ser efectivo para aumentar la sobrevida global al compararlo con

quimioterapia sola. Se observó un aumento significativo de los eventos adversos con toxicidad grado 3 y 4 y especialmente del rash cutáneo toxicidad grado 3 y 4. No se pudo evaluar el efecto sobre la calidad de vida ya que los estudios encontrados realizaron la evaluación de este desenlace fue heterogénea y no permitió su agrupación. No fue costo-efectivo en los análisis económicos analizados.

Escenario Segunda LíneaB.1. Riesgos y Beneficios:

B.1.a. Confianza Global de la Evidencia: Baja

B.1.b. Probable Ausencia de incertidumbre o variabilidad importante sobre el valor que los pacientes le dan a cada uno de los desenlaces. Los desenlaces de sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos severos serán considerados como críticos o importantes por todos los pacientes. Se consideró que la SLP es un desenlace sustituto que podría ser considerado importante por algunos pacientes

B.1.c. Probablemente los efectos deseables NO sean mayores que los indeseables

B.2. Utilización de Recursos

B.2.a. Los recursos necesarios para implementar la intervención NO son menores. En este escenario se compara contra quimioterapia + placebo por lo que el uso de recursos será mayor.

B.2.b. El costo incremental NO es pequeño en relación a los beneficios observados.

B.3. Aceptabilidad

B.3.a. Es dudoso que la opción sea aceptable para las principales partes involucradas

B.4. Factibilidad

B.4.a. La opción SÍ es factible de Implementar

Resumen: El tratamiento con panitumumab en segunda línea de tratamiento para pacientes con genes KRAS no mutado (tipo salvaje) no aumenta la sobrevida global al compararlo con a quimioterapia estándar y se observó un aumento significativo de los eventos adversos severos. No se puede realizar la evaluación de los efectos sobre la calidad de vida. Se verá un aumento en el uso de recursos y en los costos ya que el comparador válido es quimioterapia + placebo.

C. Escenario Comparado con quimioterapia + bevacizumabC.1. Riesgos y Beneficios:

C.1.a. Confianza Global de la Evidencia: Baja

C.1.b. Probable Ausencia de incertidumbre o variabilidad importante sobre el valor que los pacientes le dan a cada uno de los desenlaces. Los desenlaces de sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos severos serán considerados como críticos o importantes por todos los pacientes. Se consideró que la SLP es un desenlace sustituto que podría ser considerado importante por algunos pacientes

C.1.c. Probablemente los efectos deseables NO sean mayores que los indeseables

C.2. Utilización de Recursos

C.2.a. Es DUDOSO que los recursos necesarios para implementar la intervención sean menores. En este escenario se compara contra quimioterapia + bevacizumab por lo que es necesario desarrollar un análisis de impacto comparativo.

C.2.b. El costo incremental NO es pequeño en relación a los beneficios observados.

C.3. Aceptabilidad

C.3.a. Es dudoso que la opción sea aceptable para las principales partes involucradas

C.4. Factibilidad

C.4.a. La opción SÍ es factible de Implementar

Resumen: El tratamiento con panitumumab + quimioterapia en primera línea de tratamiento para pacientes con genes KRAS no mutado (tipo salvaje) no aumenta la sobrevida global al compararlo con a quimioterapia estándar + bevacizumab y se observó un aumento significativo de los eventos adversos severos.

Recomendaciones

Autor y Año	Tipo de Reporte	Instrumento AGREE II Global	Comentarios
ESMO, 2016	GPC	5	No queda clara la independencia editorial al considerar conflictos de interés. No queda clara como traduce la evidencia a la recomendación
NCCN, 2017	GPC	5	No queda clara como traduce la evidencia a la recomendación
JSCCR, 2018	GPC	6	Aunque establece un sistema para valorar la evidencia y la fuerza de la recomendación, no se aplica para todas las recomendaciones

Resumen de las recomendaciones Identificadas

Origen de la Recomendación	Recomendación	Traducción a GRADE	Confianza en la Recomendación	Comentarios
ESMO	Recomienda agentes biológicos en primera línea a la mayoría a menos que esté contraindicado. Recomendación el uso de Cetuximab o Panitumumab con FOLOX o FOLFIRI en primera línea. Recomendación combinación con FOLFIRI o IRI en 2da línea.	FUERTE (1era línea) DÉBIL (segunda línea)	BAJA	No queda clara la evaluación de la calidad de la evidencia así como el balance entre riesgos y beneficios.
NCCN	Recomienda el uso de panitumumab en primera línea combinado con FOLFOX o FOLFIRI. Recomendación como opción el uso de panitumumab combinado con FOLFIRI o IRI en segunda línea en quienes usaron oxaliplatino	No proponen fuerza de recomendación	BAJA	No queda claro el efecto estimado de la intervención y la valoración de la calidad de evidencia. No se expresan los valores y preferencias de los pacientes.
JSCCR	Considera una opción válida la combinación de panitumumab + FOLFOX o FOLFIRI en primera línea para pacientes apropiados para terapia intensiva. También considera Panitumumab + FOLFIRI o IRI en segunda línea	No se puede traducir ya que es parte de una recomendación donde no aplican la herramienta de valoración	BAJA	No queda claro el efecto estimado de la intervención y la valoración de la calidad de evidencia

Cobertura del panitumumab a nivel internacional

Inglaterra: 1) Panitumumab está recomendado, dentro de su autorización de comercialización, como una opción de tratamiento primera línea para adultos con cáncer colorrectal metastásico que expresan RAS tipo salvaje en combinación con FOLFOX o FOLFIRI. Se recomienda sólo cuando la compañía lo provee con el descuento acordado en el esquema de acceso de pacientes. 2) Panitumumab monoterapia o en combinación con quimioterapia no es recomendado para el tratamiento de personas con cáncer colorrectal metastásico que ha progresado luego de primera línea de quimioterapia.

Canadá: El Comité de Revisión de Expertos recomienda el financiamiento de panitumumab en adición a combinación de quimioterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal avanzado con RAS tipo salvaje para quienes exista contraindicación o intolerancia a bevacizumab y que de otra forma sería sólo tratado con quimioterapia. Esta recomendación queda condicionada a que la costo-efectividad sea mejorada a un nivel aceptable. El financiamiento debería ser para pacientes con performance ECOG 0-2

Francia: El Comité considera que el beneficio real del panitumumab es sustancial en las indicaciones de Autorización de Comercialización. El Comité recomienda la inclusión continua en las indicaciones y en la dosis en la Autorización de comercialización: 1era y 2da línea de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con genes RAS no mutado.

