



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evaluación de efectividad y seguridad de everolimus más ciclosporina y esteroides o everolimus más tacrolimus y esteroide comparado con ciclosporina más micofenolato y esteroides, tacrolimus más micofenolato y esteroides, sirolimus con micofenolato y esteroides, en pacientes receptores de trasplante de riñón, hígado y corazón

Reporte N° 125

Diciembre de 2014

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Yuli Agudelo Berruecos. Médica toxicóloga clínica. MSc en ciencias clínicas. Hospital Universitario de San Vicente Fundación.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV). Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Carlos Andrés Arias Barrera, MD cardiólogo.

Natalia González, MD epidemióloga, Clínica Cardiovid.

Paola García, MD Nefróloga, Asociación Colombiana de Nefrología

Mady Arroyave, Enfermera. Asociación Colombiana de Enfermeros.

Hermana: María Inés Delgado. Asociación Colombiana de Enfermos Hepáticos y Renales.

Jorge Eliecer García. Director Fundación Retorno Vital.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a Liliana Isabel Boude Figueredo por sus comentarios al documento.

Revisión por pares

Lorena Andrea Cañón Betancour. Médica, Epidemióloga Junior. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Entidad que solicita la evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Fuentes de financiación

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Agudelo Y, Vanegas E, Arias C, Gonzáles N, García P, Aristizabal A, Arroyave M, Delgado M, García J. Evaluación de efectividad y seguridad de everolimus más ciclosporina y esteroides o everolimus más tacrolimus y esteroide comparado con ciclosporina más micofenolato y esteroides, tacrolimus más micofenolato y esteroides, sirolimus con micofenolato y esteroides, en pacientes receptores de trasplante de riñón, hígado y corazón. Reporte N° 125. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

Contenido

Introducción	10
1. Condición de salud y tecnologías de interés	11
1.1. Condición de salud de interés.....	11
1.2. Tecnologías en salud de interés	16
2. Preguntas de evaluación.....	20
2.1. Formulación de las preguntas de evaluación.....	20
2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación.....	21
2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	22
3. Metodología	23
3.1. Criterios de elegibilidad.....	24
3.2. Búsqueda de evidencia	26
3.3. Tamización de referencias y selección de estudios.....	28
3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia	28
3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	28
3.6. Análisis estadístico.....	28
4. Resultados	29
4.1. Búsqueda de evidencia	29
4.2. Tamización de referencias y selección de estudios.....	29
4.3. Calidad de la evidencia	30
4.4. Síntesis de la evidencia	31
4.5. Descripción de los estudios.....	32
4.6. Efectividad y seguridad.....	32
5. Discusión.....	39
6. Conclusiones.....	40
Referencias bibliográficas.....	42
Anexos.....	46
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.....	46
Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	48
Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.....	49
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda <i>de novo</i>).....	54
Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.....	55
Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.....	56
Anexo 7. Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane).....	57
Anexo 8. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia.....	59

Anexo 10. Metaanálisis de seguridad de everolimus en pacientes receptores de trasplante de riñón.....	64
Anexo 11. Metaanálisis de efectividad de everolimus en pacientes receptores de trasplante de corazón.....	67
Anexo 12. Metaanálisis de efectividad de everolimus en pacientes receptores de trasplante de corazón.....	68

Lista de abreviaturas y siglas

CMV	Citomegalovirus
CyA	Ciclosporina
EVE	Everolimus
FDA	Food and Drug Administration
HLA	Complejo mayor de histocompatibilidad
IC_{95%}	Intervalo de confianza del 95%
IL-2	Interleuquina 2
INVIMA	Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
JAK	Janus kinasas
mL	Mililitros
min	Minuto
MMF	Micofenolato Mofetilo
MPA	Micofenolato sódico
PICO	Población, Intervención, Comparador y Observación
PRED	Prednisona
RR	Riesgo relativo
TAC	tacrolimus
TFG	Tasa de filtración glomerular

Resumen ejecutivo

Introducción:

Everolimus es un medicamento perteneciente a un grupo de inmunosupresores selectivos que inhiben la vía del m- TOR (mammalian target of rapamycin) y es empleado para evitar el rechazo de trasplante de órganos sólidos. Esta evaluación tecnológica se desarrolló en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Objetivo:

Evaluar la efectividad y seguridad del uso de everolimus más ciclosporina y esteroides o everolimus más tacrolimus y esteroide comparado con ciclosporina más micofenolato y esteroides, tacrolimus más micofenolato y esteroides, sirolimus con micofenolato y esteroides, en pacientes receptores de trasplante de riñón, hígado y corazón.

Metodología:

La evaluación fue realizada de acuerdo con un protocolo definido a priori por el grupo desarrollador. Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects y LILACS, con restricción al idioma inglés y español y limitada a revisiones sistemáticas publicadas en los últimos cinco años y ensayos clínicos sin restricción de tiempo. Las búsquedas electrónicas fueron hechas entre octubre y diciembre de 2014 y se complementaron mediante búsqueda manual en bola de nieve y una consulta con expertos temáticos. La tamización de referencias se realizó por un revisor. La selección de estudios fue realizada mediante la revisión en texto completo de las referencias preseleccionadas, verificando los criterios de elegibilidad. La calidad de los estudios fue valorada con la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane. Las características de los estudios fueron extraídas a partir de las publicaciones originales. Se realizó una síntesis narrativa de las estimaciones del efecto para las comparaciones y desenlaces de interés a partir de los estudios de mejor calidad. Se estimaron medidas combinadas del efecto a través de un metanálisis con el método de Mantel-Haenszel y un modelo de efectos aleatorios, empleando el programa RevMan 5.2.

Resultados:

Everolimus, en terapia combinada con ciclosporina o tacrolimus presenta un perfil semejante a su comparador micofenolato en terapia combinada en los desenlaces supervivencia del injerto al año (para riñón RR=1.00 IC95% 0.97, 1.01), para hígado p=0.50 y para corazón RR=1.0, IC95% 0.98, 1.02) y supervivencia del paciente al año (para riñón RR=0.99 IC95% 0.97, 1.01, para hígado p=0.60 y para corazón RR=0.97 IC95% 0.94, 1.01), pues no se encontraron diferencias con significancia estadística en ninguno de estos desenlaces.

En relación al desenlace rechazo agudo en el primer año en trasplante de riñón y corazón se desempeña de manera semejante everolimus más CyA más PRED comparado con micofenolato con igual combinación. En trasplante de hígado al comparar everolimus más

tacrólimus a dosis baja más PRED se desempeña mejor que everolimus más tacrólimus a dosis estándar en el mismo desenlace ($p=0.003$).

Al evaluar la función renal al año everolimus más CyA más PRED se comporta de manera semejante a micofenolato con igual combinación en pacientes receptores de trasplante renal, sin embargo en los pacientes receptores de trasplante de corazón es mejor everolimus en conservar la función renal (RR= -4.86, IC95% -8.68, -1.04). En receptores de trasplante de hígado tiene mejor desempeño everolimus más TAC a dosis baja más esteroide comparado con EVE más TAC a dosis estándar más esteroide pues conserva mejor la función renal a los doce meses (80.9 ± 27.3 vs 70.3 ± 23.1 , $p<0.0001$)

En relación a seguridad everolimus, en terapia combinada presenta un perfil semejante a micofenolato, en la presentación de eventos adversos de manera global, malignidad, diabetes *de novo*, diarrea y temblor. El evento adverso infección por citomegalovirus en el primer año fue menor en los pacientes que recibieron everolimus. Los eventos adversos edema periférico, hiperlipidemia y anemia fueron más frecuentes en los pacientes del grupo de everolimus. Además everolimus tiene efecto protector sobre el evento vasculopatía del trasplante cardíaco (RR=0.47 IC95% 0.25, 0.89).

En receptores de trasplante de hígado se presentaron en mayor proporción los eventos adversos edema periférico e hiperlipidemia los 24 meses ($p<0,0001$) con EVE más TAC a dosis baja más PRED al compararlo con EVE más TAC dosis estándar. Los eventos adversos edema periférico e hiperlipidemia a los 24 meses ($p<0.0001$) son más frecuentes con EVE mas TAC a dosis baja. No se encontraron diferencias para los eventos adversos diarrea, anemia y proteinuria.

Conclusiones:

En pacientes receptores de trasplante de riñón, hígado y corazón everolimus en terapia combinada con ciclosporina y esteroide tiene un perfil semejante de efectividad y seguridad que el micofenolato en terapia combinada, excepto en los desenlaces rechazo del trasplante de hígado a un año y función renal al año en el que everolimus es mejor, además de que tener una menor proporción de infección por citomegalovirus al año.

Introducción

El trasplante de órganos humanos surge como una alternativa para salvar vidas de algunos pacientes cuya única forma para restaurar las funciones esenciales de algunos órganos es esta terapia. El trasplante de órganos sólidos como riñón, hígado y corazón ya hacen parte de la rutina en la atención de salud en muchos países, no solo de aquellos de altos ingresos económicos, calculándose que de un promedio de 70.000 órganos sólidos trasplantados al año en el mundo, alrededor de una tercera parte se realizan en países de ingresos medianos o bajos.

En Colombia se cuenta con esta tecnología desde 1979 cuando se realizó el primer trasplante de riñón y para el año 2013 se realizaron en nuestro país 961 trasplantes según el Instituto Nacional de Salud de los cuales 70.1% fueron de riñón, 18.4% de hígado y 8.4% de corazón (1).

Se considera además que los trasplantes son costoefectivos en muchas circunstancias, por ejemplo, el trasplante renal tiene altas tasas de supervivencia y una calidad de vida muy superior a la que se obtiene con otros tratamientos para la insuficiencia renal crónica terminal, como la hemodiálisis o la diálisis peritoneal además de ser menos costoso a largo plazo (2).

A pesar de estos avances y de la claridad de la utilidad del trasplante, las listas de espera se alargan y para el 30 de junio de 2014 se encontraban en Colombia 1839 pacientes en lista de espera, 91.5% de riñón, 5% de hígado y 2.1% de corazón (1).

Se han producido avances importantes en diferentes etapas de la donación que han permitido mejorar los resultados de los trasplantes: optimización del cuidado y mantenimiento del donante, mejoría de las técnicas quirúrgicas de extracción, mejores líquidos de preservación de órganos e innovaciones en el tratamiento farmacológico, básicamente en los medicamentos inmunosupresores que han probado su efectividad en evitar el rechazo agudo del órgano trasplantado mejorando así las tasas de supervivencia de los pacientes.

Sin embargo, la modulación ideal de la respuesta inmune basándose en dos objetivos estratégicos, suprimir la respuesta del sistema inmune contra órganos extraños sin alterar la respuesta contra microorganismos y tumores, y revertir la respuesta inmunológica contra el órgano trasplantado (rechazo) si esta es iniciada, aún es desconocida, lo que justifica que se sigan desarrollando nuevos y mejores medicamentos inmunomoduladores. Actualmente la terapia se basa en una estrategia combinada de dos o más grupos de estos medicamentos sin definirse aún cuál es el tratamiento ideal con menores tasas de rechazo agudo y menor prevalencia de eventos adversos.

Esta evaluación de tecnología tiene como objetivo examinar los beneficios y riesgos del uso de everolimus para el tratamiento de pacientes receptores de trasplante de riñón,

hígado y corazón, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el año 2015.

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1. Condición de salud de interés

El trasplante de órganos sólidos como riñón, hígado y corazón ya hacen parte de la rutina en la atención de salud en muchos países, no solo de aquellos de altos ingresos económicos, calculándose que de un promedio de 70.000 órganos sólidos trasplantados al año en el mundo, alrededor de una tercera parte se realizan en países de ingresos medianos o bajos. En Colombia se cuenta con esta tecnología desde 1979 cuando se realizó el primer trasplante de riñón y para el año 2013 se realizaron en nuestro país 961 trasplantes según el Instituto Nacional de Salud de los cuales 70.1% fueron de riñón, 18.4% de hígado y 8.4% de corazón. (1)

Se considera además que los trasplantes son costoefectivos en muchas circunstancias, por ejemplo, el trasplante renal tiene altas tasas de supervivencia y una calidad de vida muy superior a la que se obtiene con otros tratamientos para la insuficiencia renal crónica terminal, como la hemodiálisis o la diálisis peritoneal además de ser menos costoso a largo plazo (2).

A pesar de estos avances y de la claridad de la utilidad del trasplante las listas de espera se alargan y para el 30 de junio de 2014 se encontraban en Colombia 1839 pacientes en lista de espera, 91.5% de riñón, 5% de hígado y 2.1% de corazón (1).

Se han producido avances importantes en diferentes etapas de la donación que han permitido mejorar los resultados de los trasplantes: optimización del cuidado y mantenimiento del donante, mejoría de las técnicas quirúrgicas de extracción, mejores líquidos de preservación de órganos e innovaciones en el tratamiento farmacológico, básicamente en los medicamentos inmunosupresores que han probado su efectividad en evitar el rechazo agudo del órgano trasplantado mejorando así las tasas de supervivencia de los pacientes.

Sin embargo, la modulación ideal de la respuesta inmune basándose en dos objetivos estratégicos, suprimir la respuesta del sistema inmune contra órganos extraños sin alterar la respuesta contra microorganismos y tumores, y revertir la respuesta inmunológica contra el órgano trasplantado (rechazo) si esta es iniciada, aún es desconocida lo que justifica que se sigan desarrollando nuevos y mejores medicamentos inmunomoduladores.

Actualmente la terapia se basa en una estrategia combinada de dos o más grupos de estos medicamentos sin definirse aún cuál es el tratamiento ideal con menores tasas de rechazo agudo y menor prevalencia de eventos adversos.

Trasplante renal y rechazo

En el año 2013, según reporte de la Red de Donación y Trasplantes se realizaron en Colombia 674 trasplantes de riñón, 569 procedentes de donante cadavérico y 105 de donante vivo relacionado y esta cifra aumenta a 691 si se tienen en cuenta los trasplantes combinados riñón-páncreas y riñón hígado (1).

El rechazo del injerto renal es una respuesta inmunológica compleja del huésped, cuando se expone a antígenos no compatibles del donante. Las manifestaciones clínicas pueden variar desde una leve reducción en la función renal hasta una insuficiencia renal aguda oligúrica, hipertensión y coagulación intravascular diseminada. Infecciones graves pueden acompañar o seguir a la terapia antirrechazo, haciendo aún más difícil el manejo del paciente (3). El problema del rechazo agudo es que es la principal causa de disfunción del injerto en el primer año postrasplante y ocasiona daño crónico estructural, así como funcional y es causa de disminución en la supervivencia del injerto y del paciente (4).

Actualmente se reconocen tres señales que aparecen en el rechazo del trasplante. Una primera señal es el momento en cual la célula presentadora de antígeno, sea un macrófago, una célula dendrítica o una célula de Langerhans, muestra el antígeno extraño al linfocito T a través del HLA. La interacción de esta célula presentadora de antígeno y el linfocito T, es por medio del receptor CD3, dicha interacción activa vías intracelulares dependientes de cinasas y de la activación de la calcineurina la cual desfosforila el factor nuclear de las células T activadas (NFAT), permitiendo la entrada al núcleo y su posterior unión a sitios promotores en el DNA donde se incrementa la transcripción de citoquinas proinflamatorias, especialmente de interleukina 2 (IL-2). La segunda señal es la participación de moléculas coestimuladoras, tipo proteínas de membrana de la célula presentadora de antígeno, como la B7, que interactúan con receptores del linfocito T, como el CD28 y potencializan las vías intracelulares de activación de quinasas y calcineurinas, favoreciendo una mayor transcripción de IL-2. La tercera señal está constituida por la unión de la IL-2 con su receptor de membrana CD25 y la consecuente activación de vías intracelulares dependientes de JAK y fosfatilinositol que mediante la vía mTOR incrementan el ciclo celular dependiente de ciclinas y con esto la proliferación clonal de los linfocitos T y en consecuencia, la respuesta inmunológica (5).

El rechazo al trasplante renal es diagnosticado mediante la obtención de tejido renal por medio de una biopsia y se puede clasificar de acuerdo al tiempo de presentación y de acuerdo al tipo inmunológico, de acuerdo a la clasificación anatomopatológica de Banff (6) (ver Figura 1).

Figura 1. Clasificación de Banff (Adaptada de Racusen et al (6)).

1. Normal
2. Rechazo mediado por anticuerpos
3. Cambios limítrofes: sospecha de rechazo agudo
4. Rechazo agudo activo:
 - Tipo 1 Tubulitis moderada a grave
 - Tipo 2 Arteritis de la íntima leve, moderada o grave
 - Tipo 3 Arteritis transmural y necrosis de las células del músculo liso
5. Esclerosis crónica/nefropatía crónica del injerto:
 - Leve: Fibrosis intersticial y atrofia tubular leve
 - Moderada: Fibrosis intersticial y atrofia tubular moderada
 - Grave: Fibrosis intersticial y atrofia tubular grave

La prevalencia de rechazo agudo al año oscila entre 3% a 25% según diferentes estudios internacionales (7, 8). En Colombia contamos con un reporte de hasta 30% de rechazo agudo según un resumen publicado en 2013 (9).

Como factores de riesgo de rechazo agudo del trasplante renal se han detectado edad menor a 30 años y etnia afroamericana, trasplante previo, tiempo de isquemia fría ≥ 24 horas y presencia de función retardada del injerto (10).

Trasplante hepático y rechazo

En el año 2013, según reporte de la Red de Donación y Trasplantes se realizaron en Colombia 177 trasplantes de hígado, 164 procedentes de donante cadavérico y 13 de donante vivo relacionado y esta cifra aumenta a 191 si se tienen en cuenta los trasplantes combinados riñón-hígado (1).

