

# INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO (ETS-EMC)

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 14-SDETS/CETS-2025

Julio, 2025

**Ruxolitinib para personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, y/o con presencia de esplenomegalia sintomática y síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento**

**Red Nacional de Evaluación de  
Tecnologías Sanitarias -  
RENETSA**

Informe elaborado según Documento Técnico: Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 243-2022-J-OPE/INS

**CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD**



Dr. Diego Rolando Venegas Ojeda  
Presidente ejecutivo  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz  
Director  
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Dr. David Victorino Jumpa Armas  
Subdirector II  
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud  
Instituto Nacional de Salud  
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos  
Lima 09, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a solicitud del Hospital Regional Lambayeque (HRL), mediante Oficio N° 000960-2025-GR. LAMB/GERESA/HRL-DE [515741571 - 0], en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

La evaluación de la tecnología sanitaria se ha realizado considerando los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, eficacia, seguridad, balance de efectos, certeza de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. A través de un proceso transparente y colaborativo, los resultados de esta evaluación han sido valorados por un grupo de trabajo para formular una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Técnico Especializado del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS), participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

## Equipo metodológico

Angie Zonaly Vásquez Chavesta. Profesional de la salud de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Elmer Jemoel Fiestas Saldarriaga. Profesional de la salud de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Danny Alexander Acosta Quispe. Economista de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

## Revisor

Sergio Goicochea Lugo. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

## Grupo de trabajo

Panel colegiado, encargado de formular la recomendación de uso de la tecnología sanitaria evaluada, conformado por:

Dra. Brenda Stefany Niño Effio, representante del Hospital Regional De Lambayeque (IPRESS solicitante).

Q.F. María Ledezma Carbajal, representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Q.F Martha Gladys Miranda Andrade, representante de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN) del MINSA.

Lic. Sherly Katherine Figueroa Maturrano, representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud del Seguro Integral de Salud (IAFAS SIS).

Dra. Elizabeth Loayza Huacre, representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud del Fondo de Salud de la Policía Nacional del Perú (IAFAS SALUDPOL).

Dra. Carmen María Granda Neira, representante de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN).

Dra. Laura del Carmen Chávez Jiménez, representante de la Red Oncológica Nacional (RON).

## Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

**Cita recomendada:**

Instituto Nacional de Salud (Perú). Ruxolitinib para personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, y/o con presencia de esplenomegalia sintomática y síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento. Elaborado por Angie Z. Vásquez-Chavesta, Elmer Jemoel Fiestas Saldarriaga y Danny Alexander Acosta Quispe. Lima: Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud. Instituto Nacional de Salud, julio de 2025. SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 14-SDETS/CETS-2025.

## TABLA DE CONTENIDO

|  |           |
|--|-----------|
| MENSAJES CLAVE .....   | 10        |
| I INTRODUCCIÓN.....  | 20        |
| I.1 Cuadro clínico.....  | 20        |
| I.2 Tecnología sanitaria .....   | 23        |
| I.3 Justificación de la evaluación .....   | 25        |
| II OBJETIVOS .....   | 25        |
| III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC .....   | 26        |
| III.1 Formulación de pregunta PICO.....  | 26        |
| III.1.1 Graduación de los desenlaces .....   | 28        |
| IV METODOLOGÍA .....   | 30        |
| IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad).....                               | 30        |
| IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés ..... | 33        |
| IV.3 Recursos necesarios (Costos).....   | 34        |
| IV.4 Costo-efectividad .....   | 36        |
| IV.5 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad. ....                    | 37        |
| V RESULTADOS.....  | 38        |
| V.1 CARGA DE ENFERMEDAD .....  | 38        |
| V.2 NECESIDAD CLÍNICA.....   | 38        |
| V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD).....                        | 39        |
| V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA.....  | 50        |
| V.5 BALANCE DE EFECTOS.....  | 50        |
| V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN .....  | 54        |
| V.7 EQUIDAD.....   | 54        |
| V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS) .....   | 55        |
| V.9 COSTO-EFECTIVIDAD .....  | 57        |
| VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS .....                                    | 59        |
| VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN.....   | 60        |
| VIII CONCLUSIONES .....  | 62        |
| IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC.....  | 64        |
| X DECLARACIÓN DE INTERESES .....   | 65        |
| XI FINANCIAMIENTO .....  | 65        |
| XII REFERENCIAS.....   | 66        |
| XIII ANEXOS .....  | 70        |
| ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....  | 70        |
| <b>Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para evaluación de los subrogados .....</b>               | <b>70</b> |



|   |     |
|---|-----|
| <b>Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad</b> .....  | 71  |
| <b>Anexo 1c. Umbrales clínicos establecidos por el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</b> ..... | 74  |
| <b>Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para valores o preferencias de los pacientes</b> .....   | 76  |
| <b>Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia económica</b> .....   | 78  |
| <b>Anexo 1f. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud</b> .....                                 | 81  |
| <b>ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD</b> .....   | 85  |
| <b>ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO</b> .....  | 86  |
| <b>ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO</b>            | 88  |
| <b>ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD</b> .....   | 89  |
| <b>ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN</b> .....                | 110 |
| <b>ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS</b> .....  | 111 |
| <b>ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)</b> .....  | 112 |

## SIGLAS Y ABREVIATURAS

|               |  |
|---------------|--|
| Alo-TCMH      | Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas  |
| AVAD          | Años de Vida Ajustados por Discapacidad  |
| AVISA         | Años de Vida Saludables Perdidos   |
| BRISA         | Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas  |
| CENARES       | Centro Nacional de Abastecimiento de Recursos Estratégicos en Salud  |
| CDC-Perú      | Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú   |
| CFT           | Comité Farmacoterapéutico  |
| CIRS-G        | Escala de Valoración Cumulativa de Enfermedades – Versión Geriátrica (del inglés “ <i>Cumulative Illness Rating Scale – Geriatric Version</i> ”)   |
| COI           | Costo de la Enfermedad (del inglés “ <i>Cost of Illness</i> ”)   |
| CONETEC       | Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud  |
| CONITEC       | Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud (del portugués, “ <i>Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde</i> ”)  |
| CONOSCE       | Portal de Datos Abiertos del Observatorio Supervisor de las Contrataciones del Estado  |
| COMFORT II    | Estudio Controlado de Mielofibrosis con Tratamiento Oral con Inhibidor de JAK II (del inglés “ <i>Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK Inhibitor Treatment II</i> ”)   |
| CTCAE         | Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (del inglés “ <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ”)  |
| DALY          | Año de Vida Ajustado por Discapacidad (del inglés “ <i>Disability-Adjusted Life Year</i> ”)  |
| DGAIN         | Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional  |
| DIGEMID       | Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas   |
| DIPSS         | Sistema de Puntaje Pronóstico Internacional Dinámico (del inglés “ <i>Dynamic International Prognostic Scoring System</i> ”)   |
| DPCAN         | Dirección de Prevención y Control de Cáncer  |
| ECA           | Ensayo controlado aleatorizado   |
| EMA           | Agencia Europea de Medicamentos (del inglés “ <i>European Medicines Agency</i> ”)  |
| ESMO          | Sociedad Europea de Oncología Médica (del inglés “ <i>European Society for Medical Oncology</i> ”)   |
| ESSALUD       | Seguro Social de Salud del Perú  |
| EORTC QLQ-C30 | Cuestionario de Calidad de Vida - Núcleo de 30 Ítems de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (del inglés “ <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30</i> ”) |
| EtD           | Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés “ <i>Evidence to decision / recommendation</i> ”)  |
| ELN           | Red Europea de Leucemia (del inglés “ <i>European LeukemiaNet</i> ”)   |
| ETS           | Evaluación de Tecnología Sanitaria   |
| ETS-EMC       | Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio  |
| FDA           | Administración de Alimentos y Medicamentos (del inglés “ <i>Food and Drug Administration</i> ”)  |
| FFAA          | Fuerzas Armadas  |
| FISSAL        | Fondo Intangible Solidario de Salud  |

|          |   |
|----------|---|
| GBD      | Carga Global de Enfermedad (del inglés “ <i>Global Burden of Disease</i> ”)   |
| GIPSS    | Sistema de Puntaje Pronóstico Basado en Alteraciones Genéticas (del inglés “ <i>Genetically Inspired Prognostic Scoring System</i> ”)   |
| GPC      | Guía de Práctica Clínica  |
| GRADE    | Evaluación, Desarrollo y Graduación de las Recomendaciones (del inglés “ <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ”)  |
| HR       | Hazard Ratio  |
| HRQoL    | Calidad de Vida Relacionada con la Salud (del inglés, “ <i>Health-Related Quality of Life</i> ”)  |
| IAFAS    | Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud   |
| IC       | Intervalo de Confianza  |
| ICER     | Razón de Costo-Efectividad Incremental (del inglés “ <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ”)   |
| IECS     | Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria  |
| IETS     | Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud  |
| IQWIG    | Instituto para la Calidad y la Eficiencia en la Atención Sanitaria (del alemán “ <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ”)   |
| INEN     | Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas  |
| INS      | Instituto Nacional de Salud   |
| IPRESS   | Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud   |
| IPSS     | International Prognostic Scoring System   |
| MFP      | Mielofibrosis Primaria  |
| MF-PTE   | Mielofibrosis posterior a Trombocitemia Esencial  |
| MF-PPV   | Mielofibrosis posterior a Policitemia Vera  |
| MINSA    | Ministerio de Salud   |
| MINSAL   | Ministerio de Salud de Chile  |
| MIPSS70  | Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico Mejorado por Mutaciones para Pacientes de $\leq 70$ Años (del inglés, “ <i>Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System for patients <math>\leq 70</math> years</i> ”) |
| MYSEC-PM | Modelo Pronóstico para Mielofibrosis Secundaria a Policitemia Vera (PV) y Trombocitemia Esencial (ET) (del inglés, “ <i>Myelofibrosis Secondary to PV and ET-Prognostic Model</i> ”)  |
| NCCN     | Red Nacional Integral del Cáncer (del inglés, “ <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ”)   |
| NMP      | Neoplasia Mieloproliferativa  |
| OMS      | Organización Mundial de la Salud  |
| PNP      | Policía Nacional del Perú   |
| PNUME    | Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales   |
| RENETSA  | Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  |
| RoB      | Riesgo de Sesgo (del inglés “ <i>Risk of Bias</i> ”)  |
| RR       | Riesgo relativo   |
| RS       | Revisión sistemática  |
| RTI      | Razón de Tasa de Incidencias  |
| SIS      | Seguro Integral de Salud  |
| SG       | Sobrevida Global  |
| SMD      | Diferencia de Medias Estandarizada (del inglés, “ <i>Standardized Mean Difference</i> ”)  |
| SoF      | Resumen de los Hallazgos (del inglés “ <i>Summary of Findings</i> ”)  |
| TS       | Tecnología Sanitaria  |
| UIT      | Unidad Impositiva Tributaria  |