Análisis de las Recomendaciones

Criterio	Evaluación	Evidencia y Comentarios
¿Existen recomendaciones moderada o altamente confiables?	NO	Las 3 GPCs generan recomendaciones que no son confiables
¿Las recomendaciones más confiables recomiendan la intervención por sobre las alternativas disponibles?	SI	Se incluye en las recomendaciones de panitumumab al cetuximab siendo la indicación de uno u otro indistintos. Sin embargo, las tres guías recomiendan el uso combinado de agentes biológicos + quimioterapia sobre la quimioterapia sola
¿Son las recomendaciones encontradas consistentes entre si?	SI	Las 3 GPCs realizan las mismas recomendaciones
¿Son las recomendaciones identificadas aplicables en nuestro medio?	SI	
¿Las recomendaciones encontradas contemplan la utilización de recursos relacionada a la intervención	Dudoso	Las GPCs no contemplan el uso de recursos. Las 3 agencias internacionales contemplan el descuento que debería proporcionarse para que se recomendada. (NICE, HAS, CADTH)
Resumen de la evaluación de todos los aspectos		Las recomendaciones de las GPCs y Agencias de Tecnologías Sanitarias son consistentes entre sí. Todas proponen el uso de panitumumab de forma combinada con quimioterapia en primera y segunda línea para pacientes candidatos para tratamiento intensivo KRAS no mutado (tipo salvaje)

Impacto presupuestario local

El Análisis de Impacto Presupuestario (AIP) se realizará sobre el escenario 1: pacientes con CCR metastásico no candidatos a cirugía sin tratamiento previo (primera línea) con KRAS tipo salvaje (no mutado)

Horizonte temporal: 3 años

Perspectiva: Se toma como droga que ingresa al S.U.R. Población bajo cobertura de Obras Sociales Nacionales (excluye PAMI). Por lo que se analizará la población de 0-64 años.

Para estimar la población objetivo, se utilizó como base para el cálculo, las proyecciones de población por sexo y edad (2010-2040) del Censo 2010-INDEC.

Población estimada al 1 de julio de cada año calendario por sexo. Total del país. Años 2019-2021

Año	Población		
	Total	Varones	Mujeres
2019	44.938.712	22.050.332	22.888.380
2020	45.376.763	22.273.132	23.103.361
2021	45.808.747	22.492.818	23.315.929

De acuerdo a los datos publicados por el INDEC para población de 0-64 para cada año es:

2019: 39.834.744

2020: 40.149.041

2021: 40.455.475

Incidencia (30,81/100.000) y prevalencia (90,72/100.000)¹⁶ :

Incidencia de Cáncer de Colon

2019	2020	2021
12.273,08	12.369,92	12.464,33

- Mortalidad anual del 36% para pacientes con Cáncer de Colon¹⁶ (Fuente: MSAL sin especificar);
- Número de pacientes con enfermedad metastásica: 50%²
- Número de pacientes con enfermedad metastásica de menos de 65 años: 40%

Incidencia Cáncer de Colon Metastásico

2019	2020	2021
4.909,23	4.947,97	4.985,73

Porcentaje de pacientes con gen Kras *wild type*: 55%

2019	2020	2021
2.700	2.721,38	2.742,15

Para calcular la población afectada para la cual podría indicarse el panitumumab (pacientes de hasta 64 años de edad con CCRm y KRAS tipo salvaje) se aplican los porcentajes anteriormente mencionados.

Población Objetivo estimada

Año	Población Objetivo
2019	2.700
2020	2.721,38
2021	2.742,15

Costos

El costo del tratamiento con panitumumab y de los comparadores se calcula en base al precio de venta al público (PVP).

Precio de venta al público (PVP) del panitumumab y comparadores. (Fuente Kairos)

Droga	Marca	Presentación	PVP
Cetuximab	ERBITUX	5 mg/ml vial x 100 ml	\$ 164.443,85
		5 mg/ml vial x 20 ml	\$ 32.888,75
Bevacizumab	AVASTIN	100 mg/4 ml a.x 1	\$ 37.210,65
		400 mg/16 ml a.x 1	\$ 135.538,21
	BEVAX	100 mg vial x 1 x 4 ml	\$ 35.710,56
		400 mg vial x 1 x 16 ml	\$ 130.074,40
Panitumumab	VECTIBIX	100 mg fa.x 1 x 5 ml	\$ 98.159,64

Los cálculos de los costos se realizan para un paciente de 70 kg y 1,70 metros de altura. La dosis recomendada de panitumumab es de 6 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada dos semanas. Se calcula un promedio de tiempo de tratamiento en base a sobrevida promedio calculada en 24 semanas.

Se asume una inflación anual del 25% para cada uno de los años del análisis.

Impacto presupuestario

Se presentan los costos anuales, del período indicado para la población objetivo, para el panitumumab y en forma agrupada se presenta el costo de bevacizumab, panitumumab y regorafenib. Finalmente, se calcula el costo incremental para cada año, a partir de la diferencia anual del costo total (la suma) de todos los tratamientos para CCR metastásico.

Impacto presupuestario incremental CCR metastásico

Año	Población	Panitumumab costo por paciente*	Total tratamiento CCR metastásico
2019	2.700	\$ 4.947.245	\$ 13.357.561.500
2020	2.721,38	\$ 6.184.057 ^a	\$ 16.829.169.038
2021	2.742,15	\$ 7.730.071 ^a	\$ 21.197.014.192

*(((70 kg x 6mg) / 100 mg (ampolla)) x \$98.159,64) x 12 semanas. a. sumado el 25% de inflación anual

Este escenario asume que todos los pacientes con CCRm y KRAS tipo salvaje van a recibir panitumumab en primera línea de tratamiento. Esto no es la situación más plausible, por lo que el cálculo debería tener en cuenta los pacientes que no son candidatos tratamiento intensivo y aquellos a los que se les indicará bevacizumab y cetuximab.

Por otra parte, ya que este análisis se realiza desde la perspectiva de las tecnologías de alto costo que son incorporadas al S.U.R. (sistema único de reintegro de las Obras Sociales Nacionales), el costo que tendrá es agregado completamente ya que el comparador (quimioterapia estándar) no está como parte del fondo de este sistema. Por lo tanto, el incremento en el presupuesto es el costo total la droga para esta población.

Análisis de Sensibilidad

Se plantea el escenario en el que se incorpora también el cetuximab que tiene las mismas indicaciones que el panitumumab.

Para el cálculo del costo con cetuximab se utiliza la superficie corporal, que en este caso se calculará en 1,7m². La dosis de cetuximab es una dosis de 400 mg/m² y luego una dosis semanal de 250 mg/m² semanal. Por lo tanto, 500 mg tiene un costo de \$164.443,85. Para cada dosis semanal se necesitan 425 mg para la superficie corporal estándar. En este caso calculamos que se utilizará una dosis completa de 500 mg cada semana por 24 semanas que es la mediana de supervivencia libre de progresión de enfermedad. El costo de tratamiento con cetuximab por paciente será de \$3.946.652,4.

Año	Población	Panitumumab costo por paciente*	Total tratamiento CCR metastásico
2019	1.350	\$ 4.947.245	\$ 6.678.780.750
2020	1.360,69	\$ 6.184.057 ^a	\$ 8.414.584.519
2021	1371,08	\$ 7.730.071 ^a	\$ 10.598.507.096

Año	Población	Panitumumab costo por paciente*	Total tratamiento CCR metastásico
2019	1.350	\$ 3.946.652,4	\$ 5.327.980.740
2020	1.360,69	\$ 4.933.315,5	\$ 6.712.713.067
2021	1371,08	\$ 6.166.644,38	\$ 8.454.962.776

El costo de tratamiento del panitumumab es muy alto para poder incorporarlo en primera línea. Es necesario valorar los costos en un escenario de segunda línea donde la población objetivo es menor.

