



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza

Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario)

Tacrolimus para tratamiento de pacientes adultos con nefritis lúpica refractaria

Reporte No. 8

Diciembre 2020

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 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

Echeverry-Coral, Sandra Johanna. Bacterióloga. Especialista en Bioquímica Clínica. Magister en epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

Revisores

Velandia María Constanza. Química Farmacéutica. MSc Efectividad Clínica. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

León Guzmán Érika. Odontóloga. Especialista en Epidemiología. MSc Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

Entidad que solicita el estudio

Este estudio técnico se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de actualización de metodologías que contribuyan a la reglamentación e implementación de políticas, planes y programas relacionados con tecnologías en salud.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 568 de 2020.

Conflictos de interés

Los autores declaran, 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 este informe.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este estudio, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Todos los autores declaran haber leído y aprobado el contenido de este estudio.

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.

Consideraciones técnicas

Los aportes, análisis, conceptos y recomendaciones de este estudio tendrán un alcance consultivo, informativo y orientador, sin carácter vinculante para la toma de decisiones por parte del Ministerio de Salud y Protección Social.

El desarrollo de este estudio técnico se limita al análisis de la nominación como esta fue publicada por el Min Salud, y se circunscribe al estudio de los criterios por los cuales la tecnología fue nominada.

Citación

Echeverry-Coral SJ. Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario). Tacrolimus para tratamiento de pacientes adultos con nefritis lúpica refractaria. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2020.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Carrera 49 A # 91-91

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

contacto@iets.org.co © Ministerio de Salud y Protección Social, 2020

Tacrolimus en tabletas de 1 mg y 3 mg para tratamiento de pacientes adultos con nefritis lúpica refractaria*

1. Descripción del medicamento

Principio activo del medicamento: tacrolimus

Forma farmacéutica: cápsula dura

Concentración: 0.5 mg, 1 mg, 5 mg

Vía de administración: oral

Indicación INVIMA: profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que recibieron trasplante alogénico de riñón, hígado o corazón. Tratamiento del rechazo de trasplante resistente a terapia con otros medicamentos inmunosupresores.

Uso UNIRS: nefritis lúpica refractaria

2. Pregunta de investigación

¿Es tacrolimus efectivo y seguro para pacientes adultos con nefritis lúpica refractaria?

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de nefritis lúpica refractaria
Intervenciones	Tacrolimus vía oral
Comparador	Tratamiento estándar
Desenlaces	Efectividad/Eficia: remisión completa, remisión parcial, Seguridad: eventos adversos

*La nominación fue hecha para tabletas de 1 y 3 mg, en revisión de registros sanitarios de INVIMA, las presentaciones disponibles en Colombia corresponden a cápsula dura de 0.5, 1 y 5 mg, también solución inyectable.

3. Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura a partir de una pregunta PICO previamente estructurada, de ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas con y sin metanálisis publicados en los últimos 5 años y que estuvieran escritos en inglés y/o español. La búsqueda sistemática se hizo en diferentes bases de datos electrónicas (MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cochrane Library, Epistemonikos), y búsqueda literatura gris en Open Grey y Gogle Académico, adicionalmente se empleó la estrategia de bola de nieve para identificar estudios adicionales.

Una vez realizada la búsqueda, la selección de los artículos incluidos fue realizada en dos pasos: tamización por título y resumen y lectura por texto completo siguiendo criterios de elegibilidad predefinidos. Finalmente, se realizó una síntesis cualitativa de los hallazgos obtenidos de la revisión.

La búsqueda identificó 100 artículos, los cuales fueron cargados en el software Rayyan, los duplicados fueron eliminados y posteriormente, se realizó la selección de los artículos, en dos pasos: tamización por título y abstract y lectura por texto completo siguiendo criterios de elegibilidad predefinidos. Finalmente, se realizó la síntesis cualitativa del estudio incluido en la revisión. Ver anexo 1.