## MENSAJES CLAVE

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Hospital Regional Lambayeque (HRL), mediante Oficio N° 000960-2025-GR. LAMB/GERESA/HRL-DE [515741571 - 0].
- La mielofibrosis primaria (MFP) es una neoplasia mieloproliferativa (NMP) clásica caracterizada por una proliferación descontrolada de una o más líneas celulares mieloides. En algunos casos, el diagnóstico de la MFP se realiza de forma incidental en pacientes asintomáticos, a partir de hallazgos hematológicos anormales o por la detección de esplenomegalia o hepatomegalia. En pacientes sintomáticos, las manifestaciones más frecuentes incluyen anemia severa, hepatoesplenomegalia, síntomas constitucionales (fatiga, sudoración nocturna, fiebre), caquexia, dolor óseo, infarto esplénico, prurito, trombosis y sangrado.
- El ruxolitinib es un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) que actúa sobre las vías de la quinasa Janus (JAK) y del transductor de señales y activador de la transcripción (STAT). En Perú, cuenta con dos registros sanitarios por parte de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID): N°EE00052 y N°EE00104, ambos vigentes hasta 2028. El ruxolitinib está aprobado por la DIGEMID para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial. Actualmente, este fármaco no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
- La pregunta PICO validada y la graduación de importancia de desenlaces fue: **P**: Personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, y/o con presencia de esplenomegalia sintomática y síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento; **I**: ruxolitinib en monoterapia; **C**: hidroxycarbamida en monoterapia; **O**: sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico) y eventos adversos serios (crítico).
- La evidencia para responder a la pregunta PICO se obtuvo un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III, de etiqueta abierta, realizado en 56 centros clínicos de 9 países. Los participantes fueron adultos con mielofibrosis primaria o secundaria de riesgo alto o intermedio-2, con esplenomegalia palpable, con o sin síntomas

constitucionales como pérdida de peso, fiebre, y sudoración nocturna. El estudio evaluó la supervivencia global a cinco años, la calidad de vida a 48 semanas y el riesgo de eventos adversos graves. Sin embargo, el efecto de ruxolitinib en estos desenlaces es muy incierto debido a la muy baja certeza de la evidencia.

- Mediante diálogo deliberativo, se valoraron múltiples criterios para emitir una recomendación. Los juicios fueron los siguientes: necesidad clínica: **existe alternativa**, efectos deseables (beneficios): **inciertos (no lo sé)**, efectos indeseables (daños): **inciertos (no lo sé)**; certeza de la evidencia: **muy baja**; balance de los efectos: **incierto (no lo sé)**; nivel de innovación: **tecnología sanitaria no innovadora**; impacto en la equidad: **desconocida (no lo sé)**; recursos necesarios: **costos extensos** y costo-efectividad: **ningún estudio incluido**.
- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de ruxolitinib como monoterapia en personas mayores de 18 años, con diagnóstico de mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, con presencia de esplenomegalia sintomática, con o sin síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento. **(Recomendación en contra de la intervención basada en una certeza global de la evidencia “muy baja”).**

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

#### Cuadro clínico

La mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa que incluye la forma primaria (MFP) y las formas secundarias posteriores a policitemia vera (MF-PPV) y trombocitemia esencial (MF-PTE). Su etiopatogenia se caracteriza principalmente por la alteración de la vía de señalización JAK/STAT, que conduce a una proliferación anómala de megacariocitos y granulocitos, junto con defectos en las células madre hematopoyéticas y pérdida de la expresión del factor de transcripción GATA1. Esto promueve la secreción de citocinas inflamatorias, fibrosis medular progresiva y hematopoyesis extramedular.

En Perú, según el estudio mundial de carga de enfermedad (GBD, por sus siglas en inglés), para el 2021, en pacientes con neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas y otras neoplasias hematopoyéticas, se reportó una tasa de mortalidad de 0.16 muertes por 100 000 habitantes, siendo mayor en personas mayores de 70 años con una tasa de 1.85 casos por 100 000 habitantes. Asimismo, se reportaron 5.11 años de vida saludable perdidos (AVISA) por cada 100 000 personas-año, siendo mayor en personas mayores de 70 años con 33.22 AVISA por cada 100 000 personas-año.

#### Tecnología sanitaria

El ruxolitinib es un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) que actúa sobre las vías de la quinasa Janus (JAK) y del transductor de señales y activador de la transcripción (STAT). Como resultado, se reduce la activación de genes regulados por esta vía, lo que contribuye a su efecto terapéutico en enfermedades con hiperactivación de JAK/STAT. En el Perú, ruxolitinib es un fármaco que se comercializa bajo la denominación Jakavi®. Cuenta con dos registros sanitarios por parte de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID): N°EE00052 y N°EE00104, ambos vigentes hasta 2028. Según la ficha técnica, está indicado para tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial. Actualmente, ruxolitinib no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

#### Justificación de la evaluación

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud de la solicitud del Hospital Regional Lambayeque (HRL), mediante Oficio N° 000960-2025-GR. LAMB/GERESA/HRL-DE [515741571 - 0], en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

## OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de ruxolitinib como monoterapia para personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, y/o con presencia de esplenomegalia sintomática y síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de ruxolitinib como monoterapia para personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, y/o con presencia de esplenomegalia sintomática y síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento.

## METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) sobre ruxolitinib considerando diez criterios: Carga de enfermedad, Necesidad Clínica, Efectos deseables, Efectos indeseables, Balance de efectos, Certeza de evidencia, Nivel de Innovación, Equidad, Recursos Necesarios y Costo-efectividad. Para ello se siguió la metodología desarrollada por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) en base a los marcos *Evidence to decisión* (EtD).

### Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y graduó la importancia de los desenlaces con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. Se revisó información sobre la condición de salud de la presente evaluación para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con los valores, preferencias y expectativas de tratamiento de las pacientes con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, y/o con presencia de esplenomegalia sintomática y síntomas constitucionales.

## **Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)**

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library* y LILACS (Biblioteca virtual en salud) desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 05 de junio de 2025. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un evaluador, revisado por otro, y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. En caso de incluir algún estudio, se planificó evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas mediante la herramienta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-2 (AMSTAR-2)* y el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados mediante la herramienta *Risk of Bias 1.0 (RoB 1.0)* de la colaboración Cochrane. La certeza de la evidencia se determinó mediante la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE)* y pudo ser: “muy baja”, “baja”, “moderada”, o “alta”. Se utilizó una tabla de resumen de evidencia (SoF) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron mediante enunciados establecidos por la metodología GRADE.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables, se tomó en cuenta los valores de magnitud propuestos por IQWiG. Según ello, se pudo diferenciar entre “no efecto”, y magnitudes de efecto “pequeño”, “moderado” y “grande” siempre que la certeza de la evidencia fuera al menos “baja” según la metodología GRADE. Caso contrario, se concluyó que el efecto es incierto y por ende no se determinó la magnitud de este.

Para el balance entre los efectos deseables e indeseables, la dirección de la recomendación estuvo en base a la magnitud de los potenciales beneficios y daños, considerando la certeza de evidencia para cada desenlace. La certeza global de la evidencia para esta recomendación estuvo en base a la certeza de evidencia para los desenlaces relevantes para tomar la decisión.

## **Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad**

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease (GBD)*, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC – Perú). Adicionalmente, se realizó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad (“*burden of disease*”, “*burden*”, “*DALY*”).

Para evaluar la necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y se consultaron guías de práctica clínica (GPC) para pacientes con esta condición, con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en el del PNUME son consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 19 de junio de 2025, aplicando filtros para estudios locales o regionales.

### **Recursos necesarios (costos)**

Se realizó un análisis de costos de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador incorporando costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Para ello, se empleó un modelo estático con un horizonte temporal de un año, aplicando una estimación de costos mediante el enfoque "*bottom-up*" y un enfoque epidemiológico basado en la prevalencia.

El cálculo de los costos de los procedimientos se realizó siguiendo la metodología de costeo establecida en la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA, que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud".

### **Costo-efectividad**

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se consultó las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnología sanitaria sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto local o regional publicados hasta 19 de junio de 2025.

### **Elaboración de la recomendación**

Se convocó a un Grupo de Trabajo conformado por representantes de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud del Seguro Integral de Salud (IAFAS SIS), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud del Fondo de Salud de la Policía Nacional del Perú (IAFAS SALUDPOL), de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), de la Red Oncológica Nacional (RON) y de la IPRESS solicitante. El equipo metodológico de CETS-INS presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados.

El grupo de trabajo emitió los juicios para los criterios del marco multicriterio mediante votaciones cuando no hubo consenso. Se eligió la opción que alcanzó al menos el 70% de los votos en la primera ronda de votación y cuando ello no fue posible, se realizó una nueva votación y se eligió la opción que alcanzó la mayoría simple de votos.

## RESULTADOS

**Pregunta clínica:** La pregunta PICO validada y la graduación de importancia de desenlaces fue la siguiente, **P:** Personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, y/o con presencia de esplenomegalia sintomática y síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento; **I:** ruxolitinib en monoterapia; **C:** hidroxycarbamida en monoterapia; **O:** sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico) y eventos adversos serios (crítico). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

**Necesidad clínica:** La hidroxycarbamida es un citostático antineoplásico activo por vía oral. De acuerdo con la ficha técnica de la DIGEMID, está indicada para el tratamiento de síndromes mieloproliferativos, como mielofibrosis primaria: esplenomegalia mieloide/mielofibrosa. En adición, la guía de práctica clínica de la Sociedad Chilena de Hematología la recomienda como opción terapéutica para este grupo de pacientes. Asimismo, la hidroxycarbamida se encuentra en el PNUME. De acuerdo con la votación ante la ausencia de consenso, al haber alcanzado una de las opciones al menos el 70% de los votos, se decidió como juicio que “**existe alternativa (necesidad cubierta)**”.