Un 40 a 60% de los pacientes trasplantados de hígado tienen un rechazo agudo durante el primer año, en la mayoría de los casos en las primeras seis semanas. Usualmente se asocia a pocos síntomas y solo en casos graves lleva a disfunción del injerto hepático (11).

El diagnóstico se sospecha por cambios enzimáticos con aumento de transaminasas o de enzimas de colestasis con o sin aumento de bilirrubinas y se debe confirmar con biopsia. La clasificación por anatomía patológica se puede observar en la Figura 2 (11).

Figura 2. Grado de severidad del rechazo agudo de hígado por biopsia (Tomado de del la Matta [11]).

Grado I (leve):

- Infiltrado inflamatorio leve en algunos espacios porta

Grado II (moderado):

- Infiltrado inflamatorio en la mayoría o todos los espacios porta

Grado III (grave):

- Grado II, con extensión periportal, inflamación perivenular y necrosis central

Los factores de riesgo para el desarrollo de rechazo agudo son pacientes jóvenes, recibir un hígado de donante mayor de 60 años, tiempos de isquemia prolongados y además de que causa del trasplante sea hepatitis fulminante o enfermedad autoinmune (11).

Como ya se mencionó, son poco frecuentes los signos y síntomas en caso de rechazo hepático ya que afortunadamente la mayoría son de grado leve. En los escasos graves se puede presentar fiebre, leucocitosis y disminución de la actividad de protrombina (11).

Trasplante cardiaco y rechazo

En el año 2013, según reporte de la Red de Donación y Trasplantes se realizaron en Colombia 81 trasplantes de corazón (1).

La importancia del rechazo agudo en este tipo de trasplante radica en el hecho de que este es frecuente, contribuye a la morbilidad tanto infecciosa como no infecciosa en estos pacientes debido a la necesidad de aumentar los medicamentos inmunosupresores y además tiene implicación en la supervivencia del pacientes, pues aumenta el riesgo de muerte en un 90% (12).

La respuesta inmune en el caso de un rechazo al trasplante de corazón frente al aloantígeno puede dividirse en tres fases (12):

- Reconocimiento del antígeno: El linfocito T a través de sus receptores CD3 y CD4 reconoce el antígeno procesado por el macrófago y el sistema HLA.
- Estimulación y proliferación desde el sistema inmune: Los linfocitos colaboradores activados secretan linfocinas que estimulan la función de linfocitos citotóxicos.
- Fase efectora o de destrucción del antígeno: Los linfocitos se transforman en células con capacidad citolítica.

La sintomatología es poco específica y solo la presencia de ingurgitación yugular y la presencia de golpe ventricular izquierdo parecen ser predictores de la presencia de rechazo agudo del trasplante cardiaco. Los hallazgos electrocardiográficos ni ecocardiográficos, ni los niveles de troponina I, contribuyen en forma clara para este

diagnóstico. Es la biopsia la de mayor fiabilidad pero con las limitaciones del número de muestras (12).

Tabla 1. Casos con diagnóstico de rechazo de trasplante de riñón, hígado y corazón en población que consulta al sistema de salud, Colombia, 2009-2013 (13).

Clasificación CIE-10	2009	2010	2011	2012	2013	Total general
T861 - FALLA Y RECHAZO DE TRASPLANTE DE RIÑÓN	115	134	237	237	101	824
De 0 a antes de 1 año	1		2			3
De 01 a 05 años	3	1	3	3		10
De 06 a 09 años		1	2			3
De 10 a 14 años	9	4	2	3	2	20
De 15 a 18 años	2	9	11	11	2	35
De 19 a 26 años	15	12	22	27	9	85
De 27 a 44 años	46	58	92	77	36	309
De 45 a 59 años	32	33	69	83	38	255
De 60 y más	7	16	34	33	14	104
T862 - FALLA Y RECHAZO DE TRASPLANTE DE CORAZÓN	19	29	31	34	11	124
De 0 a antes de 1 año		1		2		3
De 01 a 05 años		1	2	2	4	9
De 06 a 09 años		1			1	2
De 10 a 14 años		1	2	1	1	5
De 15 a 18 años			2			2
De 19 a 26 años	1		4	3	1	9
De 27 a 44 años	2	9	4	7		22
De 45 a 59 años	9	7	9	8	2	35
De 60 y más	7	9	8	11	2	37
T864 - FALLA Y RECHAZO DE TRASPLANTE DE HIGADO	29	27	45	41	13	155
De 01 a 05 años	3	3	1	3	1	11
De 06 a 09 años		1		3	3	7
De 10 a 14 años	1	2	1	4	1	9
De 15 a 18 años	1	1		2		4
De 19 a 26 años	2	2	5	2		11
De 27 a 44 años	4	3	6	10	2	25
De 45 a 59 años	11	10	15	7	4	47
De 60 y más	7	5	17	10	2	41

Fuente: Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO (13).

Nota: los datos están basados en los RIPS (Registro Individual de Prestación de Servicios). Este sistema consolida la información de las personas que consultan al sistema de salud, por lo tanto estas cifras no se

pueden interpretar como prevalencia o incidencia sino como la frecuencia de un diagnóstico para la población que consulta.

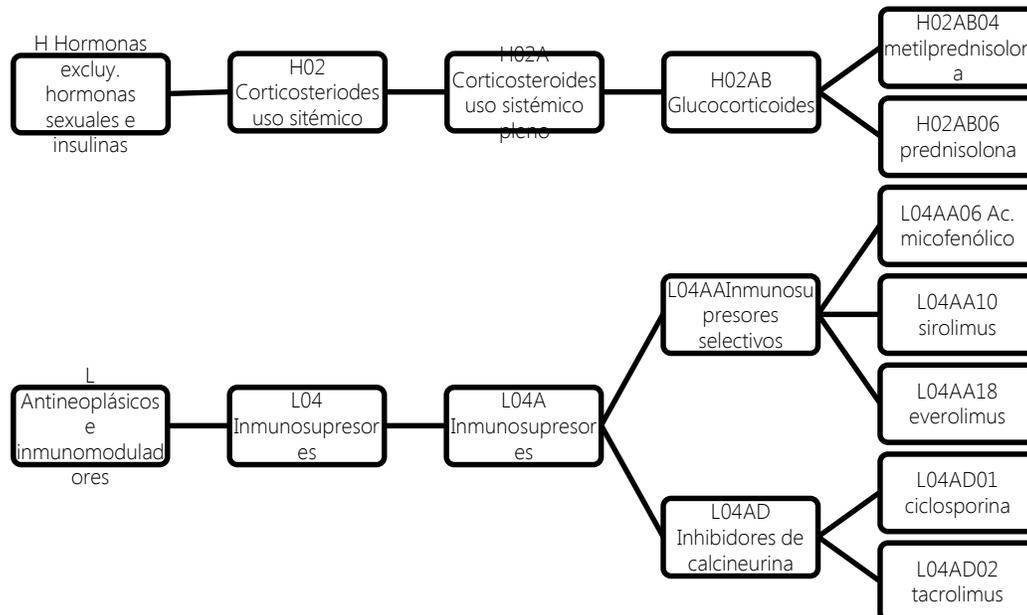
1.2. Tecnologías en salud de interés

Los inmunosupresores empleados para evitar el rechazo de trasplante de órganos sólidos incluyen inhibidores de la calcineurina, corticosteroides y otra clase de inmunosupresores selectivos, que inhiben la vía del m-TOR (mammalian target of rapamycin), entre ellos están everolimus y sirolimus. (14, 15)

1.2.1. Clasificación ATC

Everolimus está clasificado como inmunosupresor y antineoplásico, posee dos códigos ATC. En el caso de inmunosupresores pertenece al grupo de inmunosupresores selectivos. En la Figura 3, se observa esta tecnología y los comparadores seleccionados para el desarrollo de la ETES (16).

Figura 3. Estructura del grupo de y sus comparadores.



Fuente : construcción propia (16).

1.2.2. Información acerca del medicamento

Mecanismo de acción: es un inhibidor potente del crecimiento y proliferación de las células del tumor, células endoteliales, fibroblastos y células del músculo liso asociadas con vasos sanguíneos y reduce la glicólisis en tumores sólidos in vitro e in vivo.

Forma un complejo al unirse a la proteína intracelular FKBP-12, inhibiendo la actividad del complejo mTOR1. Al inhibir estas señales interfiere con la traducción y síntesis de proteínas reduciendo la actividad de la proteína quinasa ribosomal y la proteína de unión 4E del factor de elongación eucariótico (4EBP-1) que regula las proteínas implicadas en el ciclo celular, la angiogénesis y la glucólisis. Reduce los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que potencia los procesos angiogénicos del tumor(17, 18).

Dosificación y forma de administración: en trasplante renal y cardíaco, la dosis recomendada es 0,75mg por vía oral al día; debe utilizarse en combinación con tacrolimus y corticosteroides En trasplante hepático se recomienda 1,0 mg dos veces al día; en este caso no debe iniciarse hasta 30 días de haber sido efectuado el trasplante; Debe ajustarse la dosis de acuerdo a la monitorización de parámetros farmacocinéticos (hasta alcanzar concentraciones entre (3 y 8 nanogramos/mL) (17-19).

Precauciones: dentro de las advertencias (Black box warning) relacionadas con trasplante se encuentran : la nefrotoxicidad se ve aumentada al emplearlo junto con ciclosporina; evitar su uso en trasplante cardíaco, aumento del riesgo de mortalidad y así como infecciones graves se han observado durante los 3 primeros meses posteriores al trasplante; la inmunosupresión aumenta del riesgo de infección y el desarrollo de lesiones malignas como linfoma y cáncer de piel; puede producir hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y cambios en los parámetros hematológicos por lo que deben ser monitorizadas; usar en precaución en pacientes con falla hepática, puede requerir ajuste de dosis; se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema y anafilaxis, el riesgo de angioedema puede ser incrementado por el uso concomitante de inhibidores de la ECA; nefrotoxicidad incluyendo elevación de creatinina, proteinuria y falla renal, por lo que requiere monitorización de las pruebas renales; puede producir infertilidad en ambos sexos; en mujeres además amenorrea secundaria, irregularidades menstruales, aumento de la hormona folículo estimulante y la hormona leutinizante; se ha reportado enfermedad pulmonar intersticial y pneumonitis no infecciosa, requiere monitoreo y ajuste del medicamento;; acumulación de fluidos incluyendo : edema periférico, derrames pericardiales y ascitis; usar con cuidado en pacientes con cirugía puede causar problemas en la curación de las heridas; emplear con cuidado en ancianos (mayores a 65 años), se han reportado mayor frecuencia de reacciones adversas; es categoría D (FDA) para uso en embarazo (17, 18).

Contraindicaciones: hipersensibilidad a everolimus o sus excipientes, o derivados de la rapamicina (como sirolimus) (17, 18).

Reacciones adversas: de acuerdo a los estudios clínicos las reacciones adversas más frecuentes¹ fueron : infecciones, anemia, hiperlipidemia, diabetes mellitus de nuevo inicio, insomnio, cefalea, hipertensión, tos, estreñimiento, náusea, edema periférico, alteración de la cicatrización (incluyendo derrame pleural y pericárdico)(19).

¹ Incidencia mayor o igual a 1/10.

Consideraciones de manejo y ámbito de aplicación: debe ser prescrito por un médico experimentado en terapia inmunosupresora de trasplante de órganos, se emplea generalmente en el ámbito hospitalario, debe hacerse seguimiento farmacoterapéutico dadas las características del fármaco. Debe instruirse a los pacientes en aspectos relacionados con vacunación; uso de protección solar; se aconseja a las mujeres emplear un método anticonceptivo durante su uso, incluso hasta 8 semanas después de terminar el tratamiento (18, 19).

1.2.3 Información de la agencia sanitaria – INVIMA

Al realizar la búsqueda en la base de datos SIVICOS de INVIMA, se encontraron 11 registros sanitarios: 5 vigentes, 4 en trámite de renovación, 1 cancelado y uno vencido (ver Anexo 1). Los 4 en trámite de renovación corresponden a la condición en salud objeto de esta ETE. Las formas farmacéuticas y concentraciones corresponden a tabletas con o sin recubrimiento que no afectan la liberación del fármaco de 1, 0.75, 0.5 y 0.25 mg (20).

Indicación aprobada de acuerdo a la ETES: Está indicado *"trasplante de riñón y corazón está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con riesgo inmunitario leve a moderado que reciben un alotrasplante de riñón o de corazón. En el trasplante renal y cardiaco, debe utilizarse en asociación con la ciclosporina en microemulsión y con corticoesteroides. Trasplante de hígado, está indicado para la profilaxis del rechazo de órgano en pacientes que reciben un trasplante de hígado. En el trasplante hepático, debe utilizarse en asociación con el tacrolimus y con corticoesteroides"* (sic) (20).

1.2.4. Otras fuentes de información

Se realizó una búsqueda en diferentes agencias sanitarias respecto a la información acerca de la vigilancia postcomercialización. Los resultados de esta búsqueda se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Información relacionada con vigilancia postcomercialización para everolimus

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA	Abril 2012	Aumento de la susceptibilidad de causar cánceres como linfomas, cáncer de piel resultado de la inmunosupresión. Aumento del riesgo de causar trombosis arterial y venosa en el riñón resultante en la pérdida del injerto, especialmente en	http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303659.htm

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
		<p>los primeros 30 días del trasplante</p> <p>Al ser empleado como régimen inmunosupresivo con o sin terapia de inducción en pacientes con trasplante de corazón, presentó aumento de la mortalidad asociada a infecciones severas durante los primeros tres meses de trasplante. No se recomienda emplearlo en trasplante de corazón.</p> <p>Las infecciones ocasionadas por virus del poliooma en pacientes trasplantados pueden ocasionar resultados complejos y en algunos casos fatales, como nefropatía asociada al poliooma, virus JC asociado a leuco encefalopatía múltiple progresiva. Este riesgo debe ser considerado por el médico tratante.</p> <p>Se requiere ajuste de dosis de la ciclosporina si se toma concomitantemente con everolimus, dado el riesgo de nefrotoxicidad.</p>	m
	Octubre de 2012	Se han presentado casos de tromboembolismo pulmonar durante la postcomercialización.	
	Febrero de 2013	Los inhibidores m-TOR ((mammalian Target of Rapamycin) se asocian con un incremento en la trombosis hepática arterial. Everolimus no debe ser administrado antes de completar 30 días del trasplante.	
	Mayo 2011	Se han reportado casos de falla renal incluyendo falla renal aguda, resultando en algunos casos en desenlace fatal.	http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm258494.htm
	Febrero de 2014	<p>Puede demorar la cicatrización de heridas y aumenta la posibilidad de complicaciones como: dehiscencia, hernia incisional, linfocele y seroma.</p> <p>Puede causar daño fetal, teniendo en cuenta su mecanismo de acción. Debe emplearse un método anticonceptivo adecuado hasta 8 semanas después de haber terminado el tratamiento.</p> <p>En los estudios de tumores neuroendocrinos se aumentó el porcentaje de mujeres con irregularidades menstruales 5 de 46 (11%).</p>	
	Julio de 2014	<p>Debe considerarse el diagnóstico de infecciones oportunistas como Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>; esto puede estar asociado al uso de corticosteroides u otros agentes inmunosupresores. Debe considerarse realizar profilaxis en estos casos.</p> <p>Debe hacerse seguimiento a posibles reacciones adversas como: colecistitis, coledocitis, eventos trombóticos arteriales y distrofia simpática refleja.</p>	
INVIMA	No se encontró información relacionada		https://www.invim.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20alertas

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
			_2012.pdf
EMA		No se encontró información relacionada	http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf
MHRA		No se encontró información relacionada en las secciones de "Drug alerts" y "Safety warnings and messages for medicines".	http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm

Fuente: Construcción propia con base en (17, 21-24).

2. Preguntas de evaluación

2.1. Formulación de las preguntas de evaluación

Para la formulación preliminar de la pregunta se abordaron los siguientes pasos:

- Se verificó que a la fecha, everolimus para pacientes receptores de trasplante de riñón, hígado y corazón no estuviera cubierta por el Plan Obligatorio de Salud. La consulta se realizó a través de la herramienta POS Pópuli (25).
- Se verificó que a la fecha, everolimus para pacientes receptores de trasplante de riñón, hígado y corazón contara con registros sanitarios vigentes en la página web del INVIMA (20).
- Se identificaron los posibles comparadores mediante la revisión de grupos farmacológicos de acuerdo a la información del Centro Colaborador de la OMS para la metodología de estadísticas de medicamentos a través de la página http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- Se delimitó la población y los comparadores a través de la revisión de recomendaciones en guías de práctica clínica. Para esto se consultaron las siguientes fuentes:
 - National Guideline Clearinghouse (NGC).
 - Guidelines International Network (GIN).
 - New Zealand Guidelines Group (NZGG).
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).
 - Ministerio de Salud y Protección Social – IETS.
 - GuíaSalud.
 - Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC).

La consulta se complementó con un análisis de revisiones de tema, capítulos de libros de medicina especializada, revisiones panorámicas (*Overviews of reviews*), revisiones sistemáticas y estudios primarios.

