



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N. ° 030-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018
EFICACIA Y SEGURIDAD DE SIROLIMUS PARA EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS**

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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Agosto, 2018



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI – EsSalud.
4. Samuel Pecho Silva – Médico Neumólogo, Servicio de Neumología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de sirolimus para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de linfangioleiomiomatosis. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 030-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ATS	Sociedad Torácica Americana
CET	Complejo de esclerosis tuberosa
CVF	Capacidad vital forzada
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EA	Eventos adversos
EAS	Eventos adversos serios
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Agencia Reguladora de Medicamentos de los Estados Unidos
GPC	Guía de práctica clínica
IDF	Inventario de Desempeño Funcional
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
JRS	Sociedad Respiratoria Japonesa
LAM	Linfangioleiomiomatosis
MDCI	Mínima diferencia clínicamente importante
mTOR	Quinasa diana de la rapamicina en mamíferos
NIH	Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos
RS	Revisión sistemática
VEF1	Volumen espiratorio forzado en 1 segundo

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	8
A. <u>ANTECEDENTES</u>	8
B. <u>ASPECTOS GENERALES</u>	9
C. <u>TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SIROLIMUS</u>	10
<u>III. METODOLOGÍA</u>	12
A. <u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	12
B. <u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	12
C. <u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	13
<u>IV. RESULTADOS</u>	14
A. <u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	15
B. <u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	16
i. <u>GUÍAS CLÍNICAS</u>	16
ii. <u>ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS</u>	18
<u>V. DISCUSIÓN</u>	23
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	27
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	29
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	30
<u>IX. ANEXO</u>	32

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad rara, progresiva y sistémica que afecta principalmente a mujeres en edad fértil. En los pacientes con LAM, las células del músculo liso invaden los pulmones y crecen sin control. A lo largo de los años, este tejido anormal se acumula y bloquea el flujo de aire, lo que conlleva a la pérdida progresiva de la función pulmonar.
- En EsSalud, el manejo de los pacientes con LAM se realiza mediante la mejor terapia de soporte, que incluye el manejo de la obstrucción del flujo de aire y la hipoxemia, el tratamiento específico para complicaciones quirúrgicas o pleurales, y el tratamiento intervencionista de lesiones renales. Sin embargo, los médicos especialistas han sugerido el uso del sirolimus, considerando que éste podría ofrecer un beneficio adicional respecto a la mejor terapia de soporte. Precisamente, con el objetivo de evaluar la utilidad de sirolimus en el manejo de pacientes con LAM, se realizó una búsqueda sistemática de literatura sobre la eficacia y seguridad de sirolimus en pacientes adultos con LAM.
- Como resultado de nuestra búsqueda, se identificó una guía de práctica clínica (GPC) elaborada por la Sociedad Torácica Americana (ATS, por sus siglas en inglés *American Thoracic Society*) y la Sociedad Respiratoria Japonesa (JRS, por sus siglas en inglés *Japanese Respiratory Society*) (McCormack et al. 2016); y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III, doble ciego, de sirolimus versus placebo (el estudio MILES) (McCormack et al. 2011).
- La GPC de la ATS/JRS realizó una recomendación fuerte a favor del uso de sirolimus en pacientes con LAM y función pulmonar anormal o en deterioro. Esta recomendación estuvo basada en los resultados del estudio MILES, el cual fue incluido y analizado en el presente dictamen. Basado en esta evidencia, la ATS/JRS concluyó que sirolimus ofrece un beneficio clínico sobre la función pulmonar, del desempeño funcional y la calidad de vida, además de ser tolerable en pacientes con LAM.
- El estudio MILES (*Multicenter International LAM Efficacy of Sirolimus*) fue un ensayo doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos en el que 89 pacientes con LAM y deterioro pulmonar moderado (definido como volumen espiratorio forzado en 1 segundo [VEF₁] ≤ 70 % del predicho) fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento con sirolimus o placebo durante 12 meses, seguido de 12 meses de observación. Los resultados mostraron una estabilización de la función pulmonar con sirolimus y un deterioro de la función pulmonar con el placebo (razón de cambio en VEF₁: 1±2 frente a -12±2 ml/mes, respectivamente; p=0.001).

Del mismo modo, se observaron diferencias significativas en las medidas de capacidad vital forzada (CVF), calidad de vida medida por la escala EuroQOL y el desempeño funcional, aunque estas últimas dos comparaciones mostraron significancias marginales, con valores de p cercanos a 0.05. Además, si bien los eventos adversos totales fueron mayores con sirolimus que con placebo, la tasa de eventos adversos serios no difirió entre ambos grupos. Adicionalmente, se reportaron 2 muertes y 2 casos de neumotórax en el brazo del placebo.

- Entre las principales limitaciones metodológicas del estudio se encuentran, la posible pérdida del desenmascaramiento debido a ciertos efectos adversos específicos de sirolimus, que puede conllevar a diferencias sistemáticas en la evaluación de los resultados y cuidados entre los brazos del estudio; y el alta tasa de retiros prematuros (mayor al 10 % en el periodo de tratamiento e igual al 70 % en el periodo de observación), que puede conllevar a diferencias sistemáticas en las características de los pacientes que continuaron en el estudio. Además, se observó que los efectos reportados en el estudio se acompañaron de medidas de variabilidad que reflejan una gran incertidumbre.
- Sin embargo, el estudio MILES tiene la ventaja de reportar efectos con sirolimus basados en valoraciones objetivas de la función pulmonar, como son las medidas del VEF₁ y la CVF, lo que minimiza los sesgos en los datos clínicos informados, y particularmente reduce los sesgos de detección y desempeño debido a la potencial pérdida del ciego. Además, es importante mencionar que los efectos con sirolimus en la función pulmonar fueron consistentes con un mayor aumento en el puntaje de calidad de vida y el desempeño funcional, desenlaces que son considerados clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente. Esto, sumado al financiamiento del estudio por parte de una institución diferente a la compañía elaboradora del medicamento, aumenta la confianza sobre el potencial beneficio clínico de sirolimus en pacientes con LAM.
- Por otro lado, es necesario tener en cuenta que la LAM es una condición progresiva asociada a comorbilidad y complicaciones significativas que afectan la calidad de vida de estos pacientes, y que, en el contexto de EsSalud, existe un vacío terapéutico para esta población específica. Además, a pesar de las limitaciones de la evidencia, las recomendaciones de uso de sirolimus por parte de nuestro experto clínico y la GPC revisada en este dictamen son favorables, lo cual, sumado a un perfil de seguridad aceptable, el costo asequible y la amplia experiencia de su uso en la institución, constituyen un sustento razonable para recomendar sirolimus en pacientes con LAM con cuadro clínico, con complicaciones y/o deterioro de la función pulmonar. Estas razones conllevan a la conclusión de que sirolimus tendría un balance de riesgo/beneficio y un costo de

oportunidad favorable para esta enfermedad progresiva y poco frecuente que carece de tratamientos específicos disponibles en la institución.

