



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 037-DETS-IETSI-2025 EFICACIA Y SEGURIDAD DE EVEROLIMUS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ASTROCITOMA SUBPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES ASOCIADO AL COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA IRRESECABLE

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Setiembre, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Lida Esther Hildebrandt Pinedo – subgerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI – EsSalud.
3. William Alexander Barzola Farfán – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
4. Jhonatan Ricardo Mejía Santiváñez – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTOR CLÍNICO

- Jose Aparicio Hernandez Briceño, médico especialista en Oncología Pediátrica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el consultor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de everolimus en pacientes pediátricos con astrocitoma subependimario de células gigantes asociado al complejo de esclerosis tuberosa irreseccable. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 037-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* aprobada para la evaluación de solicitudes de tecnologías sanitarias, establecida mediante la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen. Este documento expone la evaluación sobre la eficacia y seguridad de everolimus en pacientes pediátricos con astrocitoma subependimario de células gigantes asociado al complejo de esclerosis tuberosa irreseccable.

Conforme a la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. José Aparicio Hernández Briceño, médico especialista en Oncología Pediátrica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, presentó al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico everolimus, no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Dicho fármaco fue propuesto por el especialista como una alternativa terapéutica para la población contemplada en el presente dictamen, en razón de su potencial para mejorar la supervivencia global, reducir la recurrencia tumoral y mejorar la calidad de vida relacionada con la salud.

Con el fin de precisar los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica entre el Dr. José Aparicio Hernández Briceño, médico especialista en Oncología Pediátrica, y los representantes del equipo técnico del IETSI. Como resultado, se formuló la pregunta PICO definitiva de la siguiente manera:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con el especialista

| | |
|---------------------|--|
| Población | Pacientes menores de 18 años con astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) asociado al complejo de esclerosis tuberosa irreseccable ^a |
| Intervención | Everolimus ^b |
| Comparador | Mejor terapia de soporte ^c |
| Desenlaces | <ul style="list-style-type: none">• Sobrevida global• Control de síntomas asociados a SEGA^d• Recurrencia tumoral/Recaída tumoral• Calidad de vida• Eventos adversos |

^a Paciente no es considerado candidato para resección quirúrgica completa si, tras la evaluación de un equipo multidisciplinario pediátrico conformado por un oncólogo, neurocirujano, neurólogo, radiólogo y, de ser posible, un especialista en complejo de esclerosis tuberosa, se determina que las lesiones SEGA son difíciles de extirpar quirúrgicamente, presentan un carácter múltiple o infiltrativo, o si después de una cirugía, persisten lesiones SEGA residuales que requieren tratamiento.

^b Everolimus 4,5 mg/m² de acuerdo con el régimen establecido en la etiqueta aprobada por DIGEMID.

^c Los pacientes reciben como mejor terapia de soporte el manejo del dolor, hipertensión endocraneana, náuseas y vómitos, convulsiones, entre otros síntomas, según el especialista.

^d Control de síntomas como convulsiones, entre otros síntomas de gravedad.

II. ASPECTOS GENERALES

El Complejo de Esclerosis Tuberosa (CET) es una condición genética autosómica dominante, causada por la presencia de variantes defectuosas de los genes TSC1 o TSC2 (Cockerell et al., 2023). Esta enfermedad se caracteriza por la formación de tumores benignos en distintos órganos, como el cerebro, los riñones, la piel, los ojos y el hígado (Cockerell et al., 2023; Franz et al., 2013; Northrup et al., 2021). La incidencia de CET se estima entre 1:6000 y 1:10000 nacidos vivos, con una prevalencia que afecta entre 1 y 2 millones de personas a nivel mundial (Ni et al., 2019). Sin embargo, esta cifra puede ser aún mayor debido a la existencia de casos leves o asintomáticos (Li et al., 2019; Sasongko et al., 2023).

Se han identificado dos genes implicados en la enfermedad: el TSC1, localizado en el cromosoma 9q34, y TSC2, en el cromosoma 16p13.3 (Sasongko et al., 2023). Estos genes codifican las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente, las cuales conforman un complejo supresor de tumores (Sasongko et al., 2023). Este complejo inhibe la vía del objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR, por sus siglas en inglés), una vía quinasa de serina-treonina implicada en la regulación de la síntesis de proteínas, el crecimiento celular y la proliferación celular (Cockerell et al., 2023; Franz et al., 2013). La inhibición de mTOR se produce mediante la hidrólisis de la forma activa Rheb-GTP¹ a Rheb-GDP, su forma inactiva ligada a GDP (Sasongko et al., 2023). En los pacientes con CET, se postula que la presencia de mutaciones defectuosas en los genes TSC1 o TSC2 conducen a una activación anómala de la vía mTOR (Franz et al., 2013; Li et al., 2019). Esto se traduce clínicamente en un crecimiento y proliferación descontrolados de tumores benignos, denominados hamartomas, en diferentes órganos y sistemas (Franz et al., 2013; Li et al., 2019) (Franz et al., 2013; Li et al., 2019). No obstante, se estima que entre el 10% y el 15% de los pacientes con CET no presentan mutaciones identificables mediante estudios genéticos convencionales, a pesar de cumplir con los criterios clínicos de diagnóstico (Northrup et al., 2021).

El CET puede manifestarse a cualquier edad y cuenta con una vasta cantidad de signos y síntomas como lesiones cutáneas, convulsiones, trastornos del aprendizaje, y las manifestaciones tumorales en diferentes órganos y sistemas (Sasongko et al., 2023). El diagnóstico de esta condición se puede realizar mediante criterios genéticos o clínicos, según el Grupo Internacional de Consenso Clínico sobre la Esclerosis Tuberosa (Northrup et al., 2021). En el caso de los criterios genéticos, la identificación de una variante patogénica en los genes TSC1 o TSC2 (una mutación que claramente inactive la función de las proteínas TSC1 o TSC2, o que inhibe su síntesis) es suficiente para confirmar el diagnóstico o predecir la presencia del CET, independientemente de los hallazgos clínicos (Northrup et al., 2021; Sasongko et al., 2023). En cuanto a los criterios diagnósticos clínicos, se consideran criterios mayores como las máculas

¹ Rheb (Proteína homóloga de Ras enriquecida en el cerebro) es una proteína de unión a GTP que juega un papel crucial en la regulación de la vía de señalización del mTOR.

hipomelanóticas, los angiofibromas, los angiomiolipomas, los astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA), entre otros, así como criterios menores, como lesiones escleróticas óseas, hamartomas no renales, entre otros (Northrup et al., 2021). Un diagnóstico posible de CET se establece ante la presencia de un criterio mayor y al menos dos menores, mientras que el diagnóstico definitivo requiere la identificación de dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores (Northrup et al., 2021).

Las principales manifestaciones de la enfermedad se dan a nivel neurológico, afectando hasta al 90% de pacientes incluyéndose la displasia cortical, los nódulos subependimarios, los SEGA, entre otros (CDA-AMC, 2024; Franz et al., 2013). Los SEGA son tumores de crecimiento lento, frecuentemente localizados en el foramen de Monro (Franz et al., 2013). Se ha reportado que estos tumores se encuentran presentes hasta en el 24% de los casos, y aunque generalmente son asintomáticos, su crecimiento puede generar un riesgo significativo de obstrucción ventricular e hidrocefalia (Cockerell et al., 2023; Franz et al., 2013). Estas lesiones pueden generar síntomas como cefalea, náuseas y vómitos, convulsiones, cambios en el comportamiento, y dificultades visuales (NHS England, 2016). Para la detección de estas lesiones, se recomienda realizar una evaluación mediante resonancia magnética cerebral, independientemente de la edad del paciente, la que permite detectar, además, otras lesiones en la misma región (Northrup et al., 2021).

El tratamiento de primera línea para las lesiones SEGA corresponde a la resección quirúrgica (Li et al., 2019). Sin embargo, la morbilidad post quirúrgica oscila entre el 20% y el 50% de pacientes, y la resección incompleta puede conllevar a recurrencia en hasta el 34% de los casos (Franz et al., 2013). En ciertos casos, al presentarse múltiples lesiones o cuando el abordaje quirúrgico es complejo, la cirugía no se considera una opción viable (NHS England, 2016). Ante estas dificultades, se han propuesto alternativas terapéuticas, como el uso de los inhibidores del mTOR en pacientes con crecimiento asintomático o en aquellos con grandes lesiones SEGA, así como en quienes no son candidatos a cirugía o prefieren un tratamiento médico (Northrup et al., 2021).

Entre los agentes contra el mTOR se encuentra everolimus, una proteína derivada de la rapamicina que se une a la proteína intracelular FKBP12. Esta unión resulta en la formación del complejo inhibitorio mTORC1 (diana del complejo 1 de rapamicina, por sus siglas en inglés) (Ni et al., 2019). Por consiguiente, la formación de este complejo inhibe la actividad quinasa del mTOR, lo que reduce la síntesis de proteínas, disminuye la proliferación celular y, en consecuencia, induce la supresión y regresión de los tumores benignos (Food and Drug Administration, 2024; Ni et al., 2019). A diferencia de otros análogos de la rapamicina, everolimus presenta mejores propiedades farmacocinéticas como una mejor absorción, mayor biodisponibilidad por vía oral, niveles en estado estable más rápidos después del inicio, y una eliminación más eficiente una vez interrumpido el tratamiento (Li et al., 2019).