2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación

Se realizó consulta con los actores relevantes que incluyeron, un médico cardiólogo representante de la Sociedad Colombiana de Cardiología con experiencia en trasplantes (Dr. Carlos Andrés Arias), una médica epidemióloga representante de un centro de trasplante cardíaco del país como es la Clínica Cardiovid de Medellín (Dra. Natalia González), una médica nefróloga representante de la Asociación Colombiana de Nefrología (Dra. Paola García), una enfermera representante de la Asociación Colombiana de Enfermería con experiencia en manejo de pacientes trasplantados (Mady Arroyave) y representantes de pacientes de la Asociación Colombiana de enfermos hepáticos y renales y de la Fundación Retorno Vital. Dicha consulta se realizó a través de una reunión presencial con dichos actores del sistema en la que ellos expresaron sus inquietudes y necesidades y se llegó a una propuesta de pregunta. Posteriormente dicha pregunta PICO fue publicada en la página del IETS para que fuera evaluada por todos los actores involucrados y recibimos retroalimentación por parte de la industria farmacéutica (Novartis), lo que llevó al refinamiento final de la pregunta, excluyendo la población de trasplantados de pulmón, ya que en Colombia el medicamento no tiene aprobación INVIMA para este usos y adicionando dos desenlaces, como son función renal al año y el evento adverso desarrollo de malignidad.

El alcance de la presente evaluación y la orientación de todos los pasos de su desarrollo estuvieron en el marco de la siguiente pregunta final:

“En pacientes receptores de trasplante de riñón, hígado y corazón, ¿cuál es la efectividad y seguridad de everolimus más ciclosporina y esteroides o everolimus más tacrolimus y esteroide comparado con ciclosporina más micofenolato y esteroides, tacrolimus más micofenolato y esteroides o sirolimus con micofenolato y esteroides, para los desenlaces rechazo del injerto a los 6 meses y al año, supervivencia del injerto y del trasplante al año y a los cinco años, infección por citomegalovirus y eventos adversos?”

En la Tabla 3 se presenta la pregunta final de evaluación desagregada en cada uno de sus componentes, empleando la estructura PICOT (26):

Tabla 3. Pregunta de evaluación en estructura PICOT.

P	Pacientes receptores de trasplante de riñón, hígado y corazón
I	<ul style="list-style-type: none"> • Everolimus más ciclosporina y esteroide • Everolimus más tacrolimus y esteroide
C	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporina más micofenolato y esteroide

O	<ul style="list-style-type: none"> • Tacrolimus más micofenolato y esteroide • Sirolimus más micofenolato y esteroide
	<ul style="list-style-type: none"> • Rechazo del injerto a los seis meses y doce meses • Sobrevida del injerto al año y a los cinco años • Sobrevida del paciente al año y a los cinco años • Función renal al año • Calidad de vida • Adherencia al tratamiento • Eventos adversos • Infección por citomegalovirus • Malignidad <i>de novo</i>
T	<ul style="list-style-type: none"> • A los seis meses: rechazo del injerto • A los doce meses: rechazo del injerto, función renal, sobrevida del injerto y sobrevida del paciente • A los cinco años: Sobrevida del injerto y sobrevida del paciente

2.3. Clasificación de la importancia de los desenlaces

Durante la reunión realizada con los diferentes actores ya descritos, los expertos temáticos, pacientes y cuidadores valoraron e manera independiente la importancia de las variables de resultado definidas. Se aplicó la escala Lickert de la metodología propuesta por GRADE Working Group (27, 28) y que se puede observar en la tabla 7.

Tabla 4. Escala Lickert utilizada para clasificación de la importancia de los desenlaces (28, 28).

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Desenlace no importante para la toma de decisiones (no se incluye en el perfil de evidencia).			Desenlace importante, pero no crítico para la toma de decisiones (se incluye en el perfil de evidencia).			Desenlace crítico para la toma de decisiones (se incluye en el perfil de evidencia).		

De acuerdo a la puntuación media de cada grupo se clasificó cada uno de los desenlaces de interés en una de la tres categorías descritas, resultado que puede observarse en la Tabla 5.

Tabla 5. Clasificación de la importancia de los desenlaces.

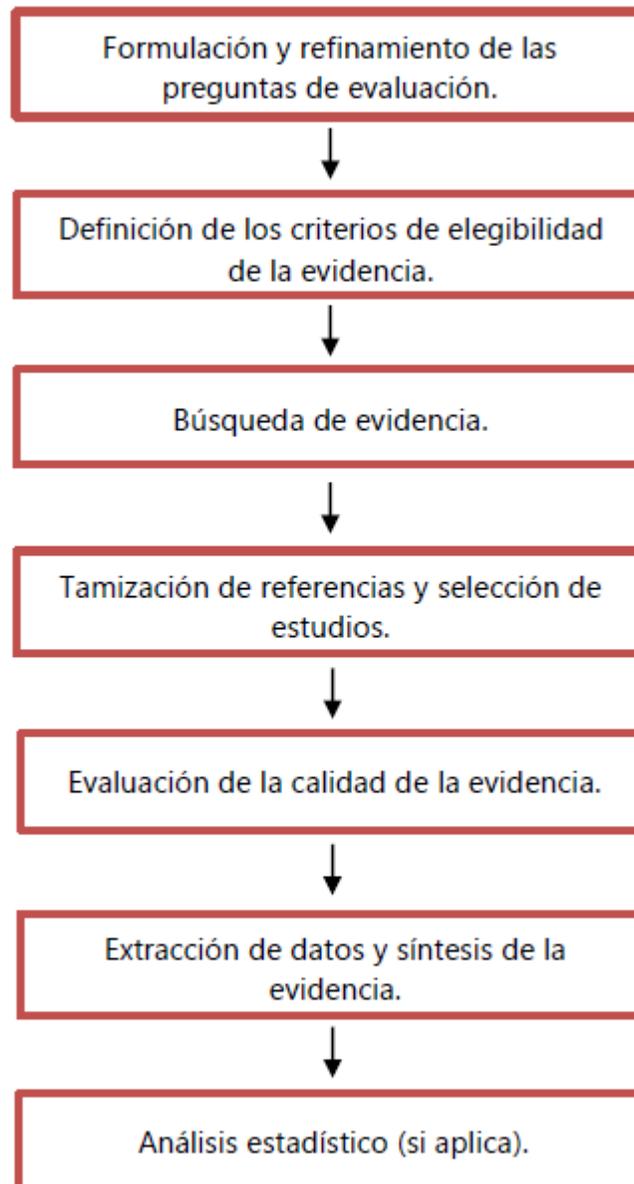
Desenlace	Puntuación media del grupo	Categoría
Sobrevida del paciente al año	8	Desenlace crítico para la toma de decisiones
Rechazo del injerto a los 6 meses	7	
Rechazo del injerto a los 12 meses	7	

Sobrevida del injerto al año	7	Desenlace importante pero no crítico para la toma de decisiones
Sobrevida del injerto a los 5 años	7	
Sobrevida del paciente a los 5 años	7	
Eventos adversos	7	
Calidad de vida	6	
Adherencia al tratamiento	6	
Infección por citomegalovirus	6	
Función renal al año	4	
Malignidad <i>de novo</i>	4	

3. Metodología

Esta evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido a priori por el grupo desarrollador, el cual se encuentra publicado en la página web del IETS. La metodología empleada para la preparación de este reporte se basa en el "Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud" del IETS (29).

A continuación se resumen los pasos de la evaluación:



Esta evaluación involucró espacios de interacción, socialización y deliberación con diversos actores clave, según la metodología propuesta en el “Manual de procesos participativos” del IETS (30), a fin de garantizar la legitimidad, transparencia y accesibilidad del proceso.

3.1. Criterios de elegibilidad

A partir de la pregunta de evaluación validada se definieron los siguientes criterios de elegibilidad de la evidencia:

3.1.1. Criterios de inclusión

Población

Pacientes receptores de trasplante de riñón, hígado y corazón

Subgrupos

Receptores de trasplante de riñón

Receptores de trasplante de hígado

Receptores de trasplante de corazón

Tecnología de interés

Everolimus más ciclosporina más esteroide

Everolimus más tacrolimus más esteroide

Comparadores

Ciclosporina más micofenolato y esteroide

Tacrolimus más micofenolato y esteroide

Sirolimus más micofenolato y esteroide

Desenlaces

Rechazo del injerto a los 6 meses y 12 meses

Sobrevida del injerto al año y a los 5 años

Sobrevida del paciente al año y a los 5 años

Función renal a los 12 meses

Calidad de vida

Adherencia al tratamiento

Eventos adversos

Infección por citomegalovirus

Malignidad *de novo*

Tiempo

El desenlace rechazo del injerto se medirá a los 6 y 12 meses.

Los desenlaces sobrevida del injerto y sobrevida del paciente se medirán al año y a los 5 años.

Estudios

Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no serán considerados.

Idioma de publicación: inglés o español.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicación:

Revisiones panorámicas (overview of reviews) y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.
Estudios primarios: sin restricción. En caso de identificar revisiones sistemáticas y que estas requieran de una actualización (ver sección “Actualización de la búsqueda de nuevos ensayos clínicos”), la inclusión de nuevos estudios primarios estará restringida a los estudios publicados después de la última fecha de búsqueda reportada por la revisión y la fecha actual.

Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

Diseño: se priorizó la selección de revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. Se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para determinar si el estudio se trataba en realidad de una revisión sistemática. Como no se identificó evidencia adecuada proveniente de las dos fuentes señaladas, se acudió a la búsqueda de ensayos clínicos y revisiones sistemáticas de estudios observacionales. Como se encontraron ensayos clínicos de buena calidad no se recurrió a estudios de cohortes analíticas.

A pesar de que se encontró una revisión sistemática de los inhibidores de rapamicina (TOR 1; sirolimus y everolimus) como inmunosupresión primaria en pacientes receptores de trasplante de riñón, la mayoría de artículos incluidos para el análisis eran de sirolimus y no de everolimus, razón por la que se decidió realizar una revisión sistemática *de novo* y no la actualización de una ya existente.

El reporte final fue sometido a evaluación por un par epidemiólogo, Lorena Andrea Cañón Betancur.

3.1.2. Criterios de exclusión

Ninguno.

3.2. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acoció a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane.

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (plataforma Ovid)

- PUBMED
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Wiley)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal

Para el desarrollo de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de evaluación en formato PICOT. Con base en los términos clave "trasplante de hígado", "trasplante de hígado", "trasplante de corazón" y "everolimus", se diseñó una estrategia de búsqueda genérica. La estrategia de búsqueda se compuso de vocabulario controlado (MeSH, DeCS y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas y estudios primarios (31). Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

La búsqueda de revisiones se limitó a literatura publicada en los últimos 5 años. Para la búsqueda de estudios primarios no se aplicó ninguna restricción en la fecha de publicación, la búsqueda se restringió a la última fecha de búsqueda reportada en el anexo 3.

3.2.2. Otros métodos de búsqueda

Se envió un listado de los estudios seleccionados al grupo de expertos temáticos, a los productores y comercializadores de la tecnología evaluada y de sus comparadores, indagando sobre la disponibilidad de estudios adicionales (publicados o no publicados) que cumplieran con los criterios de elegibilidad descritos en este protocolo.

Se realizó además una búsqueda manual "en bola de nieve" mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados. A partir de los estudios seleccionados se realizó una búsqueda en bola de nieve que consistió en la revisión de los listados de referencias bibliográficas y una búsqueda de artículos similares empleando la herramienta "Related citations in PubMed".

Se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Colombia.
- Uppsala Monitoring Centre (UMC).
- European Medicines Agency (EMA).
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), Brasil.

- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), Reino Unido.
- Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos.

3.2.3. Gestión documental

Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas se generó un reporte, además en el anexo 3 se deja de manera explícita los términos de búsqueda para cada base de datos y la fecha de esta, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y sus resultados se almacenaron en formato electrónico. Se eliminaron las publicaciones duplicadas.

3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por un revisor de acuerdo a los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. Previamente se realizó una prueba piloto para asegurar la consistencia en la aplicación de los criterios de elegibilidad, utilizando la base de datos Pubmed y reproduciendo la búsqueda en dos días diferentes.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, el revisor realizó la selección de estudios verificando que cada estudio cumpliera los criterios de elegibilidad específicos para las preguntas de evaluación (población, tecnologías de interés, comparadores y desenlaces) mediante la revisión de cada publicación en texto completo. No se incluyeron publicaciones con textos incompletos.

3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por el revisor que es experto metodólogo, utilizando la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane.

3.5. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Los resultados fueron extraídos tal y como fueron provistos por los autores en los estudios seleccionados sin realizarse modificaciones o cálculos adicionales. En los casos en los que se identificaron varias publicaciones de un mismo estudio, se tomó en la cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente.

Se realizaron dos controles de calidad confrontando la información incluida en el presente reporte con la información presentada en los estudios seleccionados, tanto al momento de ingresar los datos al programa RevMan® (el cual se hizo de manera duplicada y comparativa para garantizar la fidelidad del dato), como al momento de redactar el protocolo, momento en el que se revisó de nuevo la fidelidad del dato del reporte comparado con la de cada artículo incluido.

3.6. Análisis estadístico

Se decidió realizar una revisión sistemática de ensayos clínicos con metanálisis de aquellos desenlaces para los que se disponía de al menos dos estudios primarios similares. Se exploró la presencia de heterogeneidad clínica, metodológica y estadística, encontrando alta probabilidad de heterogeneidad, razón por la cual se decidió hacer evaluación con el modelo de efectos aleatorios. Es importante aclarar que se realizó un metanálisis por cada tipo de trasplante evaluado, con el objetivo de disminuir la heterogeneidad, debido a las grandes diferencias clínicas en cada uno de los trasplantes, incluso en la terapia combinada que se utiliza para cada uno de ellos.

El programa que se empleará para el análisis estadístico es Review Manager (RevMan®) versión 3.1 de la Colaboración Cochrane el cual es de uso gratuito.

La estimación promedio del efecto se obtuvo ponderando por el tamaño muestral (prueba estadística de Mantel-Haenszel). La significancia estadística del efecto se evaluó mediante la prueba estadística Z. El análisis de la heterogeneidad estadística se valoró con la prueba de inconsistencia (I^2), el valor p de la prueba de ji-cuadrado y una inspección visual de la consistencia del efecto a través de los estudios con base en un gráfico de bosque. Estos valores estadísticos se presentan junto a cada gráfica. En términos generales, para la mayoría de los desenlaces evaluados los estudios escogidos presentaron homogeneidad. No se hicieron análisis por subgrupos, sino metanálisis diferentes para cada órgano objeto de la evaluación.

No se realizó análisis de sensibilidad ni evaluación de sesgo de publicación por la poca cantidad de estudios incluidos.

El reporte inicial fue enviado a evaluación por un par epidemiólogo, Lorena Andrea Cañón Betancourt.

4. Resultados

4.1. Búsqueda de evidencia

Se identificaron un total de 247 referencias. Los resultados de la búsqueda en cada base de datos consultada se presentan en el Anexo 3 y 4.

4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Se tamizaron 247 referencias, de las cuales se evaluaron 17 en texto completo, para una selección final de 9 estudios. Los resultados de esta etapa de la revisión se presentan en el Anexo 4. El listado de los estudios incluidos y excluidos (junto con las respectivas razones de exclusión) se muestra en los Anexos 5 y 6, respectivamente.

4.3. Calidad de la evidencia

La evaluación de la calidad metodológica medida a través del riesgo de sesgo arrojó que la mayoría de estos ensayos clínicos tenían un riesgo de sesgo no claro. Los detalles sobre la calidad se presentan en el Anexo 7.

En las Tablas 6 a la 8 se muestran el riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la revisión sistemática para trasplante renal, para trasplante de hígado y trasplante de corazón, respectivamente.

Tabla 6. Riesgo de sesgos de los estudios incluidos en la revisión sistemática para trasplante renal.

	Study or Subgroup	Risk of Bias							
		Rsg	Acs	Bpp	Boa	Iod	Srr	Ob	NI
<input checked="" type="checkbox"/>	Takahashi 2013	+	+	-	-	+	+		
<input checked="" type="checkbox"/>	Lorber 2005					+	+		
<input checked="" type="checkbox"/>	Vitko 2005	+	+	+	+	+	+		
<input checked="" type="checkbox"/>	Tedesco Silva 2010	+	+			+	+		

Tabla 7. Riesgo de sesgos de los estudios incluidos para la evaluación de trasplante de hígado.

	Study or Subgroup	Risk of Bias						
		Rsg	Acs	Bpp	Boa	Iod	Srr	Ob
<input checked="" type="checkbox"/>	De Simone 2012	+	+			+	+	
<input checked="" type="checkbox"/>	Saliba 2013	+	+			+	+	

Tabla 8. Riesgo de sesgos de los estudios incluidos para la revisión sistemática de trasplante de corazón.

	Study or Subgroup [▲]	Risk of Bias						
		Rsg	Acs	Bpp	Boa	Iod	Srr	Ob
<input checked="" type="checkbox"/>	Eisen 2013	+	+			+	+	
<input checked="" type="checkbox"/>	Lehmkuhl 2009	+	+			+	+	

4.4. Síntesis de la evidencia

4.4.1. Trasplante renal

Los resultados del reporte se basan en cinco estudios que en términos generales son de buena calidad, como se puede observar en la gráfica anterior.

Estos estudios son:

- Loerber et al. Everolimus versus Mycophenolate Mofetil in the Prevention of Rejection in De Novo Renal Transplant Recipients: A 3-Year Randomized, Multicenter, Phase III Study. *Transplantation* 2005; 80: 244–252. (32)
- Takahashi K et al. Efficacy and safety of concentration-controlled everolimus with reduced-dose cyclosporine in Japanese de novo renal transplant patients: 12-month results. *Transplant Res.* 2013 Jul 16; 2(1): 14. doi: 10.1186/2047-1440-2-14. (33)
- Tedesco Silva H Jr et al. Everolimus Plus Reduced-Exposure CyA versus Mycophenolic Acid Plus Standard-Exposure CyA in Renal-Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2010 Jun; 10(6): 1401-13. (34)
- Vitko S et al. Three-Year Efficacy and Safety Results from a Study of Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil in de novo Renal Transplant Patients. *Am J Transplant* 2005; 5: 2521–2530. (35)

El estudio de Favi 2013 (36) no fue incluido en el metanálisis ya que el grupo comparador de este es diferente al grupo comparador de los otros cuatro estudios.