**Efectos deseables e indeseables:** La evidencia de soporte para la evaluación de la eficacia y seguridad de ruxolitinib procede de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III, de etiqueta abierta, realizado en 56 centros clínicos de 9 países, denominado COMFORT II. Los participantes del estudio fueron adultos con mielofibrosis primaria o secundaria de riesgo alto o intermedio-2, con esplenomegalia palpable, con o sin síntomas constitucionales como pérdida de peso, fiebre, y sudoración nocturna. Los autores proporcionaron información para los desenlaces de sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios.

Respecto a los desenlaces críticos para la toma de decisiones, se encontró que los efectos deseables (beneficios) con el uso de ruxolitinib en la sobrevida global a los 05 años y calidad de vida a las 48 semanas son inciertos ya que la certeza de la evidencia fue “muy baja”. Esto debido al alto riesgo de sesgo de realización, otros sesgos e imprecisión de los resultados. Por lo tanto, de acuerdo con la votación, al haber alcanzado una de las opciones al menos el 70% de los votos, se decidió como juicio que los efectos deseables (beneficios) son “**inciertos (no lo sé)**”.

Respecto a los efectos indeseables (daños), con el uso de ruxolitinib los eventos adversos son inciertos ya que la certeza de la evidencia fue “muy baja”. Esto debido al alto riesgo de sesgo de realización, alto riesgo de sesgo de detección, otros sesgos e imprecisión de los resultados. Por lo tanto, de acuerdo con la votación, al haber alcanzado una de las opciones al menos el 70% de los votos, se decidió como juicio que los efectos indeseables (daños) son **“inciertos (no lo sé)”**.

**Certeza de la evidencia:** Para valorar la certeza de la evidencia global se tomó en cuenta la menor certeza de la evidencia de los desenlaces críticos. Por ello, la certeza de la evidencia global fue considerada **“muy baja”**.

**Balance de efectos deseables e indeseables:** Teniendo en cuenta que la magnitud de los efectos deseables (beneficios) y de los efectos indeseables (daños) fueron catalogados como inciertos (no lo sé), y la certeza global de la evidencia como “muy baja”; de acuerdo con la votación ante la ausencia de consenso, al haber alcanzado una de las opciones al menos el 70% de los votos, se decidió como juicio que el balance de efectos es **“incierto (no lo sé)”**.

**Nivel de innovación:** De acuerdo con la definición operativa del documento técnico para la elaboración de este tipo de ETS-EMC, se considera una tecnología sanitaria como innovadora si genera una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, en términos de mayor eficacia o seguridad, en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. En este sentido, se tomó en cuenta que el balance de efectos fue incierto y la certeza global de la evidencia fue “muy baja”. De acuerdo con la votación ante la ausencia de consenso, al haber alcanzado una de las opciones al menos el 70% de los votos, se decidió como juicio que ruxolitinib es una **“tecnología sanitaria no innovadora”**.

**Equidad:** No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de ruxolitinib en la equidad en salud en grupos vulnerables de la población de interés. Se tomaron en consideración preguntas orientadoras principalmente relacionadas al acceso a las terapias ruxolitinib e hidroxycarbamida (forma de administración, número de tabletas administradas y duración del tratamiento). De acuerdo con la votación ante la ausencia de consenso, al no haber alcanzado una de las opciones al menos el 70% de los votos, se realizó una segunda ronda de votación en donde por mayoría simple el juicio del criterio de equidad es **“desconocida (no lo sé)”**.

**Recursos necesarios (costos):** El estudio de costos reportó tres variantes clínicas con el uso de ruxolitinib comparado con hidroxycarbamida. Se tomó en cuenta el diferencial de costo entre ruxolitinib e hidroxycarbamida para 01 año de tratamiento, el cual estuvo entre 204

676.53 y 327 154.77 soles. En base a ello, por unanimidad, el grupo de trabajo consideró que ruxolitinib genera “**costos extensos**”.

**Costo-efectividad:** No se incluyeron estudios que evaluaran la costo-efectividad del uso de ruxolitinib en la población de interés. De acuerdo con la votación ante la ausencia de consenso, al haber alcanzado una de las opciones al menos el 70% de los votos, se decidió como juicio “**ningún estudio incluido**”.

### RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En personas mayores de 18 años, con diagnóstico de mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, con presencia de esplenomegalia sintomática, con o sin síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento; no se recomienda el uso de ruxolitinib como monoterapia (**Recomendación en contra de la intervención basada en una certeza global de la evidencia “muy baja”**).

| Criterio  | Resultado de valoración (juicios emitidos)                                     | Comentario  |
|---|--|---|
| Balance entre los efectos deseables e indeseables<br>¿La TS es eficaz y segura? | El balance entre los efectos deseables e indeseables es incierto (“no lo sé”). | En personas mayores de 18 años, con diagnóstico de mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, con presencia de esplenomegalia sintomática, con o sin síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento; la magnitud de los beneficios fue incierta, la magnitud de los daños fue incierta, y la certeza global de la evidencia fue muy baja. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es incierto. |
| Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS         | La certeza global fue determinada como “muy baja”.                             | Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisiones.  |
| Tipo de desenlace evaluado  | Los desenlaces críticos corresponden a desenlaces finales.                     | La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de supervivencia global, calidad de vida y eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.  |

| Criterio   | Resultado de valoración<br>(juicios emitidos) | Comentario  |
|--|---|---|
| Costo-efectividad<br>¿La TS es costo-efectiva?   | Ningún estudio incluido                       | No se pudo determinar la costo-efectividad debido a que no hubo estudios incluidos. |
| <b>Recomendación en contra del uso de la intervención basada en certeza global de la evidencia muy baja.</b> |   |   |

**PALABRAS CLAVES:** Mielofibrosis primaria, adulto, evaluación de la Tecnología Biomédica (DeCS)

## I INTRODUCCIÓN

### I.1 Cuadro clínico

La mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa (NMP) clonal caracterizada por la proliferación descontrolada de una o más líneas celulares mieloides (1). Se caracteriza por la ausencia de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, conocida como cromosoma Filadelfia, que origina el gen de fusión BCR-ABL. La MF incluye la forma primaria (MFP) y las formas secundarias posteriores a policitemia vera (MF-PPV) y trombocitemia esencial (MF-PTE) (2).

En Estados Unidos, según el programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, por sus siglas en inglés), la incidencia estimada de la MFP oscila entre 0.3 y 2.0 casos por cada 100 000 habitantes por año, con una mediana de edad al diagnóstico de 69 años (3). En Perú, según el estudio mundial de carga de enfermedad (GBD, por sus siglas en inglés), para el 2021, en pacientes con neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas y otras neoplasias hematopoyéticas, se reportó una tasa de mortalidad de 0.16 muertes por 100 000 habitantes, siendo mayor en personas mayores de 70 años con una tasa de 1.85 casos por 100 000 habitantes. Asimismo, se reportaron 5.11 años de vida saludable perdidos (AVISA) en la población con esta condición por cada 100 000 personas-año, siendo mayor en personas mayores de 70 años con 33.22 AVISA por cada 100 000 personas-año (4).

La etiopatogenia de la MF se caracteriza principalmente por la alteración de la vía de señalización JAK/STAT, que conduce a una proliferación anómala de megacariocitos y granulocitos, junto con defectos en las células madre hematopoyéticas y pérdida de la expresión del factor de transcripción GATA1. Esto promueve la secreción de citocinas inflamatorias, fibrosis medular progresiva y hematopoyesis extramedular. Genéticamente, la mayoría de los pacientes con MFP presenta la mutación JAK2V617F, seguida por mutaciones en CALR, MPL o un estado triple negativo, mientras que los casos secundarios comparten mutaciones similares, aunque con diferente frecuencia según la neoplasia antecedente (5).

En la MFP, algunos de los pacientes son asintomáticos al momento del diagnóstico, el cual suele realizarse de manera incidental durante la evaluación de hallazgos hematológicos anormales o por la presencia de esplenomegalia o hepatomegalia (6). Entre los pacientes sintomáticos, las manifestaciones más frecuentes incluyen anemia severa, hepatoesplenomegalia marcada, síntomas constitucionales (como fatiga, sudoración nocturna y fiebre), caquexia, dolor óseo, infarto esplénico, prurito, trombosis y sangrado. La eritropoyesis ineficaz y la hematopoyesis extramedular (HEM) en hígado

y bazo son los principales mecanismos responsables de la anemia y la organomegalia, respectivamente (7). Las principales causas de muerte incluyen la progresión leucémica, que ocurre en aproximadamente el 20 % de los pacientes, así como comorbilidades cardiovasculares y complicaciones derivadas de las citopenias, como infecciones o hemorragias (8).

El desarrollo del Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica (IPSS, por sus siglas en inglés) en 2009 marcó el inicio de la estimación de la supervivencia en pacientes con MFP. Este sistema fue diseñado para ser aplicado en el momento del diagnóstico inicial y se basa en cinco variables independientes: edad mayor de 65 años, hemoglobina inferior a 10 g/dL, recuento leucocitario superior a  $25 \times 10^9/L$ , presencia de  $\geq 1\%$  de blastos circulantes y síntomas constitucionales. Según la cantidad de factores de riesgo presentes, los pacientes se clasifican en grupos de bajo, intermedio-1, intermedio-2 y alto riesgo (9).

Posteriormente, el Grupo de Trabajo Internacional para la Investigación y el Tratamiento de las Neoplasias Mieloproliferativas (IWG-MRT, por sus siglas en inglés) desarrolló un Sistema de Puntaje Pronóstico Internacional Dinámico (DIPSS, por sus siglas en inglés) que utiliza las mismas variables pronósticas que el IPSS, pero puede aplicarse en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. El DIPSS asignó dos puntos adversos, en lugar de uno, para la hemoglobina  $<10$  g/dl, y la categorización del riesgo se mantuvo (10). Asimismo, la evolución del sistema pronóstico en la MFP condujo a la creación del DIPSS-plus, una versión ampliada del sistema DIPSS que incorpora tres variables adicionales con valor pronóstico independiente: recuento plaquetario  $< 100 \times 10^9/L$ , requerimiento de transfusiones de glóbulos rojos y cariotipo desfavorable. En conjunto con los cinco factores del DIPSS original, estos ocho parámetros permiten continuar clasificando a los pacientes en los cuatro grupos de riesgo: bajo, intermedio-1, intermedio-2 y alto riesgo(11).