- En consecuencia, y sobre la base de los argumentos expuestos, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de sirolimus para el tratamiento de pacientes adultos con LAM con cuadro clínico, con complicaciones y/o deterioro de la función pulmonar, la vigencia del presente dictamen preliminar es de un año. Asimismo, se debe asegurar un sistema de farmacovigilancia intensiva de los pacientes que lleguen a usar sirolimus, según lo establecido en el Anexo N. ° 1. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de sirolimus en pacientes adultos con diagnóstico de linfangioleiomiomatosis. Así, el médico neumólogo Octavio Cubas Paredes del Servicio de Neumología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Rebagliati, quien a través del Comité Farmacoterapéutico del hospital y siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico sirolimus no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial propuesta por el Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

P	Caso índice: Paciente mujer de 37 años con cuadro clínico y diagnóstico de linfangioleiomiomatosis (LAM) (enfermedad extremadamente rara), que presentó deterioro respiratorio funcional antes de la administración de sirolimus. Por extensión: todo paciente con cuadro clínico y diagnóstico de linfangioleiomiomatosis (LAM) que evoluciona con complicaciones y/o deterioro de función respiratoria, y que no reciba sirolimus.
I	Sirolimus vía oral
C	No hay comparador disponible aprobado en EsSalud
O	<ul style="list-style-type: none">• Estabilizar la función respiratoria. Detener caída de VEF1.• Minimizar las complicaciones respiratorias: neumotórax recidivante, quilotórax.• Mantener la calidad de vida.• Evitar la pérdida de años de vida saludable: superar 10 años de sobrevida posteriores al diagnóstico.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron a cabo reuniones técnicas con el médico especialista Samuel Pecho Silva del Servicio de Neumología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, además de representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO consensuada con especialistas.

P	Paciente adulto con diagnóstico de linfangioleiomiomatosis con cuadro clínico, con complicaciones y/o deterioro de la función pulmonar*.
I	Sirolimus
C	Placebo o mejor terapia de soporte
O	<ul style="list-style-type: none">• Calidad de vida asociada a la sintomatología (estabilización de función respiratoria, disminución de complicaciones respiratorias).• Eventos adversos.

* Neumotórax, tener un VEF1 después de la broncodilatación de 70 % del valor predicho o menos.

B. ASPECTOS GENERALES

La linfangioleiomiomatosis (LAM) es una enfermedad rara, progresiva y sistémica que generalmente afecta a mujeres jóvenes. Esta enfermedad se caracteriza por la formación de quistes en el pulmón y la proliferación de músculo liso inmaduro con características de células epitelioides perivasculares (células LAM) en los órganos afectados, lo que conlleva en la mayoría de casos a una pérdida progresiva de la función pulmonar. El término LAM esporádico se usa para pacientes con LAM no asociado con el complejo de esclerosis tuberosa (CET), mientras que CET-LAM se refiere a la LAM que se asocia con CET. La prevalencia mundial de la LAM varía de 1 a 9 casos por millón de mujeres, con las tasas más altas en mujeres con CET (más del 30 %) (McCormack and Gupta 2018a; McCormack and Gupta 2018b).

Los pacientes con LAM usualmente desarrollan neumotórax recurrente, disnea progresiva, quilo pleural o peritoneal, angiomiolipoma renal y hemoptisis ocasional. Otras manifestaciones de la LAM incluyen la hipertensión pulmonar, la linfadenopatía o los linfangioleiomiomas. El diagnóstico se realiza mediante la biopsia de tejido (generalmente del pulmón, pero ocasionalmente de los ganglios linfáticos o linfangioleiomiomas), la historia clínica y/o la tomografía computarizada de alta resolución. El diagnóstico anatomopatológico se basa en la morfología característica de las células LAM y la inmunorreactividad positiva a la actina del músculo liso y los anticuerpos HMB-45 (Boehler et al. 2010; McCormack and Gupta 2018a).

El tratamiento de la LAM es básicamente de soporte, pues no se dispone de un tratamiento curativo. Este incluye el manejo de la obstrucción del flujo de aire y la hipoxemia con broncodilatadores y oxígeno, respectivamente; tratamiento específico para complicaciones quirúrgicas o pleurales, incluyendo neumo y quilotórax; y tratamiento

intervencionista de lesiones renales. El trasplante de pulmón es el último recurso para los pacientes con enfermedad avanzada (Boehler et al. 2010; McCormack and Gupta 2018c).

La LAM se asocia a mutaciones en los genes de la esclerosis tuberosa (TSC1 y TSC2), lo que conduce a un déficit de proteínas hamartina y tuberina. Estas proteínas regulan su señal a través de la quinasa diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) y controlan el tamaño y el crecimiento celular (Goncharova et al. 2002). Debido a ello, se ha postulado que sirolimus, un inhibidor del mTOR, podría contrarrestar el déficit de estas proteínas y restaurar el ciclo celular (Casanova and Ancocheab 2011; Boehler et al. 2010). Precisamente, con el objetivo de evaluar la utilidad de sirolimus en el manejo de pacientes adultos con LAM, se ha llevado a cabo la presente evaluación de tecnología sanitaria.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SIROLIMUS

Sirolimus inhibe la activación y proliferación de los linfocitos T mediada por citoquinas e inhibe la producción de anticuerpos. En las células, sirolimus se une a la inmunofilina, *FK Binding Protein-12* (FKBP-12), para generar un complejo inmunosupresor que se une e inhibe la activación de la quinasa reguladora mTOR. Esta inhibición suprime la proliferación de linfocitos T, inhibiendo la progresión desde la fase G1 a la fase S del ciclo celular (U.S. Food and Drug Administration 2018).

En la linfangioleiomiomatosis, la vía de señalización del mTOR se activa a través de la pérdida de la función del gen del complejo de la esclerosis tuberosa, que da como resultado la proliferación celular y la liberación de factores de crecimiento linfangiogénico. Al inhibir esta vía de mTOR, sirolimus evita la proliferación de células linfangioleiomiomatosas en el pulmón, lo que podría conllevar al alivio de síntomas de la LAM (U.S. Food and Drug Administration 2018; European Medicines Agency 2016).

Sirolimus (comercializado como Rapamune) está aprobado por la Agencia Reguladora de Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos para el tratamiento de pacientes con LAM. La dosis inicial recomendada es de 2 mg/día. En la Unión Europea, sirolimus no ha sido autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés *European Medicines Agency*) para la indicación de LAM, sin embargo, ha sido designado como medicamento huérfano basado en la severidad de la enfermedad, inexistencia de alternativas de tratamiento y la rareza de la enfermedad (afectando no más de 5 en 10,000 personas en la UE). Esta designación significa que sirolimus es un medicamento que aún está bajo investigación y su designación se basa en una posible actividad farmacológica (U.S. Food and Drug Administration 2018; European Medicines Agency 2016).

La etiqueta de sirolimus aprobada por la FDA presenta una advertencia de uso (*black box warning*¹), que refiere un aumento del riesgo de inmunosupresión, lo que puede conllevar a la posible aparición de linfoma y otras enfermedades malignas. Su uso no se recomienda en pacientes con hipertensión o aquellos que han tenido trasplantes de hígado o pulmón (U.S. Food and Drug Administration 2018).

En Perú, este fármaco está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) hasta el 10 de febrero del 2021, con número de registro: RS EE02928, y bajo el nombre comercial Sirolim 1 mg (fabricado por *The Madras Pharmaceuticals* y comercializado por *Nordic Pharmaceutical Company S.A.C.*) (DIGEMID - MINSa 2018).

El costo de adquisición de sirolimus es de S/ 13.80 por tableta de 1 mg (Sistema SAP - EsSalud 2018). Considerando el precio de adquisición por unidad y la dosis indicada en la etiqueta aprobada por la FDA (2 mg/día), el costo del tratamiento mensual (cuatro semanas) y anual (52 semanas) sería de aproximadamente S/ 772.80 y S/ 10 046.40 por paciente, respectivamente.