4.4.2. Trasplante de hígado

Los resultados del reporte corresponden básicamente a un solo ensayo clínico de calidad el cual tiene dos publicaciones, una del seguimiento a los 12 meses y otra a los 24 meses. Esta última se utilizó por aportar información adicional sobre eventos adversos de interés. Estas dos publicaciones son:

- De Simone P et al. Everolimus With Reduced Tacrolimus Improves Renal Function in De Novo Liver Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. *Am J of Transplant* 2012; 12: 3008–20. (37)

- Saliba F et al. Renal Function at Two Years in Liver Transplant Patients Receiving Everolimus: Results of a Randomized, Multicenter Study. *Am J of Transplant* 2013; 13: 1734–45. (38).

4.4.3. Trasplante de corazón

Los resultados del reporte se basan en tres estudios que en términos generales son de buena calidad, como se puede observar en la gráfica anterior. Estos estudios son:

- Eisen H et al. Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil in Heart Transplantation: A Randomized, Multicenter Trial. *Am J of Transplant* 2013; 13: 1093–1216. (39)
- Lehmkuhl H et al. Everolimus With Reduced Cyclosporine Versus MMF With Standard Cyclosporine in De Novo Heart Transplant Recipients. *Transplantation* 2009; 88: 115–22. (40)

El estudio de Bara 2013 (41) solo se incluye en la revisión sistemática y no en el metanálisis ya que el comparador incluye la disminución de la dosis de ciclosporina y no la dosis estándar de este medicamento, como si sucede en los otros dos estudios.

4.5. Descripción de los estudios

Los resultados de esta evaluación de efectividad y seguridad están basados en ocho ensayos clínicos de buena calidad encontrados, publicados entre 2005 y 2013. Estos ensayos clínicos incluyeron un total de 3802 pacientes (1603 de trasplante de riñón, 1302 de trasplante de hígado y 897 de trasplante de corazón) y fueron realizados en Estados Unidos, Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Asia, Japón, Sudáfrica, Israel y Latinoamérica. En general tienen un riesgo de sesgo “no claro”.

Las características detalladas de los ensayos clínicos incluidos se observan en el anexo 8.

4.6. Efectividad y seguridad

4.6.1. Trasplante renal

Con los cuatro estudios seleccionados se realizó un metaanálisis clásico para los diferentes desenlaces escogidos. Es de resaltar que no se encontraron ensayos clínicos donde se evaluara rechazo agudo a los seis meses, supervivencia del injerto y del paciente a los cinco años, tampoco el desenlace calidad de vida ni el desenlace adherencia al tratamiento. Tampoco se encontraron ensayos clínicos de buena calidad con sirolimus como comparador.

Se escogió para el análisis la dosis de everolimus de 1.5 mg/día, pues ya es claro que esta es la dosis con la que se obtiene inmunosupresión óptima con un menor perfil de toxicidad, está en terapia combinada con ciclosporina y prednisona (49). Los estudios

incluidos en el metanálisis utilizaron como comparador micofenolato mofetilo o sódico más ciclosporina más prednisona.

La evidencia sobre la efectividad de everolimus más ciclosporina y prednisona comparada con micofenolato más ciclosporina más prednisona en receptores de trasplante de riñón, se resume en la Tabla 9.

Tabla 9. Efectividad de everolimus más CyA más PRED comparado con micofenolato más CyA más PRED en receptores de trasplante de riñón.

Desenlace	Diferencia de riesgos (IC _{95%})	Cantidad y tipo de evidencia
Rechazo agudo a los seis meses	NSE	-
Rechazo agudo al año	0.93 (0.76, 1.14)	4 ECA, n=1455
Supervivencia del injerto a un año	1.00 (0.97, 1.03)	4 ECA n= 1455
Supervivencia del paciente a un año	0.99 (0,97, 1.01)	4 ECA, n=1417
Supervivencia del injerto a un año	NSE	-
Supervivencia del paciente a un año	NSE	-
Función renal al año	1.37 (-4.24, 6.98)	3 ECA, n=784
Calidad de vida	NSE	-

La evidencia sobre la seguridad de everolimus más ciclosporina y prednisona comparada con micofenolato más ciclosporina más prednisona en receptores de trasplante de riñón, se resume en la Tabla 10.

Tabla 10. Seguridad de everolimus más CyA más PRED comparado con micofenolato más CyA más PRED en receptores de trasplante de riñón.

Evento adverso	Diferencia de riesgos (IC _{95%})	Cantidad y tipo de evidencia
Cualquier evento adverso/infección	1.00 (0.98, 1.01)	3 ECA, n= 1050
Infección por CMV	0.37 (0.14, 0.94)	4 ECA, n=1450
Malignidad	0.80 (0.50, 1.29)	4 ECA n= 1448
Diabetes <i>de novo</i>	0.90 (0,54, 1.50)	2 ECA, n=937
Edema periférico	1.34 (1.07, 1.67)	4 ECA, n= 1448
Hiperlipidemia	1.31 (1.05, 1.63)	3 ECA, n= 1058
Anemia	1.09 (0.87, 1.38)	4 ECA, n=1448
Diarrea	1.11 (0.79, 1.57)	3 ECA, n= 901
Temblor	0.74 (0.50, 1.11)	3 ECA, n=1058

En la Tabla 11 se encuentra la información de seguridad postcomercialización encontrada.

Tabla 11. Información de seguridad postcomercialización.

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA	Abril 2012	<p>Aumento de la susceptibilidad de causar cánceres como linfomas, cáncer de piel resultado de la inmunosupresión.</p> <p>Aumento del riesgo de causar trombosis arterial y venosa en el riñón resultante en la pérdida del injerto, especialmente en los primeros 30 días del trasplante</p> <p>Al ser empleado como régimen inmunosupresivo con o sin terapia de inducción en pacientes con trasplante de corazón, presentó aumento de la mortalidad asociada a infecciones severas durante los primeros tres meses de trasplante. No se recomienda emplearlo en trasplante de corazón.</p> <p>Las infecciones ocasionadas por virus del poliovirus en pacientes trasplantados pueden ocasionar resultados complejos y en algunos casos fatales, como nefropatía asociada al poliovirus, virus JC asociado a leucoencefalopatía múltiple progresiva. Este riesgo debe ser considerado por el médico tratante.</p> <p>Se requiere ajuste de dosis de la ciclosporina si se toma concomitantemente con everolimus, dado el riesgo de nefrotoxicidad.</p>	<p>http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303659.htm</p>
	Octubre de 2012	Se han presentado casos de tromboembolismo pulmonar durante la postcomercialización.	
	Febrero de 2013	Los inhibidores m-TOR ((mammalian Target of Rapamycin) se asociaron con un incremento en la trombosis hepática arterial. Everolimus no debe ser administrado antes de completar 30 días del trasplante.	
	Mayo 2011	Se han reportado casos de falla renal incluyendo falla renal aguda, resultando en algunos casos en desenlace fatal.	<p>http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm258494.htm</p>
	Febrero de 2014	<p>Puede demorar la cicatrización de heridas y aumenta la posibilidad de complicaciones como: dehiscencia, hernia incisional, linfocela y seroma.</p> <p>Puede causar daño fetal, teniendo en cuenta su mecanismo de acción. Debe emplearse un método anticonceptivo adecuado hasta 8 semanas después de haber terminado el tratamiento.</p> <p>En los estudios de tumores neuroendocrinos se aumentó el porcentaje de mujeres con irregularidades menstruales 5 de 46 (11%).</p>	
	Julio de	Debe considerarse el diagnóstico de infecciones	

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
	2014	oportunistas como Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> ; esto puede estar asociado al uso de corticosteroides u otros agentes inmunosupresores. Debe considerarse realizar profilaxis en estos casos. Debe hacerse seguimiento a posibles reacciones adversas como: colecistitis, colelitiasis, eventos trombóticos arteriales y distrofia simpática refleja.	
INVIMA	No se encontró información relacionada		https://www.invi ma.gov.co/imagenes/pdf/farmacovigilancia_alertas/Consolidado%20alertas_2012.pdf
EMA	No se encontró información relacionada		http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf
MHRA	No se encontró información relacionada en las secciones de "Drug alerts" y "Safety warnings and messages for medicines".		http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm

Fuente: Construcción propia con base en (17, 21-24).

4.6.2. Trasplante de hígado

No se encontraron metaanálisis y solo se identificó un ensayo clínico de buena calidad, del cual se extraen los resultados (De Simone 2012), para eventos adversos también se reportan los del artículo de Saliba 2013 que corresponden al mismo ensayo clínico pero a los 24 meses. Este estudio comenzó con tres brazos, pero se suspendió el brazo en el que los pacientes quedaban solo en tratamiento con everolimus, prednisona y con opción de además recibir micofenolato, de acuerdo a la práctica de cada país, debido a una alta tasa de rechazos en dicho brazo, por lo que no se recomienda la opción de este medicamento sin tacrolimus de manera concomitante. También es importante aclarar que la aleatorización se realizó a las 4 semanas del trasplante para evitar el evento adverso trombosis de la arteria hepática, reportado previamente para everolimus como más

frecuente en dicho periodo de tiempo (24). El estudio demostró igual efectividad de everolimus junto a una dosis baja de tacrolimus (junto a prednisona y micofenolato) que tacrolimus a dosis alta (junto a prednisona y micofenolato), pero con una mejor función renal al año. Son los datos de este ensayo clínico los que se resumen a continuación de acuerdo a los desenlaces de interés.

En relación al desenlace rechazo agudo en el primer año se encontró que fue más baja en el grupo que recibió everolimus con TAC a dosis baja comparado con el grupo de tacrolimus a dosis alta, 3.7% en el primero y 10.7% en el segundo ($p=0.003$).

En relación a la supervivencia del injerto en el primer año no se encontraron diferencias con significancia estadística, esta fue de 97.6% en el brazo de everolimus con dosis baja de TAC y de 98.7% en el grupo de tacrolimus ($p=0.50$). Para el desenlace supervivencia del paciente al año tampoco se encontraron diferencias con significancia estadística, fue de 96.3% en el brazo de everolimus y TAC dosis baja y 97.5% en el comparador ($p=0.60$).

En relación a la función renal al año se encontraron diferencias importantes, siendo mejor la función renal, medida como tasa de filtración glomerular en mL/min (formula MDRD4), encontrado un promedio de 80.9 ± 27.3 mL/min en el grupo de everolimus mas TAC a dosis baja y de 70.3 ± 23.1 en el grupo de tacrolimus a dosis estándar ($p < 0.001$). Esta diferencia se mantuvo a los 24 meses.

En relación a los eventos adversos, no se encontraron diferencias con significancia estadística al evaluar la presencia de uno más de un evento adverso en los pacientes, ni a los 12 ni a los 24 meses, siendo de 94.7% y 96.3% en el grupo de everolimus mas TAC a dosis baja y de 95% y 97.9% en el grupo control (RR 1.0, IC95% 0.96, 1.04 para los 12 meses y $p=0.42$ a los 24 meses).

En el primer año las neoplasias se presentaron en 4.1% de los pacientes de everolimus mas TAC a baja dosis y en 6.6% en los pacientes de TAC a dosis estándar, sin diferencias con significancia estadística (RR 0.61, IC95% 0.28, 1.33). A los 24 meses tampoco hubo diferencias de significancia estadística para malignidad siendo de 7.8% en el grupo de EVE + TAC dosis baja y 7.0% en TAC dosis estándar ($p=0.86$). Tampoco hubo diferencias significativas en el desarrollo de diabetes de novo a los 12 meses siendo de 32% en el grupo de everolimus con TAC a dosis y baja y de 28.6% en el grupo control ($p=0.61$).

Para los eventos adversos tradicionalmente relacionados con everolimus solo se encontró diferencia con significancia estadística para edema periférico: a los 12 meses fue de 17.6% en el grupo de everolimus con TAC a baja dosis y 10.8% para el grupo de TAC a dosis estándar (RR=1.63, IC_{95%} 1.03, 2.56) y a los 24 meses de 22.4% para el grupo de intervención y de 14.9% en el grupo control ($p=0.036$).

No hubo diferencias en los eventos adversos diarrea, anemia y proteinuria siendo a los 12 meses de 19.2%, 7.8% y 2.9% para el grupo de everolimus y TAC a dosis baja y de 20.7%,

8.3% y 0.4% en el grupo de TAC a dosis estándar, con los siguientes estadísticos reportados: RR=0.92 IC95% 0.65, 1.32 para diarrea, RR=0.93 IC95% 0.51, 1.71 para anemia y RR=6.89 con IC95% 0.85, 55.54 para proteinuria. A los 24 meses tampoco se encontraron diferencias en los eventos adversos anemia y proteinuria siendo de 9.8% y 3.7% para el grupo de intervención y 10.3% y 0.8% en el grupo control con unos valores de p reportados de 0.88 y 0.063 respectivamente. A los 24 meses el evento adverso proteinuria tampoco muestra diferencias entre los grupos siendo de 3.7% en el grupo de everolimus mas TAC a dosis baja y de 0.8% para el grupo TAC de control con una $p=0.063$.

El evento adverso hiperlipidemia lo reportan de manera indirecta a los 12 meses con el número de pacientes que recibieron medicamentos hipolipemiantes en cada grupo, siendo de 23.3% en el grupo de everolimus y TAC reducido y de 17.8% en el grupo control, con un valor de $p=0.944$, sin significancia estadística. A los 24 meses si es reportada encontrándose que este evento es mayor en el grupo de intervención 26.9%, que en el grupo control, 11.6% ($p<0.001$).

La infección por citomegalovirus es reportada a los 24 meses con una proporción de 4.9% en el grupo de intervención y 5.4% en el grupo control, sin diferencias con significancia estadística ($p=0.84$).

No fueron reportados en este estudio los desenlaces de interés adherencia al tratamiento, calidad de vida. Tampoco rechazo agudo a los seis meses. El horizonte temporal de estos estudios es de 12 y 24 meses, por lo que tampoco se reportaron los desenlaces de interés a cinco años. No se encontraron ensayos clínicos de buena calidad con sirolimus como comparador.

4.6.3. Trasplante de corazón

Con dos de los tres estudios seleccionados se realizó un metanálisis clásico para los diferentes desenlaces escogidos. Es de resaltar que no se encontraron ensayos clínicos de buena calidad donde se evaluara rechazo agudo a los seis meses, supervivencia del injerto y del paciente a los cinco años, tampoco el desenlace calidad de vida ni el desenlace adherencia al tratamiento. Solo un estudio evaluó la supervivencia del injerto al año.

Se escogió para el análisis la dosis de everolimus de 1.5 mg/día, pues ya es claro que esta es la dosis con la que se obtiene inmunosupresión óptima con un menor perfil de toxicidad, está en terapia combinada con ciclosporina y prednisona (49). Los estudios incluidos en el metaanálisis utilizaron como comparador micofenolato mofetilo más ciclosporina más prednisona. No se incluyó en el metanálisis un estudio cuyo comparador fue micofenolato más ciclosporina a dosis baja más esteroide (41).

En la Tabla 12 se encuentra la información sobre seguridad procedente del metanálisis con los dos estudios incluidos.

Tabla 12. Efectividad de everolimus más CyA más PRED comparado con micofenolato más CyA más PRED en receptores de trasplante de corazón.

Desenlace	Diferencia de riesgos (IC _{95%})	Cantidad y tipo de evidencia
Rechazo agudo a los seis meses	NSE	-
Rechazo agudo al año	0.86 (0.67, 1.12)	2 ECA, n=176
Supervivencia del injerto a un año	NSE	-
Supervivencia del paciente a un año	0.97 (0.94, 1.01)	2 ECA, n= 728
Supervivencia del injerto a un año	NSE	-
Supervivencia del paciente a un año	NSE	-
Función renal al año	-4.86 (-8.68, -1.04)	2 ECA, n=728
Calidad de vida	NSE	-

La supervivencia del trasplante al año fue reportada en el estudio de Eisen 2013 de un 98.58% para el grupo de everolimus y de 98.52% en el brazo de micofenolato (RR=1.0, IC95% 0.98, 1.02), siendo semejante en ambos grupos.

El estudio de Eisen 2013 reportó además la vasculopatía del trasplante al año, siendo mayor en el grupo de micofenolato, con una proporción de 12.5% en el brazo de intervención con EVE y 26.7% en el brazo comparador de micofenolato (RR=0.47 IC95% 0.25, 0.89).

En la Tabla 13 se encuentra la información de seguridad procedente de los estudios incluidos en el metanálisis.

Tabla 13. Seguridad de everolimus más CyA más PRED comparado con micofenolato más CyA más PRED en receptores de trasplante de corazón.