Everolimus recibió la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA, por sus siglas en inglés) en octubre del 2010 para el manejo de pacientes adultos y pediátricos (a partir de 1 año) con SEGA asociado al CET que requiere una intervención terapéutica, pero que no son candidatos para resección quirúrgica curativa (Food and Drug Administration, 2024). En contraste, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) no ha realizado una evaluación para la autorización comercial de este compuesto hasta la fecha de redacción del presente dictamen (European Medicines Agency, 2025).

En Perú, everolimus se encuentra registrado y aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de Everolimus®, y está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con SEGA asociado al CET que requieren intervención terapéutica, pero no son aptos para cirugía (Dirección General de Medicamentos, 2024). Según su ficha técnica, la administración de este medicamento se realiza por vía oral, y la dosis debe ser individualizada según el área de superficie corporal (ASC), utilizando la fórmula de Dubois, en la que el peso (P) se expresa en kilogramos y la altura (A), en centímetros, como se muestra a continuación:

$$ASC = (P^{0,425} \times A^{0,725}) \times 0,007184$$

La dosis recomendada de inicio para el tratamiento de pacientes con SEGA es de 4,5 mg/m². Sin embargo, se recomienda una dosis inicial de 7 mg/m² en pacientes de entre 1 año a 3 años de edad. Las concentraciones valle de everolimus en sangre total deben evaluarse al menos una semana después del inicio del tratamiento y ajustarse para alcanzar concentraciones entre 5 y 15 ng/ml. Para lograr este objetivo, se deben aumentar la dosis en incrementos de 2,5 mg hasta alcanzar las concentraciones valle objetivo, lo que asegura una respuesta clínica óptima. Al planificar un ajuste de dosis, deben considerarse factores como la eficacia, la seguridad, los tratamientos concomitantes, y las concentraciones valle actuales. Para dicho ajuste, puede emplearse la siguiente fórmula:

$$\text{Nueva dosis de Everolimus} = \text{Dosis actual} \times \frac{\text{Concentracion objetivo}}{\text{Concentracion actual}}$$

Una vez alcanzada una dosis estable, se debe monitorear las concentraciones valle cada 3 a 6 meses en pacientes con cambios en su ASC, o cada 6 a 12 meses en pacientes con un ASC estable, a lo largo de la duración del tratamiento. El tratamiento debe continuar mientras haya beneficio clínico, o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable (Dirección General de Medicamentos, 2024). Los detalles del registro sanitario de Everolimus® en DIGEMID se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Registro sanitario de everolimus en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

| Nombre | Registro Sanitario/ vigencia | Titular de registro | Laboratorio/ Fabricante | Presentación | Costo unitario* | Costo anual |
|------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|------------------|-----------------|------------------|
| Everolimus | EE10797/ 24-05- 2027 | SEVEN PHARMA S.A.C | NAPROD LIFE SCIENCES PVT. LTD. | Tableta 10 mg | S/ 636.53 | S/ 239,633.45 |

Registro sanitario encontrado en la página web de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>) el día 25 de agosto de 2025. (*) El precio se obtuvo del sistema SAP de EsSalud y hace referencia al precio unitario de cada tableta de everolimus (Fecha de consulta 26 de agosto de 2025)

Según el sistema SAP de EsSalud, el precio unitario de una tableta de everolimus de 10 mg es de S/ 636.53 (consulta realizada el 08 de enero de 2025). De acuerdo con las indicaciones de uso establecidas en su ficha técnica aprobada por DIGEMID, el costo mensual del tratamiento asciende a S/ 19,095.90, lo que implica que el costo anual alcanzaría aproximadamente S/ 239,633.45 por paciente.

En el contexto de EsSalud, los pacientes pediátricos con SEGA asociado al CET irresecable reciben actualmente la mejor terapia de soporte disponible. De acuerdo con el especialista, esta terapia incluye el manejo del dolor, la hipertensión endocraneana, las náuseas y los vómitos, las convulsiones, entre otros síntomas derivados de la condición del paciente. En ese sentido, el especialista clínico considera que el uso de everolimus podría ofrecer mejores resultados en términos de mejora de la sobrevida global, la disminución de la recurrencia tumoral y la mejora de la calidad de vida en estos pacientes.

Por consiguiente, el objetivo de este dictamen preliminar fue evaluar de manera exhaustiva la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de everolimus en pacientes pediátricos con astrocitoma subependimario de células gigantes asociado con el CET irresecable.

III. METODOLOGIA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva para identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de everolimus en comparación con la mejor terapia de soporte en pacientes pediátricos con SEGA asociado al CET irresecable. La búsqueda se realizó en las bases de datos de PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS. Además, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC). Entre estos grupos se incluyen a el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), la *International Database of GRADE Guidelines*, la

International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), el *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, la *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, el *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*, la *Guidelines International Network (G-I-N)*, la *Haute Autorité de Santé (HAS)*, el *Institute for Clinical and Economic Review (ICER)*, la *Comissão nacional de incorporação de tecnologias no sus (CONITEC)*, la *Canadian Medical Association (CMA)*, las *American College of Physicians Clinical Practice Guidelines*, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el repositorio institucional de la DIGEMID.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual de GPC en los sitios web de sociedades especializadas en CET, como la *Tuberous Sclerosis Complex International*, la *Tuberous Sclerosis Alliance*, la *American Academy of Neurology (AAN)* y el *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*. Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal *ClinicalTrials.gov* de los *National Institutes of Health (NIH)* y en la *International Clinical Trials registry platform (ICTRP)* de la OMS para identificar ensayos clínicos en desarrollo o cuyos resultados aún no hayan sido publicados. Las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron tanto términos controlados como de lenguaje libre relacionados con la población y la intervención de interés. La estrategia de búsqueda se diseñó de manera específica para cada base de datos utilizada. (Tabla 1-3, Material suplementario)

Para la selección de estudios, se priorizó la inclusión de GPC, ETS, RS de ensayos clínicos con metaanálisis (MA), y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de fase III que respondieran a la pregunta PICO del presente dictamen. Se incluyeron documentos en idioma inglés y español. En el caso de las GPC, se incluyeron aquellas publicadas luego de la aprobación de comercialización de everolimus por la FDA en octubre de 2010. Asimismo, se consideraron GPC que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y que proporcionaron el grado de las recomendaciones. Se excluyeron las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

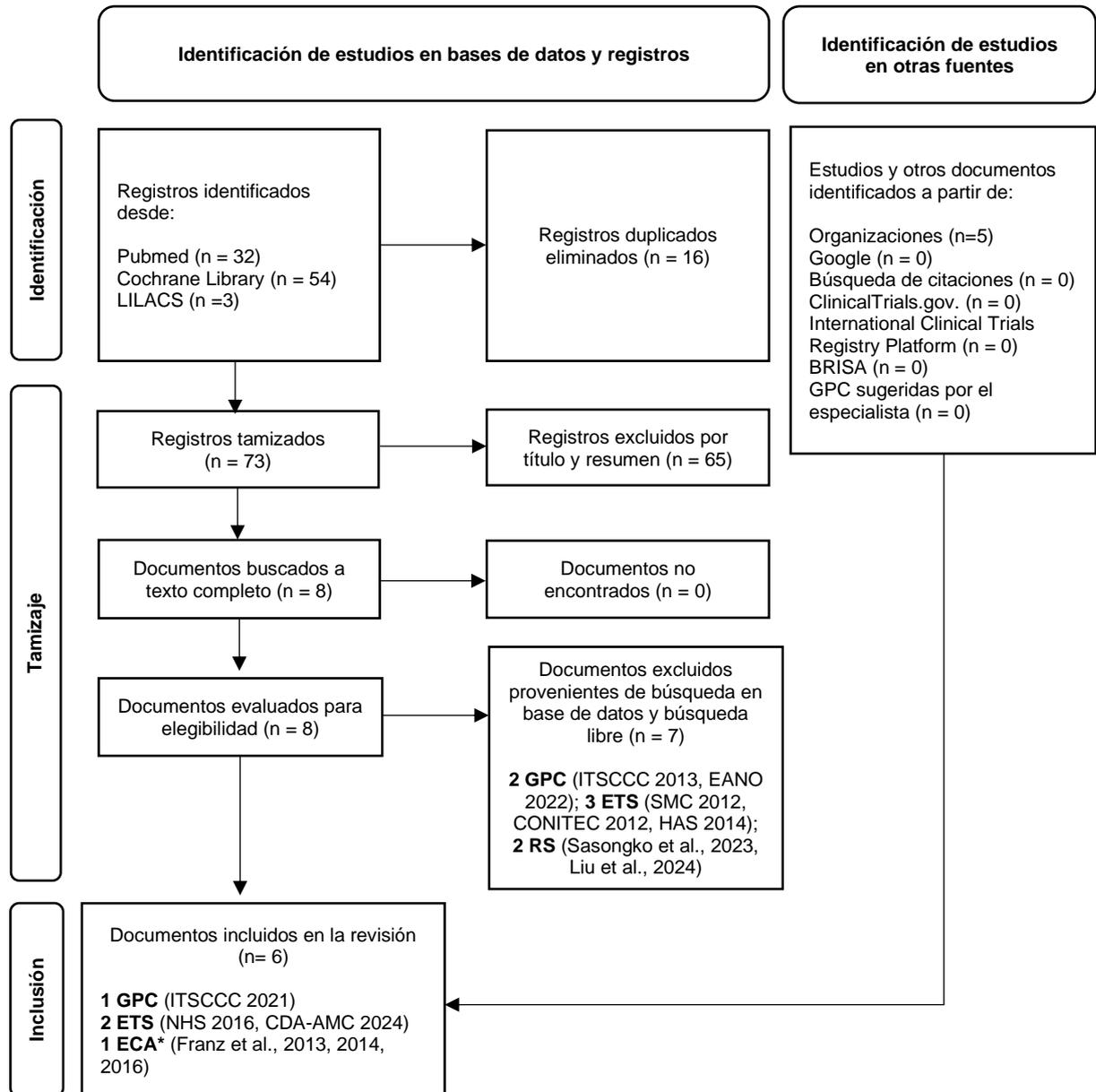
Los registros obtenidos se importaron a un programa de gestión de referencias para eliminar duplicados. Posteriormente, los registros filtrados fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.dcri.org/>). La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores del equipo técnico de IETSI revisaron de manera independiente los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o aquellos que requerían más información. En caso de discrepancias, se buscó alcanzar un consenso entre ambos para resolver los conflictos. En la segunda fase, uno de los evaluadores realizó la revisión a texto

completo de los estudios preseleccionados para determinar la selección final de documentos incluidos en el presente dictamen. El proceso de la selección final de la evidencia se describe en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados **(Figura 1)**.