4. Resultados

Síntesis de la evidencia

Zhou, J, et al 2019 (1), realizaron un metanálisis en red en el cual incorporaron 19 estudios (ECAs) con 1.127 participantes quienes tenían diagnóstico de nefritis lúpica refractaria (NLR) y recibieron como tratamiento glucocorticoides (GC), ciclofosfamida (CXT), micofenolato de mofetilo (MMF), tacrolimus (TAC), leflunomida (LEF), ciclosporina A (CsA) y / o rituximab (RTX). Los datos de efectividad y/o reacciones adversas fueron tomados de cada uno de los estudios. Dentro de los 19 estudios incorporados, 4 estudios emplearon el uso de TAC (dosis de 2mg/día o 3,5 mg/día), ya sea combinado con GC, con CTX (dosis de 1000 mg/día o 400 mg/día) y GC; estos estudios incluyeron un total de 199 pacientes. Los indicadores de efectividad medidos en este estudio fueron, remisión completa (RC) y remisión parcial (RP), donde se tuvieron en cuenta parámetros como valores de proteína en orina de 24 h $<0,3$ g/l para RC y proteína en orina de 24 h $<1,0$ g/l, albúmina sérica > 30 g/l y creatinina sérica $<25\%$ para PR; adicionalmente, el número total de casos con tratamiento efectivo se determinó como el número de casos con RC más el número de casos con RP. Con relación a la seguridad, se evaluaron indicadores como infección, así como, alteraciones gastrointestinales y leucopenia. Se empleó la curva de clasificación acumulativa bajo la curva (SUCRA) para evaluar la efectividad y el riesgo de reacciones adversas. La respuesta total obtenida (RC + RP) para el esquema TAC + GC mostró un OR de 3,14 con IC del 95% de 1,05 - 9,43 comparado contra CTX + GC, y un OR de 5,04 con IC del 95% de 1,16 - 21,97 comparado contra GC. Por otro lado, el esquema CTX + TAC + GC tuvo un OR de 6,22 con IC del 95% de 1,93-20,05 comparado contra CTX + GC, y un OR de 9,98 con IC del 95%, de 12,23 - 44,56 comparado contra GC. A nivel de seguridad las reacciones gastrointestinales y la leucopenia no mostraron

diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los grupos. En términos de eficiencia, el SUCRA de CTX + TAC + GC fue del 80,6%, comparado contra el 3,6% para GC y el 12,7% para CTX + GC; el SUCRA para TAC + GC fue del 54,8 %, comparado contra el 3,6% para GC y el 12,7% para CTX + GC. Para infección fue del 15,8%, comparado contra 67,8% para CTX + GC y para afección gastrointestinal fue del 24,1%, comparado contra 80,1% para CTX + GC y de 65,4% para CG. Para leucopenia no hubo datos para el grupo de CXT + TAC + GC, pero fue de: 65,4% para CTX + GC y de 63,0% para CG. Es importante aclarar que un valor alto de SUCRA indica alta efectividad y un valor bajo indica bajo riesgo de evento adverso. Este estudio muestra que en términos de efectividad para el tratamiento de nefritis lúpica refractaria (NLR), los regímenes de tratamiento de objetivos múltiples (multitarget) son superiores al régimen de tratamiento tradicional y los resultados de la clasificación (SUCRA) sugirieron que el régimen tradicional combinado con TAC era el mejor de los regímenes estudiados; por otro lado, en términos de seguridad es probable que los regímenes que emplearon TAC tengan menor riesgo de infección durante el tratamiento, dado que el régimen CTX + TAC + GC fue el que tuvo el riesgo de infección más bajo. En conclusión, el presente estudio comparó la efectividad y seguridad de fármacos terapéuticos y regímenes de medicación comunes en el tratamiento de NLR. Los resultados indicaron la superioridad del régimen de TAC + CTX + GC en cuanto a su efectividad clínica en pacientes con NLR. Además, el régimen de tratamiento tradicional (CTX + GC) tuvo la mayor probabilidad de causar efectos adversos entre las nueve intervenciones comparadas. Sin embargo, es importante tener en cuenta las limitaciones que tuvo este estudio y que estuvieron dados por la baja disponibilidad de datos de comparación directa lo cual afecta las comparaciones indirectas, el no haber evaluado otros efectos adversos que han sido previamente descritos, así como no haber tenido en cuenta variables que pueden influenciar la función renal (1).