Evento adverso	Diferencia de riesgos (IC _{95%})	Cantidad y tipo de evidencia
Cualquier evento adverso/infección	1.01 (0.99, 1.02)	2 ECA, n= 721
Infección por CMV	0.32 (0.21, 0.49)	2 ECA, n=721
Edema periférico	1.02 (0.90, 1.17)	2 ECA, n=721
Anemia	1.30 (1.06, 1.59)	2 ECA, n=721
Diarrea	0.83 (0.64, 1.08)	2 ECA, n= 721

En relación a malignidad, solo fue reportado por el estudio de Eisen 2013 reportó ésta a los 12 y 24 meses sin diferencias con significancia estadística. Esta fue de 3.6% en el grupo de EVE y 3.3% en micofenolato (RR=1.07 IC95% 0.44, 2.59) a los 12 meses y de 8.2% en el brazo de intervención y 7.8% en el comparador (RR=1.06 IC95% 0.60, 1.86) a los 24 meses. Otros eventos adversos de interés para everolimus solo fueron reportados por el estudio de Eisen 2013. La hiperlipidemia fue mayor en el grupo de everolimus pero sin significancia estadística (RR=1.33 IC95% 1.00, 1.77). Tampoco se encontraron entre los grupos diferencias con significancia estadística para el evento proteinuria, siendo de 3.22% en el grupo de intervención y de 0.01% en el grupo de micofenolato (RR=1.73 IC95% 0.59, 5.09).

5. Discusión

Después de la revisión sistemática de la literatura se encontró que no hay metanálisis ni revisiones sistemáticas en los últimos cinco años que aplique para la tecnología en evaluación en la población específica de receptores de trasplante de riñón, hígado y corazón, pero algunos ensayos clínicos de buena calidad. Es de resaltar que casi todos son patrocinados por la casa farmacéutica que produce el medicamento, Novartis Pharma®.

La terapia inmunosupresora después de un trasplante con el fin de evitar el rechazo de este siempre debe ser combinada y fue de este modo que se evaluó en esta revisión. Según la entidad reguladora de medicamentos y de Colombia, INVIMA (Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos), para trasplante de riñón y corazón everolimus debe estar combinado con ciclosporina y esteroide y para trasplante de hígado con tacrolimus, aspecto que también se tuvo en la cuenta al momento de escoger los estudios incluidos.

Se evaluaron los desenlaces que el grupo que refinó la pregunta PICO decidió como importantes, pero cabe destacar que no se encontró ningún ensayo clínico de buena calidad que evaluara la función renal a los seis meses, calidad de vida y adherencia al tratamiento. Tampoco se encontraron estudios con horizonte temporal de cinco años que permitieran evaluar los desenlaces supervivencia del injerto y supervivencia del paciente. No se encontraron estudios de buena calidad que evaluaran everolimus comparado con sirolimus.

Se debe tener en la cuenta además que, de acuerdo a las alertas de la FDA, everolimus se debe comenzar 4 semanas después del trasplante de hígado, debido a que el primer mes este medicamento aumenta el riesgo de trombosis de la arteria hepática y 12 semanas después en los receptores de trasplante de corazón, ya que en los primeros tres meses aumenta el riesgo de infecciones fatales en dicha población (24).

En relación a efectividad, de manera global podemos apreciar como la supervivencia del injerto y del paciente al año es igual para los tres trasplantes evaluados con la intervención everolimus más ciclosporina o tacrolimus a dosis baja comparada con micofenolato más ciclosporina o tacrolimus a dosis estándar y esteroide. Sin embargo, en el desenlace rechazo agudo a un año encontramos que si bien se comportó igual en el brazo de

intervención y en el brazo comparador en la población de pacientes receptores de trasplante de hígado si fue menor la proporción de rechazos agudos al año en el grupo de everolimus versus el grupo de micofenolato.

Un asunto de mucho interés y es en el que se centra el alto interés en este medicamento es el impacto que pueda tener este en la función renal de los pacientes a largo plazo, hecho de altísima importancia para todos los trasplantes. Este desenlace fue evaluado al año medido como tasa de filtración glomerular y encontramos que si bien para el grupo de trasplantados renales no se encontraron diferencias entre everolimus y micofenolato, si se desempeñó de manera superior everolimus en los grupos de pacientes receptores de trasplante de hígado y de corazón.

En relación a seguridad la proporción de eventos adversos de manera global fue igual en ambos grupos. Pero al momento de evaluar eventos adversos específicos y de gran interés si encontramos diferencias. En relación a la infección por citomegalovirus si se encontraron diferencias con significancia estadística en los grupo de trasplante de riñón y trasplante de corazón a favor de everolimus, no fue así para el grupo de trasplantados de hígado. No se encontraron diferencias con significancia estadística para el evento adverso malignidad. Para los eventos adversos esperados para everolimus el edema periférico fue más frecuente en el grupo de everolimus para el trasplante de riñón y en el grupo de trasplante de hígado, no así en el grupo de trasplante de corazón, aunque un estudio no incluido en el metanálisis si reportó mayor proporción de edema periférico en el grupo de everolimus. También el evento adverso hiperlipidemia fue mayor en el grupo de everolimus en trasplantados renales como es trasplantados de hígado. No fue así en el grupo de trasplantados de corazón. No hubo diferencia significativa en el evento adverso diarrea y solo en el grupo de trasplantados de corazón la anemia fue mayor en el grupo de everolimus.

Como información adicional de interés en el grupo de trasplantados cardíacos se encontró que al año everolimus ejerce un efecto protector sobre la vasculopatía del injerto, evento desastrosos y que lleva a disfunción y pérdida del injerto, lo que es explicado por el efecto inhibidor de la proliferación vascular que posee este principio activo y por la disminución de la infección por CMV, que ya es ampliamente conocida como factor de riesgo para producir este evento (41).

6. Conclusiones

Efectividad

Everolimus, en terapia combinada con ciclosporina o tacrolimus (según el tipo de trasplante) presenta un perfil semejante a su comparador micofenolato en terapia combinada en los desenlaces supervivencia del injerto al año (para riñón RR=1.00 IC_{95%} 0.97, 1.01), para hígado p=0.50 y para corazón RR=1.0, IC_{95%} 0.98, 1.02) y supervivencia del

paciente al año (para riñón RR=0.99 IC_{95%} 0.97, 1.01, para hígado p=0.60 y para corazón RR=0.97 IC_{95%} 0.94, 1.01).

En relación al desenlace rechazo agudo en el primer año en trasplante de riñón y corazón se desempeña de manera semejante everolimus más CyA más PRED comparado con micofenolato más CyA o tacrólimus más PRED (RR 0.93 IC_{95%} 0.76, 0.14 y RR=0.86 IC_{95%} 0.67, 1.12 respectivamente). En trasplante de hígado al comparar everolimus más tacrólimus a dosis baja más PRED se desempeña mejor que everolimus más tacrólimus a dosis estándar más PRED en el mismo desenlace (p=0.003, 3.7% en brazo de EVE más TAC a dosis baja vs 10.7% en el brazo de EVE más TAC a dosis estándar).

Y al evaluar la función renal al año de tratamiento, medida como tasa de filtración glomerular en mL/min, everolimus más CyA más PRED se comporta de manera semejante a micofenolato más CyA más PRED en pacientes receptores de trasplante renal (RR=1.37, IC_{95%} -4.24, 6.98). Sin embargo en los pacientes receptores de trasplante de corazón es mejor everolimus en conservar la función renal (RR= -4.86, IC_{95%} -8.68, -1.04). En receptores de trasplante de hígado tiene mejor desempeño everolimus más TAC a dosis baja más esteroide comparado con EVE más TAC a dosis estándar más esteroide pues conserva mejor la función renal a los doce meses (80.9±27.3 vs 70.3±23.1, p<0.0001)

Seguridad

Everolimus, en terapia combinada con ciclosporina más esteroide presenta un perfil semejante a micofenolato más ciclosporina y esteroide, en la presentación de eventos adversos de manera global, malignidad, diabetes *de novo*, diarrea y temblor. El evento adverso infección por citomegalovirus en el primer año fue menor en los pacientes que recibieron everolimus. Los eventos adversos edema periférico, hiperlipidemia y anemia fueron más frecuentes en los pacientes del grupo de everolimus. Además everolimus más CyA más PRED es mejor que micofenolato más CyA más PRED en relación al evento adverso vasculopatía del trasplante cardíaco, pues presenta una menor proporción de este evento (RR=0.47 IC_{95%} 0.25, 0.89)

En receptores de trasplante de hígado se presentaron en mayor proporción los eventos adversos edema periférico (RR=1.63 IC_{95%} 1.03, 2.56) e hiperlipidemia los 24 meses (p<0,0001) en el grupo que recibió EVE más TAC a dosis baja más PRED al compararlo con EVE más TAC dosis estándar más PRED. Se presentaron en una mayor proporción en el brazo de EVE más TAC a dosis baja más PRED los eventos adversos edema periférico (RR=1.63 IC_{95%} 1.03, 2.56) e hiperlipidemia a los 24 meses (p<0.0001). No se encontraron diferencias con significancia estadística para los eventos adversos diarrea, anemia y proteinuria a los 12 y 24 meses.

Referencias bibliográficas

1. INS. Instituto Nacional de Salud de Colombia – Red Nacional de Bancos de Sangre – Red de donación y trasplante de órganos y tejidos – marco legal y documentos técnicos y estadísticas Nacional [cited 07/12/14]. Available from: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Paginas/marco-Legal-documentos-tecnicos-y-estadisticas.aspx>
2. Kalble et al. Guía clínica sobre el trasplante renal. European Association of Urology 2010. Consultada diciembre de 2014. Available from: <http://www.uroweb.org/gls/pdf/spanish/15-%20GUIA%20CLINICA%20SOBRE%20TRANSPLANTE%20RENAL.pdf>
3. Gamarra G, Gómez J. Rechazo en pacientes con trasplante renal. Acta Medica Col 1991; 16: 244-55.
4. Hernández E et al. Incidencia de rechazo agudo en pacientes con disfunción del injerto renal. Rev Invest Clin 2013; 65(5) : 412-419.
5. Tan HP et al. Living Donor Renal Transplantation Using Alemtuzumab Induction and Tacrolimus Monotherapy. Am J Transplant 2006; 6: 2409–2417.
6. Racusen LC y cols: The Banff 97 Working classification of renal allograft pathology. Kidney Int 1999; 55: 713-723.
7. Vathsala A et al. Randomized trial of Alemtuzumab for prevention of graft rejection and preservation of renal function after kidney transplantation. Transplantation 2005; 80: 765–774.
8. Hanaway M et al. Alemtuzumab induction in renal transplantation. N Engl J Med. 2011; 364(20): 1909-1919.
9. Agudelo Y et al. Effectiveness of induction therapy for renal reasplantation with alemtuzumab compared with basiliximab at one year follow-up. Trasplant international 2014; 26 (supp2): 83-84.
10. Lebranchu D et al. Pretransplant identification of acute rejection risk following kidney transplantation Transpl Int. 2014 Feb; 27(2):129-38.
11. de la Matta M. Rechazo agudo del injerto hepático. Consultada en diciembre de 2014. Available from: <https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/farmavet/roche-trasplantes.com/web/atos/pdf/RECHAZO.pdf>
12. Almenar L. Rechazo agudo cardiaco. Consultada en diciembre de 2014. Available from: <https://s3euwest1.amazonaws.com/farmavet/rochetrasplantes.com/web/atos/pdf/RECHAZO.pdf>
13. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO Bogotá D.C.2014. Available from: <http://www.sispro.gov.co/>.
14. cáncer INd. Tumores neuroendocrinos Instituto Nacional del cáncer de los Instituto de Salud de los Estados Unidos2014 [cited 2014 24/11/14]. Available from: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/celulas-de-islotas/patient/page5>.
15. Verdera S, Gómez S. Radiofármacos terapéuticos. Albasimn: 2007.
16. Methodology WCCfDS. WHOCC - ATC/DDD Index 2012 [cited 2013]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

17. EMA. Ficha técnica del Producto. Everolimus - Afinitor. European Medicines Agency: 2014.
18. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2014 [cited 10/11/14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
19. AEMPS. Ficha técnica Everolimus - Certican Agencia Española del medicamento y productos sanitarios: AEMPS; 2014 [cited 2014 20 de noviembre]. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/66007/FT_66007.pdf.
20. INVIMA. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos 2014 [cited 2014 01/05/14]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
21. INVIMA. Búsqueda por principio activo - Farmacovigilancia 2014 [cited 2014 10 de noviembre]. Available from: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3620%3Abusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323.
22. MHRA MaHPRA. Drug Alerts: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London, SW8 5NQ, UK. Telephone 020 7084 2000 (weekdays 0900 -1700), 020 7210 3000 (other times), Fax 020 7084 2353, E-mail info@mhra.gsi.gov.uk, Website www.mhra.gov.uk; 2014 [updated 2014-03-06; cited 2014 October 10th]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm>.
23. FDA. Safety Information - Afinitor (everolimus) Tablets [WebContent]. Office of the Commissioner; 2014 [cited 2014 20 de noviembre]. Available from: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm258494.htm>.
24. FDA. Safety Information - Zortress (Everolimus) Tablets [WebContent]. Office of the Commissioner; 2014. Available from: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303659.htm>.
25. Ministerio de Salud y Protección Social. POS Pópuli Bogotá D.C. 2013 [Octubre de 2014]. Available from: <http://pospopuli.minsalud.gov.co/pospopuli/multimedia.aspx>.
26. Sackett D, Straus S, Richardson W. Formulando preguntas contestables. In: Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes B, editors. Medicina Basada en la Evidencia: Cómo practicar y enseñar la MBE. 2a ed. Barcelona: Ediciones Harcourt; 2001. p. 11-24.
27. Lavis JN, Wilson MG, Oxman AD, Grimshaw J, Lewin S, Fretheim A. SUPPORT Tools for evidence-informed health Policymaking (STP) 5: Using research evidence to frame options to address a problem. Health Research Policy and Systems. 2009;7(Suppl 1):S5.
28. GRADE Working Group. Publications [acceso 5 de junio de 2014] Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/>
29. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.
30. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C. 2014.

31. Health Information Research Unit. Hedges: McMaster University; 2013 [23/01/2014]. Available from: http://hiru.mcmaster.ca/hiru/HIRU_Hedges_home.aspx.
32. Favi E, Spagnoletti G, Salerno MP, Pedroso JA, Romagnoli J, Citterio F. Tacrolimus plus mycophenolate mofetil vs. cyclosporine plus everolimus in deceased donor kidney transplant recipients: three- yr results of a single-center prospective clinical trial. *Clin Transplant* 2013; 27: E359–E367.
33. Loerber et al. Everolimus versus Mycophenolate Mofetil in the Prevention of Rejection in De Novo Renal Transplant Recipients: A 3-Year Randomized, Multicenter, Phase III Study. *Transplantation* 2005; 80: 244–252.
34. Takahashi K et al. Efficacy and safety of concentration-controlled everolimus with reduced-dose cyclosporine in Japanese de novo renal transplant patients: 12-month results. *Transplant Res.* 2013 Jul 16; 2(1): 14. doi: 10.1186/2047-1440-2-14.
35. Tedesco Silva H Jr et al. Everolimus Plus Reduced-Exposure CyA versus Mycophenolic Acid Plus Standard-Exposure CyA in Renal-Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2010 Jun; 10(6): 1401-13.
36. Vitko S et al. Three-Year Efficacy and Safety Results from a Study of Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil in de novo Renal Transplant Patients. *Am J Transplant* 2005; 5: 2521–2530.
37. De Simone P et al. Everolimus With Reduced Tacrolimus Improves Renal Function in De Novo Liver Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. *Am J of Transplant* 2012; 12: 3008–20.
38. Saliba F et al. Renal Function at Two Years in Liver Transplant Patients Receiving Everolimus: Results of a Randomized, Multicenter Study. *Am J of Transplant* 2013; 13: 1734–45.
39. Bara C, Dengler T, Hack MA, Ladenburger S, Lehmkuhl HB. A 1-year randomized controlled study of everolimus versus mycophenolate mofetil with reduced-dose cyclosporine in maintenance heart transplant recipients. *Transplant Proc* 2013; 45(6): 2387-92.
40. Eisen H et al. Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil in Heart Transplantation: A Randomized, Multicenter Trial. *Am J of Transplant* 2013; 13: 1093–1216.
41. Lehmkuhl H et al. Everolimus With Reduced Cyclosporine Versus MMF With Standard Cyclosporine in De Novo Heart Transplant Recipients. *Transplantation* 2009; 88: 115–22.
42. Cibrik E. et AL. Randomized Trial of Everolimus-Facilitated Calcineurin Inhibitor Minimization Over 24 Months in Renal Transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 933-42.
43. Dantal J et al. Efficacy and safety of de novo or early everolimus with low ciclosporine in deceased-donor kidney transplant recipients at specified risk of delayed graft function: 12-month results of a randomized, multicenter trial. *Transpl Int.* 2010; 23(11):1084-93.
44. Kahan B, Kaplan B, Lorber M, Winkler M, Cambon N, Boger S. RAD in de novo renal transplantation: comparison of three doses on the incidence and severity of acute rejection. *Transplantation* 2001; 71 (10): 1400–06.

45. Levy G et al. Safety, Tolerability, and Efficacy of Everolimus in De Novo Liver Transplant Recipients: 12- and 36-Month Results. *Liver Transpl* 2006; 12:1640–48.
46. Clinicaltrials: NCT01025817 Non-inferiority Study of Safety and Efficacy of Everolimus With Low Dose Tacrolimus to Mycophenolate Mofetil With Standard Dose Tacrolimus in Kidney Transplant Recipients. 2014 [cited 29/11/14] available on: www.clinicaltrials.gov
47. Potena et al. Cyclosporine lowering with everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplant recipients: long-term follow-up of the SHIRAKISS randomized, prospective study. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31(6): 565-70.
48. Vigano M et al. Lower incidence of cytomegalovirus infection with everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo cardiac transplant recipients: a randomized, multicenter study. *Transplan Infectious Disease* 2010; 12: 23-30
49. Chan L, Hartmann E, Cibrik D, Cooper M, Shaw LM Optimal everolimus concentration is associated with risk reduction for acute rejection in de novo renal transplant recipients. *Transplantation*. 2010 Jul 15;90(1):31-7

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.