Para evaluar las GPC, se utilizó el dominio 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II); para las RS, se aplicó la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2); y para los ECA, se empleó la herramienta *Risk of Bias 1* (RoB 1) de Cochrane como parte del análisis crítico de los documentos incluidos. Además, se examinaron las limitaciones metodológicas principales de cada uno de estos documentos y se evaluó su aplicabilidad en el contexto específico de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; CADTH: *Canada's Drug and Health Technology Agency*; CONITEC: *Comissão nacional de incorporação de tecnologías no sus*; EANO: *European Association of Neuro-Oncology*; HAS: *Haute Autorité de Santé*; ITSCCC: *International Tuberculosis Sclerosis Complex Consensus Conference*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; NHS: *National Health Service*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372: n71. doi: 10.1136/bmj. n71.

*El ECA fue publicado en tres artículos diferentes, dos de ellos fueron estudios post-hoc.

Luego de la búsqueda bibliográfica hasta el 12 de diciembre de 2024, se identificaron una GPC(Northrup et al., 2021) y dos ETS (CDA-AMC, 2024; NHS England, 2016). Además, se incluyó un ECA (Franz et al., 2013) con sus respectivos estudios post-hoc (Franz et al., 2014, 2016), los cuales proporcionan información relevante sobre la población, la intervención y los desenlaces de interés.

V. ANALISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC elaborada por la Conferencia Internacional de Consenso sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa (*International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference*) en 2021 tuvo como objetivo brindar recomendaciones basadas en evidencia para el tratamiento y seguimiento de pacientes con CET(Northrup et al., 2021). El comité indicó que, en pacientes con SEGA asociado al CET que presenten lesiones SEGA asintomáticas en crecimiento o de gran tamaño, aquellos con síntomas leves a moderados (incluida la ventriculomegalia asintomática) o aquellos que no sean candidatos para cirugía o que prefieran el tratamiento médico en lugar de quirúrgico, se recomienda el uso de inhibidores mTOR, incluyendo a everolimus. (Recomendación de Categoría 1²). Para emitir esta recomendación, el comité se basó en un ECA fase III (“EXIST-1”) que comparó everolimus con placebo en 117 pacientes de entre 0 a 65 años con CET, portadores de al menos una lesión SEGA de ≥ 1 cm de diámetro, además de cumplir una de las siguientes condiciones: 1) progresión de lesiones SEGA (incremento $\geq 25\%$ de volumen); 2) aparición de una nueva lesión SEGA ≥ 1 cm de diámetro; o 3) desarrollo de hidrocefalia nueva o progresiva. En este estudio se encontraron diferencias significativas en la reducción del volumen de las lesiones SEGA, favoreciendo al brazo tratado con everolimus. Estos hallazgos se detallan más adelante en el presente dictamen (Franz et al., 2013).

Esta GPC presentó limitaciones metodológicas en los dominios 3 (rigor en la elaboración) y 6 (independencia editorial) del instrumento AGREE-II. Respecto al rigor metodológico, los autores no reportaron la cantidad de estudios encontrados e incluidos, la estrategia de búsqueda utilizada, la fecha de actualización ni la inclusión de un revisor externo. En cuanto a la independencia editorial, ninguno de los 26 miembros del comité declaró conflictos de interés con Novartis, compañía farmacéutica fabricante de everolimus. Sin embargo, la empresa participó como patrocinador en la elaboración de la GPC, aunque no intervino en la planificación de la guía ni en la formulación de las recomendaciones. Asimismo, la GPC no precisa el grupo etario que podría beneficiarse de la recomendación, ni aclara si contempla a la totalidad de la población pediátrica. Estas limitaciones podrían dificultar la aplicabilidad de las recomendaciones en nuestro contexto clínico específico. Por otro lado, existe incertidumbre respecto al valor clínico del desenlace presentado en el ECA, dado que no se especifica si la reducción del

² La Categoría 1 implica recomendaciones basadas en evidencia de alto nivel (generalmente proveniente de un estudio de clase I, es decir, un ECA con evaluación de resultados enmascarada en una población representativa) y en el que existe un consenso unánime de que la intervención es apropiada.

volumen tumoral se asoció con otros desenlaces de mayor importancia clínica para los pacientes, como la sobrevida global o el control de síntomas. Esta situación plantea dudas sobre la relevancia clínica de los hallazgos para sustentar la recomendación emitida, lo que, a su vez, afecta la aplicabilidad de la guía. En conjunto, tomando en cuenta las limitaciones identificadas en esta GPC, es importante considerar esta recomendación con precaución.

La ETS elaborada por el NHS del Reino Unido en 2016 tuvo como objetivo evaluar el financiamiento basado en evidencia del uso de everolimus para el tratamiento de pacientes con SEGA asociado al CET que no son candidatos para cirugía (NHS England, 2016). El NHS aprobó el financiamiento de everolimus para pacientes con al menos una lesión SEGA de un 1 cm o más de diámetro, evaluada por resonancia magnética multifásica, y que no sean considerados aptos para cirugía por un comité multidisciplinario debidamente constituido. Dicho comité debe estar conformado por un oncólogo, un radiólogo, un neurocirujano y un neurólogo (pediátrico o de adultos, según corresponda), y, preferiblemente, un especialista en CET. Este grupo de expertos debe certificar que los pacientes presentan alguna de las siguientes características: 1) lesiones SEGA de difícil acceso quirúrgico; 2) lesiones SEGA que requieren reducción de tamaño previa a la cirugía; 3) lesiones SEGA múltiples o infiltrativas; o 4) lesiones SEGA residuales que requieren tratamiento tras una intervención quirúrgica. Adicionalmente, el comité multidisciplinario deberá documentar la existencia de alguna de las siguientes condiciones: 1) crecimiento significativo de lesiones SEGA objetivo³ (considerando pacientes incluidos en un programa de seguimiento anual); 2) empeoramiento inequívoco de lesiones SEGA no objetivo; 3) aparición de nuevas lesiones SEGA de al menos 1 cm de diámetro; 4) síntomas de hidrocefalia nueva o progresiva (pero que no requieren cirugía urgente); 5) lesiones SEGA de novo de al menos 1 cm de diámetro; o 6) lesiones SEGA parcialmente removidas que se sabía estaban en crecimiento antes de la cirugía.

Para emitir esta recomendación, el comité elaborador llevó a cabo una revisión bibliográfica que incluyó el ECA “EXIST-1” (Franz et al., 2013), un ECA fase III, doble ciego y multicéntrico que evaluó la efectividad de everolimus comparado con el placebo en 117 pacientes con una lesión SEGA asociado al CET de al menos 1 cm de diámetro con al menos una de las siguientes: 1) empeoramiento de lesiones SEGA (incremento de al menos el 25% de volumen); 2) aparición de una nueva lesión SEGA de al menos 1 cm de diámetro; o 3) hidrocefalia nueva o progresiva. En este ECA, se identificó que 27 pacientes (35%, n=78) del grupo tratado con everolimus alcanzaron una respuesta tumoral (reducción $\geq 50\%$ del volumen de lesiones SEGA objetivo respecto a la medición basal, en ausencia de empeoramiento de lesiones SEGA no objetivo, aparición de nuevas lesiones ≥ 1 cm de diámetro, y desarrollo de hidrocefalia o agravamiento de una preexistente), en comparación con ninguno en el grupo placebo. Respecto a los eventos

³ Lesiones SEGA específicas seleccionadas al inicio del estudio para ser medidas y evaluadas durante el tratamiento, generalmente por ser las más prominentes o por localizarse en sitios anatómicos con mayor probabilidad de generar complicaciones, como la hidrocefalia.

adversos, estos fueron comunes, pero no serios, destacando las úlceras bucales y la estomatitis, ambos reportados por un tercio de los participantes del grupo de everolimus. Durante el periodo de extensión abierto de este ECA, en el que todos los pacientes recibieron everolimus por 4 años más, la efectividad del agente mTOR se mantuvo, evidenciándose una reducción sostenida en el volumen tumoral (Franz et al., 2016). Cabe destacar que este ECA, así como los análisis post-hoc derivados del mismo, se analizan con mayor detalle más adelante en el presente documento de ETS. Con base en la evidencia disponible, el comité del NHS concluyó que existe suficiente sustento para aprobar el financiamiento de everolimus en pacientes no candidatos a cirugía curativa, dado que ha demostrado eficacia en la reducción del tamaño de las lesiones SEGA. Asimismo, el NHS señala que este efecto parece mantenerse por un periodo de hasta cuatro años con un perfil de tolerabilidad razonable. Respecto a la evaluación económica, se indicó que no se identificaron estudios de costo-efectividad aplicables al contexto del Reino Unido. Por último, el NHS enfatizó que el financiamiento deberá llevarse a cabo conforme a las condiciones previamente establecidas.

