

Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de tecnologías
Sanitarias y Salud Basada en la Evidencia

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Mielofibrosis

Tecnología Sanitaria Evaluada: Deferasirox y Ruxolitinib

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley N° 20.850. "Ley Ricarte Soto".

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Cáncer Renal. Santiago, MINSAL 2018.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de disseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: Agosto 2018

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN	5
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	5
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS	5
5. RESUMEN EJECUTIVO	5
Análisis Económico	6
Implementación y efectos en las redes asistenciales	6
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	7
Diagnóstico e identificación de subgrupos	7
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES	9
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS	10
Ruxolitinib	10
Deferasirox	10
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	12
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS	13
10.A EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS	13
Deferasirox	13
Ruxolitinib	16
10.B. SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS	21
Deferasirox	21
Ruxolitinib	23
11. ANÁLISIS ECONÓMICO	26
Resultados y descripción de la evidencia encontrada	26
Recomendaciones de otras agencias	28
Acuerdos de riesgo compartido	28
Precio máximo industrial	28
Costo por paciente	29
Impacto presupuestario	29
12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES	31
13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES	34
14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	37
15. CONCLUSIÓN	38
16. REFERENCIAS	39
17. ANEXO 1	42

MIELOFIBROSIS

1. INTRODUCCIÓN

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6º del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.

2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN

- Deferasirox
- Ruxolitinib

3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Mielofibrosis

4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Ruxolitinib para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria (también conocida como mielofibrosis idiopática crónica),

Deferasirox para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas

5. RESUMEN EJECUTIVO

La mielofibrosis es una neoplasia mieloproliferativa crónica, caracterizada por la proliferación desregulada de células mieloides de variable madurez morfológica y eficacia hematopoyética. Esta condición tiene como resultado eritropoyesis ineficaz, producción de citocinas dentro del microambiente medular y deposición reactiva de fibras de tejido conectivo (reticulina o colágeno) en la médula ósea.

La mielofibrosis ocurre principalmente en adultos de mediana edad y adultos mayores, con una ligera preponderancia en hombres (60%). La sobrevida a 3 años es alrededor del 50 %, con una mediana de 69 meses. Su incidencia varía entre 1 a 1,5 por 100.000 habitantes, mientras que su prevalencia sería de 3 por 100.000 habitantes.

Este informe evalúa ruxolitinib para el tratamiento sintomático de pacientes adultos con mielofibrosis primaria, y deferasirox para pacientes con sobrecarga férrica debido a transfusiones sanguíneas.

Esta condición de salud no cuenta con cobertura financiera en la actualidad.

Eficacia de los tratamientos

Deferasirox

No se identificaron revisiones sistemáticas ni ensayos que evaluaran el efecto de usar deferasirox en pacientes diagnosticados con mielofibrosis, con sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas. Se pesquisó una revisión sistemática sobre una evaluación similar, que se estimó podía constituir evidencia indirecta (en pacientes con mielodisplasia), pero ésta no identificó ningún estudio.

Ruxolitinib

Se identificaron 2 ensayos aleatorizados y 1 revisión sistemática que evaluaban los efectos de usar ruxolitinib en comparación a la mejor alternativa de tratamiento disponible en personas con mielofibrosis primaria, post policitemia vera o post trombocitosis esencial. De acuerdo a esta evidencia se observó que el uso de ruxolitinib podría disminuir la mortalidad; sin embargo, podría aumentar el riesgo de trombocitopenia y probablemente aumenta el riesgo de anemia. No está claro si mejora los síntomas de la enfermedad o la calidad de vida del paciente.

Análisis Económico

Las agencias internacionales en su mayoría recomiendan la utilización de ruxolitinib en pacientes con mielofibrosis, cuando se encuentra en etapa intermedia-avanzada o muestran síntomas de esplenomegalia, siempre y cuando exista una buena oferta económica por parte de la industria, o esquemas de acceso para los pacientes.

Un estudio de costo-efectividad realizado en Chile, para pacientes con mielofibrosis, mostro que ruxolitinib en un escenario base no sería costo efectivo, superando el umbral planteado de 3 PIB. Sin embargo, al momento de realizar un descuento del 25% y 50%, se consideraría como costo efectivo, con un ICER que iría entre 1 a 3 PIB.

El impacto presupuestario para el año 2019 asciende a \$MM4.427 para ruxolitinib.

Implementación y efectos en las redes asistenciales

Existe red de atención suficiente para dar respuesta a este problema de salud. No se identificaron brechas relevantes.

Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	Favorable/ No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Mielofibrosis	Deferasirox	No favorable	Eficacia	Tratamiento no muestra eficacia
Mielofibrosis	Ruxolitinib	Favorable	No se excluye	

6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La mielofibrosis es una neoplasia mieloproliferativa crónica, generalmente idiopática, caracterizada por la proliferación desregulada de células mieloides (incluyendo megacariocitos y progenitores mieloides y eritroides) en la médula ósea, de variable madurez morfológica y eficacia hematopoyética.

Esta condición tiene como resultado una eritropoyesis ineficaz, producción de citocinas dentro del microambiente medular y deposición reactiva de fibras de tejido conectivo (reticulina o colágeno) en la médula ósea, a menudo con osteosclerosis. En estadios fibróticos posteriores, la sangre periférica muestra eritrocitos en forma de lágrimas (es decir, dacrocitos), glóbulos rojos nucleados y formas mieloides tempranas (es decir, una tríada denominada leucoeritroblastosis). Además, como resultado de la hematopoyesis extramedular, se produce aumento de volumen de otros órganos, generando frecuentemente hepatomegalia (1,2) y esplenomegalia (1–3).

Los síntomas comunes de la mielofibrosis son la presencia de fatiga (4), fiebre, dolor óseo y sudor nocturno (1). Sin embargo, esta condición de salud frecuentemente se presenta de manera asintomática, siendo motivos frecuentes de consulta la esplenomegalia, hepatomegalia, o hemograma alterado.

La mielofibrosis ocurre principalmente en adultos de mediana edad y adultos mayores, con una ligera preponderancia en hombres (60%) (5). La mediana de diagnóstico es de 67 años (6), y solo el 5% son diagnosticados antes de los 40 años (1). Los casos infantiles son muy raros (7). La supervivencia de estos pacientes a 3 años es alrededor del 50 % (6), con una mediana de 69 meses, siendo la principal causa de muerte la transformación de la mielofibrosis a leucemia mieloide aguda (8).

En cuanto a su epidemiología, se ha estimado que su incidencia varía entre 0.4 a 1,5 por 100.000 habitantes al año (6,9,10), mientras que su prevalencia sería de 3 por 100.000 habitantes (9).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

Las neoplasias mieloproliferativas relacionadas con trombocitemia esencial (ET) y policitemia vera (PV) pueden sufrir un retraso en la transformación de la enfermedad en un estado fibrótico llamado post-ET mielofibrosis (post-ET MF) o post-PV MF, respectivamente, lo que se denomina mielofibrosis secundaria (11). De esta forma, los pacientes con mielofibrosis primaria (MFP) deben ser en primer lugar distinguidos de los que evolucionan de alguna patología hematológica.

Luego de evaluar la sintomatología clínica y sospechar de MFP (incluyendo la presencia de esplenomegalia palpable) (12), se descarta la presencia de leucemia mieloide aguda, a través de un examen FISH o un RT-PCR PARA BCR-ABL1. Por último, se realiza aspiración y biopsia de médula ósea para evaluar la presencia fibrosis (12,13).

Además, los pacientes con MFP frecuentemente presentan anemia severa (alrededor de un 40% al momento de diagnóstico), por lo que reciben frecuentemente transfusiones sanguíneas (14), lo que podría llevar a una sobrecarga férrica.

Pacientes con mutaciones genéticas (generalmente de tipo JAK2, CALR y MPL) reducen drásticamente su supervivencia (15). Estas mutaciones son importantes para la elección de los tratamientos, y se realizan estudios moleculares a partir de la misma biopsia de la médula ósea realizada para diagnosticar esta condición de salud. De esta forma, parte del diagnóstico de MFP, y su identificación por sobre trombocitemia esencial o policitemia vera son el estudio de estas mutaciones (16).

7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Los pacientes con un riesgo intermedio o alto y menores a 65 años son candidatos a trasplante alógeno de médula ósea, lo que se considera una terapia curativa de la enfermedad (16,17). En muchos casos, se utilizan inhibidores JAK1/JAK2 para mejorar la condición del pacientes y hacerlo elegible a trasplante (17).

En general, la mayoría de los pacientes con mielofibrosis presentará anemia severa en alguna etapa de la enfermedad. Para el tratamiento de la anemia, los pacientes con mielofibrosis cuentan con varias alternativas, de acuerdo al grado de severidad. Se recomienda realizar transfusión sanguínea en pacientes con anemia severa (16,17). Luego, pacientes con anemias moderadas sin esplenomegalia importante son elegibles para agentes estimulantes de la eritropoyesis (eritropoyetina, darbepoetina) en primer lugar (16,17), andrógenos (principalmente danazol, testosterona y fluoximesterona) (16,17), e inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida y pomalidomida), como alternativas (17).

En pacientes con transfusiones sanguíneas, una proporción importante necesitará agentes quelantes de hierro por presentar sobrecarga férrica. Para este grupo de pacientes, las alternativas de tratamiento serían deferasirox, deferoxamina y deferiprona (17).

En general, los síntomas constitucionales de esta enfermedad (fundamentalmente la esplenomegalia) se tratan con ruxolitinib. Como alternativa terapéutica, se ha utilizado de manera anterior agentes citorreductores como hidroxiaurea o hidroxycarbamida (16,17). La irradiación esplénica y esplenectomía solo se recomienda tras la falla a estos tratamientos iniciales (16,17).

Por último, en el caso de ruxolitinib, si bien su mecanismo de acción implica la mutación del tipo JAK, el tratamiento se utiliza igualmente en pacientes negativos para esta mutación, por la unión del fármaco sitios diferentes de donde se encuentra esta mutación.