¹ Recuadro de advertencia que incluye aspectos de seguridad destacables que deben ser tenidos en cuenta por el prescriptor.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de sirolimus en pacientes adultos con diagnóstico de linfangioleiomiomatosis. Se utilizaron las bases de datos *The Cochrane Library*, Medline y el metabuscador TRIP Database, priorizándose la evidencia proveniente de revisiones sistemáticas o meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y páginas web de organizaciones internacionales de neumología. Se hizo una búsqueda adicional en la página web de *clinicaltrials.gov*, para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos controlados aleatorizados).

D. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos:

- Sirolimus (Mesh²)
- Sirolimus (libre)
- Rapamycin (libre)
- Rapamune (libre)
- Lymphangiomyomatosis (Mesh)
- Lymphangiomyomatosis(libre)
- Guideline*

Filtros: Guideline, Systematic Reviews, Randomized Controlled Trial

² Encabezados de Temas Médicos (en inglés, MeSH es el acrónimo de *Medical Subject Headings*).

E. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

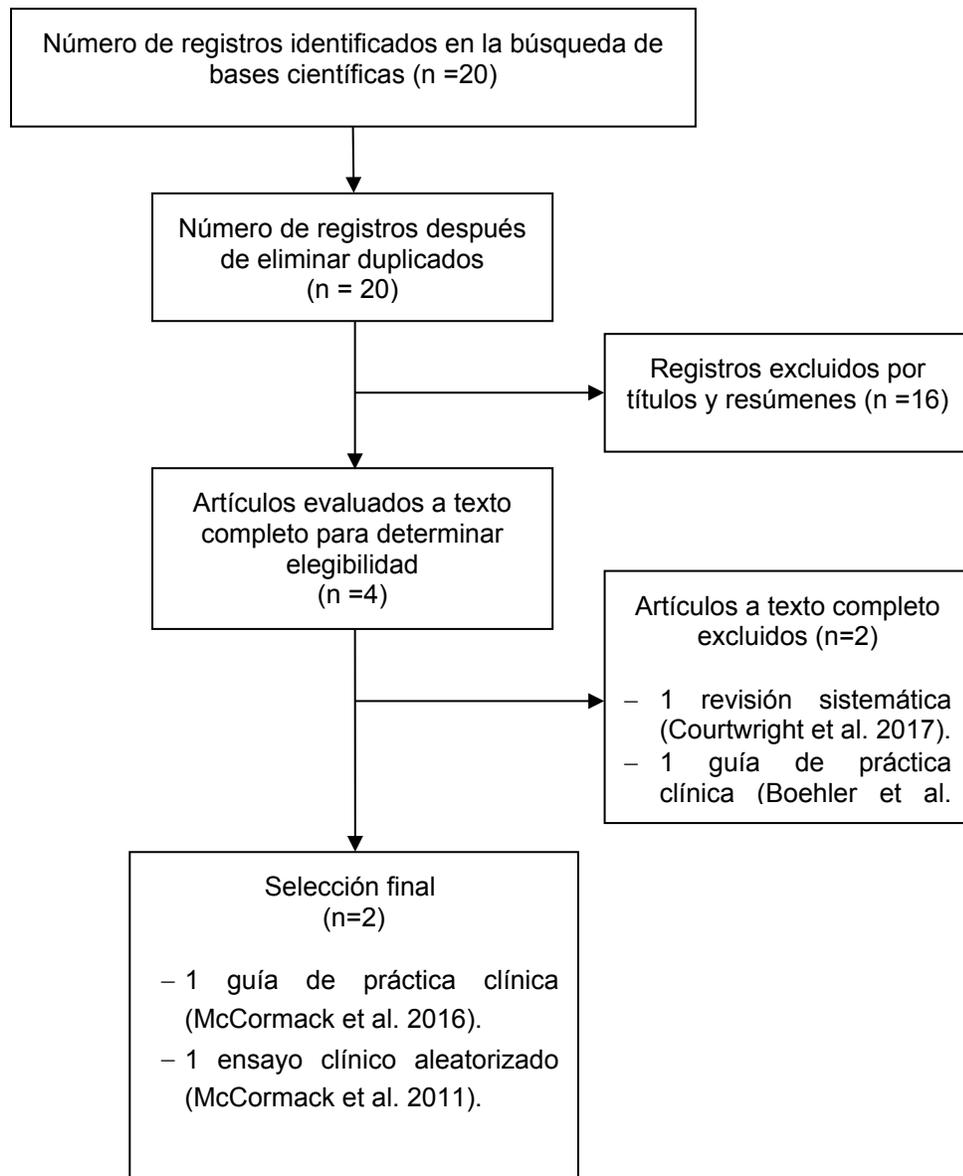
La búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) o metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes y fue realizada por dos evaluadores. Esta fase permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías de “novo” más actualizadas (últimos cuatro años) que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones.

IV. RESULTADOS

Figura 1. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la literatura sobre la eficacia y seguridad de sirolimus en pacientes adultos con diagnóstico de linfangioleiomiomatosis.

Guías de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se identificó una guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la LAM realizada por la Sociedad Torácica Americana (ATS, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Respiratoria Japonesa (JRS, por sus siglas en inglés) (McCormack et al. 2016).

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

Se excluyó una GPC elaborada por la Sociedad Respiratoria Europea (ERS, por sus siglas en inglés) por superar el límite de antigüedad de 4 años (Boehler et al. 2010).

Evaluación de Tecnologías Sanitarias:

No se identificaron ETS que respondieran a la pregunta PICO de interés.

Revisiones sistemáticas o metaanálisis:

Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

Se identificó una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar los efectos de los inhibidores de mTOR, incluido sirolimus, en la incidencia de infecciones respiratorias en pacientes con LAM (Courtwright et al. 2017). Sin embargo, dado que los efectos de los inhibidores de mTOR, respecto al placebo, fueron evaluados de manera conjunta, y no de forma individual para sirolimus, se optó por excluir esta RS de la presente evaluación. Por otro lado, sus resultados confirman que hasta el año 2015 solo se disponía de un ensayo clínico aleatorizado que evaluó el desenlace de interés, el mismo que fue identificado como el único ECA que responde a nuestra pregunta PICO de interés y que fue incluido en la sección de ensayos clínicos.

Ensayos clínicos aleatorizados:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se identificó un ECA doble ciego de sirolimus versus placebo en pacientes con LAM (el estudio MILES) (McCormack et al. 2011).

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov:

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados en la página web www.clinicaltrials.gov que respondan a la pregunta PICO de interés.

F. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

American Thoracic Society (ATS) & Japanese Respiratory Society (JRS), 2016 – “Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangiomyomatosis Diagnosis and Management” (McCormack et al. 2016)

Es una guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de la LAM elaborada por la ATS/JRS. Las recomendaciones elaboradas en esta guía se basan en la calidad de la evidencia científica y el consenso del panel de miembros elaboradores de la guía, siguiendo la metodología GRADE. La graduación se llevó a cabo utilizando las palabras “se recomienda” que indica una recomendación fuerte y “se sugiere” que indica una recomendación condicional.

Con respecto a la recomendación que responde a nuestra pregunta PICO, la ATS/JRS realiza una recomendación fuerte a favor del uso de sirolimus en lugar de la observación para pacientes con LAM con función pulmonar anormal o en deterioro. La confianza en la estimación del efecto de sirolimus en esta población específica de pacientes fue calificada como moderada. De acuerdo a la metodología de la guía, una recomendación fuerte significa que la mayoría de los pacientes en esta situación querrían el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo haría. Por otro lado, para los clínicos, esta recomendación significa que la mayoría de pacientes debería recibir la intervención, mientras que, para los tomadores de decisiones, esta recomendación significa que puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones.