La ETS elaborada por el NHS aprobó el financiamiento de everolimus en pacientes con SEGA asociado al CET que no son considerados aptos para cirugía, enfatizando el cumplimiento de condiciones previamente establecidas. Aunque esta ETS se basa en un ECA que mostró beneficios en la respuesta tumoral de las lesiones SEGA en el grupo tratado con everolimus, es importante señalar que dicha variable correspondió a un desenlace compuesto. Este incluyó un desenlace subrogado de cumplimiento obligatorio (reducción $\geq 50\%$ del volumen tumoral) junto con otros desenlaces clínicamente relevantes para la población objetivo (recurrencia tumoral y la aparición o agravamiento de la hidrocefalia). Esta definición del desenlace genera incertidumbre sobre si la proporción de pacientes con respuesta tumoral podría haber sido aún mayor en ambos grupos, considerando que algunos pacientes pudieron ser clasificados como no respondedores únicamente por no alcanzar la reducción tumoral establecida, aun sin presentar progresión clínica. Cabe resaltar que el NHS no proporciona información sobre la validez de desenlace subrogado en relación con desenlaces críticos, lo que añade incertidumbre sobre la relevancia clínica de los resultados. Asimismo, durante el periodo de extensión del ECA, el diseño de estudio pasó de un enfoque comparativo a uno de brazo único. Estas limitaciones generan incertidumbre respecto al efecto real de la intervención en la población objetivo del dictamen. Finalmente, es importante resaltar que existen diferencias significativas entre el sistema sanitario de Reino Unido y el de EsSalud, tanto en términos económicos como de capacidad sanitaria, lo que podría dificultar la extrapolación directa de estas recomendaciones al contexto específico de nuestro sistema de salud.

La ETS elaborada por la CDA-AMC en 2024 tuvo como objetivo evaluar el financiamiento del uso de everolimus para el tratamiento de pacientes con SEGA asociado al CET (CDA-AMC, 2024). El comité aprobó el financiamiento de everolimus para este grupo de pacientes, siempre que se cumpla con alguna de las siguientes condiciones clínicas: 1) crecimiento de lesiones SEGA demostrado por imágenes; 2)

nueva lesión SEGA > 1 cm o en una ubicación de alto riesgo, independientemente de su tamaño; 3) hidrocefalia nueva o progresiva; o 4) lesiones SEGA grandes que no sean susceptibles de cirugía mínimamente invasiva.

Para emitir esta recomendación, el comité realizó una RS de la literatura hasta enero del 2024 para identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de everolimus en el tratamiento de SEGA asociado al CET. Se incluyó el ECA “EXIST-1” que reportó que el 35% (n=27/78) de los pacientes tratados con everolimus alcanzaron una respuesta tumoral⁴, en comparación con ninguno (n=0/39) en el grupo placebo (diferencia=35%; Intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 15% a 52%; $p<0,0001$) (Franz et al., 2013). Durante la fase de extensión de este ECA, en la que todos los pacientes recibieron everolimus, la proporción de pacientes con respuesta tumoral alcanzó el 49% (IC 95%: 39% a 58%) a los dos años y el 57,7% (IC 95%: 47,9% a 67%) al finalizar los cinco años de seguimiento (Franz et al., 2016). En cuanto a la seguridad, los eventos adversos fueron frecuentes tanto en el grupo tratado con everolimus (96%) como en el grupo placebo (90%), siendo los más comunes en el grupo de everolimus las úlceras bucales (32% versus 5% en placebo) y la estomatitis (31% versus 21%). Adicionalmente, el CDA-AMC incluyó dos estudios no comparativos. El primero estudio (estudio “2485”), un ensayo fase I/II realizado en un solo centro de Estados Unidos con 28 pacientes de 3 o más años tratados con everolimus, mostró que el 75% (n=21) presentó una reducción de al menos el 30% en el volumen tumoral a los seis meses, y que el 82,1% (n=23) logró una reducción del 50% al cabo de cinco años (Franz et al., 2015; Krueger et al., 2010, 2013). El segundo estudio (estudio “EFFECTS”), un estudio multicéntrico de etiqueta abierta con 120 pacientes mayores de 3 años que recibieron everolimus, reportó que el 74,2% (n=89) experimentó al menos un evento adverso, siendo los más comunes la estomatitis aftosa (18%), pirexia (18%), bronquitis (9,2%) y estomatitis (8,3%) (Fogarasi et al., 2016).

El CDA-AMC consideró los siguientes aspectos para justificar el financiamiento de everolimus: 1) Respecto a las necesidades clínicas insatisfechas, si bien SEGA es una enfermedad rara, el CDA-AMC consideró que existía una importante necesidad de terapias no invasivas y de atención especializada urgente en caso de complicaciones. 2) Respecto al valor clínico, si bien en una ETS previa el CDA-AMC había decidido no financiar este medicamento, la nueva evidencia sobre su eficacia y seguridad a largo plazo (fase de extensión) conllevó a una nueva decisión que resultó favorable en el contexto de ausencia de alternativas terapéuticas. Con base al estudio “EXIST-1” y su fase de extensión planificada, el CDA-AMC consideró que la evidencia sugería una respuesta sostenida de everolimus en SEGA (en torno a la reducción del volumen tumoral y el retraso de la progresión del tumor) a lo largo del tiempo, sin observarse toxicidades adicionales ni emergentes en las fases tardías del tratamiento. Asimismo, la desaceleración del crecimiento tumoral y la reducción de la necesidad de neurocirugía

⁴ La respuesta tumoral se definió como la reducción de al menos el 50% del volumen tumoral basal, en ausencia de empeoramiento de lesiones SEGA no objetivo, aparición de nuevas lesiones SEGA de al menos 1 cm de diámetro, y desarrollo de hidrocefalia o agravamiento de una preexistente.

con everolimus fueron identificados como desenlaces clínicamente relevantes para los pacientes y sus cuidadores. 3) Respecto a las consideraciones económicas, el CDA-AMC anticipó que everolimus genere costos incrementales para los programas públicos de financiamiento en comparación con sirolimus, otro inhibidor mTOR empleado fuera de etiqueta, tomando en cuenta además la variabilidad de precios observada en Canadá. El costo incremental anual por paciente se estimó entre CAD 52,537 (equivalente a PEN 133,446.24 al 26 de agosto de 2025⁵) y CAD 124,024 (PEN 315,026.29⁵) en pacientes pediátricos de jurisdicciones con precios más elevados y entre CAD 8,155 (PEN 20,714.05⁵) y CAD 35,262 (PEN 89,567.00⁵) en aquellas con precios más bajos. Cabe señalar que los autores no encontraron estudios de costo-efectividad al respecto. Sin embargo, aunque se anticipaban gastos asociados al manejo de eventos adversos y a la adquisición del medicamento, el CDA-AMC consideró que podrían lograrse ahorros derivados de la reducción de intervenciones neuroquirúrgicas gracias a la disminución del tamaño de las lesiones SEGA a lo largo del tiempo. 4) Respecto al impacto en el sistema de salud canadiense, el CDA-AMC consideró que no se requeriría capacitación adicional para neurólogos pediátricos o neurocirujanos, dado que muchos de ellos se encontraban familiarizados con el uso de everolimus. 5) Respecto a las consideraciones éticas y sociales, el CDA-AMC consideró que existen inequidades en la cobertura de los planes de medicamentos debido a la variabilidad en los criterios entre territorios. Sin embargo, los cuidadores habían descrito vivir con SEGA como una experiencia altamente estresante, dado el temor al crecimiento rápido tumoral y la necesidad de neurocirugía urgente. Asimismo, el CDA-AMC consideró que everolimus es efectivo para tratar otras condiciones asociadas al CET, lo que representó un valor adicional percibido como significativo por los pacientes y sus cuidadores en el contexto canadiense.

La ETS elaborada por la CDA-AMC aprobó el financiamiento de everolimus para pacientes con SEGA asociado al CET que no son considerados candidatos para cirugía. Esta aprobación se fundamentó en un ECA que identificó beneficios en la reducción del volumen tumoral y la progresión de enfermedad en el grupo tratado con everolimus a largo plazo. Sin embargo, estas variables corresponden a desenlaces compuestos que incluyen un desenlace subrogado de cumplimiento obligatorio (reducción o incremento del volumen tumoral en un porcentaje determinado) junto con otros desenlaces clínicamente relevantes para la población objetivo. Esto genera incertidumbre sobre si la proporción de pacientes con respuesta tumoral podría haber sido aún mayor en ambos grupos, considerando que ciertos pacientes habrían sido clasificados como no respondedores debido a la falta de reducción tumoral en la proporción establecida. Adicionalmente, el periodo de extensión del ECA adoptó un diseño no comparativo, a diferencia del diseño doble ciego controlado con placebo del ECA principal. Este enfoque implica evaluar los cambios pre y post tratamiento como indicadores de beneficio en los pacientes tras cinco años de seguimiento. El comité identificó como desenlaces clínicamente relevantes la necesidad de neurocirugía y la desaceleración

⁵ Según el tipo de cambio aproximado al 26 de agosto de 2025: 1 CAD ≈ 2,54 PEN

del crecimiento tumoral durante la fase de extensión, la cual se desarrolló bajo un diseño de un solo brazo y que modificaron la postura inicial de CDA-AMC. Esto genera incertidumbre sobre la posibilidad de atribuir la totalidad del efecto observado a la intervención en la población objetivo más allá de los seis meses de duración del ECA principal. Adicionalmente, es importante destacar las diferencias significativas entre los sistemas de salud de Canadá y EsSalud, particularmente en términos de capacidad económica y recursos sanitarios. Estas diferencias incluyen no solo los costos de adquisición del fármaco considerados en la ETS, sino también los costos asociados al manejo de los frecuentes eventos adversos. En consecuencia, estas características podrían dificultar la extrapolación directa de las recomendaciones emitidas al contexto específico de nuestro sistema de salud.