Actualmente, las transfusiones sanguíneas son generalmente cubiertas por los presupuestos históricos de los hospitales públicos, mientras que los trasplantes de médula ósea son incluidos en Programa de Prestaciones Valoradas (PPV). Los tratamientos para síntomas constitucionales de la enfermedad y la esplenomegalia no cuentan con ningún tipo de cobertura.

8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Ruxolitinib es un Inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2. Ruxolitinib inhibe la transducción de señales de JAK-STAT y la proliferación celular.

El deferasirox es un ligando tridentado que se une al Fe con una alta afinidad, en una proporción de 2:1. Promueve la excreción de Fe, principalmente por heces.

Ruxolitinib

Registro e Indicación

Ruxolitinib cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-21873/15	JAKAVI COMPRIMIDOS 10 mg	28-05-2015	NOVARTIS CHILE S.A.
F-19702/17	JAKAVI COMPRIMIDOS 15 mg	04-12-2012	NOVARTIS CHILE S.A.
F-19703/17	JAKAVI COMPRIMIDOS 20 mg	04-12-2012	NOVARTIS CHILE S.A.
F-19701/17	JAKAVI COMPRIMIDOS 5 mg	04-12-2012	NOVARTIS CHILE S.A.

Laboratorio

Jakavi® (Novartis).

Posología

La dosis inicial recomendada por la EMA de ruxolitinib en Mielofibrosis, es de 15 mg dos veces al día para pacientes con un recuento de plaquetas entre 100.000/mm³ y 200.000/mm³ y de 20 mg dos veces al día para pacientes con un recuento de plaquetas >200.000/mm³. La dosis inicial recomendada de ruxolitinib en PV es de 10 mg administrados por vía oral dos veces al día.

Deferasirox

Registro e Indicación

Deferasirox cuenta con registro en el ISP. Este caso la indicación para la cual registrada, no es para la patología analizada directamente en este informe, es una co-morbilidad asociada a la mielofibrosis.

Presentaciones

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-15362/15	EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 125 mg	2005-12-30	NOVARTIS CHILE S.A.
F-15363/15	EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg	2005-12-30	NOVARTIS CHILE S.A.
F-15364/15	EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 500 mg	2005-12-30	NOVARTIS CHILE S.A.
F-23846/18	Ferasiro Comprimidos dispersables 125 mg	05-06-2018	C Y D LTDA.
F-23847/18	Ferasiro Comprimidos dispersables 250 mg	05-06-2018	C Y D LTDA.
F-23848/18	Ferasiro Comprimidos dispersables 500 mg	05-06-2018	C Y D LTDA.

Laboratorio

Exijade® (Novartis)

Ferasiro® (CYD Ltda)

Posología

La EMA recomienda iniciar el tratamiento después de la transfusión de aproximadamente 20 unidades (unos 100 ml/kg) de concentrado de hematíes (CH) o cuando exista evidencia de sobrecarga férrica crónica a partir de la monitorización clínica (p.ej.: ferritina sérica >1.000 microgramos/l). Las dosis (en mg/kg) deben ser calculadas y redondeadas al tamaño del comprimido entero más próximo.

9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo n.º 6 del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7º y 8º de la Ley N° 20.850. Estos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N.º 591 del 05 de junio de 2018.
4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6º de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N.º 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N.º 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

10.A EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

En esta sección se evalúa la eficacia de ruxolitinib y deferasirox en relación a las alternativas de tratamiento identificadas por especialistas en la patología.

Deferasirox

En pacientes diagnosticados con mielofibrosis, con sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas ¿Se debe usar deferasirox en comparación a no usar?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

Población:	Pacientes diagnosticados con mielofibrosis, con sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas
Intervención:	Deferasirox
Comparación:	Placebo
Desenlaces (<i>outcomes</i>):	Disminución de la ferritina. Disminución del depósito de hierro en los órganos objetivados (detectada a través de resonancia nuclear magnética). Insuficiencia hepática. Insuficiencia cardíaca. Efectos adversos 3 y 4 (falla renal y sangrado digestivo).

Resultados de la búsqueda de evidencia

No se identificaron revisiones sistemáticas evaluando la pregunta de interés. Tampoco se identificaron ensayos relevantes en la búsqueda adicional. En ausencia de evidencia directa, se evaluó la evidencia de uso de deferasirox para el manejo de la sobrecarga férrica en otras patologías hematológicas. Se identificaron revisiones sistemáticas de alta calidad en talasemia (18) anemia de células falciformes (19) y mielodisplasia (20). Solo esta última fue juzgada como posible evidencia indirecta que pudiese informar la decisión clínica sobre la pregunta de interés. Sin embargo, esta revisión concluyó que no existían estudios adecuados sobre deferasirox en mielodisplasia (20).

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia seleccionada	No se identificaron revisiones sistemáticas ni ensayos pertinentes. Se pesquisó una revisión sistemática sobre una pregunta relacionada, que se estimó podía constituir evidencia indirecta (20). Sin embargo, ésta no incluyó ningún estudio.
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios	No aplica
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	No aplica
Qué tipo de desenlaces se midieron	No aplica
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	No aplica

Resumen de resultados

Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de deferasirox en comparación a no usar en personas con pacientes diagnosticados con mielofibrosis, con sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas.

Pacientes	Mielofibrosis, con sobrecarga férrica crónica			
Intervención	Deferasirox			
Comparación	Placebo			
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
Desenlaces clínicos	No se identificaron ensayos	No se identificó evidencia para responder a esta pregunta	---	---
GRADE: grados de evidencia del GRADE <i>Working Group</i> .				

Otras consideraciones para la toma de decisión

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

No se identificó evidencia para informar a esta pregunta.

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

No se identificó evidencia para informar a esta pregunta. En caso de haberse identificado, se habrían considerado desenlaces críticos para la toma de decisión a aquellos relacionados al desarrollo de insuficiencia hepática e insuficiencia cardiaca, y la aparición de efectos adversos severos.

Algunos desenlaces sustitutos podrían haberse considerado para informar la decisión, en ausencia de información sobre los desenlaces críticos, tales como disminución de la ferritina, disminución del depósito de hierro en los órganos objetivados (por ejemplo, detectado a través de resonancia nuclear magnética).

- **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

No se identificó evidencia para informar a esta pregunta.

Dado que no se encontró evidencia pertinente y, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación

científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, no se continúa con la evaluación.

Ruxolitinib

En pacientes con mielofibrosis con esplenomegalia sintomática o síntomas constitucionales severos ¿Se debe usar ruxolitinib en comparación a mejor tratamiento disponible?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta

- Población:** Pacientes con mielofibrosis con esplenomegalia sintomática o síntomas constitucionales severos.
- Intervención:** Ruxolitinib.
- Comparación:** Mejor tratamiento disponible.
- Desenlaces (outcomes):** Mortalidad.
Calidad de vida: Evaluada a través de European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30).
Efectos adversos grado 3 y 4: Anemia, trombocitopenia e hipertensión.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificaron 3 ensayos aleatorizados (21,22) (23) que eran pertinentes para responder la pregunta.

Tabla 3. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia seleccionada	<p>Se identificaron 6 revisiones sistemáticas (24–29) que incluyen 32 referencias a estudios primarios, de los cuales, 25 corresponden a referencias de 2 ensayos controlados aleatorizados (COMFORT-1 y COMFORT-2 (21,22)). Esta tabla y el resumen en general se basan en estos últimos, dado que los estudios observacionales no aumentaban la certeza de la evidencia existente, ni entregaban información adicional relevante.</p> <p>También se identificó una revisión sistemáticas evaluando los efectos adversos de ruxolitinib en un conjunto más amplio de enfermedades, la cual fue utilizada con el fin de complementar la tabla de resumen de resultados (23).¹</p>
-----------------------------------	--

¹ Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos <https://www.epistemonikos.org/matrixes/5b1a88767aac8017b944bbc>

<p>Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Criterios de inclusión</p> <p>Los estudios COMFORT-1 (21) y COMFORT-2 (22) incluyeron a pacientes mayores de 18 años con mielofibrosis primaria, post policitemia vera o post trombocitosis esencial, definida por los criterios la Organización de la Salud del año 2008; riesgo intermedio (2 factores) o alto (mayor o igual a 3 factores) según la escala IPSS (International Prognostic Scoring System - que incluye los siguientes factores pronósticos: edad >65 años, nivel de hemoglobina <10 g/dl, recuento de leucocitos >25 x 10⁹/L, ≥1% mieloblastos circulantes, y presencia de síntomas constitucionales), y que requiriesen tratamiento. Además, se exigió que tuvieran: estado funcional ECOG de 3 o menos (Eastern Cooperative Oncology Group performance status); bazo palpable (≥5 cm bajo el reborde costal); recuento de blastos en sangre periférica <10%; recuento periférico de CD34+ >20 x10⁶/L; recuento de plaquetas >100.000 x 10⁶/L; expectativa de vida mayor o igual a 6 meses; resistentes o refractarios, intolerantes o no candidatos para las terapias disponibles (incluyendo trasplante alogénico de células madre). Los criterios de inclusión no consideraron el estado de la mutación JAK2 V617F.</p> <p>Características basales</p> <ul style="list-style-type: none"> –La edad promedio de los pacientes fue 68 años en el COMFORT-1 y 66 años en el COMFORT-2. –En el COMFORT-1 la etiología fue 50% mielofibrosis primaria, 31% post policitemia vera y 18% trombocitosis esencial, y en el COMFORT-2 53%, 30% y 17% respectivamente. –61% de los pacientes tenían categoría IPSS de alto riesgo en el COMFORT-1 y 60% en el COMFORT-2 (riesgo intermedio en 39 y 40% respectivamente). –El tamaño del bazo palpable fue de una mediana de 16 cm en el COMFORT-1 y 14,5 cm en el COMFORT-2, mientras que la mediana del volumen fue de 2580 cm³ en COMFORT-1 y 2363 cm³ en COMFORT-2. –El estado de positividad para JAK2V617F fue de 76% en el COMFORT-1 y 71% en el COMFORT-2. –La mediana de recuento plaquetario fue de 250.000 x 10⁶ en el COMFORT-1 y 236.000 x 10⁶ en el COMFORT-2. –La mediana de hemoglobina fue 10,5 g/dl en el COMFORT-1, y en el COMFORT-2 se reportó que 49% de los pacientes tenían Hb menor a 10 g/dl. –62% de los pacientes habían utilizado hidroxiurea previamente en el COMFORT-1 y 72% en el COMFORT-2.
---	--