6. Agencias sanitarias

Food & Drug Administration (FDA)

En consulta realizada el 14 de diciembre de 2020 en la página WEB de la FDA (2) a través de la sección **Drugs Safety communications** (3) no se encontraron reportes de seguridad del medicamento tacrolimus para los años 2016 a 2020.

Adicionalmente según información de la FDA el medicamento tacrolimus no tiene uso designado de medicamento huérfano (4). En revisión en la plataforma UpToDate (Lexicomp), de Estados Unidos en la sección Drug Information no se reconoce el tacrolimus como de uso “*off label*” en pacientes con nefritis lúpica refractaria(5).

European Medicines Agency (EMA)

En consulta realizada el 14 de diciembre de 2020 en la página WEB de la EMA (6), y a través de la sección **medicines** (7) no se encontraron reportes de seguridad para el medicamento tacrolimus, ni reportes que documenten su uso en el manejo de nefritis lúpica refractaria.

5. Conclusiones

La búsqueda no evidenció la existencia de literatura reciente (últimos 5 años) que documente el uso de tacrolimus (TAC) para el manejo de pacientes adultos con nefritis lúpica refractaria. El estudio incluido solo contiene 4 ensayos donde se emplea el uso conjunto de TAC con otros medicamentos, en donde los datos muestran la superioridad en el logro de remisión completa y parcial de los esquemas que incluyen TAC y un bajo riesgo de solo algunos eventos adversos. Se requieren estudios con mayor número de pacientes y con inclusión de diferentes razas para poder dar recomendaciones de uso.

Puntos clave de la evidencia: El contenido de este resumen de evidencia se actualizó en diciembre de 2020. Ver resúmenes de medicamentos a un clic o el sitio web del Instituto de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos (INVIMA) para obtener información actualizada.