Registro sanitario	Nombre del Producto	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular del registro
INVIMA 2004M- 0003709	CERTICAN ® 1 MG TABLETAS	<p>Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO</p> <p>Concentración: 1mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja x 30, 60, 120 tabletas (comprimidos) en blister de PA/AL/PVC.</p>	<p>Trasplante de riñón y corazón certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con riesgo inmunitario leve a moderado que reciben un alotrasplante de riñón o de corazón. En el trasplante renal y cardiaco, certican debe utilizarse en asociación con la ciclosporina en microemulsión y con corticoesteroides. Trasplante de hígado certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órgano en pacientes que reciben un trasplante de hígado. En el trasplante hepático, certican debe utilizarse en asociación con el tacrolimús y con corticoesteroides</p>	Novartis
INVIMA 2004M- 0003711	CERTICAN ® 0.25 MG TABLETAS	<p>Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO</p> <p>Concentración: 0,25mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja x 30, 60, 120 tabletas (comprimidos) en blister de PA/AL/PVC.</p>	<p>Trasplante de riñón y corazón certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con riesgo inmunitario leve a moderado que reciben un alotrasplante de riñón o de corazón. En el trasplante renal y cardiaco, certican debe utilizarse en asociación con la ciclosporina en microemulsión y con corticoesteroides. Trasplante de hígado certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órgano en pacientes que reciben un trasplante de hígado. En el trasplante hepático, certican debe utilizarse en asociación con el tacrolimús y con corticoesteroides.</p>	Novartis
INVIMA 2004M- 0003710	CERTICAN ® 0.5MG TABLETAS	<p>Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO</p> <p>Concentración: 0,5mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja x 30, 60, 120 tabletas (comprimidos) en blister de PA/AL/PVC.</p>	<p>Trasplante de riñón y corazón certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con riesgo inmunitario leve a moderado que reciben un alotrasplante de riñón o de corazón. En el trasplante renal y cardiaco, certican debe utilizarse en asociación con la ciclosporina en microemulsión y con corticoesteroides. Trasplante de hígado certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órgano en pacientes que reciben un trasplante de hígado. En el trasplante hepático, certican debe utilizarse en asociación con el tacrolimús y con corticoesteroides.</p>	Novartis
INVIMA 2004M- 0003708	CERTICAN 0.75 MG TABLETAS	<p>Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO</p> <p>Concentración: 0,75mg</p> <p>Vía de administración: Oral</p> <p>Presentación: Caja x 30, 60, 120 tabletas</p>	<p>Trasplante de riñón y corazón certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos con riesgo inmunitario leve a moderado que reciben un alotrasplante de riñón o de corazón. En el trasplante renal y cardiaco, certican debe utilizarse en asociación con la ciclosporina en microemulsión y con corticoesteroides. Trasplante de hígado certican está indicado para la profilaxis del rechazo de órgano en pacientes que reciben un trasplante de hígado. En el trasplante hepático, certican debe utilizarse en asociación con el tacrolimús y con</p>	Novartis

Registro sanitario	Nombre del Producto	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular del registro
		(comprimidos) en blister de PA/AL/PVC.	corticoesteroides.	
<u>INVIMA</u> <u>2014M-</u> <u>0015287</u>	AFINITOR 3 MG DISPERSABLES	Forma farmacéutica: TD - Tableta dispersable Concentración: 3mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja x 30 tbletas (comprimidos) en blister de PA/AL/PVC.	<i>Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (tsc) asociado a un astrocitoma subependimario de células gigantes (ascg) que no requiere cirugía inmediata.</i>	Novartis
<u>INVIMA</u> <u>2011M-</u> <u>0012362</u>	AFINITOR® 2.5MG TABLETAS	Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO Concentración: 2,5mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja x 10 y 30 tabletas en blister de PA/AL/PVC.	<i>Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales en estadio avanzado. Únicamente para pacientes que han fracasado en tratamiento con por lo menos un inhibidor de tirosin quinasa. Tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (ascg) asociado a esclerosis tuberosa. Tumores de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático (net por sus siglas en inglés). Mujeres postmenopáusicas con cáncer de seno avanzado con receptores hormonales positivos, en combinación con un inhibidor de la aromatasa, después de terapia endocrina previa. Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (tsc) asociado a un angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata</i>	Novartis
<u>INVIMA</u> <u>2010M-</u> <u>0010986</u>	AFINITOR® 5 MG TABLETAS	Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO Concentración: 5mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja x 10 y 30 tabletas en blister de PA/AL/PVC.	<i>Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales en estadio avanzado. Únicamente para pacientes que han fracasado en tratamiento con por lo menos un inhibidor de tirosin quinasa. Tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (ascg) asociado a esclerosis tuberosa. Tumores de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar o pancreático (net por sus siglas en inglés). Mujeres postmenopáusicas con cáncer de seno avanzado con receptores hormonales positivos, en combinación con un inhibidor de la aromatasa, después de terapia endocrina previa. Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (tsc) asociado a un angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata</i>	Novartis
<u>INVIMA</u> <u>2014M-</u> <u>0015340</u>	AFINITOR® 5 MG TABLETAS	Forma farmacéutica: TD - Tableta dispersable Concentración: 5mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja x 10 y 30 tabletas en blister de PA/AL/PVC.	<i>Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa asociado a un astrocitoma subependimario de células gigantes (ascg) que no requiere cirugía inmediata.</i>	Novartis
<u>INVIMA</u> <u>2010M-</u> <u>0010704</u>	AFINITOR® 10 MG TABLETAS	Forma farmacéutica: TN - TABLETAS CON O SIN RECUBR. QUE NO MODIFIQUEN LIBERACION FARMACO Concentración: 10mg	<i>Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales en estadio avanzado. Únicamente para pacientes que han fracasado en tratamiento con por lo menos un inhibidor de tirosin quinasa. Tratamiento de pacientes con astrocitoma subependimario de células gigantes (ascg) asociado a esclerosis tuberosa. Tumores de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados de origen gastrointestinal, pulmonar</i>	Novartis

Registro sanitario	Nombre del Producto	Consideraciones farmacéuticas	Indicación	Titular del registro
		Vía de administración: Oral Presentación: Caja x 10 y 30 tabletas en blister de PA/AL/PVC.	<i>o pancreático (net por sus siglas en inglés). Mujeres postmenopáusicas con cáncer de seno avanzado con receptores hormonales positivos, en combinación con un inhibidor de la aromatasa, después de terapia endocrina previa. Pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (tsc) asociado a un angiomiolipoma renal que no requiere cirugía inmediata.</i>	

Fuente: Construcción propia con base en (20).

Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces

Desenlace	Puntuación media del grupo
Sobrevida del paciente al año	8
Rechazo del injerto a los 6 meses	7
Rechazo del injerto a los 12 meses	7
Sobrevida del injerto al año	7
Sobrevida del injerto a los 5 años	7
Sobrevida del paciente a los 5 años	7
Eventos adversos	7
Calidad de vida	6
Adherencia al tratamiento	6
Infección por citomegalovirus	6
Neoplasias <i>de novo</i>	4
Función renal al año	4

Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica No. # 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Pubmed
Plataforma	Daily Update
Fecha de búsqueda	15/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés/Español
Otros límites	Metanálisis OR revisión sistemática/full text/5 años/humanos
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. Everolimus AND renal transplantation: 3 2. Everolimus AND transplantation AND (liver OR kidney OR heart): 3 3. Everolimus AND transplantation AND (liver OR renal OR cardiac): 2
Referencias identificadas	# 3
Referencias sin duplicados	# 3

Reporte de búsqueda electrónica No. # 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Pubmed
Plataforma	Daily Update
Fecha de búsqueda	16/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés/Español
Otros límites	Ensayo clínico /full text/humans
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. Everolimus AND renal transplantation: 143 2. Everolimus AND transplantation AND (liver OR kidney OR heart): 139 3. Everolimus AND transplantation AND (liver OR renal OR cardiac): 128
Referencias identificadas	#139
Referencias sin duplicados	#138

Reporte de búsqueda electrónica No. # 3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid SP
Fecha de búsqueda	15/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	2009 a 2014
Restricciones de lenguaje	Inglés/español
Otros límites	Full text/humans

Reporte de búsqueda electrónica No. # 3	
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. Transplantation: 3801 2. Everolimus: 766 3. Transplant: 3934 4. Or/2-3: 3934 5. 2 and 4: 57 6. Limit 5 to (meta Analysis): 0 7. Limit 5 to (clinical trial): 0 8. Limit 5 to (randomized controlled trial): 29
Referencias identificadas	# 29
Referencias sin duplicados	# 2

Reporte de búsqueda electrónica No. # 4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Biblioteca virtual en salud –BVS
Fecha de búsqueda	22/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés/Español
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. 'everolimus': 21 2. 'transplant': 2013 3. 'transplantation': 8513 4. #2 OR #3: 8891 5. #1 AND #4: 2 6. #1 AND #4 AND (clinical trial) OR (systematic review) OR (meta analysis): 0
Referencias identificadas	# 2
Referencias sin duplicados	# 0

Reporte de búsqueda electrónica No. # 5	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Ovid SP
Fecha de búsqueda	22/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés/Español
Otros límites	Humans/Full text
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. everolimus AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [embase]/lim: 12527 2. transplant AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [embase]/lim: 203447 3. transplantation AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [embase]/lim: 369361

Reporte de búsqueda electrónica No. # 5	
	4. #2 OR #3: 390883 5. #1 AND #4: 3357 6. #1 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [embase]/lim AND [2009-2014]/py: 38 7. # AND #2 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [humans]/lim AND [english]/lim AND [embase]/lim: 217
Referencias identificadas	# 255
Referencias sin duplicados	# 88

Reporte de búsqueda electrónica No. # 6	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	22/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Everolimus AND transplant
Referencias identificadas	# 0
Referencias sin duplicados	# 0

Reporte de búsqueda electrónica No. # 7	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	WHO International Clinical Trials Registry Platform
Plataforma	ICTPR portal
Fecha de búsqueda	22/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Everolimus AND kidney transplant
Referencias identificadas	# 15
Referencias sin duplicados	# 0

Reporte de búsqueda electrónica No. # 8	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	WHO International Clinical Trials Registry Platform

Reporte de búsqueda electrónica No. # 8	
Plataforma	ICTPR portal
Fecha de búsqueda	23/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Everolimus AND liver transplant
Referencias identificadas	# 8
Referencias sin duplicados	# 0

Reporte de búsqueda electrónica No. # 9	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	WHO International Clinical Trials Registry Plataform
Plataforma	ICTPR portal
Fecha de búsqueda	23/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Everolimus AND heart transplant
Referencias identificadas	# 5
Referencias sin duplicados	# 0

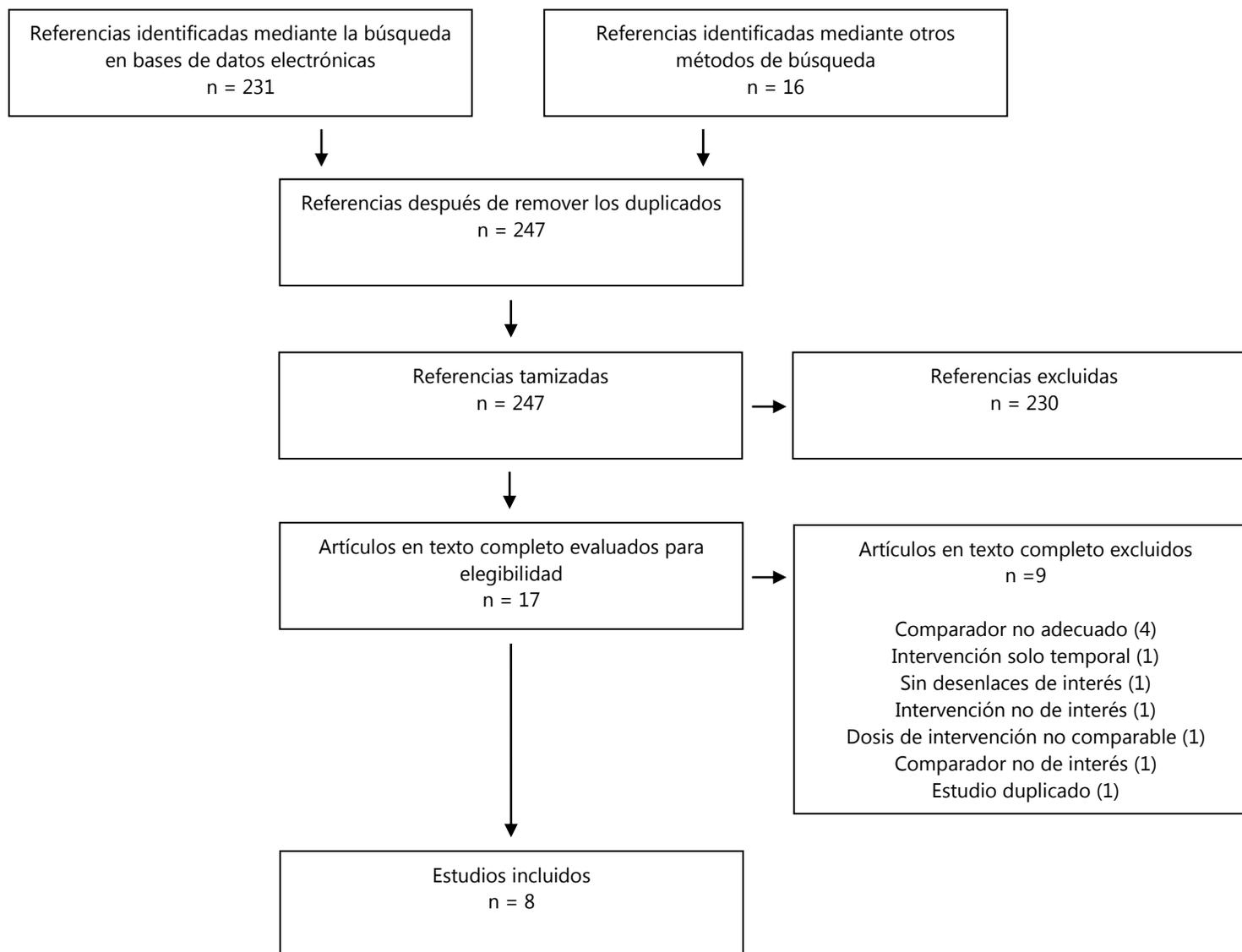
Reporte de búsqueda electrónica No. # 10	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Clinical Trials
Plataforma	Clinicaltrials.gov
Fecha de búsqueda	23/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Everolimus AND kidney transplant
Referencias identificadas	# 311
Referencias sin duplicados	# 6

Reporte de búsqueda electrónica No. # 11	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Clinical Trials
Plataforma	Clinicaltrials.gov
Fecha de búsqueda	29/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción

Reporte de búsqueda electrónica No. # 11	
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Everolimus AND liver transplant
Referencias identificadas	# 60
Referencias sin duplicados	# 1

Reporte de búsqueda electrónica No. # 12	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Clinical Trials
Plataforma	Clinicaltrials.gov
Fecha de búsqueda	29/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Everolimus AND heart transplant
Referencias identificadas	# 54
Referencias sin duplicados	# 0

Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda *de novo*).



Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

- Bara C, Dengler T, Hack MA, Ladenburger S, Lehmkuhl HB. A 1-year randomized controlled study of everolimus versus mycophenolate mofetil with reduced-dose cyclosporine in maintenance heart transplant recipients. *Transplant Proc* 2013; 45(6): 2387-92.
- De Simone P et al. Everolimus With Reduced Tacrolimus Improves Renal Function in De Novo Liver Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. *Am J of Transplant* 2012; 12: 3008–20.
- Eisen H et al. Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil in Heart Transplantation: A Randomized, Multicenter Trial. *Am J of Transplant* 2013; 13: 1093–1216.
- Favi E, Spagnoletti G, Salerno MP, Pedroso JA, Romagnoli J, Citterio F. Tacrolimus plus mycophenolate mofetil vs. cyclosporine plus everolimus in deceased donor kidney transplant recipients: three- yr results of a single-center prospective clinical trial. *Clin Transplant* 2013; 27: E359–E367.
- Lehmkuhl H et al. Everolimus With Reduced Cyclosporine Versus MMF With Standard Cyclosporine in De Novo Heart Transplant Recipients. *Transplantation* 2009; 88: 115–22.
- Loerber et al. Everolimus versus Mycophenolate Mofetil in the Prevention of Rejection in De Novo Renal Transplant Recipients: A 3-Year Randomized, Multicenter, Phase III Study. *Transplantation* 2005; 80: 244–252.
- Saliba F et al. Renal Function at Two Years in Liver Transplant Patients Receiving Everolimus: Results of a Randomized, Multicenter Study. *Am J of Transplant* 2013; 13: 1734–45.
- Takahashi K et al. Efficacy and safety of concentration-controlled everolimus with reduced-dose cyclosporine in Japanese de novo renal transplant patients: 12-month results. *Transplant Res.* 2013 Jul 16; 2(1): 14. doi: 10.1186/2047-1440-2-14.
- Tedesco Silva H Jr et al. Everolimus Plus Reduced-Exposure CyA versus Mycophenolic Acid Plus Standard-Exposure CyA in Renal-Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2010 Jun; 10(6): 1401-13.
- Vitko S et al. Three-Year Efficacy and Safety Results from a Study of Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil in de novo Renal Transplant Patients. *Am J Transplant* 2005; 5: 2521–2530.

Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.