<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Intervención En ambos ensayos (21,22) la dosis inicial de ruxolitinib fue de 15 o 20 mg cada 12 horas, según el recuento basal de plaquetas ($100\text{--}200 \times 10^9/\text{L}$, or $>200 \times 10^9/\text{L}$). La dosis se podía ajustar a 5-25 mg cada 12 horas, en base a la eficacia y tolerabilidad y al nivel de plaquetas.</p> <p>Comparación El COMFORT-1 comparó contra placebo, y el COMFORT-2 contra la mejor terapia disponible, la cual consistió con mayor frecuencia en hidroxiurea en el 46,6% de los pacientes, seguido de prednisona/ prednisolona en un 12,3%. La duración del tratamiento fue 24 semanas en el COMFORT-1 y 48 semanas en COMFORT-2.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>Eventos adversos, mejoría clínica, reducción del tamaño del bazo, score de síntomas totales (<i>modified Myelofibrosis Symptom Assessment Form - MFSAF</i>), Escala de evaluación funcional del tratamiento del cáncer- Linfoma (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma - FACT-Lym</i>), calidad de vida Global Health Status/Quality of Life Scale of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30), peso corporal, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status, Sobrevida libre de progresión, sobrevida libre de leucemia, histomorfología de la médula ósea.</p>
<p>Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados</p>	<p>Ambos estudios fueron financiados por la industria farmacéutica: Incyte (COMFORT-1) y Novartis Pharmaceuticals (COMFORT-2). Incyte y Novartis anunciaron un acuerdo de colaboración en 2009. El COMFORT-2 fue auspiciado por Novartis y diseñado por Incyte.</p>

Resumen de resultados

Tabla 4. Resumen de evidencia del efecto de ruxolitinib en comparación a mejor terapia disponible en personas con mielofibrosis primaria, post policitemia vera o post trombocitosis esencial.

Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado**			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Ruxolitinib	CON Ruxolitinib	Diferencia (IC 95%)		
Pacientes Intervención Comparación	Mielofibrosis primaria, post policitemia vera o post trombocitosis esencial Ruxolitinib Mejor terapia disponible*					
Mortalidad A 12 meses aprox.	RR 0,50 (0,34 a 0,75) (2 ensayos/ 528 pacientes) (21,22)	207 por 1000	104 por 1000	103 personas menos (ME: 52 a 137 menos)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Ruxolitinib podría disminuir la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
Reducción en 50% en los síntomas (MFSAF modificada o FACT-Lym) Al máximo de seguimiento (24-48 semanas)	Los ensayos utilizaron escalas diferentes para medir este desenlace, y no reportaron los datos de manera que pudieran ser metanalizados. Describen que hubo una mejoría de 50% o más en los síntomas en un 45,9% versus 5,3%; P<0,001 (21) y que tuvieron una reducción en los síntomas asociados a mielofibrosis (22).				⊕○○○ ^{2,3} Muy baja	No está claro si ruxolitinib mejora los síntomas, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Calidad de vida (EORTC QLC-30) *** Al máximo de seguimiento (24-48 semanas)	Los ensayos no reportaron los datos de manera que pudieran ser metanalizados. Un ensayo describe una mejoría significativa en el estado de salud global y en las subescalas de funcionamiento (21). El otro ensayo reporta que hubo una mejoría global en las medidas de calidad de vida (22).				⊕○○○ ^{2,3} Muy baja	No está claro si ruxolitinib mejora la calidad de vida, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Anemia Grado 3 y 4 Al máximo de seguimiento (24-48 semanas)	RR 1,83 (1,11 a 3,02) (2 ensayos/ 525 pacientes) (21,22)	228 por 1000	417 por 1000	189 personas más (ME: 25 a 460 más)	⊕⊕⊕○ ^{2,4} Moderada	Ruxolitinib probablemente aumenta el riesgo de anemia
Trombocitopenia Grado 3 y 4 Al máximo de seguimiento (24-48 semanas)	RR 3,20 (0,41 a 24,83) (2 ensayos/ 525 pacientes) (21,22)	31 por 1000	100 por 1000	69 personas más (ME: 18 menos a 745 más)	⊕⊕○○ ^{2,4} Baja	Ruxolitinib podría aumentar el riesgo de trombocitopenia, pero la certeza de la evidencia es baja.
Otros efectos adversos: Infecciones	Una revisión sistemática evaluando el riesgo de infección con ruxolitinib en un grupo más amplio de enfermedades, concluyó que si bien la evidencia no es suficiente, los datos publicados sugieren que el riesgo de infección podría ser clínicamente relevante (23).				No estimable	--

ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%). // RR: Riesgo relativo. // GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

* Considerando que la mejor terapia disponible (mayor frecuencia en hidroxiurea, seguido de prednisona/ prednisolona) tiene un efecto que probablemente no es muy grande, se decidió incluir la información del COMFORT-1 (ruxolitinib versus placebo) en el metaanálisis.

** Los riesgos SIN ruxolitinib están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON ruxolitinib (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

*** La escala EORTC QLQ-C30 es una escala autoadministrada de calidad de vida para pacientes con cáncer. Tiene 5 subescalas funcionales (física, rol, emocional, cognitiva y social) y escalas de síntomas individuales (por ej. Fatiga, dolor y náuseas).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, debido a la ausencia de ciego del COMFORT-2, y datos incompletos en el COMFORT-1.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por tratarse de información indirecta, en particular en el estudio COMFORT-1, en el que se observó el mayor efecto, sin embargo, la comparación contra placebo no refleja la situación clínica real, ya que existen alternativas disponibles para esta enfermedad. El hecho de que el beneficio sea menor en el COMFORT-2 reforzaría esta conclusión. En el desenlace trombocitopenia se disminuyeron dos puntos por este factor, porque además hubo heterogeneidad importante (I²=82%)

³ Se disminuyó en dos niveles la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, ya que se trata de desenlaces muy susceptibles a sesgo de desempeño y detección. Además, existe sesgo de reporte, ya que los resultados no se publican de una manera completa que permita un análisis apropiado.

⁴ No se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo, ya que de no haber existido, probablemente la conclusión hubiese sido más claramente en la dirección que se presenta.

Otras consideraciones para la toma de decisión

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

El presente resumen aplica a pacientes con mielofibrosis, ya sea primaria o post trombocitosis esencial/policitemia vera, que tengan un riesgo intermedio o alto (2 o más factores de riesgo en la clasificación IPSS) y que no sean candidatos a trasplante autólogo de células madre. Los juicios en la tabla de resumen de resultados y las conclusiones presentadas corresponden a la comparación con la mejor terapia disponible, que, si bien es variada, y sus efectos no han sido establecidos en ensayos aleatorizados, existe amplio consenso en que constituye un pilar fundamental del manejo de estos pacientes.

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Se han seleccionado los desenlaces críticos para la toma de decisión, de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen, o a sugerencia del MINSAL o los expertos designados por ellos.

Existe discrepancia entre los desenlaces seleccionados como críticos para la toma de decisión para este resumen y los desenlaces primarios definidos por los autores de los ensayos, que según los reportes principales fue la proporción de pacientes que logran una reducción $\geq 35\%$ en el volumen esplénico (El COMFORT-1 reportó en su registro en clinicaltrials.gov que sus desenlaces primarios eran el número de participantes con eventos adversos y el porcentaje de participantes con mejoría clínica, pero en el reporte principal fue sustituido por este). Esto lleva a diferencias sustantivas en la interpretación de los resultados.

- **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Si bien todas las revisiones sistemáticas identificadas analizan los mismos dos ensayos, estas difieren en sus conclusiones; algunas plantean que ruxolitinib es una terapia efectiva y segura (25,29). También en esta línea se encuentra un análisis exploratorio por el equipo investigador de los estudios COMFORT (30), en el que reportan que los datos agregados a 5 años, incluso al corregir por el momento en el cual los pacientes se cruzaron de tratamiento, también demostró un aumento de sobrevida en comparación con el control (mediana de sobrevida, 5,3 vs 2,4 años; HR [ruxolitinib vs censored at crossover], 0,53 [95% CI 0,36 a 0,78]; P = 0,0013).

Sin embargo, el resto de las revisiones identificadas son coincidentes con el presente reporte, ya que plantean que puede ser una terapia promisoriosa, pero que aún existen dudas en el balance entre beneficios y riesgos (27), o en la certeza de la evidencia (24,26,28) La revisión Cochrane es particularmente crítica en relación a las limitaciones de la certeza de la evidencia (24).