Recientemente, se han desarrollado modelos pronósticos moleculares que combinan variables genéticas y clínicas para optimizar la estratificación del riesgo en la MFP. Entre ellos destacan el MIPSS70, el MIPSS70+ versión 2.0 y el GIPSS. Mientras los dos primeros integran mutaciones somáticas, cariotipo y variables clínicas, el GIPSS se basa exclusivamente en parámetros genéticos (12–14). Estos modelos, junto a los anteriormente mencionados, han mostrado un valor pronóstico independiente y resultan especialmente útiles en la toma de decisiones terapéuticas, como la indicación de trasplante de células madre (10–14). Sin embargo; estos modelos pronósticos incluyen criterios moleculares y citogenéticos que actualmente no se encuentran disponibles en el contexto peruano, lo cual limita su aplicabilidad.

En la actualidad, el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (Alo-TCMH) representa la única opción terapéutica con potencial para prolongar la supervivencia o alcanzar la curación en pacientes con MF (15). Dependiendo del estado de la enfermedad, el estado funcional del paciente, las comorbilidades y la disponibilidad de un donante, se estima que entre 40 % y 70 % de los pacientes pueden curarse (16). Según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular, así como las guías conjuntas del *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) y el *European LeukemiaNet* (ELN), el Alo-TCMH está indicado en pacientes menores de 70 años con enfermedad de riesgo intermedio-2 o alto, de acuerdo con las escalas IPSS, DIPSS o DIPSS-plus; y en pacientes con riesgo intermedio-1 que presenten características de mal pronóstico, como citogenética adversa, dependencia transfusional o más del 2 % de blastos circulantes (17).

De acuerdo con la Guía de Neoplasias Mieloproliferativas de la NCCN 2025, el Alo-TCMH, está recomendado para pacientes con MFP clasificados como de alto riesgo o riesgo intermedio-2, según las escalas DIPSS-Plus o MYSEC, o de alto riesgo según MIPSS70 o MIPSS70+. La selección de candidatos al Alo-TCMH debe basarse en factores como la edad, el estado funcional, la presencia de comorbilidades relevantes, el estado psicosocial, las preferencias del paciente y la disponibilidad de un cuidador (18).

Asimismo, de acuerdo con la Guía de Neoplasias mieloproliferativas crónicas con cromosoma Filadelfia negativo de la ESMO 2016, son pacientes elegibles al Alo-TCMH, aquellos con MFP clasificados como pacientes de riesgo intermedio-2 o alto según el DIPSS (> 2). No obstante, el Alo-TCMH se asocia a una elevada morbimortalidad. Por ello, en cada caso individual, el riesgo del procedimiento debe sopesarse cuidadosamente frente a la supervivencia esperada sin trasplante (18).

Actualmente, las terapias farmacológicas disponibles para MF tienen como enfoque terapéutico el control sintomático, especialmente de la anemia y la esplenomegalia (19). Por ende, las estrategias de manejo se fundamentan en la evaluación clínica de los síntomas y en una adecuada estratificación del riesgo de mortalidad del paciente, determinado por los diferentes sistemas de puntuación pronóstica (7). Los inhibidores de la quinasa Janus (JAK), son compuestos sintéticos diseñados para bloquear la actividad de una o más enzimas de la familia JAK (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2). Estas enzimas desempeñan un papel crucial en la señalización intracelular mediada por citoquinas, regulando procesos como la hematopoyesis, la respuesta inmunitaria y la inflamación

(20). Entre los inhibidores JAK aprobados para el tratamiento de la MF se encuentran ruxolitinib, fedratinib, pacritinib y momelotinib (7).

De acuerdo con NCCN 2025, en pacientes adultos con MFP clasificados como de alto riesgo (MIPSS-70  $\geq$  4, MIPSS-70+ versión 2.0  $\geq$  4, DIPSS-Plus  $>$  1, DIPSS  $>$  2 o MYSEC-PM  $\geq$  14), que presentan un recuento de plaquetas  $\geq$  50 000/mm<sup>3</sup> y no son candidatos al trasplante o este no es factible en el momento, y que además presentan esplenomegalia sintomática y/o síntomas constitucionales, las opciones terapéuticas incluyen inhibidores de JAK aprobados para MF, o bien la participación en un ensayo clínico (18). Asimismo, de acuerdo con la guía ESMO 2016; en aquellos que no son elegibles para Alo-TCMH, se incluyen como opciones terapéuticas; ruxolitinib en pacientes con esplenomegalia sintomática y/o síntomas constitucionales, medicamentos para anemia y participación en un ensayo clínico (16).

El tratamiento de pacientes con MFP supone un desafío ya que, hasta el momento, solo existe como tratamiento curativo el Alo-TCMH. Por ende, se han venido realizando ensayos clínicos que evalúan la eficacia y seguridad de ruxolitinib como monoterapia en pacientes con MFP. Atendiendo a la solicitud de los médicos especialistas, quienes proponen que un esquema de tratamiento con ruxolitinib como monoterapia podría ofrecer un perfil superior en términos de eficacia y seguridad frente a hidroxicarbamida, para personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, y/o con presencia de esplenomegalia sintomática y síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento, se justifica la realización de esta evaluación de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC).

## **I.2 Tecnología sanitaria**

El ruxolitinib es un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) que actúa sobre las vías de la quinasa Janus (JAK) y del transductor de señales y activador de la transcripción (STAT). En condiciones fisiológicas, la activación de la vía JAK/STAT conduce a la transcripción génica de citocinas y factores de crecimiento, lo que resulta en el crecimiento celular, la diferenciación y la apoptosis. Por lo tanto, la vía JAK/STAT regula la hematopoyesis y modula el sistema inmunitario (21). El ruxolitinib actúa uniéndose al sitio catalítico de las quinasas JAK1 y JAK2, bloqueando su actividad enzimática y, por ende, interrumpiendo la fosforilación tanto del receptor como de las proteínas STAT. Como resultado, se reduce la activación de genes regulados por esta vía, lo que contribuye a su efecto terapéutico en enfermedades con hiperactivación de JAK/STAT (22).

Según la *Food and Drug Administration* (FDA), con información actualizada al 2023, ruxolitinib está indicado para el tratamiento de la mielofibrosis (MF) de riesgo intermedio o alto, incluyendo la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria a policitemia vera y la mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial en adultos (23).

Según la *European Medicines Agency* (EMA), con información actualizada al 2025, ruxolitinib está indicado para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria (también conocida como mielofibrosis idiopática crónica), mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial (24).

En el Perú, el ruxolitinib es un fármaco que se comercializa bajo la denominación Jakavi®. Cuenta con dos registros sanitarios por parte de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID): N°EE00052 y N°EE00104, ambos vigentes hasta 2028 (25). Según la ficha técnica, está indicado para tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial (26). Actualmente, ruxolitinib no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

La dosificación y el esquema de tratamiento inicial de ruxolitinib recomendada en mielofibrosis se establece en función del recuento plaquetario. El tratamiento puede continuar mientras el balance beneficio-riesgo se mantenga positivo. Sin embargo, se debe interrumpir el tratamiento después de 6 meses si no se ha observado reducción en el tamaño del bazo o mejoría en los síntomas respecto al inicio del tratamiento. A continuación, se muestra en la **Tabla 1** la dosis inicial en pacientes con mielofibrosis, de acuerdo con el recuento plaquetario, según la DIGEMID.

**Tabla 1.** Dosis inicial en mielofibrosis

| Recuento de plaquetas                     | Dosis inicial                       |
|---|-------------------------------------|
| Mayor de 200 000/mm <sup>3</sup>          | 20 mg por vía oral dos veces al día |
| 100 000 a 200 000/mm <sup>3</sup>         | 15 mg por vía oral dos veces al día |
| 75 000 a menos de 100 000/mm <sup>3</sup> | 10 mg por vía oral dos veces al día |
| 50 000 a menos de 75 000/mm <sup>3</sup>  | 5 mg por vía oral dos veces al día  |

A continuación, se muestra la **Tabla 2** con el costo anual por paciente en el Perú con el uso de ruxolitinib como monoterapia para la población de estudio.

**Tabla 2.** Costo anual por paciente en el Perú con el uso de ruxolitinib como monoterapia para personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, y/o con presencia de esplenomegalia sintomática y síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento.

| Nombre de la tecnología sanitaria y presentación | Costo unitario (S/)<br>* | Dosis recomendada  | Cantidad por paciente | Costo estimado por paciente (S/) |
|--|--------------------------|--|-----------------------|----------------------------------|
| Ruxolitinib<br>5 mg<br>Comprimido                | 167.32                   | 10 mg por vía oral dos veces al día por 12 meses   | 1 460                 | 244 287.20                       |
|  |                          | 10 mg por vía oral dos veces al día primeros 6 meses luego 15 mg por vía oral dos veces al día por 6 meses | 1 826                 | 305 526.32                       |
|  |                          | 10 mg por vía oral dos veces al día primeros 6 meses luego 20 mg por vía oral dos veces al día por 6 meses | 2 192                 | 366 765.44                       |

\*El precio se obtuvo a partir del Observatorio de Precios del Organismo Supervisor de Contrataciones del Estado (CONOSCE).

### I.3 Justificación de la evaluación

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Hospital Regional Lambayeque (HRL), mediante Oficio N° 000960-2025-GR. LAMB/GERESA/HRL-DE [515741571 - 0], en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA (27).

## II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de ruxolitinib como monoterapia para personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, y/o con presencia de esplenomegalia sintomática y síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de ruxolitinib como monoterapia para personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, y/o con presencia de esplenomegalia sintomática y síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento.

### III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

#### III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO (**P**: población, **I**: intervención, **C**: comparador, **O**: *outcomes* o desenlaces) inicial formulada en la solicitud del Hospital Regional Lambayeque (HRL) mediante Oficio N° 000960-2025-GR. LAMB/GERESA/HRL-DE [515741571 - 0], se presenta en la **Tabla 3**.