El ECA "EXIST-1" (Franz et al., 2013) tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de everolimus en pacientes con SEGA asociado al CET. Este ECA fase III, doble ciego y multicéntrico, se llevó a cabo entre el 20 de agosto de 2009 y 02 de setiembre de 2010 en 24 centros de investigación ubicados en 10 países, incluidos Estados Unidos, Australia y varios países europeos. Se incluyeron pacientes con edades comprendidas entre 0 y 65 años, con diagnóstico definitivo de CET y al menos una lesión SEGA de 1 cm o mayor de diámetro evaluada mediante resonancia magnética multifásica. Para ser considerados elegibles, los pacientes debían cumplir con al menos una de las siguientes condiciones, verificadas mediante una segunda resonancia magnética realizada dentro de las cuatro semanas previas a la aleatorización: 1) empeoramiento de las lesiones SEGA (incremento de al menos un 25% del volumen comparado a la medición basal); 2) aparición de una nueva lesión de al menos 1 cm de diámetro; o 3) hidrocefalia de novo o progresión de una existente. Asimismo, los pacientes debían encontrarse médicamente estable, tener baja probabilidad de requerir cirugía y no presentar hidrocefalia crítica ni herniación cerebral inminente. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir everolimus o placebo, estratificados según el uso de medicamentos antiepilépticos inductores de enzimas.

Se administró everolimus por vía oral a una dosis inicial de 4,5 mg/m² de superficie corporal al día, ajustada posteriormente para alcanzar concentraciones valle en sangre de 5 a 15 ng/ml con modificaciones de dosis permitidas en caso de eventos adversos. Se prohibió el uso concomitante de inhibidores fuertes o moderados del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), de la glucoproteína P y de inductores fuertes del CYP3A4, a excepción de los medicamentos antiepilépticos. Asimismo, se excluyó a los pacientes con antecedente de uso de agentes antiproliferativos.

El estudio constó de dos fases principales. La primera fase, con una duración de hasta seis meses, incluyó la administración de everolimus o placebo hasta que el último participante completara el período de tratamiento. Posteriormente, se inició una fase de extensión en la que todos los pacientes tuvieron la opción de recibir everolimus en un diseño de etiqueta abierta, siempre que los resultados de la fase principal respaldaran su uso. Esta fase de extensión se extendió hasta cuatro años después de la asignación

aleatoria del último paciente, proporcionando un seguimiento total de entre cuatro y cinco años. Durante el ECA principal, el tratamiento se mantuvo enmascarado para los pacientes, excepto en los casos de suspensión debido a toxicidad inaceptable, retiro del consentimiento, pérdida de seguimiento o progresión de las lesiones SEGA. De igual manera, el personal del estudio desconocía la asignación de tratamiento. La progresión de las lesiones SEGA se definió como un incremento de al menos un 25% en el volumen tumoral respecto al valor basal, un empeoramiento inequívoco de las lesiones no objetivo, la aparición de nuevas lesiones de al menos 1 cm de diámetro, o el desarrollo de hidrocefalia o empeoramiento de la existente. En caso de progresión de la enfermedad, se desenmascaró el tratamiento para los pacientes, y aquellos asignados al grupo placebo pudieron iniciar tratamiento con everolimus en la fase abierta.

El desenlace principal fue la proporción de individuos con respuesta tumoral confirmada, definida como una reducción de al menos el 50% del volumen de las lesiones SEGA objetivo en comparación con la medición basal, en ausencia de empeoramiento de las lesiones no objetivo, aparición de nuevas lesiones de al menos 1 cm de diámetro, y desarrollo de nueva hidrocefalia o empeoramiento de la existente. La respuesta tumoral debía ser confirmada mediante resonancia magnética entre las 8 y 12 semanas siguientes al inicio del tratamiento. La resonancia magnética cerebral se realizó a los 3, 6 y 12 meses después del inicio del tratamiento y anualmente a partir de entonces hasta la discontinuación del paciente en el estudio, y sus resultados fueron evaluados por un centro radiológico independiente. Entre los desenlaces secundarios, se incluyó el cambio absoluto de la frecuencia de convulsiones cada 24 horas entre la medición basal y la semana 24 mediante el uso de un video-electroencefalograma. Asimismo, se evaluó la incidencia de eventos adversos a lo largo del estudio utilizando la versión 3,0 de los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Se incluyeron 117 pacientes quienes fueron asignados al grupo de everolimus (n=78) o placebo (n=39). Las características demográficas y clínicas basales se encontraron adecuadamente balanceadas entre ambos grupos, excepto por una mayor proporción de hombres (63% frente a 46%) y una mayor prevalencia de hidrocefalia (10% frente a 0%) en el grupo de everolimus. Por otra parte, la mayoría de los pacientes en el grupo everolimus presentó antecedente de tratamiento quirúrgico previo para SEGA (6 pacientes [8%]) en comparación con placebo (2 pacientes [5%]). La mediana de edad de los pacientes fue de 9,5 años (RIC⁶: 0,8 a 26,6 años), donde la mayoría (69%) tenía una edad comprendida entre 3 y menos de 18 años. Luego de una mediana de seguimiento de 9,7 meses, 76 pacientes (97%) en el grupo de everolimus y 31 (79%) en el grupo placebo seguían recibiendo tratamiento doble ciego. El principal motivo de discontinuación fue la progresión de la enfermedad, la que se reportó exclusivamente en el grupo placebo (6 pacientes [15%]). La mediana de la duración del tratamiento fue de 41,9 semanas (RIC: 24,0 a 78,9) para los individuos del grupo de everolimus y 36,1

⁶ Rango intercuartílico

semanas (RIC: 13,9 a 79,7) para aquellos del grupo placebo. La mediana de la intensidad de la dosis de everolimus fue de 5,9 mg/m² por día (RIC: 2,3 a 11,8).

En el análisis por intención de tratar, 27 pacientes (35%) en el grupo de everolimus lograron una respuesta tumoral en las lesiones SEGA, en comparación con ninguno en el grupo placebo (diferencia=35%; IC 95%, 15% a 52%; $p<0,0001$). Debido a que los casos de discontinuación del tratamiento por progresión de la enfermedad se presentaron exclusivamente en el grupo placebo (6 pacientes [15,4%]), las tasas estimadas de supervivencia libre de progresión a los 6 meses fueron del 100% en el grupo de everolimus y del 86% en el grupo placebo ($p=0,0002$). En la semana 24, un análisis de sensibilidad en pacientes con al menos un episodio de convulsión en la medición basal mostró una mediana de cambio en la frecuencia de convulsiones de -2,9 episodios por 24 horas (IC 95%: -4,0 a -1,0) para el grupo de everolimus y de -4,1 por 24 horas (IC 95%: -10,89 a 5,78) para el grupo placebo ($p=0,2988$). No se reportaron episodios de hidrocefalia y ninguno de los pacientes requirió cirugía.

Respecto a los eventos adversos, 75 pacientes (96%) en el grupo de everolimus y 35 pacientes (90%) en el grupo placebo presentaron al menos un evento adverso, predominando aquellos de grado 1 o 2⁷ en ambos grupos. Sin embargo, la ocurrencia general de eventos adversos fue similar en ambos grupos (Riesgo relativo [RR]: 1,07; IC 95%: 0,96 a 1,20; $p=0,168$)⁸. Los eventos adversos más comunes en el grupo de everolimus fueron las úlceras bucales (32% frente a 5% en placebo), estomatitis (31% frente a 21%), convulsiones (23% frente a 26%) y pirexia (22% frente a 15%). Los eventos adversos de grado 3 o 4⁹ afectaron a 26 pacientes (33%) en el grupo de everolimus y a 9 pacientes (23%) en el grupo placebo, los que resultaron similares entre ambos brazos de tratamiento (RR: 1,44; IC 95%: 0,75 a 2,78, $p=0,253$)¹⁰. Entre los eventos de grado 3 más frecuentes se incluyeron la estomatitis (8% frente a 3%), pirexia (6% frente a 0%) y convulsiones (5% frente a 5%). Se reportó un evento adverso de grado 4 en cada grupo: gastroenteritis en el grupo everolimus e hiperuricemia en el grupo placebo. Adicionalmente, 38 pacientes (49%) en el grupo de everolimus y 4 pacientes (10%) en el grupo placebo experimentaron eventos adversos que requirieron reducción de dosis o interrupción temporal del tratamiento, lo que sugirió un mayor riesgo en el grupo tratado con everolimus (RR: 4,75; IC 95%: 1,83 a 12,35, $p<0,001$)¹¹. Sin embargo, ninguno de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a eventos adversos, y no se reportaron fallecimientos.