10.B. SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

Deferasirox

Tabla 5 Reacciones adversas reportada por la EMA

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia no conocida:	Pancitopenia ¹ , trombocitopenia ¹ , empeoramiento de la anemia ¹ , neutropenia ¹
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida:	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas y angioedema) ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuencia no conocida:	Acidosis metabólica ¹
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes:	Ansiedad, alteraciones del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Mareo
Trastornos oculares	
Poco frecuentes:	Catarata, maculopatía
Raras:	Neuritis óptica
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes:	Sordera
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes:	Dolor laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia

Poco frecuentes:	Hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluyendo úlceras múltiples), úlcera duodenal, gastritis
Raras:	Esofagitis
Frecuencia no conocida:	Perforación gastrointestinal ¹ , pancreatitis aguda ¹
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Aumento de transaminasas
Poco frecuentes:	Hepatitis, colestasis
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia hepática ^{1, 2}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Erupción, prurito
Poco frecuentes:	Trastornos de la pigmentación
Raras:	Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Frecuencia no conocida:	Síndrome de Stevens-Johnson ¹ , vasculitis por hipersensibilidad ¹ , urticaria ¹ , eritema multiforme ¹ , alopecia ¹ , necrólisis epidérmica tóxica (NET) ¹
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes:	Aumento de creatinina sérica
Frecuentes:	Proteinuria
Poco frecuentes:	Trastorno tubular renal ² (síndrome de Fanconi adquirido), glucosuria
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia renal aguda ^{1, 2} , nefritis tubulointersticial ¹ , nefrolitiasis ¹ , necrosis tubular renal ¹
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes:	Pirexia, edema, fatiga
<p>¹ Reacciones adversas notificadas durante la experiencia pos-comercialización. Proviene de informes espontáneos para los cuales no siempre es posible establecer de forma fiable la frecuencia o la relación causal con la exposición al fármaco.</p> <p>² Se han notificado formas graves asociadas a alteraciones en la consciencia en el contexto de una encefalopatía hiperamoniémica</p>	

El ISP notifica 5 reacciones adversas a deferasirox entre 2015 y 2017, de las cuales 3 son evaluadas de alta gravedad (ictericia, paro cardiorespiratorio y falla renal aguda). Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

Ruxolitinib

Tabla 6. Reacciones adversas reportada por la EMA

Reacción adversa al medicamento	Categoría de frecuencia para pacientes con MF	Categoría de frecuencia para pacientes con PV
Infecciones e infestaciones		
Infecciones del tracto urinario ^{a,d}	Muy frecuente	Frecuente
Neumonía	Frecuente	-
Herpes zoster ^{a,d}	Frecuente	Frecuente
Sepsis	Frecuente	-
Tuberculosis ^e	Poco frecuente	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático^{b,d}		
Anemia ^b	-	-
Grado 4 CTCAE ^c (<6,5g/dl)	Muy frecuente	Poco frecuente
Grado 3 CTCAE ^c (<8,0 – 6,5g/dl)	Muy frecuente	Poco frecuente
Cualquier grado CTCAE ^c	Muy frecuente	Muy frecuente
Trombocitopenia ^b		
Grado 4 CTCAE ^c (<25.000/mm ³)	Frecuente	Poco frecuente
Grado 3 CTCAE ^c (50.000 – 25.000/mm ³)	Frecuente	Frecuente
Cualquier grado CTCAE ^c	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia ^b		
Grado 4 CTCAE ^c (<500/mm ³)	Frecuente	-
Grado 3 CTCAE ^c (<1.000 – 500/mm ³)	Frecuente	-
Cualquier grado CTCAE ^c	Muy frecuente	-

Hemorragia (cualquier hemorragia incluyendo intracraneal, y gastrointestinal, hematomas y otros sangrados)	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia intracraneal	Frecuente	-
Hemorragia gastrointestinal	Frecuente	-
Hematomas	Muy frecuente	Muy frecuente
Otras hemorragias (incluyendo epistaxis, hemorragia post quirúrgica y hematuria)	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Aumento de peso ^a	Muy frecuente	Frecuente
Hipercolesterolemia ^b Grados 1 y 2 CTCAE ^c	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia ^b Grado 1 CTCAE ^c	-	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo ^a	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea ^a	Muy frecuente	-
Trastornos gastrointestinales		
Flatulencia ^a	Frecuente	-
Estreñimiento ^a	-	Frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de alanino aminotransferasa ^b Grado 3 CTCAE ^c (> 5x – 20 x ULN)	Frecuente	Poco frecuente
Cualquier grado CTCAE ^c	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de aspartato aminotransferasa ^b Cualquier grado CTCAE ^c	Muy frecuente	Muy frecuente

Trastornos vasculares		
Hipertensión ^a	-	Muy frecuente
<p>^a La frecuencia está basada en datos de acontecimientos adversos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un individuo con múltiples casos de una reacción adversa al medicamento (RAM) se cuenta sólo una vez en esta categoría de RAM. - Las RAMs notificadas se observan durante el tratamiento o hasta 28 días después de la fecha de finalización del tratamiento. <p>^b La frecuencia está basada en valores de laboratorio.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Un individuo con múltiples casos de una RAM se cuenta sólo una vez en esta categoría de RAM. - Las RAMs notificadas se observan durante el tratamiento o hasta 28 días después de la fecha de finalización del tratamiento. <p>^c “Common Terminology Criteria for Adverse Events” (CTCAE) versión 3.0; grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = grave, grado 4 = amenaza vital</p> <p>^d Estas RAMs se comentan en el texto.</p> <p>^e La frecuencia está basada en todos los pacientes expuestos a ruxolitinib en los ensayos clínicos (N=4755).</p>		

El ISP notifica 5 reacciones adversas a ruxolitinib entre 2016 y 2017, de las cuales 2 son evaluadas de alta gravedad (sangrado gastrointestinal e hipertensión pulmonar). Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

11. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se analizó económicamente ruxolitinib para el tratamiento de la mielofibrosis primaria, de medio y alto riesgo sintomático.

En el caso de deferasirox no se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, ya que no demostró eficacia en mortalidad, en comparación a las alternativas de tratamiento.

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Para ruxolitinib, se cuenta con una evaluación económica para el contexto chileno, realizada por la Pontificia Universidad Católica de Chile. Este estudio determina la costo-utilidad de ruxolitinib versus mejor terapia disponible (Inmunomoduladores y antineoplásicos) (31).

Este estudio utiliza un modelo de Markov para representar la historia natural de la enfermedad. Para determinar la sobrevivencia de los pacientes en los diferentes estados de salud se utilizaron curvas de sobrevivencia Kaplan-Meier, las que se obtuvieron a partir de los datos de pacientes de los estudios pivótales de ruxolitinib que reportan eficacia hasta 144 semanas. Además, la perspectiva fue del sistema público y los costos y beneficios fueron descontados a una tasa anual de 3%. El Anexo 1 muestra en detalle este estudio.

Para los estudios bases de efectividad que son los estudios pivótales COMFORT-I y COMFORT -II, se encontró que existía Cross-Over, esto ocurre cuando a pacientes en el grupo control, se les administra el medicamento intervención antes de terminar el estudio, debido a los resultados positivos obtenidos por el medicamento. Para poder estimar la efectividad presentada, el estudio de costo-utilidad se utilizó el ajuste por cross over, Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT), la cual es la metodología validada por NICE(32).

Ruxolitinib estaría sobre el umbral de 3 PIB en el escenario base, lo cual no lo haría costo efectivo en este escenario. Sin embargo, en el escenario de 25% y 50% de descuento estaría entre el umbral de 3-a 1 PIB, lo cual lo haría costo efectivo.

Tabla 7. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas

RCEI: Razón de costo efectividad incremental. RU: Ruloxitnib, BAT: Mejor Terapia Disponible

Autor (Año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
RUXOLITINIB											
Espinoza et al 2016 (31)	Chile CLP 2015	Pacientes con mielofibrosis primaria post ET y post PV, entre intermedia y grave	RU vs BAT	Sistema público de salud	De por vida	Costo anual por paciente con RU: \$15.450.075 Costo anual por paciente con BAT: \$3.498.730	\$38.116.974. por QALY	El RCEI fue sensible a los precios del tratamiento, así como también a los resultados de sobrevida. En un escenario con un 25 o 50% de descuento el RCEI sería de \$26.513.000 y \$14.910.000 por QALY, respectivamente.	Financiado por Novartis	No definido. Como sugerencia se utiliza 1 a 3 PIB	RU sería costo efectivo con un descuento de entre 25 y 50% en el precio del tratamiento.

Recomendaciones de otras agencias

Las recomendaciones encontradas en otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias son:

Inglaterra, NICE: Ruxolitinib se recomienda como opción de tratamiento para pacientes con mielofibrosis, tipo intermedia-2 o de alto riesgo, y solo en el caso que la empresa, logre un acuerdo de descuento o disminución de precio para los pacientes

Canadá, CADTH: Recomienda la utilización de Ruxolitinib , luego de recibir una disminución de precio importante por parte de la empresa productora, con esto en consideración, se logró alcanzar un valor de costo efectividad que se consideró aceptable, este medicamento está aprobado para pacientes con mielofibrosis con medio o alto riesgo de síntomas, o pacientes que muestren esplenomegalia.

Australia, PBAC: Ruxolitinib no está cubierto por el PBS, debido al alto precio mostrado por la empresa productora, además del ICER mostrado para su incorporación, el cual fue considerado como irrealista a la población planteada.

Brasil, ANVISA: no se encontraron recomendaciones.

Uruguay, FNR: no se encontraron recomendaciones.

Colombia, IETS: no se encontraron recomendaciones.

Acuerdos de riesgo compartido

Se buscaron acuerdos de riesgo compartido en los países que se referencian en la sección de recomendaciones de agencias internacionales, pero no se encontraron.

El laboratorio proveedor del tratamiento evaluado ofrece una bonificación adicional vía nota de crédito.

Precio máximo industrial

Para calcular el precio máximo industrial, se presenta el costo mínimo de ruxolitinib considerando el precio en compras públicas, referencia internacional, y ofertas recibidas por laboratorios.

En el caso de las compras públicas, se presenta el costo mínimo de adjudicación en 2017 para ruxolitinib (Jakavi®) 5, 10, 15 y 20 mg. No se encontraron licitaciones de CENABAST para los tratamientos evaluados. Estos precios fueron reajustados por IPC de 2017.

En el caso del precio de referencia internacional, se utilizó el promedio de los 3 menores precios obtenidos de Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú, seleccionándose los precios provenientes de Brasil, México y Colombia, los cuales fueron convertidos a USD 2017.

Por último, el precio de las ofertas entregadas por proveedores se utilizó la cotización recibida a través del proceso de solicitud de información a proveedores.