**Tabla 3.** Pregunta PICO inicial enviada por IPRESS solicitante (HRL)

|                     |  |
|---------------------|--|
| <b>Población</b>    | Pacientes con mielofibrosis primaria de riesgo intermedio o alto (incluye mielofibrosis primaria, mielofibrosis post policitemia vera y mielofibrosis post trombocitosis esencial).  |
| <b>Intervención</b> | Ruxolitinib (dosis inicial depende del nivel de plaquetas): <ul style="list-style-type: none"> <li>● 20 mg 2 veces/día (en pacientes con recuento de plaquetas &gt; 200 x 10<sup>9</sup>/L)</li> <li>● 15 mg 2 veces/día (en pacientes con recuento de plaquetas 100 - 200 x 10<sup>9</sup>/L)</li> <li>● 10 mg 2 veces /día (en pacientes con recuento de plaquetas &gt; 100 - 75 x 10<sup>9</sup>/L)</li> <li>● 5 mg 2 veces/día (en pacientes con recuento de plaquetas &gt; 75 - 50 x 10<sup>9</sup>/L)</li> </ul> |
| <b>Comparador</b>   | Placebo o mejor terapia disponible (sangría terapéutica, hidroxycarbamida).  |
| <b>Desenlaces</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● Proporción de pacientes con reducción del volumen del bazo &gt; 35% a las 24 semanas.</li> <li>● Duración de respuesta</li> <li>● Calidad de vida (control de síntomas)</li> <li>● Supervivencia global</li> </ul>  |

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre el conjunto de desenlaces importantes (*core outcome set*) que pueden ser considerados para la toma de decisiones en pacientes con la presente condición.

Se contactó, vía telefónica con el paciente, con el fin de determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con los valores, preferencias y expectativas de tratamiento. Sin embargo; no se obtuvo respuesta.

La evidencia se presentó en dos reuniones técnicas, las cuales se realizaron de manera virtual y contó con la participación del médico tratante de la Institución solicitante Dra. Brenda Niño y los profesionales del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS).

La primera reunión técnica se llevó a cabo el día 05 de mayo de 2025 y tuvo como objetivo ajustar los componentes de población, intervención, comparador y desenlaces de la pregunta PICO. Posteriormente, se realizó una sesión consultiva con la Dra. Brenda Niño, médico tratante de la Institución solicitante; la Dra. Marlies Pizarro Perea, médico hematóloga del Hospital Edgardo Rebagliati Martins; la Dra. Cindy Elizabeth Alcarraz Molina y la Dra. Laura Chávez Jiménez, médicas oncólogas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), con el objetivo de determinar si el uso de ruxolitinib se enmarca como un tratamiento oncológico. Por tanto, se estableció como acuerdos que ruxolitinib será considerado como tratamiento quimioterápico, al ser un agente antineoplásico y que el uso de ruxolitinib no percibe un objetivo terapéutico en el contexto de un tratamiento paliativo.

A partir de los acuerdos previos, la segunda reunión técnica se llevó a cabo el día 05 de junio de 2025 y tuvo como objetivo ajustar y realizar la graduación de desenlaces de la pregunta PICO.

La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 4**.

**Tabla 4.** Pregunta PICO validada para la ETS-EMC.

|                     |  |
|---------------------|--|
| <b>Población</b>    | Personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2*, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas**, y/o con presencia de esplenomegalia sintomática*** y síntomas constitucionales****, en contexto de primera línea de tratamiento. |
| <b>Intervención</b> | Ruxolitinib en monoterapia°  |
| <b>Comparador</b>   | Hidroxycarbamida en monoterapia¶   |
| <b>Desenlaces</b>   | <p><b>Críticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Eventos adversos serios</li> </ul>   |

\*De acuerdo con el *Dinamic International Prognostic Scoring System in Myelofibrosis* (DIPSS-MF), se define alto riesgo y riesgo intermedio-2 cuando el puntaje es > a 2 puntos (2).

\*\*Se considera que el paciente no es candidato a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (Alo-TCMH) cuando no cuenta con un donante compatible, presenta un estado funcional ECOG  $\geq 2$  o un grado de comorbilidad CIRS-G  $>12$  puntos (3).

\*\*\*Esplenomegalia palpable, sensación de pesadez en el abdomen superior izquierdo y saciedad precoz.

\*\*\*\* Astenia, pérdida de peso  $>$  del 10% en 6 meses, hiporexia, sudoración nocturna y fiebre no explicada  $>$  de  $37.5^{\circ}$ .

°De acuerdo con la ficha técnica EE00052 de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), Ruxolitinib como tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria, la dosis inicial recomendada se establece en función del recuento plaquetario. En pacientes con recuento de plaquetas  $> 200 \times 10^9/L$ , 20 mg dos veces al día; entre  $100 - 200 \times 10^9/L$ , 15 mg dos veces al día; entre  $75 - 100 \times 10^9/L$ , 10 mg dos veces al día y y entre  $50$  y  $75 \times 10^9/L$ , 5 mg dos veces al día. La duración del tratamiento puede continuar mientras el balance beneficio-riesgo se mantenga positivo. Sin embargo, se debe interrumpir el tratamiento después de 6 meses si no se ha observado reducción en el tamaño del bazo o bien una mejoría en los síntomas respecto al inicio del tratamiento.

¥ De acuerdo con la ficha técnica de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), Hidroxicarbamida como tratamiento de la esplenomegalia mieloide/mielofibrosa (mielofibrosis idiopática) en pacientes adultos, la dosis inicial recomendada se establece en función del peso: 5 a 15 mg/kg/24 horas. Para determinar la efectividad antineoplásica de Hidroxicarbamida, el periodo adecuado de administración es de seis semanas y debe continuar indefinidamente cuando exista una respuesta clínica significativa (reducción de leucocitosis, trombocitosis, valor de hemoglobina mayor a 10 g/dl, reducción del dolor óseo, astenia, hiporexia, sudoración nocturna y fiebre no explicada más de  $37.5^{\circ}$ ).

### III.1.1 Graduación de los desenlaces

Luego de definir la pregunta PICO, se estableció la graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el grupo de trabajo GRADE (28). Este proceso se llevó a cabo a través de una reunión con el grupo de trabajo que participó en la validación de la pregunta PICO. Así, mediante un proceso de diálogo, los desenlaces se clasificaron en: desenlaces críticos, desenlaces importantes y desenlaces de importancia limitada.

Para el caso de los potenciales desenlaces subrogados, se indicó que estos debían estar adecuadamente validados para ser considerados como tales, precisando además que los desenlaces intermedios no podían calificar como desenlaces críticos. Para ello, se presentó la mejor evidencia disponible respecto a la validez de los desenlaces subrogados. Sin embargo; no se encontró evidencia que muestre que los desenlaces de “proporción de pacientes con reducción del volumen del bazo” y “duración de

respuesta” son desenlaces subrogados válidos de un desenlace final, según los criterios de IQWiG (**Anexo 1a**).

**Tabla 5.** Gradación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

| Desenlace               | Importancia |
|-------------------------|-------------|
| Sobrevida global        | Crítico     |
| Calidad de vida         | Crítico     |
| Eventos adversos serios | Crítico     |

## IV METODOLOGÍA

### IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

#### A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de ruxolitinib como monoterapia para personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, con presencia de esplenomegalia sintomática, con o sin síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library* y LILACS (Biblioteca virtual en salud), que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. Además, se realizó una búsqueda en el registro de ensayos clínicos de ClinicalTrials.gov. El periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 05 de junio de 2025.

Las estrategias de búsqueda detalladas pueden ser consultadas en el **Anexo 1b**.

#### B. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis, ECA y en su ausencia, estudios comparativos no aleatorizados que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación, de acuerdo con el Documento Técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo" (29). Se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación. Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve.

#### C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un evaluador en la plataforma electrónica Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>), y supervisado por un revisor. Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Posteriormente, se extrajo la información de los estudios incluidos tal y como son provistos por los autores.

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente. Asimismo, la síntesis de los datos se muestra más adelante en la sección correspondiente a “efectos deseables y efectos indeseables (eficacia y seguridad)”.

#### **D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo**

La valoración del riesgo de sesgo del estudio incluido en el presente informe fue realizada por dos evaluadores de forma independiente empleando la herramienta *Risk of Bias 1.0 Tool* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (30). La herramienta RoB 1.0 incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo. Por motivos de esta ETS-EMC y de acuerdo con el enfoque GRADE, se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones.

#### **E. Evaluación de la certeza de la evidencia**

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por dos evaluadores siguiendo la metodología GRADE (2) y fue revisada por un revisor metodológico. La certeza de la evidencia según esta metodología se basó en 5 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser “alta”, “moderada”, “baja” o “muy baja”.

Teniendo en cuenta si la evidencia para un desenlace proviene de un ECA, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia alto, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en estos cinco aspectos: 1) riesgo de sesgo, 2) inconsistencia, 3) evidencia indirecta, 4) imprecisión, y 5) sesgo de publicación.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla de resumen de evidencia (*Summary of Findings -SoF*) y los enunciados para comunicar la certeza de los resultados según lo propuesto por el grupo GRADE (31)

Luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos los desenlaces de interés, se asignó la certeza de evidencia global para la recomendación. Si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces dicha certeza será la global para la recomendación. En contraste, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determinó la certeza global de la evidencia. La interpretación de los niveles de certeza de evidencia tanto para los desenlaces como para la recomendación de la ETS-EMC y los enunciados para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 6**.

**Tabla 6.** Significado de los niveles de certeza de evidencia para los desenlaces y para la recomendación según la metodología GRADE.

| Certeza de evidencia                                    | Significado y fraseo  |
|---|---|
| <b>Certeza del resultado de un desenlace</b>            |   |
| Alta<br>(⊕⊕⊕⊕)  | Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios.<br><i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>estamos seguros que</b> ...”</i>   |
| Moderada<br>(⊕⊕⊕○)                                      | Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente.<br><i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>probablemente</b> ...”</i> |
| Baja<br>(⊕⊕○○)  | Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente.<br><i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>podría ser que</b> ...”</i> |
| Muy baja<br>(⊕○○○)                                      | Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios.<br><i>“Al dar la intervención en lugar del comparador, <b>la evidencia es muy incierta sobre</b> ...”</i>    |
| <b>Certeza global de una recomendación para ETS-EMC</b> |   |
| Alta<br>(⊕⊕⊕⊕)  | Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.   |
| Moderada<br>(⊕⊕⊕○)                                      | Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.   |
| Baja<br>(⊕⊕○○)  | Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.   |
| Muy baja<br>(⊕○○○)                                      | Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.   |

## F. Evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos tuvo en cuenta la magnitud relativa del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos e importantes y su certeza de evidencia. La magnitud de los efectos se determinó en base a los umbrales clínicos establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG, por sus siglas en alemán), la agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Alemania, los cuales corresponden a umbrales fijos establecidos previamente a la formulación de la recomendación con el fin de evitar cualquier influencia en las decisiones (32).