⁷ De acuerdo con los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos, un evento de grado 1 se considera leve, mientras que un evento de grado 2 se clasifica como moderado. En ambos casos, estos eventos no representan un peligro grave para la salud del paciente y son manejables con intervención mínima o tratamiento sintomático.

⁸ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el Software Stata v19 con el comando: csi 75 35 3 4.

⁹ Un evento adverso de grado 3 se considera severo, mientras que uno de grado 4 se clasifica como peligroso para la vida o discapacitante. Ambos grados reflejan complicaciones graves, siendo el grado 4 el más crítico antes de un evento fatal (grado 5).

¹⁰ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el Software Stata v19 con el comando: csi 26 9 52 30.

¹¹ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el Software Stata v19 con el comando: csi 38 4 40 35.

Respecto al estudio de extensión a los dos años, realizado hasta el 11 de enero de 2013, 111 pacientes del ECA principal (asignados inicialmente a los brazos de everolimus o placebo) recibieron everolimus en un diseño de etiqueta abierta con una dosis inicial de 4,5 mg/m² por día (Franz et al., 2014). La mediana de seguimiento fue de 28,3 meses (RIC: 19,3 a 33,0), mientras que la mediana de la duración de exposición a everolimus fue de 29,3 meses (RIC: 19,4 a 33,8). De estos pacientes, 54 (49%; IC 95%, 39% a 58%) mostraron una respuesta tumoral de las lesiones SEGA de acuerdo con la definición establecida en el ECA principal. La mediana del tiempo hasta la respuesta tumoral fue de 3,58 meses (RIC: 2,83 a 5,65). Entre los pacientes que lograron respuesta tumoral, el 94% mantuvo dicha respuesta hasta la fecha de corte del estudio, con una duración que osciló entre 63 y 946 días (2,1 a 31,1 meses). Nueve pacientes (8,1%) experimentaron progresiones de las lesiones SEGA, de las cuales tres ocurrieron tras la suspensión del tratamiento y cuatro se asociaron a concentraciones sanguíneas reducidas de everolimus durante el tratamiento. Entre los dos pacientes restantes, uno mostró remisión con el tratamiento continuo, mientras que el otro desarrolló hidrocefalia sin crecimiento de SEGA (reducción de volumen mayor al 70%), la cual también resolvió con el uso de everolimus. A la fecha de corte, ninguno de los pacientes se había sometido a cirugía dentro del mes posterior al último tratamiento, y un paciente desarrolló hidrocefalia, lo que requirió la colocación de una derivación ventricular.

En cuanto a los eventos adversos, las úlceras bucales (33 pacientes [30%]), convulsiones (33 pacientes [30%]) y la estomatitis (48 pacientes [43%]) fueron los más comúnmente reportados, donde la mayoría fueron de grado 1 o 2. Se reportaron eventos adversos grado 3 o 4 en 56 pacientes (51%), de los cuales 35 (32%) se consideraron relacionados con el tratamiento. Los eventos de grado 3 más frecuentes fueron neumonía (10 pacientes [9%] pacientes), estomatitis y convulsiones (9 pacientes [8%] cada uno). Los eventos de grado 4 se presentaron en seis pacientes (5%) incluyendo neumonía y gastroenteritis (2 pacientes [2%] cada uno). Dieciocho pacientes (16%) presentaron eventos adversos graves con sospecha de relación con everolimus, siendo la mayoría infecciones e infestaciones, donde 15 pacientes (14%) presentaron 25 eventos, incluyendo neumonía (10 pacientes [9%]) y gastroenteritis viral (3 pacientes [3%]). Seis pacientes (5%) descontinuaron el tratamiento debido a ocho eventos adversos, que incluyeron bacteremia por *Acinetobacter*, agresión, anemia, aumento de las concentraciones de fosfatasa alcalina en sangre, neutropenia, neumonía, sinusitis e infección viral. No se reportaron fallecimientos durante esta fase de extensión.

Respecto al estudio de extensión final a los cinco años, un total de 111 pacientes del ECA principal recibieron everolimus hasta el 02 de octubre de 2014, la fecha de corte final (Franz et al., 2016). La mediana de la duración de exposición a everolimus fue de 47,1 meses (rango: 1,9 a 58,3). Al finalizar el estudio de extensión, 64 pacientes (57,7%; IC 95%, 47,9% a 67%) lograron una respuesta tumoral en algún momento, con una mediana de tiempo hasta la respuesta de 5,32 meses (IC 95%, 3,02 a 5,59) y un rango de 2,5 a 33,1 meses. En total, trece pacientes (11,7%) presentaron progresión de las

lesiones SEGA durante el estudio. De estos, uno discontinuó el tratamiento por progresión, seis lo hicieron luego de discontinuar el fármaco por otros motivos (tratamiento completo, eventos adversos, incumplimiento o retiro de consentimiento), mientras que los últimos seis continuaron recibiendo everolimus a criterio del investigador, a pesar de haberse observado progresión. La tasa estimada de supervivencia libre de progresión a los tres años luego del inicio del tratamiento fue de 88,8% (IC 95%: 80,6% a 93,6%).

Respecto a los eventos adversos, casi todos los pacientes (99,1%) presentaron al menos un evento adverso, de los cuales el 89,2% se consideraron relacionados con el tratamiento. Entre ellos, se destacan las úlceras bucales (33 pacientes [32,4%]) y la estomatitis (48 pacientes [43,2%]) como los eventos adversos más comúnmente reportados. En total, el 36% de los pacientes experimentó un evento adverso de grado 3, siendo los más comunes la estomatitis (10,8%), neumonía (8,1%) y neutropenia (5,4%). Asimismo, cinco pacientes (4,5%) experimentaron eventos adversos de grado 4, que incluyeron neutropenia (2 pacientes [1,8%]), neumonía, infección febril, gastroenteritis y neumotórax (1 paciente [0,9%] en cada caso). Un total de 11 pacientes (9,9%) experimentaron eventos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento. Estos eventos incluyeron bacteriemia por *Acinetobacter*, conducta agresiva, anemia, azoospermia, aumento de los niveles de fosfatasa alcalina en sangre, glomeruloesclerosis segmentaria focal, necesidad de cirugía neurológica, neutropenia, neumonía, neumotórax, sinusitis, estomatitis e infección viral (1 paciente [0,9%] en cada caso). Entre estos, la infección viral, el aumento de los niveles de fosfatasa alcalina en sangre y la bacteriemia por *Acinetobacter* se reportaron en el mismo paciente. Por último, se reportó una muerte (asfixia accidental), que según el investigador no se consideró relacionada con el tratamiento.

Adicionalmente, se realizó una revisión en Clinicaltrials.gov en donde, a diferencia de las publicaciones previas del estudio EXIST-1, se proporcionaron datos acerca de los eventos adversos serios (EAS) a lo largo de la duración de todo el estudio (ClinicalTrials.gov, 2016). Según este registro, la proporción de pacientes que experimentaron EAS fue del 42,3% (33/78 pacientes) en el grupo que recibió everolimus en el ECA principal y que continuó en la fase de extensión. Por otro lado, esta proporción fue de 50% (3/6 pacientes) en aquellos que recibieron únicamente placebo en el ECA principal y que no continuaron en la fase de extensión. Sin embargo, no se observaron diferencias en la incidencia de EAS entre ambos grupos (RR: 0,87; IC 95%: 0,36 a 1,96, $p=0,714$)¹², resultado que fue consistente con lo reportado en el estudio EXIST-1. En cuanto a los tipos específicos de EAS, se presentaron casos de convulsiones en 4 pacientes (5,13%) en el grupo everolimus en comparación con 2 pacientes (33,33%) en el grupo placebo (RR: 0,15; IC 95%: 0,04 a 0,68, $p=0,01$)¹³, neumonía (11 pacientes [14,10%] frente a 1 paciente [16,67%]; RR: 0,85; IC 95%: 0,13 a 5,50, $p=0,863$)¹⁴ y

¹² Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el Software Stata v19 con el comando: csi 33 3 45 3.

¹³ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el Software Stata v19 con el comando: csi 4 2 74 4.

¹⁴ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el Software Stata v19 con el comando: csi 11 1 67 5

gastroenteritis (4 pacientes [5,13%] frente a 0%; diferencia de riesgos: 0,05; IC 95%: 0,01 a 0,10, $p=0,570$)¹⁵. Por otra parte, ninguno de los grupos presentó EAS de tipo úlceras bucales ni estomatitis.

Respecto al análisis crítico, el ECA “EXIST-1” presentó un bajo riesgo de sesgo global según la herramienta RoB 1. No obstante, se identificó un riesgo alto de sesgo en el dominio de “otros sesgos”, debido al rol de la industria en el estudio, ya que el ensayo fue patrocinado por Novartis Pharma, fabricante de everolimus, y 13 de los 20 autores (65%) declararon conflictos de interés con esta empresa. Por otro lado, la población incluida abarcó un amplio rango etario (0 a 65 años), lo que genera cierta incertidumbre sobre la aplicabilidad de los resultados a la población pediátrica, que constituye el grupo etario de interés. Adicionalmente, el estudio no reporta la localización basal de las lesiones SEGA, lo cual podría ser relevante dado que tumores situados en áreas críticas como el foramen de Monro podrían favorecer la aparición o el empeoramiento de síntomas, así como el desarrollo o agravamiento de la hidrocefalia. La ausencia de estos datos plantearía dudas sobre si se realizó un adecuado balance en la distribución de estas características en los grupos de intervención.