La recomendación de sirolimus se basó en los resultados de su revisión sistemática, que permitió identificar dos ensayos clínicos no controlados (Bissler et al. 2008; Davies et al. 2008) y un ensayo aleatorizado (McCormack et al. 2011) que evaluaron los efectos de sirolimus en el tamaño del angiomiolipoma, la función pulmonar, la calidad de vida, el desempeño funcional y/o los efectos adversos en pacientes con LAM. Los ensayos no controlados de Bissler y Davies fueron excluidos del presente dictamen por el diseño del estudio; mientras que el ensayo aleatorizado de McCormack se evalúa al detalle en la sección correspondiente a ensayos clínicos aleatorizados.

El estudio de Bissler fue un ensayo de etiqueta abierta, no controlado, de 24 meses de duración, realizado con 25 pacientes con CET o LAM que fueron tratados con dosis incrementales de sirolimus durante 12 meses, seguido de un periodo de observación de 12 meses. Los resultados mostraron que el volumen de angiomiolipoma disminuyó desde una media mínima cuadrática de 71.6 ml (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 24.9-118.2 ml) al inicio del tratamiento con sirolimus hasta 36.5 ml (IC 95 %, 210.2 a 83.2 ml) después de 12 meses de tratamiento, lo que se traduce en una reducción del volumen de 53.2 % (IC 95 %, 46.3-60.2 %; $p < 0.001$). Adicionalmente, se reportaron diez eventos adversos serios durante el ensayo, seis de los cuales se consideraron probablemente o posiblemente relacionados con sirolimus (diarrea, infecciones, estomatitis y hemorragia por angiomiolipoma).

El estudio de Davies fue un ensayo no controlado, de etiqueta abierta, realizado con seis pacientes con LAM y siete pacientes con CET que estaban siendo tratados con sirolimus durante 2 años. Los resultados del análisis interino después de 1 año de tratamiento mostraron que todos los pacientes tuvieron una reducción en el tamaño de sus angiomiolipomas. Sin embargo, en los cuatro pacientes con LAM con datos disponibles al año, no se informó ningún cambio en la función pulmonar. Por otro lado, todos los pacientes tuvieron eventos adversos, incluyendo úlceras bucales, hiperlipidemia y edema periférico.

El estudio MILES (*Multicenter International LAM Efficacy of Sirolimus*) fue un ensayo doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos en el que 89 pacientes con LAM y deterioro pulmonar moderado (definido como volumen espiratorio forzado en 1 segundo [VEF₁] \leq 70% del predicho) fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento con sirolimus o placebo durante 12 meses, seguido de 12 meses de observación. Los resultados mostraron una estabilización de la función pulmonar con sirolimus y un deterioro de la función pulmonar con el placebo (razón de cambio en VEF₁: 1 ± 2 frente a -12 ± 2 ml/mes, respectivamente; $p = 0.001$). También se informó que, aunque los efectos adversos debido a sirolimus eran comunes, los efectos adversos serios fueron similares en ambos grupos; siendo los eventos adversos más comunes, mucositis, diarrea, náuseas, hipercolesterolemia, erupción acneiforme e hinchazón en las extremidades inferiores.

Respecto a los beneficios de sirolimus, los elaboradores de la guía concluyeron que sirolimus mejora la función pulmonar (medido por el VEF₁ y la capacidad vital forzada [CVF]), el desempeño funcional y la calidad de vida en pacientes con LAM. Además, reduce el volumen de angiomiolipomas, linfangioleiomiomas, y acumulaciones de quilos. Respecto a los eventos adversos, los elaboradores mencionaron que, en general, sirolimus es bien tolerado. De este modo, los elaboradores otorgaron un mayor valor a los beneficios potenciales de sirolimus y un menor valor a los efectos adversos, así como a los costos asociados con el tratamiento.

ii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Ensayo clínico de fase III MILES (*Multicenter International LAM Efficacy of Sirolimus*) ClinicalTrials.gov ID: NCT00414648. McCormack et al., 2011 - “*Efficacy and safety of sirolimus in Lymphangiomyomatosis*” (McCormack et al. 2011)

El estudio MILES fue un ECA, controlado por placebo, doble ciego y multicéntrico que buscó evaluar los efectos de sirolimus sobre la función pulmonar en pacientes con LAM y deterioro pulmonar moderado, definido como un $VEF_1 \leq 70\%$ del valor predicho, durante un periodo de 12 meses. En una segunda etapa del ensayo (periodo de observación), se retiraron ambas intervenciones y se observaron los efectos durante un periodo adicional de 12 meses. En total, el estudio tuvo una duración de 2 años. El estudio fue financiado por la Oficina de Enfermedades Raras del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH, por sus siglas en inglés) y tuvo como organismo colaborador a la Oficina de Desarrollo de Productos Huérfanos de la FDA.

La inclusión de los pacientes en el estudio requirió que estos cumplan con los siguientes criterios: ser mujer mayor de 18 años, tener un VEF_1 después de la broncodilatación de 70% del valor predicho o menos, tener un diagnóstico de LAM basado en hallazgos compatibles con cambios quísticos en tomografía computarizada de alta resolución más al menos uno de los siguientes criterios: confirmación de LAM mediante una biopsia, un nivel sérico del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-D, por sus siglas en inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*) de 800 pg por mililitro o más, o hallazgos clínicamente consistentes (un diagnóstico de CET existente, un derrame pleural quiloso previo, o un historial de angiomiolipoma renal). Se excluyeron pacientes gestantes, pacientes con grandes colecciones de líquido quiloso y pacientes con trasplante de pulmón previo.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad fueron asignadas al azar a recibir sirolimus oral, en una dosis de 2 mg por día, o placebo. Los niveles de sirolimus se midieron en cada visita, con el fin de mantenerlos en valores de entre 5 y 15 ng por mililitro, y a su vez, realizar los ajustes de dosis simulados en el grupo placebo. El desenlace primario fue la respuesta VEF_1 , medida como la razón de cambio en VEF_1 (pendiente VEF_1) en mililitros por mes. Los desenlaces secundarios incluyeron la respuesta en la capacidad vital forzosa (CVF), medida como el cambio desde el inicio hasta el mes 12, volúmenes pulmonares (volumen residual, capacidad residual funcional y pulmón total), la distancia recorrida en la prueba de la caminata de 6 minutos, y los puntajes en el Cuestionario Respiratorio de St. George, el Cuestionario de Salud SF-36, el Inventario de Desempeño Funcional (IDF) y el Cuestionario de Salud EuroQOL que

evalúa la fatiga, la disnea y la calidad de vida. Las visitas de evaluación ocurrieron al inicio del estudio, a las 3 semanas, y a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses. El análisis de los resultados se realizó por intención de tratar.

Resultados

Se incluyeron un total de 89 pacientes, 43 en el grupo placebo y 46 en el grupo de sirolimus. Las características basales fueron similares entre ambos grupos. El reporte de resultados a los 12 meses se realizó con 34 de 43 pacientes (79 %) en el grupo placebo y 41 de 46 pacientes (89 %) en el grupo de sirolimus; mientras que el reporte a los 24 meses se realizó con 13 de 43 pacientes (30 %) y 14 de 46 pacientes (30 %), respectivamente.

Las razones para la retirada de pacientes del estudio incluyeron la decisión de usar sirolimus fuera del estudio (3 pacientes en el grupo placebo y 5 en el grupo sirolimus), neumotórax (2 pacientes en el grupo placebo), infección (3 pacientes en cada grupo), colocación en una lista para trasplante (2 pacientes en el grupo placebo), no cumplimiento de visitas o pruebas (2 pacientes en el grupo sirolimus), erupción (1 paciente en el grupo sirolimus), ansiedad (1 paciente en el grupo sirolimus) y muerte (2 muertes en el grupo placebo, 1 por accidente cerebrovascular y 1 en un incendio en el hogar).