Acerca de este resumen de evidencia

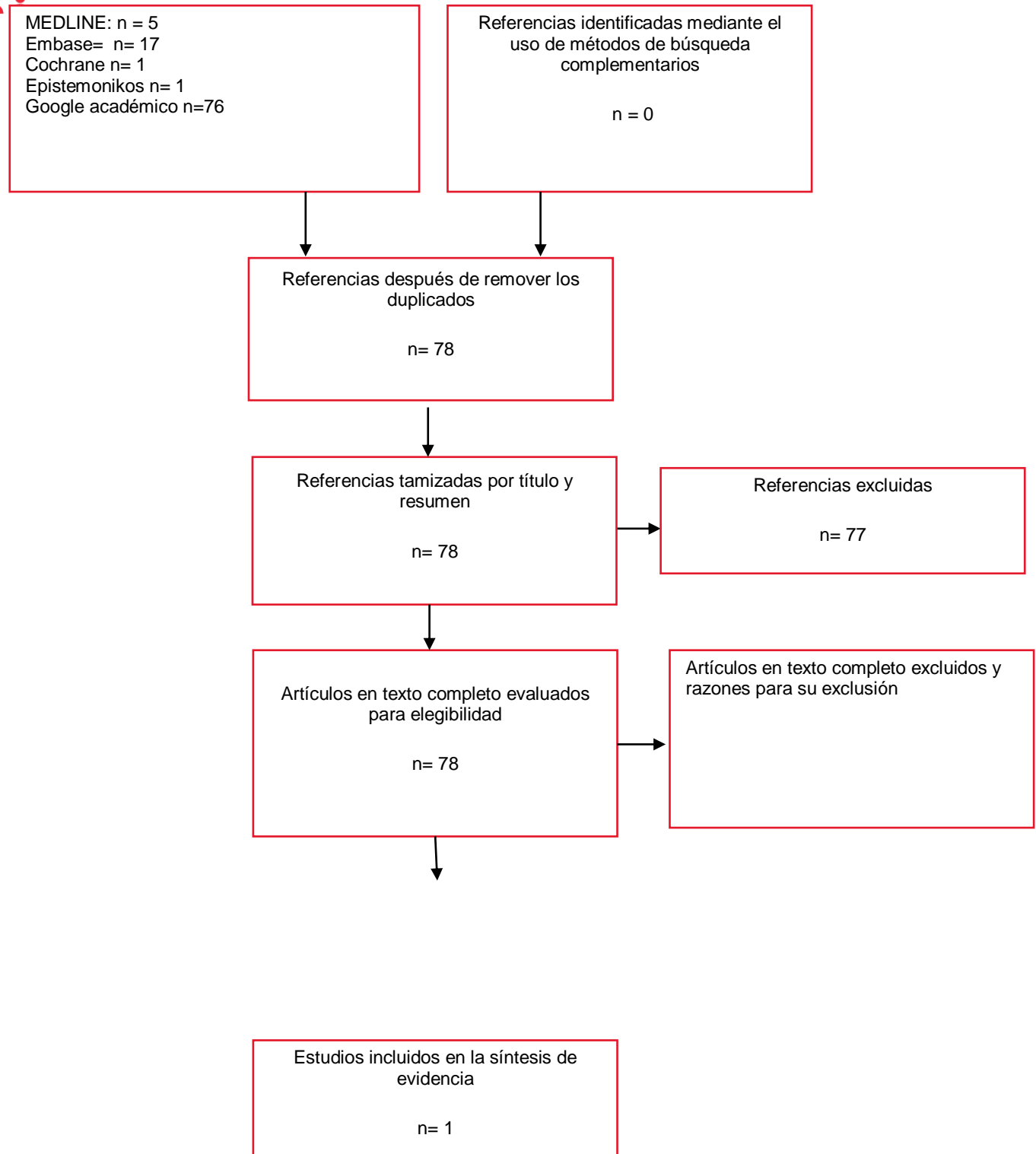
Los resúmenes de evidencia para medicamentos UNIRS sintetizan la evidencia publicada para fármacos seleccionados sin uso clínico aprobado que se consideran importantes para el Ministerio de Salud, donde no existen alternativas terapéuticas autorizadas y clínicamente apropiadas. Los resúmenes proporcionan información para el INVIMA con el fin de apoyar la construcción y actualización de indicaciones.

Los resúmenes apoyan la toma de decisiones sobre el uso de un medicamento UNIRS para un paciente individual, donde hay buenas razones clínicas para su uso, generalmente cuando no hay un medicamento con registro para la afección que requiere tratamiento, o el medicamento con registro no es apropiado para ese individuo.

Las fortalezas y debilidades de la evidencia relevante se revisan críticamente dentro de este informe, sin embargo este resumen no es una guía de práctica clínica.

6. Referencias

1. Zhou J, MJ T, LR J, Sheng J, Li Z, Peng H, et al. Effectiveness and safety of common therapeutic drugs for refractory lupus nephritis: A network meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2020;19(1):665–71.
2. Food & Drug Administratios (FDA). Food & Drug Administratios (FDA). 2020.
3. Food & Drug Administratios (FDA). Drugs Safety Communications. 2020.
4. Search Orphan Drug Designations and Approvals [Internet]. [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/listResult.cfm>
5. Wolters Kluwer. UpToDate ® [Internet]. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/home>
6. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency (EMA). 2020.
7. European Medicines Agency (EMA). Medicines. 2017.





Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



www.iets.org.co



Carrera 49 a No. 91 - 91
Bogotá, D.C., Colombia



(+571) 3770100



contacto@iets.org.co



[@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)



[ietscolombia](https://www.youtube.com/ietscolombia)