Conclusiones

El panitumumab sólo debería indicarse en pacientes con CCRm con genes KRAS no mutado (tipo salvaje) en combinación con quimioterapia estándar.

El panitumumab probablemente no mejore la supervivencia global ni la calidad de vida de los pacientes con CCRm en ninguno de los escenarios planteados. Se observó un aumento en la SLP y en la tasa de respuesta tumoral. Sin embargo, también se observó mayor riesgo de desarrollar eventos adversos severos. Por lo tanto, el balance entre riesgos y beneficios no es contundente.

Debido a los costos actuales de este medicamento, no sería posible incorporarlo en el sistema de recuperación para el tratamiento de primera línea y quizás podría ser una opción luego de acuerdo de precios.

Referencias

1. Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer colorrectal. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/inc/acerca-del-cancer/cancer-colorrectal/>
2. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghémard O, Levi F, Bismuth H. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004;240(4):644.
3. Shinagawa, Takahide, et al. "Comparison of the guidelines for colorectal cancer in Japan, the USA and Europe." *Annals of gastroenterological surgery* 2.1 (2018): 6-12.
4. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial, *Lancet*, 2000, vol. 355 (pg.1041-1047)
5. de Gramont, A. de, et al. "Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer." *Journal of Clinical Oncology* 18.16 (2000): 2938-2947.
6. Benson AB, Venook AP, Cederquist L, Chan E, Chen YJ, Cooper HS, Deming D, Engstrom PF, Enzinger PC, Fichera A, Grem JL. Colon cancer, version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2017 Mar 1;15(3):370-98.
7. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *Journal of clinical oncology.* 2010 Oct 4;28(31):4697-705.
8. Andre T, Peeters M, Price T, Hotko Y, Cervantes A, Ducreux M, et al. Panitumumab with FOLFIRI vs FOLFIRI alone: A randomised phase 3 study for the second line treatment of patients (PTS) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Annals of Oncology* 2010;21(Suppl 1):I13.
9. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wildtype, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncology* 2013;14:749–59. 10.1016/S1470–2045 (13)70163–3]
10. Hecht JR, Cohn A, Dakhil S, Saleh M, Piperdi B, ClineBurkhardt M, et al. SPIRITT: A randomized, multicenter, phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second-line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. *Clinical Colorectal Cancer* 2015;14(2): 72–80
11. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008;27: 672–80. [DOI: 10.1200/JCO.2008.19.8135]
12. Chan, David Lok Hang, Segelov, Eva, Wong, Rachel Sh, Smith, Annabel, Herbertson, Rebecca A., Li, Bob T., Tebbutt, Niall, Price, Timothy, Pavlakis, Nick. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer. 2017
13. Benson al, et al. Colon cancer, version 1.2017. NCCN clinical practice guidelines in oncology". *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 15.3 (2017) 370-398
14. Van Cutsem E, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 27.8 (2016): 1386-1422.
15. Watanabe T et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *International journal of clinical oncology* 23.1 (2018): 1.34
16. Boletín Vigilancia Epidemiológica. Análisis de situación de Salud por Cáncer. Argentina. 2018. Ministerio de Salud y Desarrollo Social.
17. Tan C, Du X. KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology.* 2012, 18(37):5171-5180

Premedicación en estudios Iodados

¿Es necesaria la premedicación (antihistamínicos y/o corticoides) para evitar reacciones alérgicas en pacientes a los que se les realizará estudios diagnósticos utilizando contrastes iodados?

Andrés Vilela

Resumen

Los estudios diagnósticos contrastados en la práctica médica son ampliamente reconocidos y cada vez más utilizados. Las reacciones adversas, principalmente las anafilácticas / alérgicas pueden ir desde leves hasta severas con compromiso de vida sin poderse predecir en la mayoría de los casos su gravedad. [1-2] Los contrastes iodados pueden causar manifestaciones como picazón, urticaria, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y hasta shock luego de minutos a horas de su administración. Por lo general son reacciones menores y no es clara la utilidad y seguridad de la premedicación con inmunomoduladores para su manejo. [3] Son más frecuentes con contrastes iónicos (12,7%) que con no iónicos (3,13%). Las reacciones severas son infrecuentes y hasta 0.2% (2 casos cada 100 estudios) [4]. El mecanismo de anafilaxia es desconocido aunque se postula la mediación con Inmunoglobulina E como principal efector. Basados en estudios observacionales, Greenberger and Patterson sugirieron el uso de prednisona oral y difenhidramina con o sin epinefrina [5]. Posteriormente surgieron diferentes regímenes de combinaciones como metilprednisolona con o sin antihistamínicos endovenosos, prednisolona o metilprednisolona oral, hidrocortisona endovenosa con o sin difenhidramina oral o intramuscular. [6-7-8]

La mayoría de las guías locales se basan en estudios observacionales o en ECAS con variable confiabilidad y se aplican en pacientes sin el debido conocimiento de su historia personal. Esto sumado a la poca información sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos preventivos hace que sea difícil decidir su indicación.

Escenarios: la evaluación se realizará con pacientes internados o ambulatorios en los que se realizaron estudios diagnósticos con contrastes iodados.

Pregunta ¿La premedicación en los pacientes que se realizan estudios contrastados iodados previenen las reacciones inmunológicas?

Método de búsqueda

Palabras claves: reacciones anafilácticas, estudios con contrastes iodados y medicación preventiva (corticoide y/o antihistamínica), prevención farmacológica.

Búsqueda: Epistemonikos, PUBMED clinical querris, Scielo, Cochrane, google. Búsqueda manual en libros de congresos argentinos.

Resultados

Se identificaron 599 artículos en la búsqueda Se descartaron 592. Se realizó meta-análisis de los 7 estudios disponibles utilizando Review Manager 5.3. Los eventos se clasificaron en Graves (o Potencialmente Graves) y No Graves. Tres estudios reportaron eventos hemodinámicos. Se evidencio una disminución del riesgo de desarrollar síntomas hemodinámicos en el grupo premedicado OR 0.69 (0.17-2.84). Sin embargo, el número de eventos fue muy bajo y similar en ambos grupos sin poder confirmar que esta diferencia sea relevante. Se deberían premedicar aproximadamente a 350 pacientes para prevenir un evento hemodinámico.

En relación a síntomas respiratorios encontramos 4 estudios que los reportan. Se encontró una disminución del riesgo de aproximadamente una 60% en los pacientes premedicados OR 0,39 (0.17-0.89) con NNT 112. La premedicación disminuye el riesgo de desarrollar síntomas graves (respiratorios y/o hemodinámicos) a casi la mitad OR 0.45 (0.22-0.92). Sin embargo, la magnitud del efecto está condicionada por la pequeña cantidad de eventos en ambos grupos aún luego de haber recolectado más de 1800 pacientes por grupo.

Los 7 estudios informan eventos No Graves La premedicación disminuye el riesgo de desarrollar síntomas no graves a aproximadamente la mitad OR 0.51 (0.31-0.81). NNT 31.