Nombre del estudio	Razón de la exclusión
Cibrik E. et AL. Randomized Trial of Everolimus-Facilitated Calcineurin Inhibitor Minimization Over 24 Months in Renal Transplantation. <i>Transplantation</i> 2013; 95: 933-42. (23)	Este estudio muestra los desenlaces a los 24 meses del estudio de Tedesco Silva 2010 ya incluido.
Dantal J et al. Efficacy and safety of de novo or early everolimus with low ciclosporine in deceased-donor kidney transplant recipients at specified risk of delayed graft function: 12-month results of a randomized, multicenter trial. <i>Transpl Int.</i> 2010; 23(11):1084-93. (24)	En la semana cinco ambos brazos continuaban tratamiento con everolimus
Kahan B, Kaplan B, Lorber M, Winkler M, Cambon N, Boger S. RAD in de novo renal transplantation: comparison of three doses on the incidence and severity of acute rejection. <i>Transplantation</i> 2001; 71 (10): 1400–06. (25)	No hay comparador diferente a las dosis de 1, 2 y 4 mg de everolimus al día. Casi todos los estudios manejan dosis de 1.5 mg/día.
Levy G et al. Safety, Tolerability, and Efficacy of Everolimus in De Novo Liver Transplant Recipients: 12- and 36-Month Results. <i>Liver Transpl</i> 2006; 12:1640–48. (26)	El comparador no se ajusta a los establecidos para esta revisión pues solo incluye ciclosporina y prednisona, sin micofenolato.
NCT01025817 Non-inferiority Study of Safety and Efficacy of Everolimus With Low Dose Tacrolimus to Mycophenolate Mofetil With Standard Dose Tacrolimus in Kidney Transplant Recipients. 2014 (www.clinicaltrials.gov) (27)	Se compara everolimus + tacrolimus para trasplante renal y la aprobación INVIMA indica que se debe combinar solo con ciclosporina para dicha indicación
Potena et al. Cyclosporine lowering with everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplant recipients: long-term follow-up of the SHIRAKISS randomized, prospective study. <i>J Heart Lung Transplant.</i> 2012; 31(6): 565-70. (28)	La población incluida eran pacientes con trasplante de corazón que desarrollaron deterioro renal.
Vigano M et al. Lower incidence of cytomegalovirus infection with everolimus versus mycophenolate mofetil in de novo cardiac transplant recipients: a randomized, multicenter study. <i>Transplan Infectious Disease</i> 2010; 12: 23-30. (29)	Es la misma población del estudio de Lehmkuhl ya incluido.

Anexo 7. Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane).

Dominio	Vitko 2005 (35)	Tedesco Silva H Jr 2010 (34)	Takahashi 2013 (33)	Lorber 2005 (32)
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	Bajo / Alto / <u>No claro</u>
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	Bajo / Alto / <u>No claro</u>
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	Bajo / <u>Alto</u> / No claro	Bajo / Alto / <u>No claro</u>
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	Bajo / <u>Alto</u> / No claro	Bajo / Alto / <u>No claro</u>
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro
Resumen del riesgo de sesgo †	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	Bajo / <u>Alto</u> / No claro	Bajo / Alto / <u>No claro</u>

† Resumen del riesgo de sesgo: bajo (bajo riesgo de sesgo para todos los dominios), alto (alto riesgo de sesgo para uno o más dominios) y no claro (riesgo de sesgo no claro para uno o más dominios).

Tomado de Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011] 2011.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Dominio	De Simone 2012 (39)	Saliba 2013 (38)	Eisen 2013(39)	Lehmkuhl 2009 (40)
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	Bajo / Alto / <u>No claro</u>
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	Bajo / Alto / <u>No claro</u>
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro	<u>Bajo</u> / Alto / No claro
Resumen del riesgo de sesgo †	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	Bajo / Alto / <u>No claro</u>	Bajo / Alto / <u>No claro</u>

† Resumen del riesgo de sesgo: bajo (bajo riesgo de sesgo para todos los dominios), alto (alto riesgo de sesgo para uno o más dominios) y no claro (riesgo de sesgo no claro para uno o más dominios).

Tomado de Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011] 2011.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 8. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia.

Características	Vitko 2005 (35)	Tedesco Silva Jr 2010 (34)	Takahashi 2013 (33)	Lorber 2005 (32)	De Simone 2012 (39)
Estado de publicación	Indexado	Indexado	Indexado	Indexado	Indexado
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego multicéntrico	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico	Ensayo clínico controlado aleatorizado de etiqueta abierta multicéntrico	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico	Ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta multicéntrico
Población	Adultos receptores de trasplante renal de novo	Adultos receptores de trasplante renal por primera vez	Adultos receptores de del primer trasplante renal de donante vivo o cadavérico	Pacientes de 16 años o más, receptores de del primer trasplante renal de donante vivo o cadavérico	Adultos receptores de trasplante de hígado completo de donante cadavérico
Lugar	Australia, Europa y Sudáfrica	Multicéntrico sin otra especificación	Japón (multicéntrico)	Estados Unidos, Canadá, Brazil, Argentina	Europa, Australia y Norteamérica y Suramérica
Comparaciones	Everolimus 1.5 mg/día + CyA + PRED vs everolimus 3 mg/día + CyA + PRED vs micofenolato mofetilo + CyA + PRED	Everolimus 1.5 mg + CyA + PRED vs everolimus 3 mg + CyA + PRED vs micofenolato sódico + CyA + PRED	Everolimus 1.5 mg/día + CyA + PRED vs MMF + CyA + PRED	Everolimus 1.5 mg/día + CyA + PRED vs everolimus 3 mg/día + CyA + PRED vs micofenolato mofetilo + CyA + PRED	Everolimus 2 mg/día + PRED + micofenolato (opcional) vs Everolimus + tacrolimus + PRED + micofenolato (opcional) vs tacrolimus + PRED + micofenolato (opcional)
Desenlaces	Mortalidad, supervivencia del injerto, función renal, rechazo probado por biopsia, eventos adversos (todos al año y tres años)	Supervivencia del injerto, supervivencia del paciente, rechazo agudo probado con biopsia, función renal, neoplasias. Infección, síndrome y enfermedad por citomegalovirus, eventos adversos. Todos al año.	De interés para la revisión: Función renal y supervivencia del paciente al año. Otros que no aplican para esta revisión: rechazo agudo, supervivencia del injerto, eventos adversos todos a tres años.	Mortalidad, supervivencia del injerto, función renal, rechazo probado por biopsia, eventos adversos, todos al año.	Mortalidad, supervivencia del injerto, función renal, rechazo probado por biopsia, eventos adversos (todos al año y tres años)

Características	Vitko 2005 (35)	Tedesco Silva Jr 2010 (34)	Takahashi 2013 (33)	Lorber 2005 (32)	De Simone 2012 (39)
Hipótesis de investigación y tipo de análisis (por protocolo o intención de tratar)	Hay diferencias entre el tratamiento con dos dosis de everolimus y micofenolato mofetilo en el desenlace compuesto rechazo agudo probado por biopsia, pérdida del injerto y muerte en los primeros seis meses de tratamiento. Análisis por intención de tratar.	Hay diferencias entre el tratamiento con dos dosis de everolimus y micofenolato sódico en el desenlace compuesto rechazo agudo probado por biopsia, pérdida del injerto, muerte y pérdida de seguimiento. Análisis por intención de tratar.	Hay diferencias entre en tratamiento con everolimus más ciclosporina comparado con tacrolimus más micofenolato en los desenlaces supervivencia del paciente y el injerto, rechazos agudos y función renal. Análisis por protocolo	Hay diferencias entre el tratamiento inmunosupresor con everolimus comparado con micofenolato mofetilo en el desenlace compuesto rechazo agudo probado por biopsia, pérdida del injerto, muerte y pérdida de seguimiento. Análisis por intención de tratar.	Hay diferencias entre el tratamiento con dos dosis de everolimus y micofenolato sódico en el desenlace compuesto rechazo agudo probado por biopsia, pérdida del injerto, muerte y pérdida de seguimiento. Análisis por intención de tratar.
Tamaño de muestra (# de sujetos aleatorizados)	588	833	60	122	583
Tiempo de seguimiento	36 meses	12 meses	36 meses	12 meses	356 meses
Pérdidas (%)	12%	22%	2%	7%	No dato
Fuentes de financiación	Novartis Pharma	Novartis Pharma	No dato	Novartis Pharma	Novartis Pharma
Conclusiones	En pacientes receptores de trasplante renal de novo, a 36 meses de seguimiento, un régimen inmunosupresor que contenga everolimus 1.5 mg/día tiene una supervivencia del injerto y del paciente semejante a una terapia con micofenolato mofetilo, mientras que con everolimus 3 mg/día hay	El uso de everolimus con disminución progresiva de ciclosporina al 60% a año resulta similar al uso de micofenolato con dosis de ciclosporina estándar.	El tratamiento inmunosupresor con everolimus y baja dosis de ciclosporina es similar en seguridad y eficacia que el tratamiento con tacrolimus y micofenolato, a mediano plazo.	El tratamiento inmunosupresor con everolimus y baja dosis de ciclosporina es semejante al tratamiento con micofenolato y ciclosporina en eficacia y seguridad, aunque hubo mayor proporción de infecciones por citomegalovirus en el grupo de micofenolato.	En pacientes receptores de trasplante renal de novo, a 36 meses de seguimiento, un régimen inmunosupresor que contenga everolimus 1.5 o 3 mg/día tienen una eficacia semejante a una terapia con micofenolato mofetilo, pero un perfil de seguridad con tendencia a un mayor número de eventos

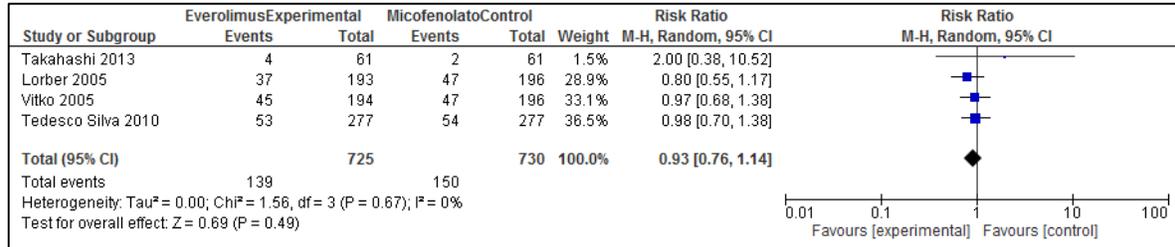
Características	Vitko 2005 (35)	Tedesco Silva Jr 2010 (34)	Takahashi 2013 (33)	Lorber 2005 (32)	De Simone 2012 (39)
	una menor supervivencia del injerto.				adversos.

Características	Saliba 2013 (38)	Eisen 2013 (39)	Lehmkuhl 2009 (40)
Estado de publicación	Indexado	Indexado	Indexado
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta multicéntrico	Ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta multicéntrico	Ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta multicéntrico
Población	Adultos receptores de trasplante de hígado completo de donante cadavérico	Adultos receptores de trasplante de corazón <i>de novo</i>	Adultos receptores de trasplante de corazón <i>de novo</i>
Lugar	Europa, Australia y Norteamérica y Suramérica	Asia, Australasia, Europa, Norteamérica y Suramérica	Europa, Sudáfrica, Israel y Brasil
Comparaciones	Everolimus 2 mg/día + PRED + micofenolato (opcional) vs Everolimus + tacrolimus + PRED + micofenolato (opcional) vs tacrolimus + PRED + micofenolato (opcional)	Everolimus 1.5 mg + CyA + PRED vs everolimus 3 mg + CyA + PRED vs micofenolato + CyA + PRED	Everolimus 1.5 mg + CyA + PRED vs micofenolato + CyA + PRED
Desenlaces	De interés para este reporte: Eventos adversos a los 24 meses	De interés para este reporte: Rechazo agudo en el primer año, supervivencia del paciente y el injerto al año, infección por CMV, malignidad, eventos adversos. Además de importancia: reducción de la íntima en los vasos del corazón.	De interés para este reporte: Rechazo agudo a los 12 meses, función renal a los 12 meses, infección por CMV y eventos adversos
Hipótesis de investigación y tipo de análisis (por protocolo o intención de tratar)	La seguridad y eficacia de	La seguridad y eficacia de la	No hay diferencias en la

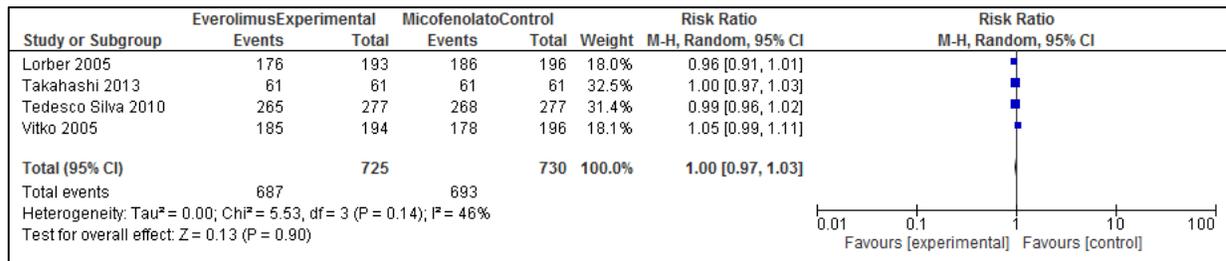
Características	Saliba 2013 (38)	Eisen 2013 (39)	Lehmkuhl 2009 (40)
	everolimus y de everolimus con tacrolimus es semejante a la de everolimus con esteroide y micofenolato Análisis por intención de tratar.	terapia inmunosupresora con everolimus es no inferior a la terapia con micofenolato. Análisis por intención de tratar.	función renal de los pacientes del grupo de intervención con everolimus + ciclosporina a dosis baja comparado con el grupo de micofenolato + ciclosporina a dosis estándar. Análisis por intención de tratar.
Tamaño de muestra (# de sujetos aleatorizados)	719	721	176
Tiempo de seguimiento	24 meses	24 meses	12 meses
Pérdidas (%)	11%	16%	12%
Fuentes de financiación	Novartis Pharma	Novartis Pharma	Novartis Pharma
Conclusiones	Everolimus permite la disminución temprana de tacrolimus con una eficacia comparable y una mejor función renal que el el tratamiento estándar con tacrolimus.	Everolimus a dosis de 1.5 mg/día es no inferior en seguridad y eficacia que micofenolato	Everolimus con dosis baja de ciclosporina es no inferior que micofenolato con dosis estándar de ciclosporina en el desenlace función renal al año.

Anexo 9. Metaanálisis de efectividad de everolimus en pacientes receptores de trasplante de riñón.

Gráfica 1. Forest plot para el desenlace rechazo agudo en el primer año del trasplante renal



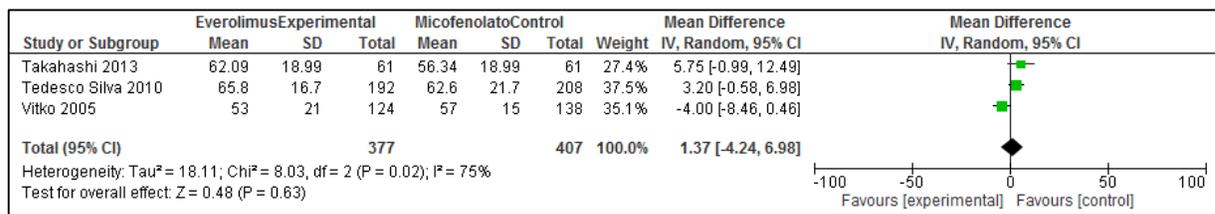
Gráfica 2. Forest plot para el desenlace supervivencia del injerto renal a un año



Gráfica 3. Forest plot para el desenlace supervivencia del paciente al año del trasplante renal

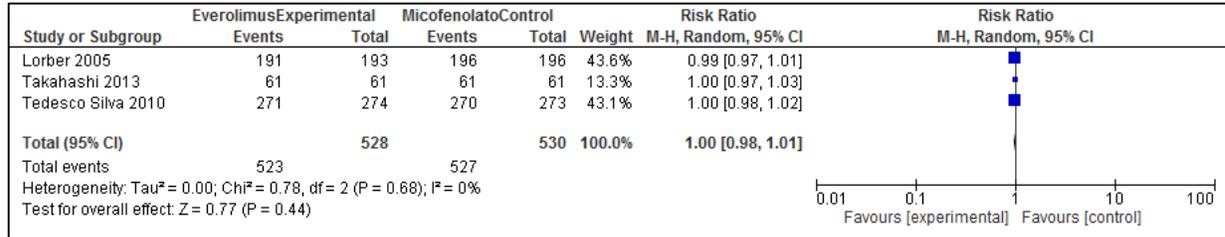


Gráfica 4. Forest plot para el desenlace función renal en el primer año después del trasplante renal (TFG en mL/min)

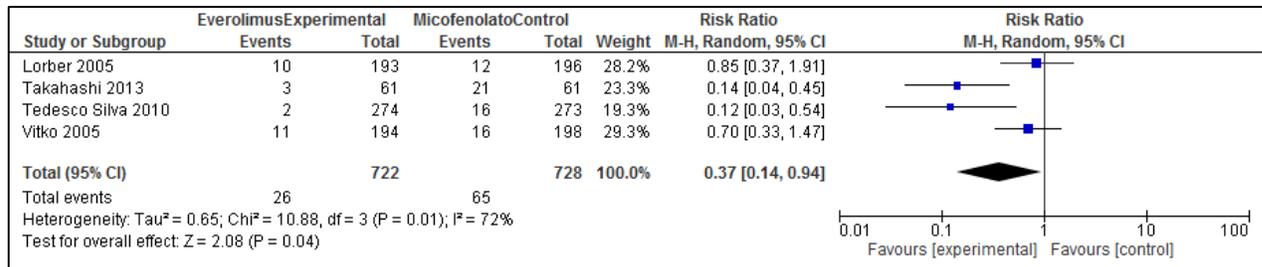


Anexo 10. Metaanálisis de seguridad de everolimus en pacientes receptores de trasplante de riñón.