En cuanto al diseño del estudio, si bien el ECA principal utilizó un diseño comparativo con placebo, en la fase de extensión todos los participantes recibieron everolimus en un único brazo de intervención y el estudio pasó de ser doble ciego a uno de etiqueta abierta. Aunque esta modificación se debió a los beneficios observados de everolimus frente al placebo y se sustentó en principios éticos, limita la posibilidad de evaluar el efecto real a largo plazo de la intervención, dado que los desenlaces reportados se basan en comparaciones pre y postratamiento. Asimismo, en la fase de extensión ciertos desenlaces podrían estar sujetos a sesgos de medición, especialmente aquellas variables subjetivas como los eventos adversos que pueden verse influenciadas por las expectativas y juicios tanto de los pacientes como de los investigadores.

A lo largo del estudio, se identificaron beneficios de everolimus en términos de respuesta tumoral y supervivencia libre de progresión. Sin embargo, estas variables consistieron en desenlaces compuestos, dado que incluyeron desenlaces subrogados (reducción en $\geq 50\%$ del volumen tumoral basal) y desenlaces de mayor importancia clínica (aparición de nuevas lesiones SEGA y el desarrollo de hidrocefalia o agravamiento de una preexistente). En el caso de la respuesta tumoral, ciertos pacientes con reducciones inferiores al 50% podrían haber sido catalogados como no respondedores a pesar de presentar mejorías clínicamente relevantes, lo que subestima la proporción de casos con respuesta adecuada. Además, es posible que nuevas lesiones SEGA de tamaño inferior a 1 cm no hayan sido incluidas en este desenlace compuesto, lo que podría afectar la precisión de los resultados. En ese sentido, la ausencia de un análisis por separado de estos desenlaces genera incertidumbre respecto a la evaluación adecuada del efecto de la intervención y su relevancia clínica en la población objetivo.

¹⁵ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el Software Stata v19 con el comando: csi 4 0 74 6

En cuanto al perfil de seguridad, casi la totalidad de los participantes experimentó eventos adversos. Si bien la mayoría de estos eventos fueron de grado leve a moderado y más frecuentes en el grupo de everolimus, al realizar un análisis comparativo se identificó que el riesgo de ocurrencia fue similar entre ambos grupos. De manera similar, los datos del registro de Clinicaltrials.gov muestran una proporción similar de EAS entre ambos grupos, con un menor riesgo de convulsiones en el grupo tratado con everolimus. Sin embargo, considerando el pequeño tamaño de muestra en el grupo placebo para la evaluación de EAS, estos resultados deben interpretarse con precaución.

En términos generales, la GPC de la Conferencia Internacional de Consenso sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa recomendó el uso de everolimus en pacientes con SEGA asociado al CET que no sean candidatos para cirugía. Sin embargo, esta recomendación no fue específica en torno al grupo etario al que se aplicaría para la presente ETS y se basó en un ECA cuyos beneficios se centraron en un desenlace compuesto cuya relevancia clínica, según los datos presentados, resulta cuestionable. A pesar de ello, la guía priorizó el uso de un agente mTOR como everolimus en esta población, excluyendo otras alternativas terapéuticas en casos donde la cirugía no es una opción. Respecto a las ETS realizadas por NHS y CDA-AMC, ambas agencias aprobaron el financiamiento de everolimus para la población objetivo del presente dictamen bajo ciertas condiciones específicas y basándose en los datos del mismo ECA principal y su fase de extensión. Estas agencias fundamentaron su decisión en la evidencia de reducción del tamaño de las lesiones SEGA, la desaceleración del crecimiento tumoral y la disminución de la necesidad de neurocirugía a lo largo de cinco años, con un perfil de seguridad considerado aceptable. Adicionalmente, la CDA-AMC consideró factores adicionales para su aprobación, como la necesidad de alternativas terapéuticas para el manejo de SEGA debido a la alta carga de morbimortalidad asociada con la enfermedad, la posible reducción de costos derivados de una menor necesidad de intervenciones quirúrgicas gracias al efecto del fármaco en la disminución del tamaño de las lesiones SEGA, así como la factibilidad de su implementación en el sistema de salud, entre otros aspectos.

Por su parte, el ECA "EXIST-1" y su fase de extensión, a pesar de contar con diseños distintos (inicialmente comparativo y doble ciego, seguido de una fase no comparativa y sin cegamiento), reportaron beneficios en desenlaces compuestos frente al placebo y en comparaciones pre y post tratamiento, respectivamente. Estos desenlaces incluyeron ciertos desenlaces clínicamente relevantes para los pacientes como la ausencia de aparición de nuevas lesiones SEGA y la ausencia del desarrollo de hidrocefalia o del agravamiento de una preexistente. Aunque persiste la incertidumbre sobre si la proporción de pacientes con respuesta tumoral podría haber sido mayor si se descartara el desenlace subrogado de reducción de volumen tumoral, este resultado fue significativo al comparar ambos grupos y sugiere un efecto beneficioso de everolimus en el grupo intervención. Asimismo, se reportó la ausencia de la necesidad de neurocirugía, así como de fallecimientos relacionados con el medicamento a lo largo de todo el estudio. Por otra parte, cabe resaltar que no se proporcionaron datos sobre la

calidad de vida relacionada con la salud. En cuanto a los eventos adversos, si bien la fase doble ciego mostró de manera descriptiva que la mayoría de los eventos fueron de grado leve o moderado y ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de everolimus, el análisis comparativo identificó que el riesgo fue similar entre ambos grupos. Respecto a la incidencia de EAS, el riesgo fue comparable entre ambos brazos de tratamiento, aunque con un menor riesgo de convulsiones en el grupo tratado con el inhibidor mTOR. En ese sentido, este estudio sugiere que el uso de everolimus en pacientes pediátricos con SEGA asociado al CET irresecable podría mejorar el control de la aparición de nuevas lesiones SEGA y reducir el desarrollo o agravamiento de la hidrocefalia luego de un seguimiento de seis meses y cinco años. Asimismo, sugiere que el perfil de seguridad de este fármaco es similar al del placebo, con el beneficio de una menor frecuencia de convulsiones en el grupo tratado con everolimus.

En el contexto de EsSalud, los pacientes pediátricos con SEGA asociado al CET irresecable no disponen de una alternativa terapéutica. De acuerdo con los especialistas de EsSalud, estos pacientes reciben actualmente la mejor terapia de soporte, la que incluye el manejo del dolor, la hipertensión endocraneana, náuseas y vómitos, las convulsiones y otros síntomas derivados de la condición del paciente. Este escenario sugiere un contexto de vacío terapéutico, lo que podría favorecer la progresión de la enfermedad y un marcado impacto en la calidad de vida de los pacientes afectados. Esto se evidencia en el ECA presentado, en el cual el grupo de pacientes que recibió placebo mostró una mayor proporción de casos de aparición de nuevas lesiones SEGA y de hidrocefalia (tasa de supervivencia libre de progresión de 86% en el grupo placebo frente a 100% en el grupo tratado con everolimus, $p=0,0002$) (Franz et al., 2013). Estos hallazgos sugieren que la ausencia de tratamiento se asocia con la progresión de la enfermedad y una mayor morbimortalidad. Por lo tanto, la observación del paciente sin brindar un tratamiento específico no constituye una opción adecuada para este subgrupo poblacional.

En conclusión, con todo lo mencionado previamente se consideraron los siguientes aspectos: i) El SEGA asociado al CET es una condición genética rara que afecta a la población pediátrica y se encuentra asociada con una alta morbimortalidad. ii) Actualmente, en EsSalud no se cuenta con alternativas terapéuticas para el manejo de pacientes pediátricos con SEGA asociado al CET irresecable, lo que conlleva a una situación de vacío terapéutico que favorece la progresión de la enfermedad. iii) La GPC incluida recomendó el uso de everolimus en pacientes con SEGA asociado al CET no candidatos a cirugía con base en un ECA que reportó beneficios de everolimus comparado con el placebo en un desenlace compuesto relacionado con la reducción del volumen tumoral. iv) Las ETS de NHS y CDA-AMC aprobaron el financiamiento de everolimus en la población objetivo bajo ciertas condiciones y basados en el mismo ECA principal y su fase de extensión. En ese sentido, ambas agencias concluyeron que este fármaco ofrecería beneficios en la reducción del tamaño de las lesiones SEGA, la desaceleración del crecimiento tumoral y la disminución de la necesidad de neurocirugía en un periodo de cinco años, con un perfil de seguridad aceptable. Adicionalmente,