Conclusión: En base al metaanálisis analizado con la posterior construcción del resumen de hallazgos podemos establecer una sugerencia débil (condicional) a favor del uso de corticoides y/o antihistamínicos para la prevención de eventos anafilácticos relacionados con el uso de contrastes iodados para estudios diagnósticos. La matriz de la evidencia tiene serios problemas de validación por lo que la información disponible no permite medir la real magnitud de las afirmaciones. Por otro lado considero que el costo económico directo que implica el uso de la premedicación impresiona no ser exagerado sin embargo las demoras y/o suspensiones de los turnos que esto puede acarrear (costos directos e indirectos) podrían impactar negativamente encareciendo los estudios y posponiendo el inicio de los sucesivos tratamientos.

Introducción

Marco Teórico

La tomografía computada es un estudio radiológico que permite la obtención de imágenes por secciones a través de la reconstrucción matemática de cortes consecutivos. Las más modernas involucran variantes de proyecciones provenientes de múltiples direcciones que son reconstruidas a través de un programa que permite sustraer y resaltar lo que se considere relevante. Es una importante herramienta que no solo permite avanzar en el diagnóstico y im de diferentes patologías sino que además permite dirigir un sin número de procedimientos terapéuticos. [1]

La utilización de medios de contraste orales y/o endovenosos permiten diferenciar estructuras los que aumenta la utilidad de la utilización de solo la radiación. Sin embargo trae aparejado la posibilidad de reacciones adversas relacionadas con su uso. Más de 60 millones de estudios contrastados se realizan cada año en todo el mundo, pudiendo generar en tan solo unos minutos desde la administración del contraste iodado una reacción anafiláctica u de otro tipo. Se pueden generar reacciones alérgicas de distinta gravedad, desde leves a severas.

Los medios de contraste iodados son sales de yodo. El realce que logran depende de la concentración de átomos de yodo que contienen.

Tras su administración endovenosa los medios de contraste tienen, en condiciones normales, una distribución vascular y por difusión capilar hacia el espacio intersticial (extracelular) en todo el organismo, por lo que resultan contrastes no órgano específicos.

Su excreción es fundamentalmente por vía renal y tienen una vida media aproximada de una hora en un individuo sano. [1-2-6-15]

Los distintos compuestos de contraste difieren en osmolaridad, viscosidad y fuerza iónica, factores implicados en la generación de reacciones adversas. [2-13-14]

De esta forma se clasifican:

-Según su osmolaridad en Alta osmolaridad (1200 a 2400 mOsm/kg H₂O) y Baja osmolaridad (290 a 860 mOsm/kg H₂O). Dentro del grupo de baja osmolaridad se encuentran los isosmolares, que poseen una osmolaridad igual al plasma (290 mOsm/kg H₂O).

-Según su tendencia iónica en Iónicos y no Iónicos. Monoméricos (un núcleo benzoico) o Diméricos (dos núcleos benzoicos).

Las reacciones adversas a los medios de contraste iodados se presentan entre el 5% y el 8% de la población general y se producen por diferentes mecanismos con gravedad variable.

Se reconocen dos mecanismos fisiopatológicos principales, por toxicidad directa o por hipersensibilidad, no obstante la patogénesis o mecanismo de acción involucrado es complejo y no totalmente conocido. [2-3-13-14-15]

Las reacciones tóxicas o quimiotóxicas se producen por acción directa del medio de contraste sobre células y tejidos. Los riñones, el sistema cardiovascular y el sistema nervioso central son blancos característicos de este tipo de reacciones: Riñones: deterioro de la función renal; Sistema cardiovascular: hipotensión, taquicardia, inotropismo y cronotropismo negativos, arritmias, paro cardíaco (actividad eléctrica sin pulso) y trombosis venosa; SNC: reacción vaso-vagal, cefalea, mareos, deterioro del sensorio, disminución de la visión y convulsiones.

El volumen administrado y la osmolaridad de los medios de contraste iodados desempeñan un papel importante en el desarrollo de este tipo de reacciones adversas.

Estas reacciones pueden clasificarse, según su temporalidad, en reacciones adversas por hipersensibilidad inmediata o por hipersensibilidad tardía. [2-4]

Por hipersensibilidad inmediata, se producen dentro de los 60 minutos posteriores a la inyección. El 70% se manifiestan dentro de los primeros 5 minutos y hasta el 96% dentro de los primeros 20 minutos. Se estima que las reacciones de hipersensibilidad leves se presentan entre el 3,8% y el 12,7% de los pacientes en los que se utilizan contrastes iónicos de alta osmolaridad y el 0,7% al 3,1% cuando se utilizan medios no iónicos de baja osmolaridad; mientras que el riesgo de una reacción por hipersensibilidad generalizada grave ha sido estimada entre el 0,1% y el 0,4% con los primeros y 0,02% al 0,04% con los últimos. [1-2]

Por hipersensibilidad tardía, se manifiesta entre una hora y un mes luego de la inyección. Han sido reportadas en un 0,5% al 2% de los receptores de medios de contraste.

Las reacciones son habitualmente leves o moderadas e incluyen exantemas eritematosos/ papulares o bien urticaria/angioedema. La mayoría se produce entre las tres horas y los dos días posteriores a la administración de la sustancia de contraste y suelen autolimitarse entre uno y siete días aproximadamente. De forma menos frecuente pueden manifestarse como un síndrome pseudo gripal, también autolimitado (fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga y congestión) o parotiditis.

Las reacciones adversas ya sean por hipersensibilidad o tóxicas, se clasifican por su gravedad en leves, moderadas, graves y fatales. Leves: Constituyen la mayoría de los casos. Son autolimitadas y, generalmente, no requieren tratamiento, aunque sí observación. Entran dentro de esta categoría náuseas, vómitos leves, estornudos, sensación de calor, mareos, temblores, escalofríos, gusto metálico, rubicundez, palidez, sudor, cefalea, exantema localizado y congestión nasal. Moderadas: Representan un 1% y requieren tratamiento. Corresponden a una leve reacción sistémica con compromiso respiratorio, cardiovascular o gastrointestinal. Entre ellas se cuentan broncoespasmo, disnea, estridor, taquicardia, bradicardia, hipotensión arterial, hipertensión arterial, vómitos graves, urticaria extensa, dolor torácico o abdominal, tromboflebitis química, etc. Graves: Constituyen alrededor del 1% y requieren tratamiento e internación. Están comprendidas en este grupo el edema laríngeo grave, shock, pérdida de conciencia, paro cardiorrespiratorio, arritmias, convulsiones, edema agudo de pulmón, tromboembolismo pulmonar, etc. [1-2-3]

- No se ha demostrado que exista reacción cruzada entre los medios de contraste, por lo tanto se recomienda no exponer a un paciente al mismo tipo de contraste con el que ha desarrollado una reacción previa.