Durante el período de tratamiento, se observó una estabilización en la función pulmonar con sirolimus y un empeoramiento continuo con el placebo. La pendiente del VEF₁ fue de 1 ± 2 ml por mes en el grupo de sirolimus y de -12 ± 2 ml por mes en el grupo de placebo ($p < 0.001$). La diferencia absoluta entre los grupos en el cambio medio del VEF₁ durante el período de tratamiento fue de 153 ml, o aproximadamente el 11 % del VEF₁ medio al momento de la inclusión (Tabla 3).

En comparación con el grupo placebo, el grupo sirolimus tuvo una mejoría desde el inicio hasta los 12 meses en las medidas de CVF ($p < 0.001$), calidad de vida medida por la escala EuroQOL ($p = 0.03$) y desempeño funcional ($p = 0.03$). No hubo diferencias significativas entre los grupos en este intervalo en el cambio en la distancia de caminata de 6 minutos. Después de la suspensión de sirolimus, la disminución de la función pulmonar se reanudó en el grupo de sirolimus y fue paralela a la del grupo placebo (Tabla 3).

Los eventos adversos (EA) fueron más frecuentes con sirolimus, pero la frecuencia de eventos adversos serios (EAS) no difirió significativamente entre los grupos. Los EA más comunes fueron mucositis, diarrea, náuseas, hipercolesterolemia, erupción acneiforme e hinchazón en las extremidades inferiores. Los EAS cardíacos ocurrieron solo en el grupo

de sirolimus e incluyeron pericarditis, arritmia auricular (2 eventos en 1 paciente), y taquicardia y sobrecarga de líquidos después de la embolización de un angiomiolipoma (2 eventos en 1 paciente). Los EAS pulmonares o respiratorios superiores ocurrieron solo durante el período de tratamiento y se informaron con mayor frecuencia entre los pacientes que recibieron placebo (13 con placebo versus 2 con sirolimus; $p=0.046$ según cálculos realizados por el equipo técnico del IETSI). Adicionalmente, se reportaron 2 muertes y 2 casos de neumotórax en el brazo del placebo.

Comentarios

Es necesario notar que los desenlaces de eficacia evaluados en el estudio fueron medidos en escalas de puntajes, lo que requiere de valores establecidos de la mínima diferencia clínicamente importante (MDCI) para poder interpretar los resultados. Al respecto, los autores señalaron que, si bien no existen tales valores para LAM, se ha estimado que la MDCI en el VEF₁ con broncodilatadores o agentes antiinflamatorios en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica es de 100 a 140 ml, lo que representa un cambio que los pacientes pueden percibir y que predice una recaída después de la exacerbación (Donohue 2005), lo que es comparable con el cambio medio en el VEF₁ de 153 ml encontrado en el estudio. Además, los autores sugirieron que los efectos de sirolimus sobre la función pulmonar fueron consistentes con los resultados favorables sobre los puntajes del Inventario de Desempeño Funcional y la escala analógica—visual del EuroQOL para calidad de vida, ambas validadas en pacientes con otras enfermedades pulmonares (Larson et al. 1998; Rutten-Van Mólken et al. 2006). Respecto a la MDCI en la CVF, se refirió un valor propuesto para la enfermedad pulmonar relacionada con la esclerodermia de 250 ml (Khanna et al. 2010), que es similar en magnitud con el cambio medio en la CVF de 230 ml encontrado en el estudio. Adicionalmente, se menciona que la menor frecuencia de eventos adversos serios del tipo respiratorio en el grupo placebo fue consistente con el efecto beneficioso del medicamento sobre la función pulmonar.

En referencia a la calidad de vida, se señala que la diferencia encontrada en el estudio de 8.44 utilizando el cuestionario EuroQOL (rango de 0 a 100, donde un puntaje menor indica peor funcionamiento), fue mayor que la mitad de su desviación estándar (diferencia media estandarizada mayor que 0.5), un umbral que es considerado la MDCI en los puntajes de calidad de vida relacionada a la salud (Norman, Sloan, and Wyrwich 2004). Con respecto a la ausencia de diferencia entre sirolimus y placebo en la distancia recorrida en la prueba de la caminata, se sugiere que sirolimus puede no aumentar la capacidad de ejercicio o que los resultados pueden haber sido sesgados por la inclusión de pacientes con una tolerancia al ejercicio basal relativamente alta.

Entre las principales limitaciones metodológicas del estudio se encuentran, la posible pérdida del desenmascaramiento debido a ciertos efectos adversos específicos de

sirolimus, como el incremento del colesterol y el desarrollo de úlceras bucales y erupciones cutáneas, que puede conllevar a diferencias sistemáticas en la evaluación de los resultados y cuidados entre los brazos del estudio; y el alta tasa de retiros prematuros (mayor al 10 % en el periodo de tratamiento e igual al 70 % en el periodo de observación), que puede conllevar a diferencias sistemáticas en las características de los pacientes que continuaron en el estudio. Sin embargo, este estudio tiene la ventaja de reportar efectos con sirolimus basados en valoraciones objetivas de la función pulmonar, como son las medidas del VEF₁ y la CVF, lo que minimiza los sesgos en los datos clínicos informados, y particularmente reduce los sesgos de detección y desempeño debido a la potencial pérdida del ciego. Además, es importante mencionar que los efectos con sirolimus en la función pulmonar fueron consistentes con un mayor aumento en la puntuación de los cuestionarios de calidad de vida y desempeño funcional, desenlaces que considerados clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente. Esto, sumado al financiamiento por parte de una institución diferente a la compañía elaboradora del medicamento, reduce el riesgo de sesgo a favor del fármaco (Lundh et al. 2017) y aumenta la confianza sobre el potencial beneficio clínico de sirolimus en pacientes con LAM.

Tabla 3. Efectos de sirolimus durante el periodo de tratamiento*

Variable	Valor en la línea basal		Valor a los 12 meses		Cambio desde la línea basal			Razón de cambio por mes		
	Placebo (N=43)	Sirolimus (N=46)	Placebo (N=34)	Sirolimus (N=41)	Placebo (N=34)	Sirolimus (N=41)	Valor p	Placebo (N=43)	Sirolimus (N=46)	Valor p
Función pulmonar										
• VEF ₁ (ml)	1378±446	1357±400	1272±414	1383±394	-134±182	19±124	<0.001	-12±2	1±2	<0.001
• CVF (ml)	2909±749	2682±622	2843±668	2780±735	-129±233	97±260	0.001	-11±3	8±3	<0.001
• Capacidad pulmonar total (ml)	5270±1463	4856±986	5464±1217	4944±982	-7±650	94±504	0.65	-2±7	8±7	0.34
• Volumen residual (ml)	2409±1029	2133±703	2502±969	2112±617	-16±514	38±538	0.61	-3±7	4±7	0.46
• Capacidad residual funcional (ml)	3175±1059	2838±710	3260±968	2912±660	-123±521	53±335	0.43	-11±6	6±6	0.049
• Distancia en prueba de caminata (m)	339±115	407±96	418±107	431±104	26±51	24±59	0.99	1.47±0.87	1.65±0.81	0.88
Puntaje en escala EuroQOL	67.09±20.11	68.5±18.61	65.60±18.47	73.71±18.03	-2.34±15.77	6.10±16.96	0.02	-0.21±0.20	0.39±0.19	0.03
Puntaje total en el IDF††	2.35±0.49	2.25±0.51	2.33±0.47	2.35±0.49	-0.05±0.24	0.10±0.38	0.08	-0.009±0.004	0.005±0.004	0.03

* Los valores son medias ± desviación estándar (SD). VEF₁ denota volumen espiratorio forzado en 1 segundo; CVF capacidad vital forzada; IDF Inventario de Desempeño Funcional.

|| Las puntuaciones de la escala analógica-visual de EuroQOL oscilan entre 0 y 100, y los puntajes más bajos indican un peor funcionamiento.