El tamaño del efecto fue cuantificado a través de medidas relativas como riesgo relativo (RR), Hazard Ratio (HR) o razón de tasa de incidencias (RTI), junto con el intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Se establecieron tres umbrales clínicos con el fin de diferenciar entre magnitudes de efecto “nulo”, “pequeño”, “moderado” y “grande” para un desenlace. Para ser incluido en alguna de estas categorías, el límite superior del intervalo de confianza debe ser menor que el umbral respectivo para alcanzar la categoría correspondiente. Cada umbral se definió en base a las características del desenlace a evaluar: si el desenlace es dicotómico, si es un desenlace numérico no reportado por pacientes y si es un desenlace numérico reportado por pacientes; además de la relevancia del desenlace a evaluar: si es un desenlace crítico o un desenlace importante; y, por último, el nivel de certeza de evidencia (“muy baja”, “baja”, “moderada” y “alta”). En caso la certeza de la evidencia para un desenlace fue “muy baja”, no se determinó la magnitud del efecto debido a que los resultados son muy inciertos y se categorizó como una magnitud de efecto “no cuantificable”.

De acuerdo con las tres características de los desenlaces se ha establecido diferentes umbrales a considerar para cuantificar la magnitud de efecto, para mayor detalle de los umbrales fijos establecidos por IQWiG puede ver el **Anexo 1c**.

### IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes; así como, la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados, para lo cual se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La fecha de búsqueda fue el 19 de junio del 2025. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1d**. Se seleccionaron aquellos estudios que presentaron información cualitativa o cuantitativa sobre el valor que le asignan los pacientes

(población de la PICO) a los desenlaces de interés. Se seleccionaron RS o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

### IV.3 Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación de ruxolitinib como monoterapia para personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, con presencia de esplenomegalia sintomática, con o sin síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento, se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos (**Figura 1**). Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de 01 año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia. No se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Para ello, se realizaron los siguientes pasos:

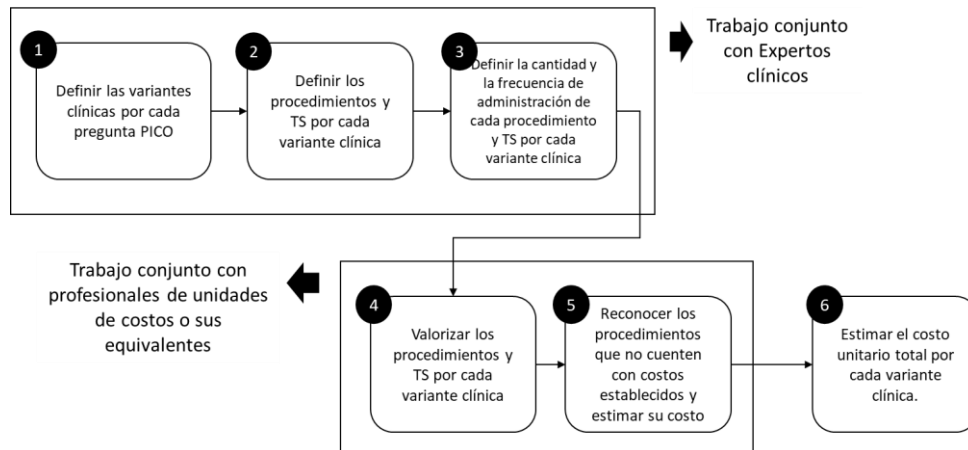
- **Paso 1:** Se conceptualizó los diferentes estados de la enfermedad de la población de la PICO definida mediante la revisión de las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el Ministerio de Salud (MINSA) e Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y se complementó con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS sobre el mapa conceptual del modelo enfermedad con la finalidad de afinarlo y validarlo.
- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, se complementó con el experto que solicitó la ETS sobre los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 3:** En este paso juntamente con el experto que solicitó la ETS se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.

- **Paso 4:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSA, SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS u organización que solicitó la ETS. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.
- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado.
- **Paso 6:** En este paso se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

La recolección de datos para el COI se realizó en cada una de las reuniones planificadas con los expertos clínicos u otro profesional de la organización que ha solicitado la ETS. También, se procedió a recolectar información de fuentes secundarias de páginas oficiales de MINSA, SIS-FISSAL, ESSALUD, FFAA, PNP u otro.

Para el procesamiento y análisis de datos, se elaboró el modelo de enfermedad en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel. Cada estado de enfermedad se presentó en una hoja cálculo del programa Microsoft Excel conteniendo las prestaciones, la cantidad consumida, el costo unitario, el costo subtotal y el costo total por cada estado de enfermedad. Para el análisis de datos se presentaron las características del modelo de enfermedad un modelo gráfico y para los costos de enfermedad de cada una de las variantes comparativamente entre la tecnología de intervención y el comparador.

**Figura 1.** Metodología de estimación de costos de enfermedad para la Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de Alto Costo.



#### IV.4 Costo-efectividad

Para informar sobre los resultados de evaluaciones de costo-efectividad a nivel local (Perú) del uso de ruxolitinib como monoterapia para personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, con presencia de esplenomegalia sintomática, con o sin síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID.

Además, se consultó en las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de ruxolitinib como monoterapia para personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, con presencia de esplenomegalia sintomática, con o sin síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento. La fecha de búsqueda fue el 19 de junio de 2025, se utilizaron términos relacionados a la intervención, población, costo-efectividad y filtros para estudios a nivel latinoamericano. La estrategia de búsqueda puede ser

consultada en el **Anexo 1e**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación.

#### **IV.5 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.**

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de Carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD) (4), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC – Perú) (33). Adicionalmente, se realizó una búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad (“*burden of disease*”, “*burden*”, “*DALY*”).

Para la evaluación de la necesidad clínica de seguridad de ruxolitinib como monoterapia para personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, con presencia de esplenomegalia sintomática, con o sin síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial 633-2023-MINSA y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por guías de práctica clínica (GPC) internacionales como la de *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) del 2025* (34), la de la *European Society for Medical Oncology (ESMO)* del 2016 (16) y la de la *Sociedad Chilena de Hematología (SOCHHEM)* del 2017 (35); con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes con esta condición.

Para informar el impacto en la equidad en salud de ruxolitinib como monoterapia, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad en PubMed considerando los términos para la población objetivo, la intervención y equidad, aplicando filtros para estudios locales o regionales. La fecha de búsqueda fue el 19 de junio de 2025. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1f**.

## V RESULTADOS

### V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

La información identificada para este criterio está incluida en la Introducción de este informe sección I.1. Cuadro clínico.

### V.2 NECESIDAD CLÍNICA

La hidroxycarbamida, es una terapia citorreductora ampliamente utilizada en pacientes con neoplasias mieloproliferativas, incluyendo la MFP. De acuerdo con la ficha técnica de la DIGEMID, está indicado para el tratamiento de síndromes mieloproliferativos, como mielofibrosis primaria: esplenomegalia mieloide/mielofibrosa (26). Asimismo, la guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas la de la Sociedad Chilena de Hematología (SOCHHEM), señala que la hidroxycarbamida es la opción terapéutica de primera línea en pacientes con mielofibrosis primaria que presentan esplenomegalia. Además, estudios recientes consideraron su uso como comparador frente a otro inhibidor JAK (gecacitinib) en personas con la misma condición clínica de nuestra población (36). Finalmente, se revisó los petitorios y listados aprobados a nivel nacional (PNUME y listas complementarias) y se encontró que hidroxycarbamida se encuentra en el PNUME.

De acuerdo con la evidencia presentada por el equipo metodológico, los representantes de la DIGEMID, DPCAN, IAFAS SIS, IAFAS SALUDPOL, DGAIN y RON valoraron este criterio como “existe alternativa”, considerando que hidroxycarbamida se encuentra disponible en PNUME o sus listas complementarias. Sin embargo; solo uno de los integrantes del grupo de trabajo (IPRESS solicitante) votó por “no existe alternativa”.

La representante de la IPRESS solicitante, manifestó que el comparador es un tratamiento opcional, que no se puede brindar como alternativa ya que hidroxycarbamida es un citorreductor y ruxolitinib es una terapia dirigida. Además, hidroxycarbamida solo se podría considerar como una alternativa inicial, pero no como una alternativa definitiva.

Por lo tanto, al haber alcanzado una de las opciones al menos el 70% de los votos, se decidió calificar que **“existe alternativa de tratamiento (necesidad cubierta)”**.

### V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)

#### A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 1625 artículos procedentes de 4 bases de datos y 126 estudios identificados de la plataforma del [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), de los cuales 14 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Se seleccionó un ECA (37) como cuerpo de evidencia, junto a cuatro publicaciones derivadas (38–41) por responder a la pregunta PICO de interés. El estudio seleccionado corresponde a un ensayo clínico aleatorizado que evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de ruxolitinib administrado dos veces al día con la mejor terapia disponible, en sujetos con MFP, MF-PPV o MF-PTE.

El diagrama de flujo de selección de los estudios y las razones de exclusión de los estudios evaluados a texto completo se disponen en el **Anexo 2 y 3**.

#### B. Características de los estudios identificados

##### **Estudio COMFORT-II (Controlled Myelofibrosis Study with Oral JAK Inhibitor Treatment II, por sus siglas en inglés) (NCT00934544) (37–41)**

Es un ensayo clínico aleatorizado, abierto, de fase III y multicéntrico, realizado en 56 centros clínicos de 9 países europeos; que incluyeron Alemania, Austria, Bélgica, España, Francia, Italia, Países Bajos, Reino Unido y Suecia; y cuyo objetivo fue comparar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de ruxolitinib administrado dos veces al día con la mejor terapia disponible (MTD) en sujetos con MFP, MF-PPV o MF-PTE, de acuerdo con los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Grupo Internacional de Trabajo para la Investigación y Tratamiento de la Mielofibrosis (IWG-MRT).

Los pacientes fueron incluidos si tenían 18 años o más y presentaban mielofibrosis primaria o mielofibrosis secundaria (posterior a policitemia vera o trombocitemia esencial), de acuerdo con los criterios previamente mencionados. Además, debían tener un puntaje IPSS de riesgo intermedio-2 o alto, un estado funcional ECOG de 3 o menos, menos del 10% de blastos en sangre periférica, un recuento absoluto de células CD34+ mayor a  $20 \times 10^6/L$ , un recuento de plaquetas igual o mayor a  $100 \times 10^9/L$  y esplenomegalia palpable ( $\geq 5$  cm bajo el reborde costal izquierdo). En adición, los participantes elegibles no eran considerados candidatos adecuados para un Alo-TCMH en el momento de la inscripción y podían o no, presentar síntomas constitucionales (ver **Tabla 7**).