Los pacientes que han tenido una reacción de tipo alérgico o una reacción de tipo desconocido al medio de contraste tienen un riesgo 5 a 6 veces mayor a desarrollarla si se exponen a la misma clase de medio de contraste. Los pacientes con alergias no relacionadas tienen un riesgo mayor de 2 a 3 veces; y no hay reactividad cruzada entre los distintos medios de contraste. [6]

Al ser tan grande la población sometida a estudios contrastados que a su vez en muchos casos son reiterados en el mismo paciente, el riesgo de desarrollar algún efecto adverso se multiplica. Es por ello que se han buscado diferentes métodos con el fin de disminuir su frecuencia y su gravedad. [4]

Por ejemplo se han conseguido desarrollar *contrastos no iónicos* o de bajo peso molecular, los cuales tienen menor asociación a efectos adversos pero sin embargo no están libres de ellos y el uso de premedicación sigue siendo habitual en la práctica clínica. [7]

El mecanismo por el cual se produce la reacción anafiláctica es desconocido. Se suele describir una relación con la liberación de histamina de los mastocitos y basófilos circulantes y con la activación o inhibición de sistemas como el de complemento, sistema fibrinolítico, de coagulación, de quininas, entre otros factores capaces de producir efectos anafilácticos. Su aparición y gravedad son independientes de la dosis de contraste administrada.

Las pruebas cutáneas negativas no descartan la posibilidad de que el paciente pueda presentar una reacción adversa de cualquier magnitud al recibir medio de contraste.

Si bien existen drogas profilácticas tal como antihistamínicos, corticoesteroides o combinación de ambos, la eficacia de la misma en la prevención de reacciones anafilácticas no es clara, y a su vez dichas drogas no están exentas de producir efectos adversos. [7-9]

La premedicación previene las reacciones leves, pero carece de efecto en las reacciones moderadas y severas. Las guías actuales se basan en estudios analíticos por lo que el valor de la evidencia no es claro.

Los médicos que tratan con pacientes que reciben medios de contraste no deben confiar en la eficacia de la premedicación ni tampoco en la seguridad de las drogas utilizadas en la prevención. Un punto fundamental debería enfocarse en educar a los médicos que usan medios de contraste iodados para reconocer y tratar las reacciones anafilácticas relacionadas con el uso de las mismas.

Un adecuado interrogatorio de los antecedentes que permita la identificación de aquellas personas que tengan mayor probabilidad de sufrir una reacción adversa cuando se les realice un estudio contrastado probablemente sea la mejor herramienta disponible en la actualidad.

Un paciente que ha tenido una reacción adversa previa a un medio de contraste tiene seis veces más posibilidades que la población general de padecer una reacción durante la segunda administración. [1-3]

Otros autores han informado que la administración de contraste no iónico reduce esta posibilidad diez veces. Se deberá tener en cuenta, además del tipo de contraste administrado, la magnitud de la reacción previa que presentó el paciente. [15]

Pacientes con asma, hiperreactividad bronquial, historia de atopía, deben ser considerados como pacientes con riesgo aumentado. A pesar de ello no se recomienda restringir el uso del medio de contraste o premedicación únicamente relacionado con ello, ya que no se ha demostrado que los medios iodados están contraindicados en este grupo de pacientes. [2]

Tampoco se ha demostrado reactividad cruzada de los medios de contraste con la povidona iodada ni con pescados, mariscos ni crustáceos.

El antecedente de alergia (hipersensibilidad) a estos alimentos debe considerarse como cualquier otro antecedente alérgico del paciente.

Tampoco la prueba cutánea intradérmica con medios de contraste fue de utilidad para predecir la probabilidad de reacciones adversas a fin de minimizar el riesgo de reacción. [2]

Cuando se utilizan contrastes iónicos de alta osmolaridad, el mayor riesgo de reacciones adversas y la evidencia existente acerca de la reducción en su número con el empleo de premedicación, sostienen la recomendación del uso de esteroides. [7-17]

No sucede lo mismo con los contrastes no iónicos de baja osmolaridad, que presentan un riesgo de reacciones más bajo y la premedicación ha mostrado disminución del número de reacciones leves, sin cambios significativos en la cantidad de reacciones moderadas o graves.

Se debe recordar que las reacciones adversas por hipersensibilidad son impredecibles, pueden producirse aun con prevención farmacológica y además pueden repetirse en pacientes con antecedentes alérgicos a pesar de la premedicación correcta.

En pacientes con riesgo aumentado para reacciones adversas por hipersensibilidad se sugiere en caso que sea indispensable utilización de contraste, Hidrocortisona 200 mg vía endovenosa como mínimo 1 hora antes y repetir cada 4 horas hasta la realización del examen más difenhidramina 25-50 mg vía oral o endovenosa 1 hora antes del procedimiento. [7-9-16]

Propósito

Evaluar la utilidad de la premedicación de pacientes que realizan estudios tomográficos contrastados con yodo.

Objetivos

-Enumerar y clasificar reacciones adversas de hipersensibilidad relacionadas con contrastes iodados durante estudios tomográficos

-Determinar si la premedicación con corticoides y/o antihistamínicos disminuye el riesgo de desarrollar reacciones adversas (graves y leves) o muerte.

Materiales y métodos

PREGUNTA (PICO)

Población: pacientes que se realizarán estudios diagnósticos con empleo de sustancias iodadas

Intervención: utilización de premedicación con corticoides, antihistamínicos y/o combinación de ambos

Comparación: placebo

Outcome: efectos adversos de hipersensibilidad (hemodinámicos, respiratorios, cutáneos, otros), muerte

Escenarios: la evaluación se realizará con pacientes internados o ambulatorios en los que se realizaron estudios diagnósticos con contrastes iodados.

Palabras claves: reacciones anafilácticas, estudios con contrastes iodados y medicación preventiva (corticoide y/o antihistamínica), prevención farmacológica.

Búsqueda:

Se realizó búsqueda con palabras claves en Epistemonikos, PUBMED clinical querriis, Scielo, Cochrane, google; así mismo se realizó búsqueda manual utilizando libros de resúmenes de trabajos de investigación presentado en Congresos Argentinos de Medicina Interna y Radiología aún no publicados en revistas científicas, con especial atención en los desarrollados durante el último año.

Búsqueda bibliográfica:

1. Medeline/ Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)
2. Embase (www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research)
3. Epistemonikos (www.epistemonikos.org/)
4. Lilacs (HYPERLINK “http://lilacs.bvsalud.org/es/” lilacs.bvsalud.org/es/)
5. Scielo (www.scielo.org/es/)
6. Cochane (HYPERLINK “http://www.cochranelibrary.com/”%20%0dGoogle%20Scholar%20(www.google.com/scholar)%0dLibro%20de%20res%3%BAmenes%20de%20Congresos%20Argentinos%20de%20Medicina%20Interna%20y%20Radiolog%3%ADa%20desde%202015%20a%202018.%2-0Revisi%C3%B3n%20manual%0d” www.cochranelibrary.com/)
7. Google Scholar HYPERLINK “http://www.cochranelibrary.com/”%20%0dGoogle%20Scholar%20(www.google.com/scholar)%0dLibro%20de%20

res%3%BAmenes%20de%20Congresos%20Argentinos%20de%20Medicina%20Interna%20y%20Radiolog%3%ADa%20desde%202015%20a%202018.%2-0Revisi%C3%B3n%20manual%0d” (www.google.com/scholar)

8. HYPERLINK “http://www.cochranelibrary.com/”%20%0dGoogle%20Scholar%20(www.google.com/scholar)%0dLibro%20de%20res%3%BAmenes%20de%20Congresos%20Argentinos%20de%20Medicina%20Interna%20y%20Radiolog%3%ADa%20desde%202015%20a%202018.%2-0Revisi%C3%B3n%20manual%0d” [Libro de resúmenes de Congresos Argentinos de Medicina Interna y Radiología desde 2015 a 2018. Revisión manual](http://www.cochranelibrary.com/)

Se limitó la búsqueda a diseños de estudios: ECAS (estudios clínicos aleatorizados) o Estudios Analíticos con la intención de conseguir al menos moderada fuerza en la evidencia; investigación en humanos y publicados dentro de los últimos 20 años. La búsqueda fue realizada por dos investigadores (N.O y A.V) quienes compartían los títulos de los artículos con sus abstract potencialmente relevantes y acordaron cuales ingresarán según se ajusten a los criterios de inclusión.