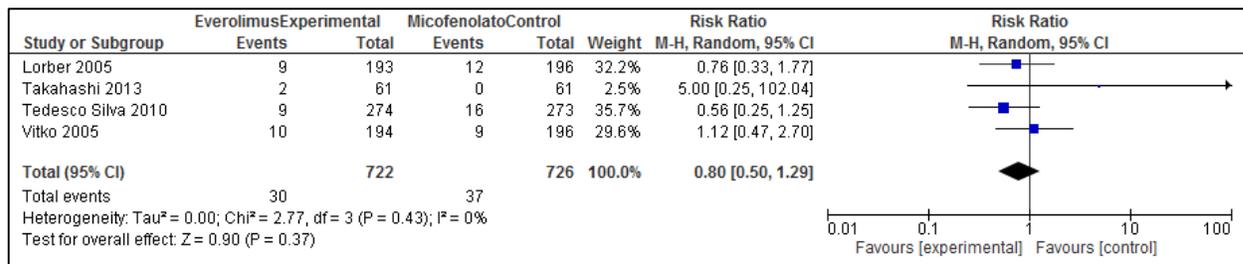
Gráfica 5. Forest plot de cualquier evento adverso/infección después de trasplante renal



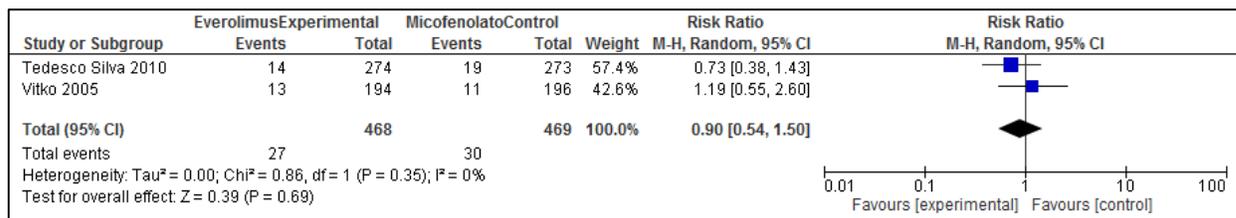
Gráfica 6. Forest plot de infección por CMV después de trasplante renal



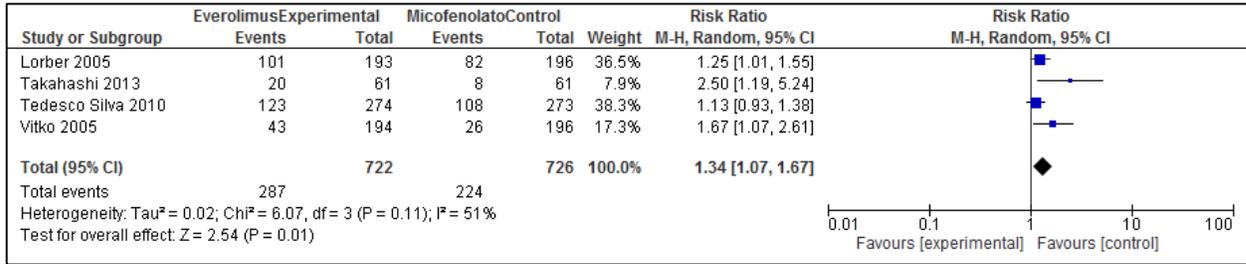
Gráfica 7. Forest plot de desarrollo de malignidad después de trasplante renal



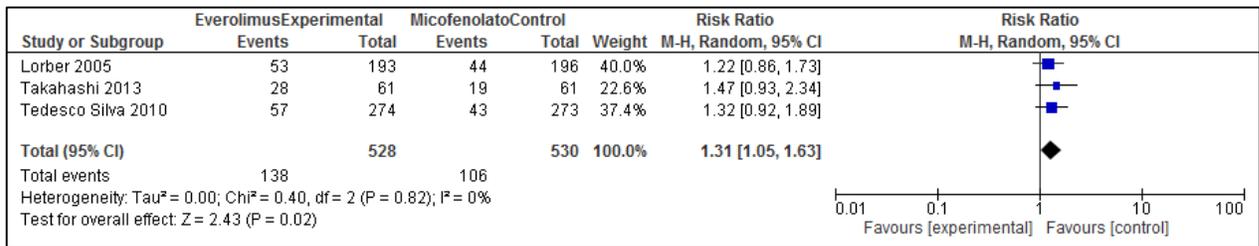
Gráfica 8. Forest plot de diabetes de novo después de trasplante renal



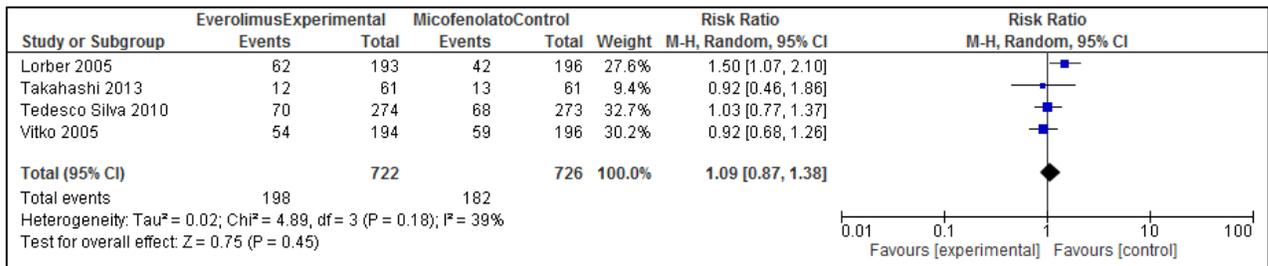
Gráfica 9. Forest plot del evento adverso edema periférico en pacientes receptores de trasplante renal



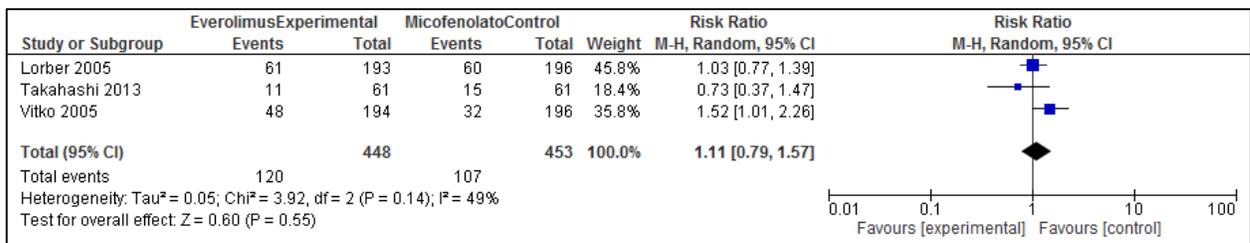
Gráfica 10. Forest plot para el evento adverso hiperlipidemia en pacientes receptores de trasplante renal



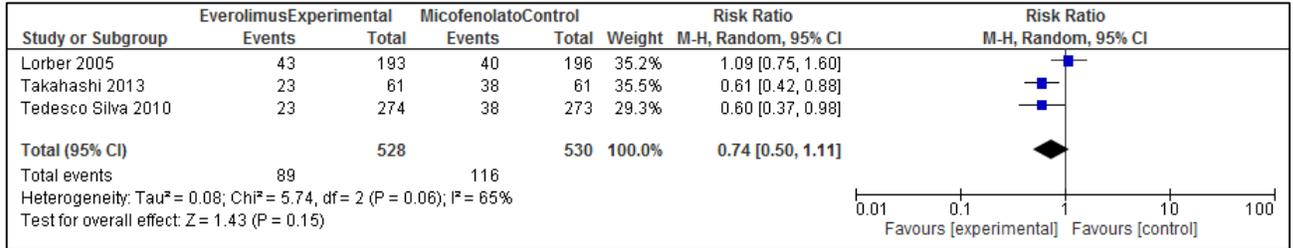
Gráfica 11. Forest plot para el evento adverso anemia en pacientes receptores de trasplante renal



Gráfica 12. Forest plot del evento adverso diarrea en pacientes receptores de trasplante renal

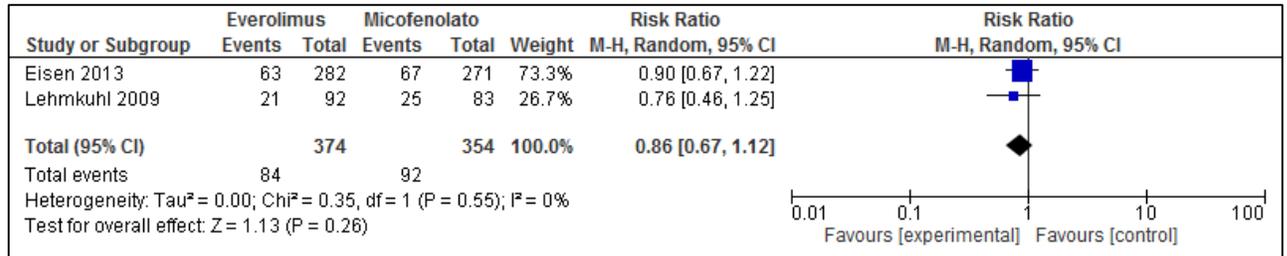


Gráfica 13. Evento adverso temblor después de trasplante renal

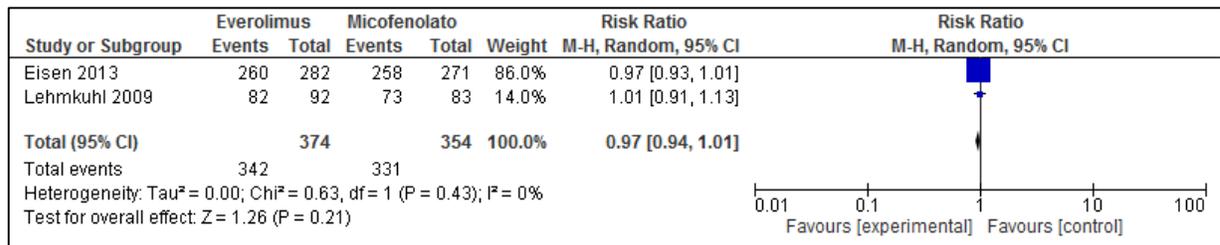


Anexo 11. Metanálisis de efectividad de everolimus en pacientes receptores de trasplante de corazón.

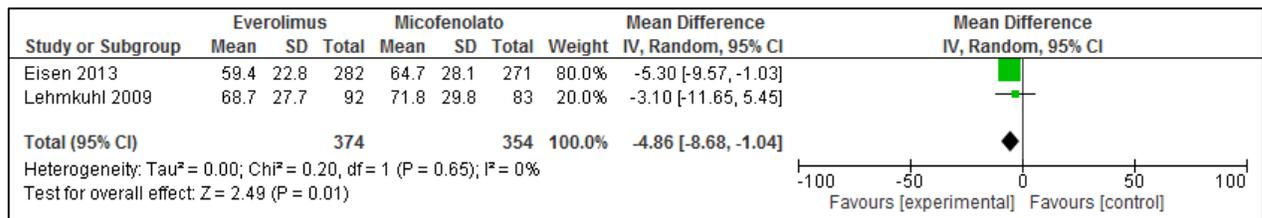
Gráfica 14. Forest plot para el desenlace rechazo agudo al año en trasplante de corazón



Gráfica 15. Forest plot de supervivencia del paciente al año de trasplante de corazón



Gráfica 16. Forest plot de función renal medida como TFG en mL/min de pacientes receptores de trasplante de corazón al año



Anexo 12. Metaanálisis de efectividad de everolimus en pacientes receptores de trasplante de corazón.

Gráfica 17. Forest plot de infección por CMV en receptores de trasplante de corazón

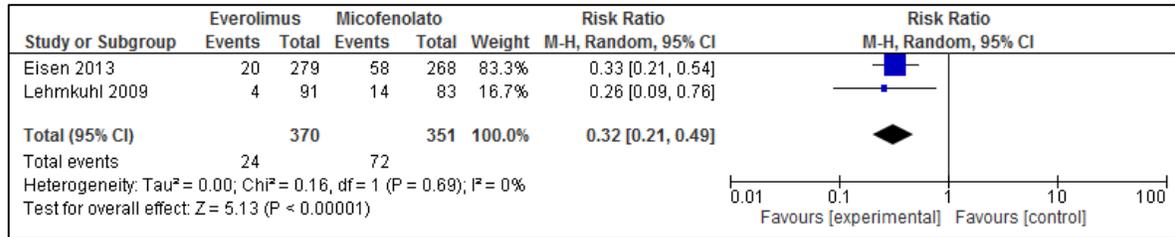


Gráfico 18. Forest plot de eventos adversos en trasplantados de corazón

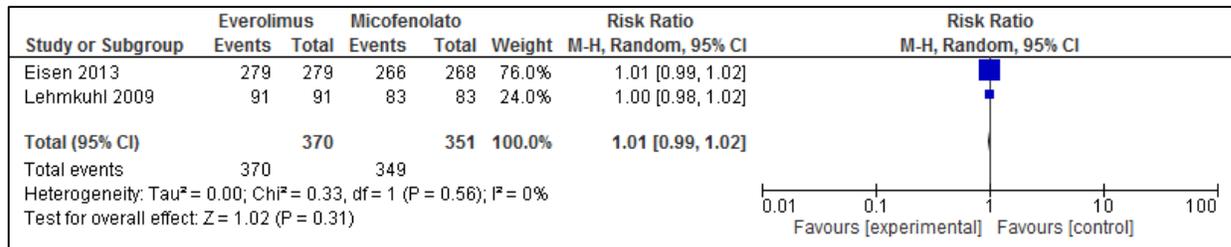
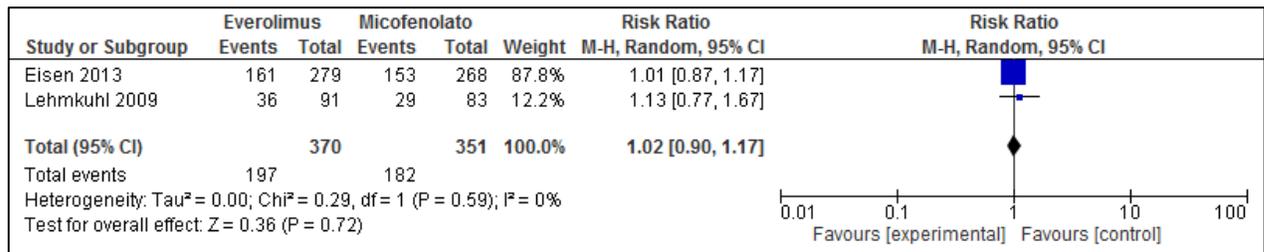
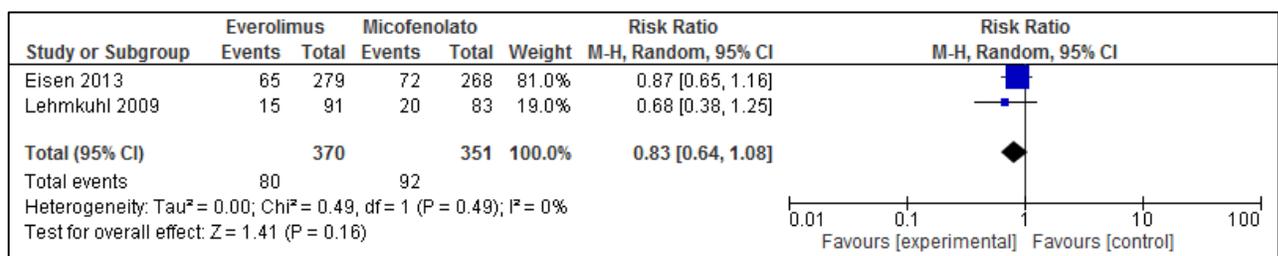


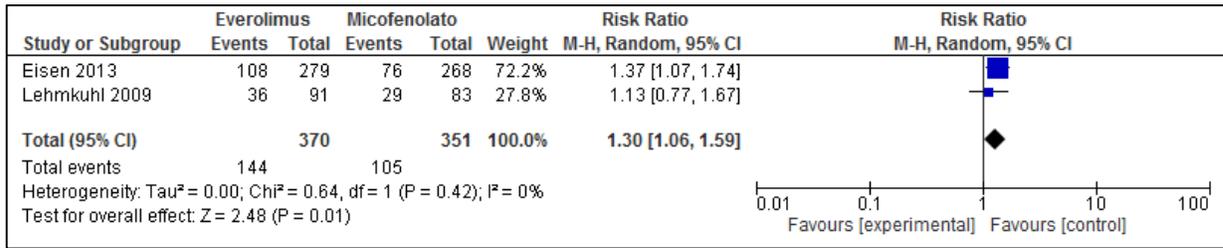
Gráfico 19. Forest plot para el evento adverso edema periférico en receptores de trasplante cardíaco



Gráfica 20. Forest plot para el evento adverso diarrea en receptores de trasplante de corazón



Gráfica 21. Forest plot para el evento adverso anemia en pacientes trasplantados de corazón





Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

-
-  Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.
 -  contacto@iets.org.co
 -  www.iets.org.co
 -  [ietscolombia](#)
 -  ietscolombia.blogspot.com
 -  [@ietscolombia](#)
-