†† Las puntuaciones del Inventario de Desempeño Funcional varían de 1 a 4, y los puntajes más bajos indican un peor estado de salud.

Fuente: Tabla extraída del artículo publicado de McCormack et al., 2011 (McCormack et al. 2011).

V.

VI. DISCUSIÓN

La LAM es una enfermedad pulmonar progresiva que afecta principalmente a mujeres en edad fértil. En los pacientes con LAM, las células del músculo liso invaden los pulmones y crecen sin control. A lo largo de los años, este tejido anormal se acumula y bloquea el flujo de aire, lo que hace cada vez más difícil para los pacientes respirar y llevar a cabo las actividades cotidianas. Por lo general, los pacientes sobreviven entre 20 y 30 años después del diagnóstico. La LAM es una enfermedad muy rara y afecta solo a entre 30,000 y 50,000 personas en todo el mundo, o entre tres y cinco personas por millón. Sin embargo, es probable que esta cifra sea más alta porque la enfermedad se encuentra subdiagnosticada (National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) 2018).

En EsSalud, el manejo de los pacientes con LAM se realiza mediante la mejor terapia de soporte, que incluye el manejo de la obstrucción del flujo de aire y la hipoxemia con broncodilatadores y oxígeno, respectivamente; el tratamiento específico para complicaciones quirúrgicas o pleurales, incluyendo neumotórax y quilotórax; y el tratamiento intervencionista de lesiones renales. Sin embargo, los médicos especialistas han sugerido el uso del sirolimus, considerando que este podría ofrecer un beneficio adicional respecto a la mejor terapia de soporte.

Precisamente, con el objetivo de evaluar si el producto farmacéutico sirolimus supone una alternativa superior a la mejor terapia de soporte, se buscó evidencia directa que compare la eficacia y seguridad de sirolimus con la mejor terapia de soporte o placebo en pacientes adultos con LAM. Como resultado de nuestra búsqueda sistemática de literatura, se identificó una GPC elaborada por la Sociedad Torácica Americana (ATS, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Respiratoria Japonesa (JRS, por sus siglas en inglés) (McCormack et al. 2016); y un

ECA de fase III, doble ciego, de sirolimus versus placebo (el estudio MILES) (McCormack et al. 2011).

La GPC de la ATS/JRS realizó una recomendación fuerte a favor del uso de sirolimus en pacientes con LAM y función pulmonar anormal o en deterioro. Esta recomendación estuvo basada en los resultados del estudio MILES, el cual fue incluido y analizado en el presente dictamen, y dos ensayos clínicos de fase II de un solo brazo, lo cuales fueron excluidos del cuerpo de la evidencia del presente documento por el tipo de diseño del estudio, que no permite responder a nuestra pregunta PICO. Basado en la evidencia procedente de estos estudios, la cual fue gradada como moderada, la ATS/JRS concluyó que sirolimus ofrece un beneficio clínico sobre la función pulmonar, del desempeño funcional y la calidad de vida, además de ser tolerable en pacientes con LAM. Dicha recomendación, también consideró la opinión del panel de expertos sobre los efectos estimados de sirolimus, el balance de las consecuencias deseables (beneficios) e indeseables (daños) del tratamiento, los valores y preferencias de los pacientes, el costo y la viabilidad de la implementación de uso de sirolimus en el contexto americano-japonés.

El estudio MILES es un ECA de fase III, doble ciego, multicéntrico y controlado por placebo, que evaluó la eficacia y seguridad de sirolimus en pacientes mujeres con LAM y deterioro pulmonar moderado ($VEF_1 \leq 70$ % del valor predicho), con un seguimiento de 12 meses. En una segunda etapa, se retiró la medicación y se observaron los efectos durante un periodo adicional de 12 meses. Los resultados mostraron una estabilización en la función pulmonar (medido con VEF_1) con sirolimus y un deterioro continuo con el placebo. La diferencia en la razón de cambio de VEF_1 (ml/mes) fue estadísticamente significativa entre ambos grupos. Del mismo modo, se observaron diferencias significativas en las medidas de CVF, calidad de vida medida por la escala EuroQOL y el desempeño funcional, aunque estas últimas dos comparaciones mostraron significancias marginales, con valores de p cercanos a 0.05. Además, si bien los eventos adversos totales fueron mayores con sirolimus que con placebo, la tasa de eventos adversos serios no difirió entre ambos grupos. Adicionalmente, se reportaron 2 muertes y 2 casos de neumotórax en el brazo del placebo.

Con el fin de interpretar la significancia clínica de los resultados del estudio MILES, los autores del estudio compararon la magnitud del efecto observado obtenido con sirolimus, con la mínima diferencia clínicamente (MDCI) importante establecida para otras enfermedades pulmonares. De este modo, argumentaron que el cambio medio absoluto en el VEF_1 de 153 ml con sirolimus en pacientes con LAM fue mayor a la MDCI de 100 -140 ml con broncodilatadores o agentes antiinflamatorios en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rango que representa un cambio clínico percibido por los pacientes (Donohue 2005). Adicionalmente, señalaron que el cambio medio absoluto en el puntaje del cuestionario EuroQOL (8.4) fue comparable al MDCI de 0.5 desviaciones estándar establecido para los puntajes de calidad de vida relacionada a la salud (Norman, Sloan, and Wyrwich 2004). Para este último desenlace es

importante notar que los autores no reportaron suficiente información sobre cuántas desviaciones estándar son equivalentes al cambio en el puntaje de calidad de vida de 8.4, por lo que no es posible confirmar los resultados que se afirman.

Al respecto es importante mencionar que toda interpretación a favor de la significancia clínica requiere que los valores del límite inferior del intervalo de confianza con sirolimus excedan los valores de MDCI sugeridos por los autores. Sin embargo, tales medidas de variabilidad no fueron reportadas para las diferencias absolutas de los cambios medios con sirolimus y placebo. Aun así, podemos notar que los efectos reportados en el estudio se acompañan de medidas de variabilidad que reflejan una gran incertidumbre. Así, por ejemplo, se observa que las desviaciones estándares mostradas para el cambio medio en el VEF₁ corresponden a una variación mayor al 100 % para ambos brazos del estudio (de acuerdo con los cálculos realizados por el equipo técnico del IETSI), lo que significa que tales estimaciones fueron poco precisas. En consecuencia, la significancia clínica referida por los autores está limitada por la alta variabilidad en los efectos reportados, lo que reduce la calidad estadística de las estimaciones y sugiere que esta información debería utilizarse con fines meramente descriptivos (tendencias).

Sin embargo, el estudio MILES tiene la ventaja de reportar efectos con sirolimus en la función pulmonar que fueron consistentes con un mayor aumento en el puntaje de calidad de vida y el desempeño funcional, lo que sumado al financiamiento del estudio por parte de una institución pública (NIH de los Estados Unidos), aumenta la confiabilidad sobre los resultados.