CDA-AMC consideró que, everolimus podría satisfacer la necesidad de alternativas terapéuticas para esta enfermedad, con potencial para reducir costos, y con una factibilidad adecuada de implementación en el sistema de salud. v) El ECA “EXIST-1” sugiere que everolimus podría mejorar el control de la aparición de lesiones SEGA y reducir el desarrollo o agravamiento de la hidrocefalia luego de un seguimiento de seis meses y cinco años. vi) La evidencia incluida sugiere que el perfil de seguridad de everolimus es similar al placebo, sin embargo, resulta indispensable mantener el seguimiento y la vigilancia de los eventos adversos serios.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de everolimus en pacientes pediátricos con astrocitoma subependimario de células gigantes asociado al complejo de esclerosis tuberosa irreseccable, según lo establecido en el Anexo N°1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Asimismo, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CDA-AMC. (2024). *Reimbursement Review Everolimus*. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SX0836_Reimbursement_Review.pdf
- ClinicalTrials.gov. (2016, febrero 3). *Efficacy and Safety of Everolimus (RAD001) in Patients of All Ages with Subependymal Giant Cell Astrocytoma Associated with Tuberous Sclerosis Complex (TSC) (EXIST-1)*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00789828?term=NCT00789828&rank=1&tab=results>
- Cockerell, I., Christensen, J., Høi-Hansen, C. E., Holst, L., Grenaa Frederiksen, M., Issa-Epe, A. I., Nedregaard, B., Solhoff, R., Heimdal, K., Johannessen Landmark, C., Lund, C., & Nærland, T. (2023). Effectiveness and safety of everolimus treatment in patients with tuberous sclerosis complex in real-world clinical practice. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18 (1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/S13023-023-02982-1/TABLES/4>
- Dirección General de Medicamentos, I. y D. (2024). *Consulta Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas. Everolimus 10 mg*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2022/EE10797_FT_V01.pdf
- European Medicines Agency. (2025, agosto). *European Medicines Agency (EMA)*. <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
- Fogarasi, A., De Waele, L., Bartalini, G., Jozwiak, S., Laforgia, N., Verhelst, H., Petrak, B., Pedespan, J. M., Witt, O., Castellana, R., Crippa, S., Gislimberti, G., & Gyorsok,

- Z. (2016). EFFECTS: An expanded access program of everolimus for patients with subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *BMC Neurology*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/S12883-016-0658-4>
- Food and Drug Administration. (2024). *Afinitor*. <https://www.accessdata.fda.gov/spl/data/8ad662ec-6e9b-4650-9f5a-78dda1f9f8f0/8ad662ec-6e9b-4650-9f5a-78dda1f9f8f0.xml>
- Franz, D. N., Agricola, K., Mays, M., Tudor, C., Care, M. M., Holland-Bouley, K., Berkowitz, N., Miao, S., Peyrard, S., & Krueger, D. A. (2015). Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma: 5-year final analysis. *Annals of Neurology*, 78(6), 929–938. <https://doi.org/10.1002/ANA.24523>
- Franz, D. N., Belousova, E., Sparagana, S., Bebin, E. M., Frost, M. D., Kuperman, R., Witt, O., Kohrman, M. H., Flamini, J. R., Wu, J. Y., Curatolo, P., De Vries, P. J., Berkowitz, N., Niolat, J., & Józwiak, S. (2016). Long-Term Use of Everolimus in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: Final Results from the EXIST-1 Study. *PloS one*, 11(6). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0158476>
- Franz, D. N., Belousova, E., Sparagana, S., Bebin, E. M., Frost, M., Kuperman, R., Witt, O., Kohrman, M. H., Flamini, J. R., Wu, J. Y., Curatolo, P., de Vries, P. J., Berkowitz, N., Anak, O., Niolat, J., & Jozwiak, S. (2014). Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis complex: 2-year open-label extension of the randomised EXIST-1 study. *Lancet Oncology*, 15(13), 1513–1520. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70489-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70489-9)
- Franz, D. N., Belousova, E., Sparagana, S., Bebin, E. M., Frost, M., Kuperman, R., Witt, O., Kohrman, M. H., Flamini, J. R., Wu, J. Y., Curatolo, P., De Vries, P. J., Whittemore, V. H., Thiele, E. A., Ford, J. P., Shah, G., Cauwel, H., Lebwohl, D., Sahnoud, T., & Jozwiak, S. (2013). Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 381(9861), 125–132. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61134-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61134-9)
- Krueger, D. A., Care, M. M., Agricola, K., Tudor, C., Mays, M., & Franz, D. N. (2013). Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. *Neurology*, 80(6), 574. <https://doi.org/10.1212/WNL.0B013E3182815428>
- Krueger, D. A., Care, M. M., Holland, K., Agricola, K., Tudor, C., Mangeshkar, P., Wilson, K. A., Byars, A., Sahnoud, T., & Franz, D. N. (2010). Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *The New England journal of medicine*, 363(19), 1801–1811. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1001671>
- Li, M., Zhou, Y., Chen, C., Yang, T., Zhou, S., Chen, S., Wu, Y., & Cui, Y. (2019). Efficacy and safety of mTOR inhibitors (rapamycin and its analogues) for tuberous sclerosis complex: A meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S13023-019-1012-X/FIGURES/7>
- NHS England. (2016). *Clinical Commissioning Policy: Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex*. <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2016/12/clin-comm-pol-16066P.pdf>

- Ni, J., Yan, F., Qin, W., Yu, L., Zhang, G., Liu, F., Yang, X., Yang, B., Hao, C., Wang, T., Liu, P., Yuan, J., & Wu, G. (2019). Mutational analysis of renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex and the outcome of short-term everolimus therapy. *Scientific Reports*, *9*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49814-6>
- Northrup, H., Aronow, M. E., Bebin, E. M., Bissler, J., Darling, T. N., de Vries, P. J., Frost, M. D., Fuchs, Z., Gosnell, E. S., Gupta, N., Jansen, A. C., Jóźwiak, S., Kingswood, J. C., Knilans, T. K., McCormack, F. X., Pounders, A., Roberds, S. L., Rodriguez-Buritica, D. F., Roth, J., ... Young, L. (2021). Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatric Neurology*, *123*, 50–66. <https://doi.org/10.1016/J.PEDIATRNEUROL.2021.07.011>
- Sasongko, T. H., Kademane, K., Chai Soon Hou, S., Jocelyn, T. X. Y., & Zabidi-Hussin, Z. (2023). Rapamycin and rapalogs for tuberous sclerosis complex. *Cochrane database of systematic reviews*, *7*(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011272.PUB3>

VIII. ANEXOS

Anexo N.º 1. Condiciones de Uso

El paciente considerado para recibir everolimus debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

| | |
|--|--|
| Diagnóstico/condición de salud | Pacientes pediátricos con astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) asociado al complejo de esclerosis tuberosa (CET) irreseccable** |
| Grupo etario | Menores de 18 años |
| Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente | 6 meses |
| Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el tratamiento[§] | Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Paciente con el diagnóstico de base de astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA) irreseccable** mediante resonancia magnética cerebral. - Paciente con SEGA asociado al complejo de esclerosis tuberosa (CET) tras la evaluación de un equipo multidisciplinario pediátrico conformado por un oncólogo, neurocirujano, genetista, y/u otros, mediante criterios clínicos. - Ausencia de contraindicación[€] de uso de everolimus, según lo estipulado en la ficha técnica del medicamento de DIGEMID^º. |
| Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento[§] utilizando el Anexo N.º 7 | Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> - Evolución del cuadro clínico del paciente por el médico tratante* (respuesta clínica[£]) - Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM^º) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia[†] del centro asistencial, de corresponder. |
| Criterios para la suspensión del medicamento | <ul style="list-style-type: none"> - Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria al producto. - Falta de respuesta clínica[£]. - Otros según información de la ficha técnica del producto de DIGEMID. |

* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de oncología pediátrica.

** Imposibilidad de ser candidato para resección quirúrgica completa tras la evaluación de un neurocirujano.

€ Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de rapamicina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección de composición de la ficha técnica aprobada por DIGEMID.

£ Respuesta clínica: Reducción de volumen tumoral según resonancia magnética cerebral y control de síntomas asociados a SEGA.

§ El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información, la cual puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

† Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud"

º DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas

º RAM

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda para PubMed

| Base de datos | PubMed Fecha de búsqueda: 12 de diciembre de 2024 | | Resultado |
|---------------|--|---|-----------|
| Estrategia | #1 | (Astrocytoma[Mesh] OR Astrocytoma*[tiab] OR Astroglioma*[tiab] OR Astrocytic Glioma[tiab]) AND (Everolimus[Mesh] OR Everolimus[tiab] OR Certican[tiab] OR Afinitor[tiab] OR Zortress[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti])) | 32 |

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda para Cochrane Library

| Base de datos | Cochrane Library Fecha de búsqueda: 12 de diciembre de 2024 | | Resultado |
|---------------|--|-------------------------------------|-----------|
| Estrategia | #1 | MH Astrocytoma | 17 |
| | #2 | Astrocytoma*:ti,ab,kw | 670 |
| | #3 | Astroglioma*:ti,ab,kw | 0 |
| | #4 | (Astrocytic NEAR/1 Glioma):ti,ab,kw | 4 |
| | #5 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 | 679 |
| | #6 | MH Everolimus | 96 |
| | #7 | Everolimus:ti,ab,kw | 4587 |
| | #8 | Certican:ti,ab,kw | 163 |
| | #9 | Afinitor:ti,ab,kw | 72 |
| | #10 | Zortress:ti,ab,kw | 7 |
| | #11 | #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 | 4617 |
| | #12 | #5 AND #11 | 54 |

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda para LILACS

| Base de datos | LILACS Fecha de búsqueda: 12 de diciembre de 2024 | | Resultado |
|---------------|--|--|-----------|
| Estrategia | #1 | ((mh:(astrocytoma) OR (astrocytoma*) OR (astrocitoma*) OR (astroglioma*) OR (astrocytic glioma) OR (glioma astrocítico)) AND (mh:(everolimus) OR (everolimus) OR (certican) OR (afinitor) OR (zortress))) AND db:("LILACS" OR "BRISA") AND instance:"lilacsplus" | 3 |