De encontrar diferencias, se acordaba un encuentro presencial donde se determinaba la incorporación o no del artículo.

Nuestra Hipótesis de heterogeneidad conlleva que los diferentes resultados podrían tener relación con las diferencias en las poblaciones analizadas.

Los criterios de inclusión de los trabajos incluían: utilización de premedicación (corticoides y/o antihistamínicos en diferentes dosis), que tengan una rama de comparación en los que no se utilizara dicha premedicación, utilización de contrastes iodados endovenosos y medición de resultados como muerte o cualquier tipo de reacciones anafilácticas. Criterios de exclusión comprendían artículos que no tuvieran comparación con placebo, que no describieran eventos adversos o que no hubiera coincidencia entre los autores, luego de la conciliación, para su incorporación en el análisis.

Resultados

Se identificaron 599 artículos en la búsqueda. Se descartaron rápidamente 590 por no presentar grupo de comparación, no informar eventos buscados o tener más de 20 años de publicación. Se encontró una revisión sistemática de la cual se analizaron los artículos de la matriz por separado ya que no se diseñó el trabajo para realizar revisión de revisiones sistemáticas.

De los 9 restantes, 2 fueron eliminados por ser duplicados o poseer más de una rama sin rama control y los 7 restantes fueron incluidos. No hubo discordancia entre los autores.

Tabla 1. Búsqueda de estudios

599 estudios	229 no grupo de comparación 73 no informaron eventos adversos 292 comparaban diferentes tipos de contraste 5 más de 20 años de publicación
9 estudios	1 duplicado 1 más de dos ramas y sin rama control
7 estudios	1 ECA 1 Revisión Sistemática (6 estudios en su matriz)

Figura 1 Elección de estudios para el análisis.

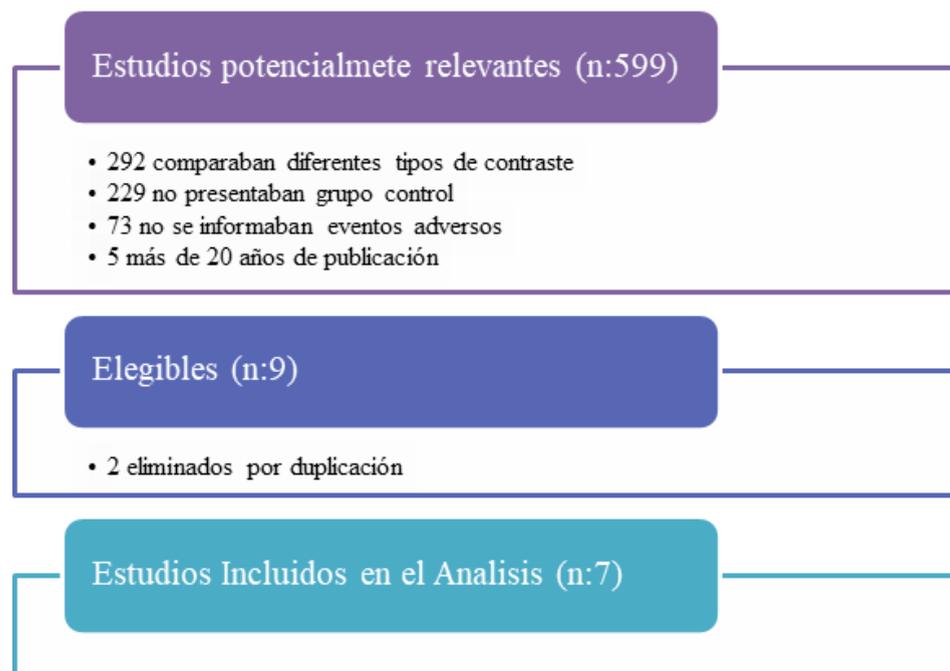


Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Estudio	Población	Drogas preventivas	Tipo de contraste	Reacciones identificadas	Riesgo de sesgo (+++)
Gates 1972	2000	DFH	Iónico	No definida	(+)(+)
Small 1982	220	Clorfeniramina + Hidroxizina	No definido	Picazón prurito	(+)(+)
Bertrand 1992	400	Clorfeniramina + Hidroxizina	Iónico	Nauseas, vomitos, picazón, urticaria, disnea, edema laríngeo, edema facial, hipotensión, muerte	(+)(+/-)
Ring 1985	800	Prednisona	Iónico	Rash, urticaria, angioedema, síntomas respiratorios, vómitos, taquicardia, hipotensión	(+)(+/-)
Lasser 1987	6763	Metilprednisolona	Iónico	Grado 1 vómitos, náuseas, vértigo, sibilancias. Grado 2 fiebre, escalofríos. Grado 3 shock, broncoespasmo, laringoespasmo, pérdida conciencia y angioedema	(+)(+/-)
Lasser 1994	1155	Metilprednisolona	No iónico	Ídem lasser 1987	(+)
Vilela 2018	80	Prednisona, dexametasona, y/o DFH	No iónico	Reacciones graves (respiratorias y/o hemodinámicas) y leves (cutáneas)	(+)

Se realizó metaanálisis de los 7 estudios disponibles utilizando Review Manager 5.3 (RevMan 5.3).

Los eventos se clasificaron en Graves (o Potencialmente Graves) y No Graves.

A su vez los Graves incluían síntomas hemodinámicos principalmente hipotensión con o sin requerimiento de drogas vasoactivas y síntomas respiratorios como broncoespasmo, laringoespasmo, angioedema, entre los más importantes.

Mientras que los síntomas No Graves incluían principalmente síntomas cutáneos como rash, urticaria, edema, ardor, calor y síntomas digestivos como náuseas, vómitos, pirosis.