Con todo ello, el estudio MILES demuestra que, comparado con placebo, sirolimus produce un efecto en algunos desenlaces clínicos como lo son el VEF₁, la CVF, la calidad de vida y el desempeño funcional; sin embargo, la magnitud de tal efecto aún es incierta. Debido a ello se requieren de más estudios que permitan obtener resultados más precisos y confiables, lo que requiere de un mayor tamaño de muestra y un seguimiento a largo plazo.

Adicionalmente, se tomó en cuenta la opinión del especialista clínico, autor del presente dictamen, Dr. Samuel Pecho Silva, quien manifestó que la LAM es una enfermedad lentamente progresiva y que en el contexto de EsSalud no se cuenta con tratamientos específicos para esta enfermedad, debido a ello, su manejo se basa únicamente en la mejor terapia de soporte que incluye el uso de inhaladores (broncodilatadores) y de oxígeno (en la fase terminal). También refirió que el trasplante de pulmón no es un tratamiento alternativo a sirolimus porque se considera la última opción terapéutica para los pacientes con un mal pronóstico de vida a corto plazo. En cuanto a los resultados del estudio MILES, manifestó que si bien en el campo de la neumología, los resultados en la prueba de la caminata de 6 minutos son más valorados que las mediciones de VEF₁ y CVF (esto, por ser una herramienta útil en la evaluación de pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, que evalúa de manera integrada la respuesta de los sistemas respiratorio, cardiovascular y músculo-esquelético), la mejora

observada sobre la calidad de vida se considera clínicamente relevante para la LAM, más aún en condiciones de deterioro pulmonar y/o complicaciones. Sobre la prevalencia de la LAM en el contexto de EsSalud, señaló que la LAM es una enfermedad muy rara y que sólo en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins se han reportado 2 casos en un periodo de 10 años. Finalmente, el especialista clínico resaltó el hecho de que la paciente que motivó la solicitud de uso de sirolimus haya participado en el estudio MILES, observándose resultados favorables (estabilidad clínica) con su uso en base al historial médico. De este modo, el médico especialista concluyó que sirolimus es un medicamento que puede mejorar la función pulmonar y la calidad de vida de los pacientes con LAM, recomendando su uso en la población de interés.

Así, los resultados del estudio MILES indican que sirolimus podría ser útil en el tratamiento de pacientes con LAM con afectación moderada de la función pulmonar. Al mismo tiempo, es necesario tener en cuenta que la LAM es una condición progresiva asociada a comorbilidad y complicaciones significativas que afectan la calidad de vida de estos pacientes, y que, en el contexto de EsSalud, existe un vacío terapéutico para esta población específica. Además, a pesar de las limitaciones de la evidencia, las recomendaciones de uso de sirolimus por parte del especialista clínico y la GPC revisada en este dictamen son favorables, lo cual, sumado a un perfil de seguridad aceptable, el costo asequible y la amplia experiencia de uso en la institución (dado su disponibilidad en el Petitorio Farmacológico para pacientes trasplantados), constituyen un sustento razonable para recomendar sirolimus en pacientes adultos con LAM con cuadro clínico, con complicaciones y/o deterioro de la función pulmonar. Estas razones conllevan a la conclusión de que sirolimus tendría un balance de riesgo/beneficio y un costo de oportunidad favorable para esta enfermedad progresiva y poco frecuente que carece de tratamientos específicos disponibles en la institución.

VII. CONCLUSIONES

- La evidencia científica disponible hasta agosto del 2018, que evalúa la eficacia y seguridad de sirolimus en pacientes adultos con LAM, proviene del estudio MILES, un ECA de fase III, doble ciego, multicéntrico y controlado por placebo cuyo objetivo principal fue evaluar los efectos de sirolimus sobre la función pulmonar (medido por el VEF₁) en pacientes mujeres con LAM y deterioro pulmonar. Sus resultados mostraron una estabilización en la función pulmonar con sirolimus y un deterioro continuo con el placebo. Del mismo modo, se observaron diferencias significativas en las medidas de CVF, calidad de vida medida por la escala EuroQOL y el desempeño funcional, aunque estas últimas dos comparaciones mostraron significancias marginales, con valores de p cercanos a 0.05. Además, si bien los eventos adversos totales fueron mayores con sirolimus que con placebo, la tasa de eventos adversos serios no difirió entre ambos grupos.
- Los resultados del estudio MILES demuestran que, comparado con placebo, sirolimus produce un efecto en algunos desenlaces clínicos como lo son el VEF₁, la CVF, la calidad de vida y el desempeño funcional; sin embargo, la magnitud de tal efecto aún es incierta.
- No obstante, los resultados del estudio MILES indican que sirolimus podría ser útil en el tratamiento de pacientes con LAM con afectación moderada de la función pulmonar. Al mismo tiempo, es necesario tener en cuenta que la LAM es una condición progresiva asociada a comorbilidad y complicaciones significativas que afectan la calidad de vida de estos pacientes, y que, en el contexto de EsSalud, existe un vacío terapéutico para esta población específica. Además, a pesar de las limitaciones de la evidencia, las recomendaciones de uso de sirolimus por parte de nuestro experto clínico y la GPC revisada en este dictamen son favorables, lo cual, sumado a un perfil de seguridad aceptable, el costo asequible y la amplia experiencia de su uso en la institución, constituyen un sustento razonable para recomendar sirolimus en pacientes con LAM con cuadro clínico, con complicaciones y/o deterioro de la función pulmonar. Estas razones conllevan a la conclusión de que sirolimus tendría un balance de riesgo/beneficio y un costo de oportunidad favorable para esta enfermedad progresiva y poco frecuente que carece de tratamientos específicos disponibles en la institución.
- En consecuencia, y sobre la base de los argumentos expuestos, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de sirolimus para el tratamiento de pacientes adultos con LAM con cuadro clínico, con complicaciones y/o deterioro de la función pulmonar, la vigencia del presente

dictamen preliminar es de un año. Asimismo, se debe asegurar un sistema de farmacovigilancia intensiva de los pacientes que lleguen a usar sirolimus, según lo establecido en el Anexo N. ° 1. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VIII. RECOMENDACIONES

Se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con sirolimus y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N°1):

- Reporte de tomografía computarizada de alta resolución (HRCT) o TEM.
- Reporte de biopsia de pulmón, según sea el caso.
- Reporte de hallazgos patológicos extrapulmonares, según sea el caso.
- Resultados de pruebas de función pulmonar (VEF₁).
- Evaluación de la calidad de vida medida con el Cuestionario de Salud EuroQOL o cuestionario respiratorio St. George.
- Reporte de sospecha de reacciones adversas a través de farmacovigilancia intensiva