Los participantes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir ruxolitinib o la MTD. Esta última quedaba a discreción del investigador tratante e incluía cualquier agente disponible comercialmente (como monoterapia o en combinación) o incluso ninguna terapia activa, con posibilidad de modificarla en cualquier momento durante la fase de tratamiento. La dosis inicial de ruxolitinib fue de 15 mg dos veces al día si el recuento plaquetario basal era de  $200 \times 10^9/L$  o menos, y de 20 mg por vía oral dos veces al día si el recuento plaquetario basal era mayor de  $200 \times 10^9/L$ . El régimen de dosificación especificado en el protocolo requería reducciones de la dosis por motivos de seguridad, en caso de que se desarrollara neutropenia o trombocitopenia, y permitía escalamientos de dosis para aumentar la eficacia, aunque la dosis no podía exceder los 25 mg dos veces al día.

Los pacientes que presentaban progresión de la enfermedad, definida como necesidad de esplenectomía o aumento progresivo del bazo (incremento  $> 25\%$  del volumen esplénico respecto al nadir alcanzado en el estudio, incluido el valor basal), podían recibir ruxolitinib en una fase de extensión. Sin embargo, tras el análisis primario en enero de 2011, se realizó una enmienda al protocolo (enmienda 5) que permitió el ingreso a la fase de extensión a todos los pacientes, incluso aquellos que no cumplían criterios de progresión.

Durante el período comprendido entre el 1 de julio de 2009 y el 22 de enero de 2010, un total de 219 pacientes fueron aleatorizados. El primer corte de datos del estudio se realizó el 4 de enero de 2011, seguido por un segundo corte el 1 de diciembre de 2012. El informe final se elaboró a partir del bloqueo de la base de datos, realizado el 20 de abril de 2015.

De los 219 pacientes evaluados durante el estudio, 146 fueron aleatorizados al grupo ruxolitinib y 73 al grupo de MTD. Tras el análisis primario en la semana 48, todos los pacientes que continuaban en el estudio ingresaron a la fase de extensión, incluyendo a 45 pacientes inicialmente asignados al grupo MTD que cruzaron para recibir ruxolitinib. El tiempo mediano al cruce, estimado mediante el método de Kaplan-Meier, fue de 75 semanas. Al finalizar el estudio, 39 pacientes (26.7%) del grupo ruxolitinib y 11 de los 45 pacientes (24.4%) que cruzaron desde MTD completaron cinco años de tratamiento en estudio. Estos pacientes continuaban experimentando beneficio clínico con el tratamiento y, al concluir el ensayo, se les ofreció ruxolitinib comercialmente disponible o la posibilidad de ingresar a un programa de uso compasivo.

Las principales causas de discontinuación prematura antes de los cinco años en el grupo ruxolitinib fueron eventos adversos (24.0%) y progresión de la enfermedad (21.9%). En el grupo MTD, las razones más frecuentes fueron el retiro del consentimiento (12.3%) y otras causas (12.3%), que incluyeron la decisión del investigador (n = 3) y la realización de un Alo-TCMH (n = 2). La mediana de duración del seguimiento fue de 4.3 años, calculada desde la aleatorización hasta la última fecha de contacto, siendo de 4.7 años (rango: 0.08–5.5 años) para el grupo ruxolitinib y de 2.9 años (rango: 0.04–5.41 años) para el grupo MTD.

Las características principales del estudio se detallan en la **Tabla 7**.

**Tabla 7.** Características del estudio incluido.

| <b>Estudio COMFORT II</b>              |   |  |
|--|---|--|
| <b>Registro</b>                        | NCT00934544   |  |
| <b>Diseño / fase</b>                   | Ensayo Clínico Aleatorizado / Fase III / Abierto  |  |
| <b>Lugar / periodo de enrolamiento</b> | Se llevó a cabo en 56 centros clínicos de 9 países de Europa (Alemania, Austria, Bélgica, España, Francia, Italia, Países Bajos, Reino Unido y Suecia). Durante el período comprendido entre el 1 de julio de 2009 y el 22 de enero de 2010, un total de 219 pacientes fueron aleatorizados. El primer corte de datos del estudio se realizó el 4 de enero de 2011, seguido por un segundo corte el 1 de diciembre de 2012. El informe final se elaboró a partir del bloqueo de la base de datos, llevado a cabo el 20 de abril de 2015.            |  |
| <b>Participantes</b>                   | <p><b>Grupo ruxolitinib (N=146)</b></p> <p><b>Mediana y rango de edad al momento de la inscripción:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>67 (35 - 83)</li> </ul> <p><b>Género</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Masculino: 57%</li> <li>Femenino: 43%</li> </ul> <p><b>Categoría de riesgo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Intermedio-2: 40%</li> <li>Alto: 60%</li> <li>No determinado: 0%</li> </ul> <p><b>Subtipo de Mielofibrosis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Primaria: 53%</li> </ul> | <p><b>Grupo MTD (N=73)</b></p> <p><b>Mediana y rango de edad al momento de la inscripción:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>66 (35 - 85)</li> </ul> <p><b>Género</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Masculino: 58%</li> <li>Femenino: 42%</li> </ul> <p><b>Categoría de riesgo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Intermedio-2: 40%</li> <li>Alto: 59%</li> <li>No determinado: 1%</li> </ul> <p><b>Subtipo de Mielofibrosis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Primaria: 53%</li> </ul> |

| Estudio COMFORT II                         |  |  |
|--|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-policitemia vera: 33%</li> <li>• Post-trombocitemia esencial: 14%</li> </ul> <p><b>Presencia de síntomas constitucionales*:</b> 69%</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Post-policitemia vera: 27%</li> <li>• Post-trombocitemia esencial: 19%</li> </ul> <p><b>Presencia de síntomas constitucionales*:</b> 63%</p> <p><b>Crossed over:</b> 45 (61.6%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Después de un evento de progresión: 27 (37%)</li> <li>• Después de la enmienda 5 del protocolo: 12 (16.4%)</li> <li>• Otros: 6 (8.2%)</li> </ul> |
| <b>Intervención</b>                        | Ruxolitinib en comprimidos de 5 mg administrados por vía oral en un entorno ambulatorio, de acuerdo con el esquema de dosificación especificado en el protocolo: 15 mg dos veces al día si el recuento plaquetario basal era de $200 \times 10^9/L$ o menos, y de 20 mg por vía oral dos veces al día si el recuento plaquetario basal era mayor de $200 \times 10^9/L$ .  |  |
| <b>Comparador</b>                          | Mejor Terapia Disponible (MTD): Terapia comercialmente disponible, ya sea oral o parenteral, según las indicaciones del fabricante y a discreción del investigador. Las terapias más comúnmente utilizadas fueron los agentes antineoplásicos (en el 51 % de los casos), siendo la hidroxycarbamida la más frecuente (47 %). Los glucocorticoides se emplearon en el 16 % de los pacientes. Un 33 % de los pacientes no recibió ningún tratamiento.  |  |
| <b>Desenlaces reportados (seguimiento)</b> | <p><b>1. Criterio de valoración principal de eficacia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proporción de sujetos que logren una reducción de al menos el 35 % en el volumen esplénico desde la línea de base hasta la semana 48.</li> </ul> <p><b>2. Criterios de valoración secundarios de eficacia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Criterio secundario clave de eficacia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporción de sujetos que logren una reducción <math>\geq 35</math> % del tamaño del bazo</li> </ul> </li> <li>- <b>Otros criterios secundarios de eficacia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duración del mantenimiento de una reducción <math>\geq 35</math> % en el volumen esplénico desde la línea de base.</li> <li>• Tiempo hasta alcanzar por primera vez una reducción <math>\geq 35</math> % en el volumen esplénico desde la línea de base.</li> </ul> </li> </ul> |  |

| <b>Estudio COMFORT II</b> |  |
|---------------------------|--|
|                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Supervivencia libre de progresión.</li> <li>• Supervivencia libre de leucemia.</li> <li>• Supervivencia global.</li> <li>• Cambio en la histomorfología de la médula ósea.</li> </ul> <p><b>3. Evaluación de la seguridad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos</li> </ul> <p><b>4. Evaluaciones exploratorias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambio en el volumen esplénico y en el tamaño del bazo, desde la línea de base hasta cada visita en la que se midan dichas variables.</li> <li>• Cambio en el peso corporal desde la línea de base hasta cada visita en la que se registre esta variable.</li> <li>• Cambio en el estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) desde la línea de base hasta cada visita en la que se evalúe dicha variable.</li> <li>• Cambio en la puntuación del cuestionario EORTC QLQ-C30 desde la línea de base hasta cada visita en la que se mida la variable.</li> <li>• Cambio en la puntuación del cuestionario FACT-Lym desde la línea de base hasta cada visita en la que se evalúe la variable.</li> <li>• Cambios en los niveles de citocinas y otros marcadores proteicos plasmáticos desde la línea de base hasta cada visita en la que se midan estas variables.</li> <li>• Cambio en la carga alélica de JAK2V617F desde la línea de base hasta cada visita en la que se realice la medición.</li> <li>• Cambio en la dependencia transfusional durante el período del estudio, evaluado mediante la proporción de sujetos que pasan de ser dependientes de transfusiones a independientes, y viceversa.</li> <li>• Farmacocinética poblacional de ruxolitinib.</li> </ul> |
| <b>Financiamiento</b>     | Novartis Pharmaceuticals   |

**Abreviaturas empleadas:** **ECA:** ensayo controlado aleatorizado, **MTD:** mejor terapia disponible.

\* Los síntomas constitucionales incluyen pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna.

### C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

El ensayo clínico NCT00934544 es un ensayo clínico aleatorizado, fase III y de etiqueta abierta que estudia la eficacia seguridad y tolerabilidad de ruxolitinib administrado dos veces al día, comparado con la mejor terapia disponible, en sujetos con MFP, MF-PPV o MF-PTE. Para la presente ETS-EMC se tomó en cuenta los resultados reportados con el mayor periodo de seguimiento para cada uno de los desenlaces de interés.