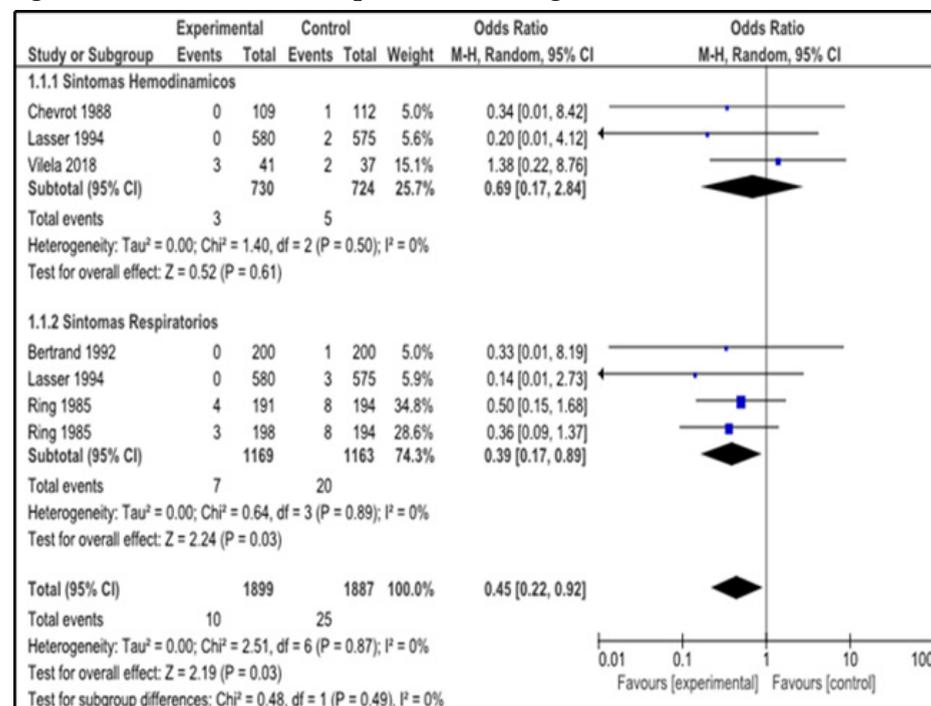
De los 7 estudios analizados 3 estudios reportaron eventos hemodinámicos manifiestos por hipotensión. Ninguno requirió soporte con drogas vasoactivas. Se evidencio una disminución del riesgo de desarrollar síntomas hemodinámicos en el grupo premedicado OR 0.69 (0.17-2.84). Sin embargo el número de eventos fue muy bajo y similar en ambos grupos (3 en el grupo con premedicación y 5 en el control), sin confirmar que esta diferencia sea relevante. Fig. 2. Deberíamos tratar aproximadamente 360 pacientes para prevenir el desarrollo de hipotensión en pacientes que reciben contraste yodado para estudios diagnósticos (NNT 357).

En relación a síntomas respiratorios encontramos 4 estudios que los reportaron. Se encontró una disminución del riesgo de aproximadamente una 60% en los pacientes premedicados OR 0,39 (0.17-0.89) con NNT 112. Fig. 2.

Los síntomas más frecuentes fueron tos y broncoespasmo (90%). No se informaron eventos de angioedema con requerimiento de norepinefrina y necesidad de asistencia respiratoria.

La premedicación disminuye el riesgo de desarrollar síntomas graves a casi la mitad OR 0.45 (0.22-0.92). Sin embargo la magnitud del efecto está condicionada por la pequeña cantidad de eventos en ambos grupos aún luego de haber recolectado más de 1800 pacientes por grupo. Fig 2. El NNT es de aproximadamente 127.

Figura 2. Síntomas Graves o potencialmente graves

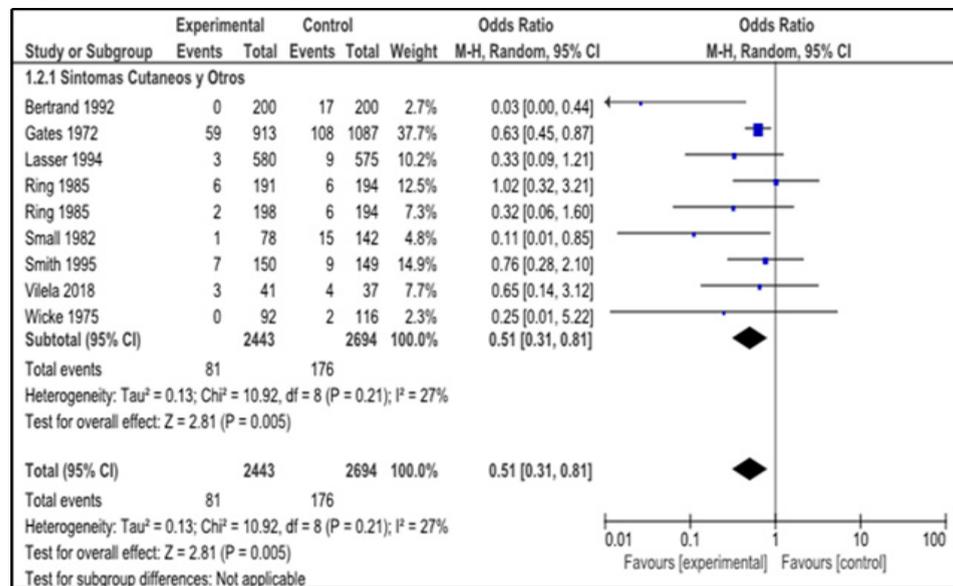


Los 7 estudios informan eventos No Graves con un grado de heterogeneidad relativamente bajo. El síntoma con mayor frecuencia reportado fue el prurito/sensación de quemazón (54%) y el signo más frecuente fue el rash (69%), es decir que la expresión cutánea fue la de mayor manifestación en relación a la gastrointestinal (náuseas y vómitos 27%).

La premedicación disminuye el riesgo de desarrollar síntomas no graves a aproximadamente la mitad OR 0.51 (0.31-0.81). Fig. 3

Premedicando a aproximadamente 30 pacientes en los que se les va a administrar contraste yodado para estudios diagnósticos se podría prevenir un evento de síntomas no graves (NNT 31).

Figura 3. Síntomas No graves



Con los resultados del metaanálisis y con la intención de realizar una sugerencia se utilizó la herramienta GRADE para construir una tabla de resumen de resultados. FIG 4.

En ella se establece la dirección de los hallazgos, es decir si favorece o protege del desarrollo de los eventos medidos así como la magnitud de los mismos. Por otro lado se refiere al grado de evidencia que se dispone para cada afirmación.

En relación a los síntomas graves o con riesgo de vida, el riesgo de síntomas hemodinámicos se vio reducido en 31% (OR 0.69 IC95 0.17-2.84) con una disminución de 0.2% entre los grupos y con un nivel de evidencia muy bajo principalmente basados en el riesgo de sesgos de los trabajos.

El riesgo de los síntomas respiratorios se disminuyó en 61% (OR 0.39 IC95 0.17-0.89) con una diferencia del riesgo absoluto del 1% sin embargo es posible que los resultados sean diferentes ya que por los riesgos de sesgos la mejor evidencia puede modificarlos.