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bissler, John J., Francis X. McCormack, Lisa R. Young, Jean M. Elwing, Gail Chuck, Jennifer M. Leonard, Vincent J. Schmithorst, et al. 2008. "Sirolimus for Angiomyolipoma in Tuberous Sclerosis Complex or Lymphangiomyomatosis." *The New England Journal of Medicine* 358: 140–51.
- Boehler, A, M Brauner, H Popper, and F Bonetti. 2010. "European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphangiomyomatosis." *European Respiratory Journal* 35 (1): 14–26. doi:10.1183/09031936.00076209.
- Casanovaa, Álvaro, and Julio Ancocheab. 2011. "Linfangiomyomatosis: Novedades Terapéuticas." *Arch Bronconeumol* 47 (12): 579–80. doi:10.1016/j.arbres.2011.06.008.
- Courtwright, Andrew M., Hilary J. Goldberg, Elizabeth Petri Henske, and Souheil El-Chemaly. 2017. "The Effect of mTOR Inhibitors on Respiratory Infections in Lymphangiomyomatosis." *European Respiratory Review* 26 (143): 0–6. doi:10.1183/16000617.0004-2016.
- Davies, D. Mark, Simon R. Johnson, Anne E. Tattersfield, J. Chris Kingswood, Jane A. Cox, Deborah L. McCartney, Tim Doyle, et al. 2008. "Sirolimus Therapy in Tuberous Sclerosis or Sporadic Lymphangiomyomatosis." *The New England Journal of Medicine* 358 (2): 200–203.
- DIGEMID - MINSA. 2018. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." *DIGEMID Website*. Accessed August 9. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>.
- Donohue, James F. 2005. "Minimal Clinically Important Differences in COPD Lung Function." *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2: 111–24. doi:10.1081/COPD-200053377.
- European Medicines Agency. 2016. "Public Summary of Opinion on Orphan Designation: Sirolimus for the Treatment of Sporadic Lymphangiomyomatosis (EMA/COMP/451315/2016)." http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2010/02/WC500074734.pdf.
- Goncharova, Elena A., Dmitry A. Goncharov, Andrew Eszterhas, Deborah S. Hunter, Marilyn K. Glassberg, Raymond S. Yeung, Cheryl L. Walker, et al. 2002. "Tuberin Regulates p70 S6 Kinase Activation and Ribosomal Protein." *The Journal of Biological Chemistry* 277 (34): 30958–67. doi:10.1074/jbc.M202678200.
- Khanna, Dinesh, James R. Seibold, Athol Wells, Oliver Distler, Yannick Allanore, Chris Denton, and Daniel E. Furst. 2010. "Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: Lessons from Clinical Trials, Outcome Measures, and Future Study Design." *Current Rheumatology Reviews* 6: 138–44. doi:10.2174/157339710791330768.
- Larson, J L, M C Kapella, S Wirtz, M K Covey, and J Berry. 1998. "Reliability and Validity of the Functional Performance Inventory in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Journal of Nursing Measurement* 6 (1): 55–73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9769611>.

Lundh, A, J Lexchin, B Mintzes, Schroll Jb, and L Bero. 2017. "Industry Sponsorship and Research Outcome (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2. doi:10.1002/14651858.MR000033.pub3.www.cochranelibrary.com.

McCormack, Francis X., Nishant Gupta, Geraldine R. Finlay, Lisa R. Young, Angelo M. Taveira-Da Silva, Connie G. Glasgow, Wendy K. Steagall, et al. 2016. "Official American Thoracic society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 194 (6): 748–61. doi:10.1164/rccm.201607-1384ST.

McCormack, Francis X., Yoshikazu Inoue, Joel Moss, Lianne G. Singer, Charlie Strange, Koh Nakata, Alan F. Barker, et al. 2011. "Efficacy and Safety of Sirolimus in Lymphangioleiomyomatosis." *The New England Journal of Medicine* 364 (17): 1595–1606. doi:10.1056/NEJMoa1100391.Efficacy.

McCormack, Francis X, and Nishant Gupta. 2018a. "Sporadic Lymphangioleiomyomatosis: Clinical Presentation and Diagnostic Evaluation." Edited by Talmadge E King, Geraldine Finlay, and Helen Hollingsworth. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate. doi:10.1128/JCM.01360-10.

McCormack, Francis X, and Nishant Gupta. 2018b. "Sporadic Lymphangioleiomyomatosis: Epidemiology and Pathogenesis." Edited by Kevin R Flaherty, Talmadge E King, Helen Hollingsworth, and Geraldine Finlay. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate. doi:10.1128/JCM.01360-10.

McCormack, Francis X, and Nishant Gupta. 2018c. "Sporadic Lymphangioleiomyomatosis: Treatment and Prognosis." Edited by Talmadge E King, Geraldine Finlay, and Helen Hollingsworth. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate. www.uptodate.com.

National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS). 2018. "Breathing Easier: First Treatment for Rare Lung Disease Approved." *NIH Website*. <https://ncats.nih.gov/pubs/features/lam-treatment-sirolimus-fda-approved>.

Norman, Geoffrey R., Jeff A. Sloan, and Kathleen W. Wyrwich. 2004. "The Truly Remarkable Universality of Half a Standard Deviation: Confirmation through Another Look." *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 4 (5): 581–85. doi:10.1586/14737167.4.5.581.

Rutten-Van Mólken, Maureen P M H, Jan B. Oostenbrink, Donald P. Tashkin, Deborah Burkhart, and Brigitta U. Monz. 2006. "Does Quality of Life of COPD Patients as Measured by the Generic EuroQol Five-Dimension Questionnaire Differentiate between COPD Severity Stages?" *Chest* 130: 1117–28. doi:10.1378/chest.130.4.1117.

Sistema SAP - EsSalud. 2018. "Sistema Informático SAP - EsSalud."

U.S. Food and Drug Administration. 2018. "FDA Approved Drug Products." Accessed August 9. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

X. ANEXO

ANEXO N°1. CONDICIONES DE USO

El paciente considerado para recibir sirolimus (2 mg/día) debe cumplir con los siguientes criterios clínicos los cuales deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el **Anexo N° 07** de la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**:

Diagnóstico/condición de salud	Paciente adulto con diagnóstico de LAM**, con complicaciones pulmonares (neumotórax o quilotórax) y/o deterioro pulmonar moderado, definido como VEF ₁ *** después de la broncodilatación de 70 % del valor predicho o menos.
Grupo Etario	18 años o más
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	6 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<p>Los siguientes dos criterios deben ser acreditados con documentos de historial médico:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico <u>definitivo</u> de LAM, según criterios modificados de la Sociedad Respiratoria Europea (Boehler et al. 2010): <ul style="list-style-type: none"> • Tomografía computarizada de alta resolución (HRCT) o Tomografía espiral multicorte (TEM) de pulmón mostrando lesiones características de LAM (quistes y proliferación nodular multifocal), y biopsia pulmonar que se ajusta a los criterios patológicos para LAM; o • HRCT o TEM de pulmón mostrando lesiones características de LAM y cualquiera de los siguientes: angiomiolipoma (riñón); efusión quilosa torácica o abdominal; linfangioleiomioma o ganglio linfático comprometido por LAM; y complejo de esclerosis tuberosa. 2. Cuadro clínico con complicaciones pulmonares (neumotórax o quilotórax) y/o deterioro pulmonar moderado, definido como VEF₁ después de la broncodilatación de 70 % del valor predicho o menos.

<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de la solicitud del medicamento</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reporte de tomografía computarizada de alta resolución (HRCT) o TEM. 2. Reporte de biopsia de pulmón, según sea el caso. 3. Reporte de hallazgos patológicos extrapulmonares, según sea el caso. 4. Resultados de pruebas de función pulmonar (VEF₁). 5. Evaluación de la calidad de vida medida con el Cuestionario de Salud EuroQOL o cuestionario respiratorio St. George.
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reporte de tomografía computarizada de alta resolución (HRCT) o TEM. 2. Reporte de biopsia de pulmón, según sea el caso 3. Reporte de hallazgos patológicos extrapulmonares, según sea el caso. 4. Resultados de pruebas de función pulmonar (VEF₁) 5. Evaluación de la calidad de vida medida con el Cuestionario de Salud EuroQOL o cuestionario respiratorio St. George. 6. Reporte de sospecha de reacciones adversas a través de farmacovigilancia intensiva.
<p>Criterios para la suspensión del tratamiento</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspensión por intolerancia, reacción alérgica, eventos adversos o falta de eficacia del medicamento. 2. Negativa de uso por parte del paciente.

*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de neumología de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutive acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

** LAM: linfangioleiomiomatosis.

***VF1: Volumen espiratorio forzado en 1 segundo.