Tabla 8. Precio Máximo Industrial de los tratamientos evaluados

Tratamiento	Mercado Público	Precio de referencia internacional	Cotizaciones	Precio Máximo Industrial
Ruxolitinib 5 mg comprimido	\$ 23.520	\$ 24.426	\$ 23.681	\$ 23.520
Ruxolitinib 10 mg comprimido	\$ 47.040	\$ 49.346	\$ 47.362	\$ 47.040
Ruxolitinib 15 mg comprimido	\$ 47.040	\$ 47.070	\$ 47.362	\$ 47.040
Ruxolitinib 20 mg comprimido	\$ 47.040	\$ 47.374	\$ 47.362	\$ 47.040

Costo por paciente

Se considera la posología recomendada por la EMA (15mg diarios 2 veces al día hasta finalizar tratamiento o ver avance en la enfermedad) (33) que el tratamiento se entregara con un máximo de 2,4 años, ya que los estudios pivótales no mostraron otros avances después de este tiempo (se estima que un paciente recibirá este medicamento todos los días hasta 2,4 años después de comenzado el tratamiento, además de que un 40% de los pacientes dejaría el medicamento por ineffectividad el primer año y un 21% lo podría dejar los años subsecuentes). El precio promedio de ventas en IMS entre Julio y diciembre de 2017, fue de \$52.144 (IVA incluido) por capsula de Jakavi®, entregando un costo anual de \$ 25.784.883 por pacientes.

Impacto presupuestario

Considerando la población del país según la estimación del último censo (17.373.831), se estimó una incidencia anual de mielofibrosis de 0,5 x 100.000 habitantes (los estudios estiman la incidencia entre 0,1 a 1 x 100.000 habitantes) y una prevalencia de 0,51 x 100.000 habitantes (34,35). De estos pacientes, se estima que aproximadamente un 70% presentarían una mielofibrosis de riesgo intermedio o alto (NICE reporta 78% en NICE TA 386), mientras que expertos señalan un 70%, y un 40% serían candidatos para la utilización de este medicamento, considerando que no sufren anemia, trombocitopenia severa y cuentan con síntomas constitucionales y/o esplenomegalia, de acuerdo a la opinión de expertos. Con esto, habría un total aproximado de 176 pacientes el primer año, de los cuales un 44% dejarían de utilizar ruxolitinib el primer año por no respuesta, y los años siguientes un 21%, de acuerdo a los estudios pivótales y los estimadores de costos de la NICE (36).

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento poblacional del 1,06% de acuerdo a los resultados del censo del 2017 y un aumento del 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile.

Tabla 9. Ofertas recibidas por parte del laboratorio

Tratamiento	Precio ofertado
Ruxolitinib 5 mg comprimido	\$18.944
ruxolitinib 10 mg comprimido	\$27.778
ruxolitinib 15 mg comprimido	\$27.778
ruxolitinib 20 mg comprimido	\$27.778

No se contempló que exista un diagnóstico que signifique una barrera de entrada a alguno de estos tratamientos, por lo que no se consideró en la estimación del impacto presupuestario. Con esto, la proyección presupuestaria de estos tratamientos es la siguiente:

Tabla 10. Proyección presupuestaria

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Ruxolitinib	\$ 4.427	\$ 3.316	\$ 3.256	\$ 3.334	\$ 3.464

Millones de pesos chilenos

12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Nombre Patología: Mielofibrosis

Garantía: Ruxolitinib

Tipo Garantía: Tratamiento

Vía de administración: oral

Especificación:

- Ruxolitinib para el tratamiento de la esplenomegalia o síntomas relacionados con la enfermedad, en pacientes con mielofibrosis

Especialidades requeridas: Hematólogo, Oncólogo, Radiólogo, Anatómopatólogo

Equipo Profesional de Apoyo: Químico Farmacéutico para Farmacovigilancia y dispensación de medicamentos, Enfermera para evaluación de paciente y educación sobre terapia, Tecnólogo Médico para el apoyo de Imagenología.

Exámenes Asociados: RNM, Biopsia y aspiración de médula ósea.

Brechas: Oferta especialistas, exámenes diagnósticos.

Estrategia para abordar esta brecha: Uso de Teleradiología para informes de radiología compleja, formación de especialistas.

Red Potencial de Atención:

Potencial Red Pública

SERVICIO DE SALUD	ESTABLECIMIENTO DE ALTA COMPLEJIDAD
Servicio de Salud Arica	Hospital Dr. Juan Noé Crevanni (Arica)
Servicio de Salud Iquique	Hospital Dr. Ernesto Torres Galdames (Iquique)
Servicio de Salud Antofagasta	Hospital Dr. Leonardo Guzmán (Antofagasta)
Servicio de Salud Coquimbo	Hospital San Juan de Dios (La Serena)
	Hospital San Pablo de Coquimbo
Servicio de Salud Valparaíso San Antonio	Hospital Carlos Van Buren (Valparaíso)
Servicio de Salud Viña del Mar Quillota	Hospital Dr. Gustavo Fricke (Viña del Mar)
	Hospital San Martín (Quillota)
Servicio de Salud Del Libertador B.O'Higgins	Hospital Regional de Rancagua
Servicio de Salud Del Maule	Hospital Dr. César Garavagno Burotto (Talca)
Servicio de Salud Ñuble	Hospital Clínico Hermina Martín (Chillán)
Servicio de Salud Biobío	Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz (Los Ángeles)
Servicio de Salud Concepción	Hospital Clínico Dr. Guillermo Grant Benavente (Concepción)
Servicio de Salud Talcahuano	Hospital Las Higueras (Talcahuano)
Servicio de Salud Araucanía Sur	Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena (Temuco)
Servicio de Salud Valdivia	Hospital Clínico Regional (Valdivia)
Servicio de Salud Osorno	Hospital Base San José de Osorno
Servicio de Salud Del Reloncaví	Hospital de Puerto Montt
Servicio de Salud Magallanes	Hospital Dr. Lautaro Navarro Avaria (Punta Arenas)
Servicio de Salud Metropolitano Central	Hospital Clínico San Borja-Arriarán (Santiago, Santiago)
Servicio de Salud Metropolitano Norte	Complejo Hospitalario San José (Santiago, Independencia)
	Instituto Nacional del Cáncer Dr Caupolicán Pardo Correa
Servicio de Salud Metropolitano Sur	Hospital Barros Luco Trudeau (Santiago, San Miguel)
Servicio de Salud Metropolitano Oriente	Hospital Del Salvador (Santiago, Providencia)
Servicio de Salud Metropolitano Occidente	Hospital San Juan de Dios
Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente	Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río (Santiago, Puente Alto)
	Hospital Padre Alberto Hurtado (San Ramón)
	Hospital Clínico Metropolitano La Florida

Potencial Red Privada

SEREMI	Nombre Establecimiento
SEREMI RM	Clínica Santa María
SEREMI RM	Clínica INDISA
SEREMI RM	Hospital Clínico Universidad Católica
SEREMI RM	Fundación Arturo Lopez Perez
SEREMI RM	Clínica Las Condes

Conclusión

Recomendación media con observaciones, existe brecha de especialistas y limitaciones para realizar exámenes diagnósticos lo que puede retrasar el proceso clínico en la etapa diagnóstica y seguimiento.

13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de Ruxolitinib, los estudios utilizados fueron financiados por Novartis. Por otra parte, el estudio de costo-utilidad usado fue también financiado por Novartis, mediante el Centro de Investigación Clínica (CICUC).

Repercusiones sociales

Dado que los pacientes con mielofibrosis tratados con ruxolitinib responden de buena manera, teniendo mejoría en mortalidad, esto tendría impacto en el desarrollo de los pacientes en las etapas de la vida donde particularmente se concentra esta condición de salud: adultez media y mayor. Debido a que la enfermedad se presenta en población adulta, el tratamiento podría permitir, eventualmente, que puedan insertarse de mejor manera en el mercado laboral. Sin embargo, algunos efectos adversos (por ejemplo, anemia y trombocitopenia) podrían complicar igualmente los beneficios sociales mencionados. Por otra parte, debido a que podría aumentar la autonomía de algunos pacientes, el apoyo requerido por familiares u otras redes de apoyo podría disminuirse, lo que tendría un impacto en su entorno social cercano.

Repercusiones Jurídicas

Deferasirox

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el MINSAL por parte de ISAPREs o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, sólo Banmédica registra una sentencia para el otorgamiento de Deferasirox, pero en dicho caso el medicamento fue solicitado para el tratamiento de Anemia refractaria con sideroblastos anillados.

Artículo 12 del reglamento.	<p>Sujeción a la normativa aplicable.</p> <p>Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.</p>	<p>Por falta de evidencia necesaria, no se completa el primer análisis secuencial, por lo que no se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.</p>
Artículo 17 del reglamento.	<p>Viabilidad de la Oferta.</p> <p>La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.</p>	<p>Sí, la oferta es presentada en pesos y la vigencia es mayor a la requerida, por lo que se considera viable desde el punto de vista jurídico.</p>
Artículo 19 del reglamento.	<p>Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.</p>	<p>Por falta de cumplimiento de los requisitos necesarios para avanzar en las etapas de evaluación, no se llegó a determinar el precio máximo industrial para Deferasirox.</p>

Ruxolitinib

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, sólo Cruz Blanca registra 2 (dos) sentencias para el otorgamiento de Ruxolitinib, pero en dichos casos, el medicamento fue solicitado para la enfermedad de

		Eritroleucemia de base y, en el otro litigio, para la enfermedad de Linfoma No Hodgkin.
Artículo 12 del reglamento.	Sujeción a la normativa aplicable. Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Sí, el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	Viabilidad de la Oferta. La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	Sí, la oferta es presentada en pesos y la vigencia es mayor a la requerida, por lo que se considera viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí

14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

15. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera **no favorable para deferasirox**, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera **favorable para ruxolitinib**, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio

16. REFERENCIAS

1. Visani G, Finelli C, Castelli U, Petti MC, Ricci P, Vianelli N, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol* [Internet]. 1990 May;75(1):4–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2375922>
2. Varki A, Lottenberg R, Griffith R, Reinhard E. The syndrome of idiopathic myelofibrosis. A clinicopathologic review with emphasis on the prognostic variables predicting survival. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 1983 Nov;62(6):353–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6633248>
3. O'Reilly RA. Splenomegaly in 2,505 patients in a large university medical center from 1913 to 1995. 1913 to 1962: 2,056 patients. *West J Med* [Internet]. 1998 Aug;169(2):78–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9735688>
4. Smith RE, Chelmowski MK, Szabo EJ. Myelofibrosis: a review of clinical and pathologic features and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 1990;10(4):305–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2278639>
5. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, Finke CM, Gangat N, Vaidya R, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2012 Jan;87(1):25–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22212965>
6. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A. Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol* [Internet]. 1999 May;61(1):10–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10331505>
7. DeLario MR, Sheehan AM, Ataya R, Bertuch AA, Vega C, Webb CR, et al. Clinical, histopathologic, and genetic features of pediatric primary myelofibrosis-An entity different from adults. *Am J Hematol* [Internet]. 2012 May;87(5):461–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22389089>
8. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* [Internet]. 2009 Mar 26;113(13):2895–901. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18988864>
9. Orphanet. Primary myelofibrosis [Internet]. Orphanet encyclopedia. 2007. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=824
10. Grupo Andaluz de Neoplasias mieloproliferativas crónicas filadelfia negativa (GAMFIN). Manual para el manejo de pacientes con mielofibrosis [Internet]. [cited 2018 Aug 17]. Available from: https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2015/noticias/MANUAL_MF_GAMFIN.pdf
11. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* [Internet]. 2016 May 19 [cited 2017 May 15];127(20):2391–405. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2016-03-643544>
12. London Cancer North and East. Myelofibrosis guidelines [Internet]. 2015 [cited 2018 Aug 16]. Available from: http://www.londoncancer.org/media/118661/Myelofibrosis_-London-Cancer-Guidelines.pdf
13. Sociedad Chilena de Hematología (SOCHHEM). Guía Prácticas Clínicas para diagnóstico y tratamiento de neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas [Internet]. 2017 [cited 2018 Aug 17]. Available from: <http://www.hematologia.org/bases/arch1689.pdf>
14. Iurlo A, Cattaneo D. Treatment of Myelofibrosis: Old and New Strategies. *Clin Med Insights Blood Disord* [Internet]. 2017 Jan 8;10:1179545X1769523. Available from:

- <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1179545X17695233>
15. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood* [Internet]. 2014 Oct 16;124(16):2507–13; quiz 2615. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25037629>
 16. Sociedad Chilena de Hematología (SOCHHEM). Guía Prácticas Clínicas para diagnóstico y tratamiento de neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas. 2017.
 17. Grupo Andaluz de Neoplasias mieloproliferativas crónicas filadelfia negativa (GAMFIN). Manual para el manejo de pacientes con mielofibrosis.
 18. Bollig C, Schell LK, Rücker G, Allert R, Motschall E, Niemeyer CM, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug;8:CD007476.
 19. Meerpohl JJ, Schell LK, Rücker G, Motschall E, Fleeman N, Niemeyer CM, et al. Deferasirox for managing transfusional iron overload in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun;5:CD007477.
 20. Meerpohl JJ, Schell LK, Rücker G, Fleeman N, Motschall E, Niemeyer CM, et al. Deferasirox for managing iron overload in people with myelodysplastic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct;
 21. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar;366(9):799–807.
 22. Harrison C, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar;366(9):787–98.
 23. Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, Squizzato A. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2018 Mar;93(3):339–47.
 24. Gu L, Su L, Chen Q, Xie J, Wu G, Yan Y, et al. Ruxolitinib for myelofibrosis. *Exp Ther Med*. 2013 Mar;5(3):927–31.
 25. Samuelson BT, Vesely SK, Chai-Adisaksopha C, Scott BL, Crowther M, Garcia D. The impact of ruxolitinib on thrombosis in patients with polycythemia vera and myelofibrosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016 Sep;27(6):648–52.
 26. Barosi G, Rosti V, Gale RP. Critical appraisal of the role of ruxolitinib in myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Onco Targets Ther*. 2015 May;8:1091.
 27. Yang Z-R, Zhu H-Y. [Safety and Effectiveness of Ruxolitinib for Treatment of Myeloproliferative Neoplasm: A Meta-Analysis]. *Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi*. 2018 Apr;26(2):493–501.
 28. Santos Silva R. O USO DO RUXOLITINIB NA TERAPIA DA MIELOFIBROSE PRIMÁRIA. Universidade Federal da Bahia; 2016.
 29. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Solà I. Janus kinase-1 and Janus kinase-2 inhibitors for treating myelofibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr;(4):CD010298.
 30. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Cervantes F, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *J Hematol Oncol*. 2017 Dec;10(1):156.
 31. Presupuestal ADEI. Ruxolitinib Versus Mejor Terapia. 2016;1–8.
 32. Latimer NR, Abrams KR. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 16: ADJUSTING SURVIVAL TIME ESTIMATES IN THE PRESENCE OF TREATMENT SWITCHING REPORT BY THE DECISION SUPPORT UNIT [Internet]. 2014 [cited 2018 Aug 17]. Available from: www.nicedsu.org.uk
 33. EMA. Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2014;1–33. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf

34. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* [Internet]. 2014 Apr;92(4):289–97. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/ejh.12256>
35. Cao C, Peña K, Gutiérrez J, Rojas H. Guía de Práctica Clínica para diagnóstico y tratamiento de Leucemia Linfática Crónica [Internet]. 2015 [cited 2017 May 10]. Available from: <http://www.hematologia.org/bases/arch1196.pdf>
36. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Ruxolitinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis [Internet]. 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta386/resources/ruxolitinib-for-treating-diseaserelated-splenomegaly-or-symptoms-in-adults-with-myelofibrosis-pdf-82602853065925>

17. ANEXO 1

Resumen ejecutivo de evaluación económica

La Mielofibrosis es una enfermedad cuya prevalencia varía entre las distintas zonas del mundo. Se estima que la prevalencia de MF es de 2.7 cada 100,000 habitantes. En Chile no existen estudios epidemiológicos que calculen la incidencia y prevalencia, pero según los datos internacionales de la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad de Hematología de Chile, se estima que cada año se presentan 85 nuevos casos, siendo un 78% de ellos clasificados como riesgo moderado o severo.

La sobrevida media reportada por el International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment es de 11 años para pacientes de bajo riesgo, entre 8 y 4 años para los pacientes con riesgo intermedio y 2 años para pacientes de alto riesgo.

Históricamente el tratamiento de esta patología se ha centrado en aliviar los síntomas, ya que no existía un tratamiento específico. Uno de los medicamentos más comúnmente utilizados para tratar la esplenomegalia y hematopoyesis extramedular es la Hidroxicabarmida, sin embargo existen pocos estudios clínicos que respalden su efectividad.

Se han identificado diferentes mutaciones presentes en pacientes con MF que activan la vía JAK, lo que produce una desregulación de esta vía. En el año 2005 se identificó la mutación de JAK2 V617F como la mutación genética más frecuente encontrada en las neoplasias mieloproliferativas [1]. A partir de este descubrimiento se desarrolló Ruxolitinib (RU) (también llamado INC424 y INCB18424), un inhibidor selectivo de los receptores JAK1 y JAK2. En estudios fase I y II se reportó que pacientes con MF presentaron reducciones significativas y persistentes en el tamaño del bazo, al igual que aumento de peso y reducción de los síntomas debilitantes asociados con esta patología, independiente si presentaban o no la alteración genética JAK2 V617F. Además se observó un aumento en la calidad de vida de estos pacientes. Evidencia reciente ha aportado mayor información en el efecto positivo del tratamiento en sobrevida y calidad de vida al ser comparado directamente versus placebo o mejor tratamiento disponible.

Ruxolitinib recibió la aprobación por la FDA y la EMA para el manejo de pacientes con diagnóstico de MF, ya sea primaria o secundaria, de riesgo intermedio o alto. En el año 2012 fue aprobado su uso en Chile por el ISP para el manejo clínico de estos pacientes.

Actualmente el sistema de salud público chileno no cubre el tratamiento de la enfermedad y no cuenta con una guía clínica para el manejo de pacientes con MF ni con un protocolo establecido de tratamiento.

Este estudio pretende determinar la costo-efectividad de Ruxolitinib versus la mejor terapia disponible para el tratamiento de la Mielofibrosis en pacientes de riesgo intermedio y alto desde la perspectiva del sistema de salud público Chileno. Para esto se adaptó un modelo de Markov

desarrollado en Microsoft Excel® para obtener costos esperados, años de vida y QALYs por paciente. Se realizó una comparación directa para obtener los estimadores de efecto (HR) de los comparadores relevantes. Adicionalmente se incluyó evidencia reciente respecto a la efectividad del tratamiento corrigiendo el efecto del cambio de terapia (desde el grupo de control hacia el grupo de intervención) realizada en los estudios pivotaes COMFORT I y II.

La proporción de pacientes en cada uno de los estados de salud se calculó en base a la funciones de sobrevivida global, a la proporción de pacientes que respondieron a la terapia y a la proporción de pacientes que desarrollaron leucemia aguda. Las curvas de Kaplan-Meier se obtuvieron a partir de los datos de pacientes de los estudios pivotaes de Ruxolitinib. Los efectos en sobrevivida más allá del periodo de seguimiento fueron estimados utilizando la distribución paramétrica exponencial, que asume riesgos constantes en todo el período de extrapolación. Los costos fueron medidos localmente y las utilidades fueron obtenidas de una revisión de la literatura. Los costos y beneficios fueron descontados a una tasa de un 3% anual, considerando un horizonte de tiempo de por vida. El precio para Ruxolitinib en el caso basal corresponde al promedio de las licitaciones realizadas en Mercado Público al 30 de Abril de 2016 (\$2.850.00 / caja de 60 comprimidos).