Figura 4. Resumen de los resultados:

Corticoides y/o antihistamínicos comparado con Placebo en pacientes a los que se le realizarán estudios con contraste iodado

Paciente o población: pacientes a los que se le realizarán estudios con contraste iodado
Configuración:
Intervención: Corticoides y/o antihistamínicos
Comparación: Placebo

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)		Certainty	Qué pasa
		0.7%	Diferencia		
Síntomas hemodinámicos (síntomas graves) seguimiento: media 6 meses Nº de participantes : 1454 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	OR 0.69 (0.17 a 2.84)	0.5% (0.1 a 1.9)	0.2% menos a (0,6 menos a 1,2 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	es posible que el resultado sea diferente a lo expresado
Síntomas respiratorios (síntomas graves) seguimiento: media 6 meses Nº de participantes : 2332 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	OR 0.39 (0.17 a 0.89)	1.7% (0.3 a 1.5)	1.0% menos (1,4 menos a 0,2 menos)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	es posible que el resultado sea diferente al evidenciado

Síntomas cutáneos (síntomas no graves) seguimiento: media 6 meses Nº de participantes : 5137 (9 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	OR 0.51 (0.31 a 0.81)	6.5%	3.4% (2.1 a 5.4)	3.1% menos (4,4 menos a 1,2 menos)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c	es posible que con mejor evidencia los resultados se modifiquen
--	--------------------------	------	---------------------	--	---------------------------	---

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

Ci: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

- los estudios tienen importantes problemas en enmascaramiento, ciegos y seguimiento
- amplios intervalos de confianza y escasos eventos
- resultado con pocos eventos y posibilidades ambiguas

Los síntomas menores, principalmente los cutáneos fueron reducidos en 49% (OR 0.51 IC95 0.31-0.81) con importantes problemas de validación.

Evaluación económica y financiera

No se realizó una evaluación económica ya que la seguridad de los resultados, apoyados en la revisión, no es del todo conocida. Esto se evidencia al presentar poca seguridad tanto en la dirección como en la magnitud de los mismos.

Además, habría que sumarle algunos gastos indirectos difíciles de calcular ya que la suspensión del procedimiento diagnóstico cuando se realiza por falta de premedicación acarrea una reprogramación y prolongación de la internación para aquellos pacientes que por su enfermedad requieren de hospitalización o demoras y duplicaciones en la toma de medicamentos para aquellos que realizan los estudios en forma ambulatoria.

Todo ello, sumado a los resultados inciertos hacen imposible realizar una evaluación económica cierta y concreta.

Sin embargo, con la intención de calcular un costo aproximado de la realización de un estudio programado tomográfico con contraste de una única sección corporal, utilizando el costo promedio para no diferenciar por secciones que tienen diferentes valores; y tomando los valores al 1 de abril de 2019:

-Tomografía contrastada

Paciente internado	\$2950	+ costo de premedicación	+ costos indirectos de internación
Paciente ambulatorio	\$3200	+ costo de premedicación	+ costos indirectos (traslado, lucro cesante, etc.)

-Premedicación

Difenhidramina comprimido de 50 mg \$20 (caja por 30 comprimidos \$535)

Prednisona comprimido de 4 mg \$10 (caja por 20 comprimidos \$ 205)

Dexametasona comprimido 0.5 mg \$7 (caja por 30 comprimidos \$500)

Hidrocortisona 1 ml de 100 mg \$80 (frasco ampolla por 500mg \$400)

Costo estudio realizado en paciente internado \$3600 (sin costo bolsillo)

Costo estudio realizado en paciente ambulatorio \$3900 (costo bolsillo de \$700: medicamentos, traslado, etc.)

El costo individual no parece demasiado elevado, pero si a esto lo llevamos a la cantidad de estudios realizados por año por institución, independientemente de quien sea el último pagador, nos encontraríamos con cifras probablemente millonarias.

A su vez si lo tradujéramos a satisfacción de los pacientes y del grupo de médicos tratantes, esto aumentaría a niveles muchos más altos, principalmente si entenderíamos que la actividad sería mucho más ágil, se evitarían demoras diagnósticas que podrían llevar a indicar tratamientos inoportunos o mal indicados o inclusive a no iniciarlos cuando ellos no tengan utilidad al obtener los resultados de los estudios diagnósticos.

En lo relacionado con el impacto financiero y al costo oportunidad es difícil determinar cuánto será el ahorro real que podrá ser utilizado en otras actividades o simplemente constituir mayores ganancias. En nuestra salud empobrecida con demandas interminables pero oferta limitada es fundamental considerar el buen uso de los recursos para mejorar la calidad de atención.

El difícil acceso a los estudios diagnósticos se podría ver acelerado y los beneficios incrementados al mejorar el proceso de realización de estas actividades.

El costo oportunidad podría ser redirigido a mayor eficacia y de esta manera en definitiva mejorar los resultados en salud.

Conclusiones

En base al metaanálisis analizado con la posterior construcción del resumen de hallazgos se puede establecer una sugerencia débil (condicional) a favor del uso de corticoides y/o antihistamínicos para la prevención de eventos anafilactoides relacionados con el uso de contrastes iodados para estudios diagnósticos. La matriz de la evidencia tiene serios problemas de validación por lo que la información disponible no permite medir la real magnitud de las afirmaciones. Los efectos adversos en la gran mayoría no fueron mayores o con peligro de vida. Por otro lado, considero que el costo económico directo que implica el uso de la premedicación no es exagerado y habría que sopesarlo con los escasos beneficios, sin embargo, las demoras y/o suspensiones de los turnos que esto puede acarrear (costos directos e indirectos) podrían impactar negativamente encareciendo los estudios y posponiendo el inicio de los sucesivos tratamientos.

Bibliografía

1. Morcos SK. Br J Radiol. 2005 Aug; 78(932):686-93. Review article: Acute serious and fatal reactions to contrast media: our current understanding.
2. Brockow K. Toxicology. 2005 Apr 15; 209(2):189-92. Contrast media hypersensitivity-scope of the problem.
3. HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Morcos%20SK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11511894" \h Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA; Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology. Eur Radiol. 2001;11(9):1720-8. Prevention of generalized reactions to contrast media: a consensus report and guidelines.
4. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Radiology. 1990 Jun; 175(3):621-8. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media.
5. Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. J Allergy Clin Immunol 1991;87:867-72
6. American College of Radiology. Patient selection and preparation strategies. In: Manual on contrast media. www.acr.org/s_acr/sec.asp?CID=2131&DID=16687 (accessed 11 May 2006).
7. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Prevention of generalized reactions to contrast media: a consensus report and guidelines. Eur Radiol 2001;11:1720-8.
8. Lieberman P. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol 2005;115:S483-523.
9. Tramer M. BMJ. July 2006. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review.
10. Delaney A. BMC Medical Imaging. April 2006. The prevention of anaphylactoid reactions to iodinated radiological contrast media: a systematic review.
11. Lasser E. AJR. 1994. Pretreatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to nonionic contrast media.
12. Vilela A. Congreso XXIV de Medicina interna de la SAM. 2018. Premedicación en estudios iodados.
13. Thomsen HS, Webb JAW. Contrast Media. Safety Issues and ESUR Guidelines. Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2006:167.

14. Méndez Elizalde E, Ceriotto H, Coronel Z, Gómez del Intento E, López Saubidet C, Núñez M. Medios de contraste ¿cómo usarlos? Estudio de reacciones indeseadas, su prevención y tratamiento. Rev Arg Radiol 1997; 61:189-97.
15. Isolabella D, Polito P. Farmacología para Licenciados en Producción de Bioimágenes. Buenos Aires: Journal; 2008 :280.
16. García Mónaco R, Paganini L, Ocantos J. Medios de contraste radiológicos, lo que un médico no puede dejar de conocer. Buenos Aires: Journal; 2011:92
17. Lozano Zalce H, Pérez Mendizábal J, González Silva N, Ramírez Arias J, Abbud Neme Y. Reacciones indeseables y manejo integral de los medios de contraste usados en imagenología. Acta Médica 2003; 1:139-47.