El costo total promedio de tratar a un paciente diagnosticado con MF siguiendo como tratamiento la mejor terapia disponible tiene un costo esperado expresado en valor presente de \$31.998.345. Al ser tratado con Ruxolitinib el costo esperado por paciente expresado en valor presente es de \$69.289.271 (costo incremental de Ruxolitinib versus BAT de \$37.290.926). Respecto a los beneficios en salud, la terapia BAT genera 3.02 años de vida ajustados por calidad (QALY), y la terapia Ruxolitinib genera 3.99 años de vida ajustados por calidad (QALY) (beneficio incremental en calidad de vida es 0.98 años de vida ajustados por calidad). La razón incremental de costo efectividad (ICER) para el caso basal es de \$38.116.974/QALY, indicando que para el tratamiento Ruxolitinob generar un año de vida ajustado por calidad tiene un costo de \$38.116.974. Este costo por QALY ganado debe compararse con el umbral de costo efectividad sugerido por el Ministerio de Salud en la guía metodológica para evaluaciones en salud [2], el cual debe situarse entre 1 y 3 PIB per cápita para ser considerado como una alternativa costo efectiva desde la perspectiva del sistema publico de salud.

Se exploraron escenarios alternativos asumiendo un 25% y 50% de descuento sobre el precio basal. En el caso de un 25% de descuento sobre el precio base, la razón incremental de Ruxolitinib versus

Modelo de decisión

Para la representación de la historia natural de la enfermedad se usó un modelo de Markov proporcionado por la empresa Novartis y validado por la unidad de tecnologías sanitarias de la Pontificia Universidad Católica de Chile. El modelo simula una cohorte hipotética de pacientes con MF y los sigue en los distintos estados de la enfermedad hasta su muerte. A lo largo del tiempo, el modelo permite la captura de elementos asociados al costo de la enfermedad y a la calidad de vida

que los pacientes vayan experimentando dependiendo de su transición en los distintos estados. Los estados de salud definidos para el modelo fueron:

- Paciente con respuesta a tratamiento
- Paciente sin respuesta a tratamiento
- Transformación a leucemia aguda
- Muerte

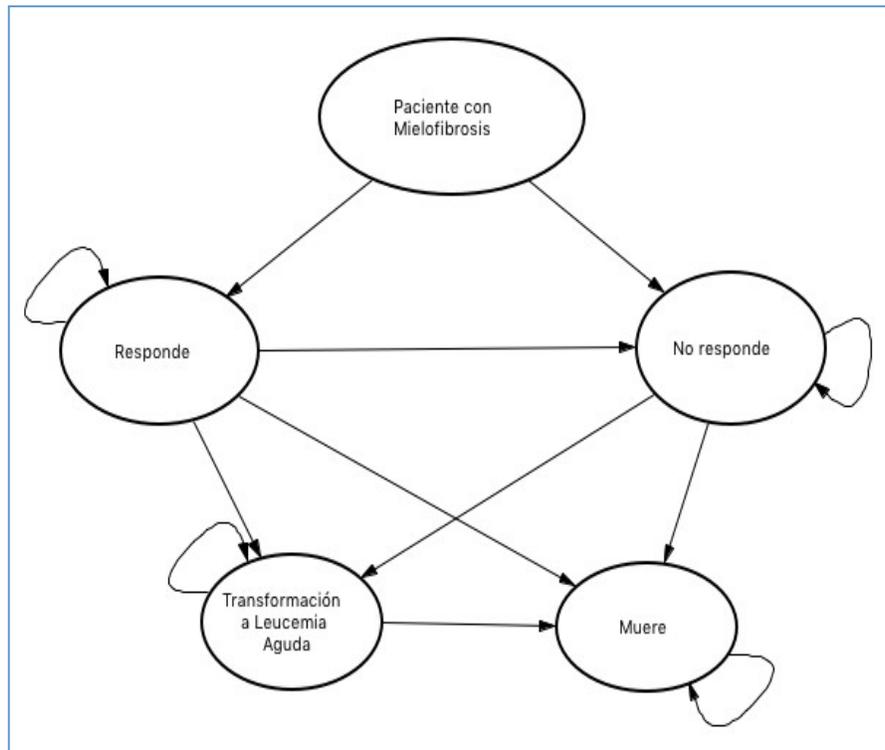
La respuesta al tratamiento fue condicionada a la presencia de dos elementos simultáneos: ausencia de síntomas clínicos y disminución del tamaño del bazo al menos en un 35% de su volumen original.

Un paciente respondedor puede permanecer en ese estado a través de tiempo o bien transitar a no respuesta (pierde su capacidad de responder), avanzar a leucemia aguda o morir.

Un paciente sin respuesta puede permanecer sin respuesta, avanzar a leucemia aguda o morir. Cabe destacar que el modelo no permite a los pacientes simulados que no respondieron al tratamiento volver a ser un paciente respondedor. En el estado de paciente no respondedor se incluyen las complicaciones de la esplenomegalia en las dimensiones de calidad de vida y costo de los tratamientos asociados a dicha condición.

El estado de transformación a leucemia aguda permite a los pacientes permanecer en él o bien transitar al estado de muerte, el cual se definió como estado de absorción.

Una representación gráfica del modelo se puede observar en la Figura 1.

Figura 1. Modelo de Markov

Las transiciones entre las distintas alternativas que presenta el modelo fueron estimadas a partir de la evidencia presentada en los estudios COMFORT I y II, y se representaron como la probabilidad que un paciente tiene de transitar (o permanecer) entre los distintos estados en la medida que avanza el tiempo simulado.

La estructura temporal del modelo fue definida en ciclos de 12 semanas y el horizonte de evaluación fue de por vida.

Análisis de Sobrevida

La evidencia entregada por los estudios COMFORT I y II fue la base para estimar la sobrevida de los pacientes simulados en el modelo. Para estimar la proporción de pacientes en cada uno de los estados, se utilizó el estudio COMFORT II que dio cuenta de la información necesaria para estimar las probabilidades de transición del modelo propuesto. Por otro lado, la mortalidad fue estimada a partir de la parametrización de los análisis de sobrevida de los estudios COMFORT I y II. Estos estudios reportan la función de riesgos bajo el supuesto de riesgos constantes y proporcionales de Cox, representada como *Hazard Ratio* (HR). El riesgo (*hazard*) se interpreta como la probabilidad de que ocurra el evento de interés en la siguiente unidad de tiempo Δt dado que el individuo ha sobrevivido hasta el tiempo t . El HR es la razón de los riesgos de que un individuo sufra un determinado evento en un tiempo determinado bajo el tratamiento A respecto del tratamiento B.

Para proyectar más allá de este periodo de seguimiento, se utilizó la distribución paramétrica Exponencial, que asume riesgos constantes en el tiempo y que cuya forma esta determinada por un parámetro Lambda (λ), que determina la forma de la curva [18]. Las probabilidades de transitar entre los estados están dadas por las curvas de sobrevida y dependerán del grupo de riesgo de los pacientes simulados en el modelo. En las Figura 2 y Figura 3 se muestran en las curvas de sobrevida para pacientes de riesgo intermedio tanto para la rama tratada con Ruxolitinib como la rama de mejor tratamiento disponible.

Figura 2. Curva de sobrevida pacientes riesgo intermedio, rama Ruxolitinib

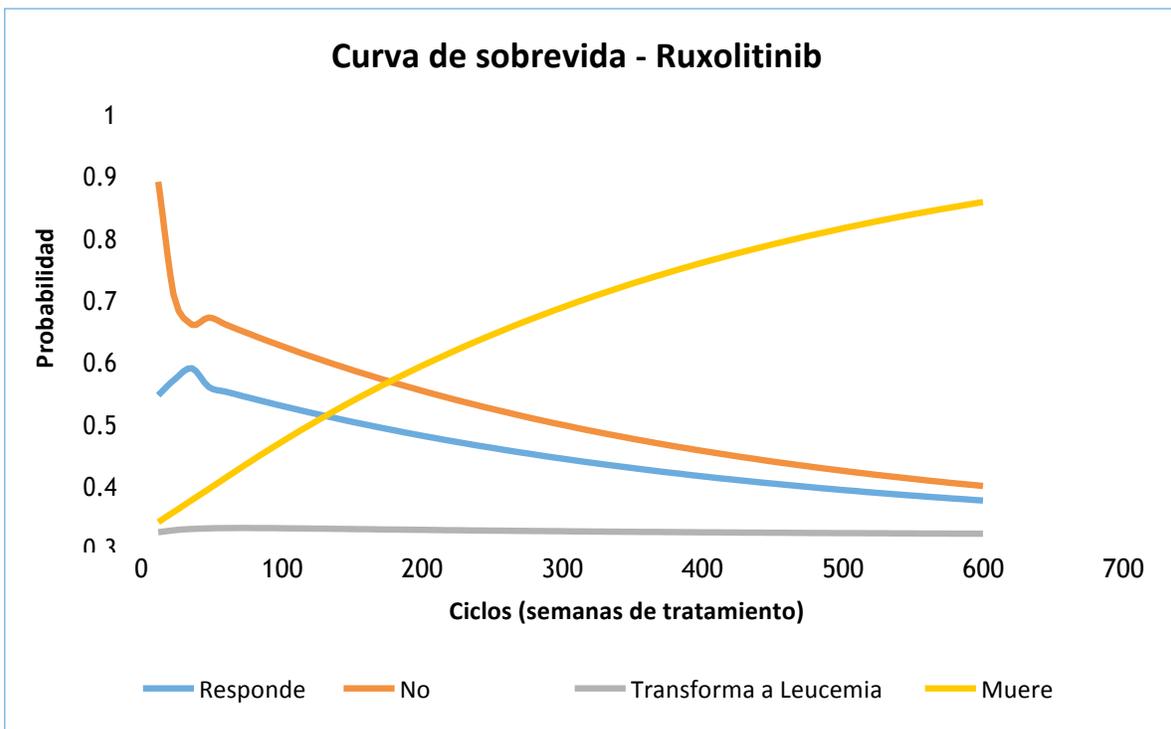
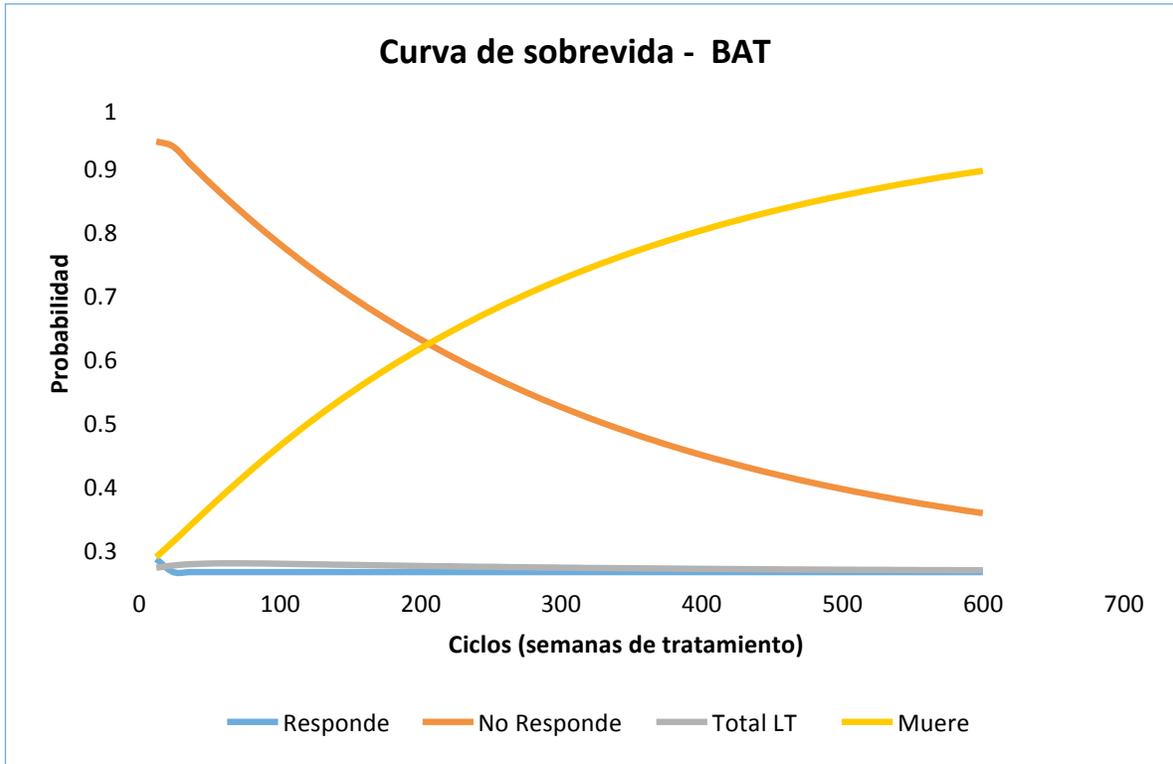


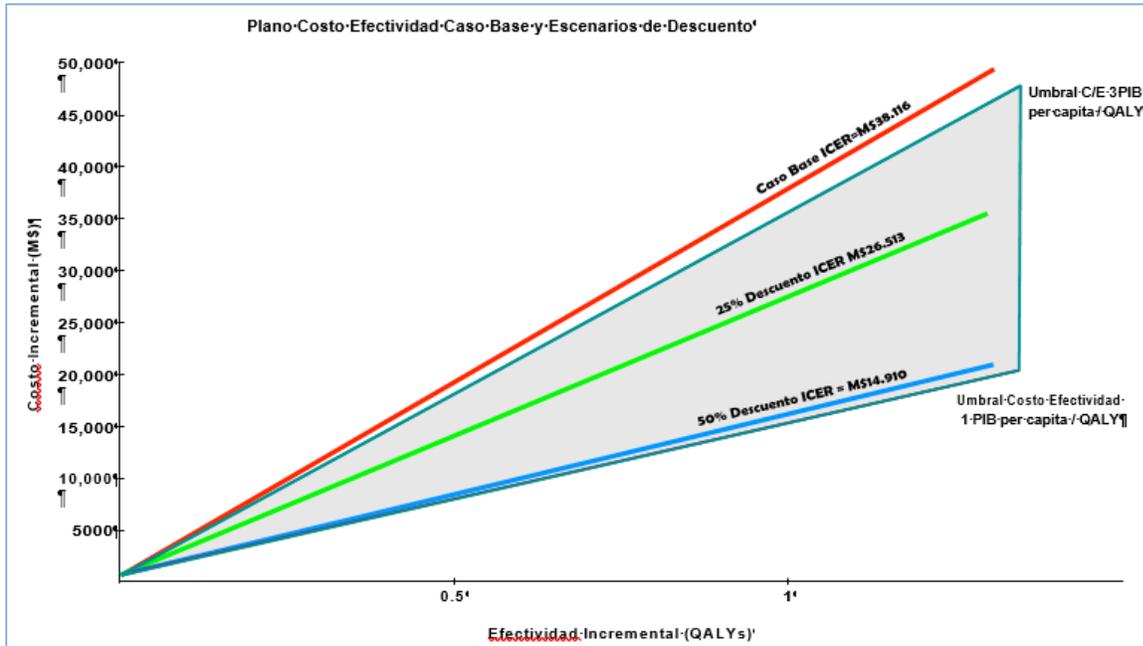
Figura 3. Curva de supervivencia pacientes riesgo intermedio, rama mejor tratamiento disponible



Escenario con descuento en precio basal

Los escenarios alternativos explorados fueron asumiendo un 25% y 50% de descuento sobre el precio basal. En este caso las diferencias en la razón incremental de costo efectividad (ICER) solamente afectan el numerador (costo incremental), ya que los beneficios incrementales en salud no sufren variación. En el caso de un 25% de descuento sobre el precio base, la razón incremental de Ruxolitinib versus BAT es de \$26.513.000 y en el caso de un descuento de 50% sobre el precio base es de \$14.910.000. La representación gráfica del caso basal como de los 2 escenarios con descuento puede observarse en la Figura 4.

Figura 4. Plano costo efectividad caso base y escenarios de descuento

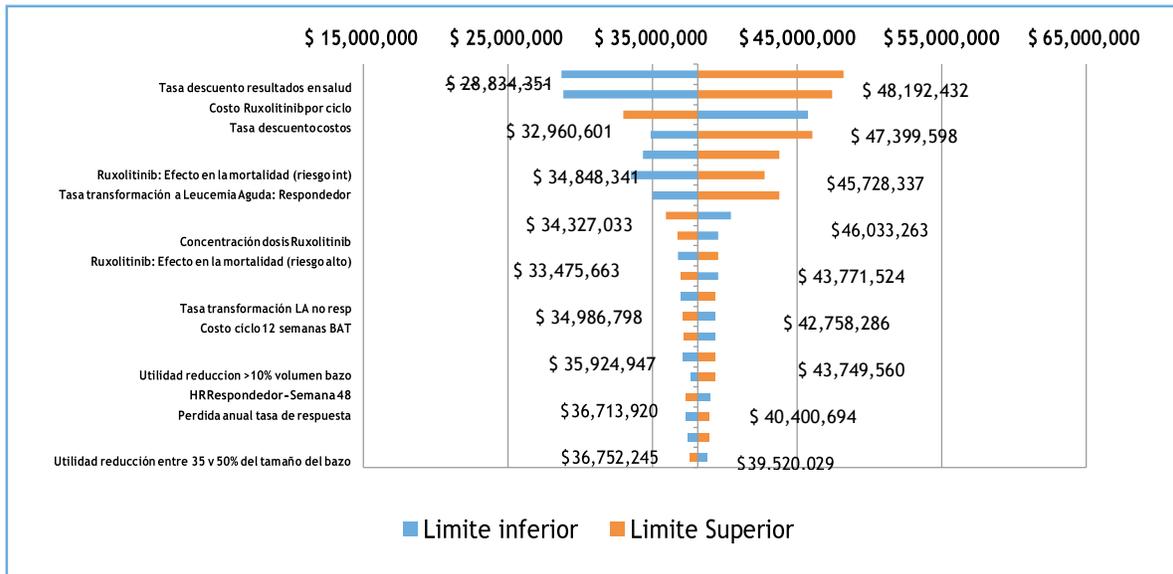


Se puede observar en la Figura 4 los tres escenarios explorador sugiriendo distintos precios de la terapia. Adicionalmente se ha representado por la zona ensombrecida, el rango que representa el umbral de costo efectividad entre 1 y 3 PIB per capita. Si bien el escenario base queda sobre la zona de costo efectividad, los escenarios explorados en los que se incluyen descuentos al tratamiento ya entran dentro de la zona. Esta exploración entrega información relevante al tomador de decisión ante un eventual proceso de negociación para la cobertura del tratamiento.

Análisis de sensibilidad determinístico

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico de una vía para evaluar el efecto de la variación de parámetros ingresados al modelo. En esta modalidad de exploración de resultados los valores van variando uno a uno, y al momento de variar, los demás parámetros se mantienen con un valor constante. El objetivo fue identificar los parámetros cuya variación impacta más en el valor final del ICER. Según la disponibilidad de información, se usaron los intervalos de confianza (95%), en caso contrario se hicieron variar $\pm 20\%$ respecto de su valor original. La representación gráfica de los resultados se muestran en el gráfico de tornado de la Figura 5.

Figura 5. Gráfico tornado análisis sensibilidad 1 vía



La interpretación del gráfico de tornado indica que aquel parámetro que al cambiar de valor tuvo mayor influencia sobre la razón incremental de costo efectividad (ICER) va ubicado en la primera fila del gráfico, y hacia abajo los parámetros se ordenan de acuerdo al impacto sobre la razón incremental de costo efectividad.

Los resultados indican que el mayor impacto en la razón incremental de costo efectividad se produce al variar la tasa de descuento y el costo por ciclo de la terapia Ruxolitinib, seguido del hazard ratio y de la dosificación en la rama de Ruxolitinib.