Para el desenlace de supervivencia global, la certeza de la evidencia fue “muy baja”. Se decidió disminuir un nivel de certeza de evidencia por limitaciones serias en el dominio de riesgo de sesgo: alto riesgo de sesgo de realización debido a que se encontraron diferencias en las razones de discontinuación entre ambos grupos por retiro del consentimiento (6.8% en el grupo de ruxolitinib vs 12.3% en el grupo control) y alto riesgo de sesgo en otros sesgos debido a que se realizó una modificación en el protocolo (enmienda 5), tras el análisis primario en enero de 2011, que permitió un crossover del grupo control al grupo ruxolitinib, incluso a aquellos que no cumplían criterios de progresión. Estos sesgos se han producido en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta, lo cual posiblemente puede impactar en este desenlace a pesar de ser un desenlace objetivo. Por otro lado, se decidió disminuir dos niveles de certeza de la evidencia por imprecisión, debido a que el intervalo de confianza cruza los umbrales de 0.85 y 0.95, preestablecidos por IQWiG.

Para el desenlace de calidad de vida, la certeza de la evidencia fue “muy baja”. Se decidió disminuir un nivel de certeza de evidencia por limitaciones serias: limitaciones serias en el dominio de riesgo de sesgo: alto riesgo de sesgo en sesgo de realización debido a que se encontraron diferencias en las razones de discontinuación entre ambos grupos por retiro del consentimiento (1.4% en el grupo de ruxolitinib vs 12.3% en el grupo control, a las 48 semanas de seguimiento, momento en el cual se reportó el primer resultado para el desenlace primario de eficacia), alto riesgo de sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores del desenlace) debido a que el ensayo clínico fue etiqueta abierta y el desenlace es subjetivo. Además, se consideró alto riesgo de sesgo de desgaste debido que el porcentaje de pérdida diferencial de los participantes en ambos grupos es >10%. Por otro lado, se decide disminuir dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el IC95% cruza dos umbrales de relevancia clínica para desenlaces continuos o cuasi-continuos.

Para el desenlace de eventos adversos serios, la certeza de la evidencia fue “muy baja”. Se decide disminuir un nivel de certeza de evidencia por limitaciones serias en el dominio de riesgo de sesgo: alto riesgo de sesgo de realización debido a que se

encontraron diferencias en las razones de discontinuación entre ambos grupos por retiro del consentimiento (6.8% en el grupo de ruxolitinib vs 12.3% en el grupo control), alto riesgo de sesgo de detección debido a que es un ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta y es un desenlace con un componente subjetivo. Además, alto riesgo de sesgo en otros sesgos debido a que se realizó una modificación en el protocolo (enmienda 5), tras el análisis primario en enero de 2011, que permitió un crossover del grupo control al grupo ruxolitinib, incluso a aquellos que no cumplían criterios de progresión. Además, se decide disminuir dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza el umbral de 0.90 y 1.0 preestablecido por IQWiG.

Los detalles de la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta RoB 1.0 se encuentran en el **Anexo 4a**.

#### **D. Principales resultados**

A continuación, se describen los resultados de eficacia y seguridad del ensayo clínico. Se tomó en cuenta los resultados del mayor periodo de seguimiento con datos publicados hasta la actualidad. El equipo metodológico utilizó el software Stata v18 para realizar los cálculos necesarios. Se utilizó GRADEpro para los cálculos de la diferencia absoluta.

##### **1. Sobrevida global a los 5 años**

Para el reporte de este desenlace se tomó en cuenta el estudio de Harrison et al. para la población de personas de mayores de 18 años con MFP, MF-PPV o MF-PTE (41). En el seguimiento a cinco años, la mediana de supervivencia global no se alcanzó en el brazo de ruxolitinib y fue de 4.1 años en el brazo de MTD. En el análisis por intención de tratar (ITT), la incidencia de mortalidad en el grupo que recibió ruxolitinib fue de 40.4% y en el grupo que recibió MTD fue de 47.9%; HR: 0.67; IC 95%: 0.44 a 1.02. Se reportó que la diferencia de riesgo absoluto fue -12.5% [IC 95%: -23% a +0.7%]. La probabilidad estimada de supervivencia por Kaplan-Meier a los cinco años fue del 56% con ruxolitinib y del 44% con MTD.

Asimismo, los autores realizaron un modelo de tiempo de fallo estructural preservador del rango (RPSFT, por sus siglas en inglés) para estimar el efecto del tratamiento corregido por el cruce. El análisis RPSFT es un método utilizado para ajustar el cambio de tratamiento en estudios con resultados de supervivencia. Después del ajuste en el modelo RPSFT, el número de muertes en el grupo MTD fue de 32, con una mediana de supervivencia de 2.7 años, y el HR corregido para la supervivencia global

fue de 0.44; IC 95%: 0.18 a 1.04. Este resultado es consistente con el resultado por ITT sin corrección. En este sentido, la tabla de resumen de evidencia reporta el resultado por ITT.

La certeza de evidencia para el desenlace de sobrevida global es “muy baja”. Es decir, el efecto en la mortalidad al brindar ruxolitinib en lugar de hidroxycarbamida, es muy incierto.

## **2. Calidad de vida**

Para el reporte de este desenlace se tomó en cuenta el estudio de Harrison et al. para la población de personas mayores de 18 años con MFP, MF-PPV o MF-PTE (39).

Este desenlace se reportó a las 48 semanas de seguimiento, a partir de la información obtenida del Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer de 30 ítems (EORTC QLQ-C30). El EORTC QLQ-C30 es un cuestionario autoadministrado diseñado específicamente para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) en pacientes con cáncer que participan en ensayos clínicos internacionales.

El instrumento evalúa un total de 15 dominios, los cuales se distribuyen en cinco escalas funcionales (función física, rol, emocional, cognitiva y social), tres escalas de síntomas con múltiples ítems (fatiga, náuseas/vómitos y dolor), seis escalas de síntomas de ítem único (disnea, insomnio, pérdida del apetito, estreñimiento, diarrea y repercusión financiera), y una escala de estado general de salud/calidad de vida global (GHS/QoL). Todas las puntuaciones se transforman a una escala de 0 a 100. En las escalas funcionales y en la de calidad de vida global, una mayor puntuación indica un mejor estado de salud; mientras que, en las escalas de síntomas, una mayor puntuación refleja mayor severidad de los síntomas reportados.

Se tomó en cuenta la data del GHS/QoL, reportándose una media de puntuación para el grupo de ruxolitinib de 9.9 puntos (IC 95%: 5.7 a 14.0) con una desviación estándar (D.E): 17.6 y para el grupo de MTD, una media de puntuación de 3.3 puntos (IC 95%: -3.4 a 10.0) con una D.E: 17.8. El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó la diferencia de medias estandarizadas (SMD) para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos. Se obtuvo una SMD: 0.37; IC 95% -0.08 a +0.82.

La certeza de evidencia para el desenlace de calidad de vida es “muy baja”. Es decir, el efecto en la calidad de vida al brindar ruxolitinib en lugar de hidroxycarbamida, es muy incierto.

### **3. Eventos adversos serios**

Para este desenlace, se tomó en cuenta los datos reportados en el portal Clinicaltrials.gov en los que se presentan los eventos adversos al 19 de agosto del 2019 (37). La incidencia de eventos adversos serios fue 34.93% (51/146) en quienes recibieron ruxolitinib y 30.14% (22/73) en quienes recibieron MTD. El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el riesgo relativo (RR) para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. Se obtuvo un RR: 1.16; IC 95%: 0.77 a 1.75; y la diferencia de riesgos absolutos de los eventos adversos serios fue de +4.8% [IC 95%: -6.9% a +22.6%].

Los eventos adversos serios (EAS) más frecuentes en el grupo de ruxolitinib fueron anemia (5.48%), pirexia (2.74%), insuficiencia cardiaca (2.05%), dolor abdominal (2.05%), varices esofágicas (2.05%), bronquitis (2.05%), insuficiencia renal aguda (2.05%), y carcinoma de células escamosas de la piel (2.05%). En el grupo de MTD se reportó mayor frecuencia anemia (5.48%), neumonía (5.48%), disnea (4.11%), dolor abdominal (2.74%), ascitis (2.74%), hemorragia peritoneal (2.74%), insuficiencia respiratoria (2.74%) y queratosis actínica (2.74%).

La certeza de evidencia para el desenlace de eventos adversos serios es “muy baja”. Es decir, el efecto en la presencia de eventos adversos serios al brindar ruxolitinib en lugar de hidroxycarbamida, es muy incierto.

### E. Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE

| <p><b>Población:</b> Personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, con presencia de esplenomegalia sintomática, con o sin síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento.</p> <p><b>Intervención:</b> Ruxolitinib en monoterapia.</p> <p><b>Comparador:</b> Hidroxicarbamida en monoterapia.</p> <p><b>Bibliografía por desenlace:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Sobrevida global:</b> ECA COMFORT II reportado por Harrison et al. (2016) (41).</li> <li>➤ <b>Calidad de vida:</b> ECA COMFORT II reportado por Harrison et al. (2013) (39).</li> <li>➤ <b>Eventos adversos serios:</b> NCT00934544 (37).</li> </ul> |             |                                     |  |   |                          |   |                                 |   |
|--|-------------|-------------------------------------|--|---|--------------------------|---|---------------------------------|---|
| Desenlaces<br>(tiempo de seguimiento)  | Importancia | Número y Tipo de estudios (muestra) | <u>Intervención:</u><br>Ruxolitinib      | <u>Comparación:</u><br>Hidroxicarbamida | Efecto relativo (IC 95%) | Diferencia absoluta (IC 95%)              | Certeza de la evidencia         | Interpretación**  |
| Sobrevida global (hasta 5 años)  | CRÍTICO     | 1 ECA fase III (n=219)              | Incidencia de mortalidad: 59/146 (40.4%) | Incidencia de mortalidad: 35/73 (47.9%) | HR: 0.67 (0.44 a 1.02) ° | 125 menos por 1000 (de 230 menos a 7 más) | ⊕○○○ <sup>a,b</sup><br>Muy baja | Los efectos en la sobrevida global al brindar ruxolitinib en monoterapia en lugar de hidroxicarbamida en monoterapia, en personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, con presencia de esplenomegalia sintomática, con o sin síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento, son muy inciertos. |
| Calidad de vida - estado general de salud/calidad de vida global (GHS/QoL) (48 semanas)  | CRÍTICO     | 1 ECA fase III (n=96)               | Media: 9.9 puntos D.E: 17.6              | Media: 3.3 puntos D.E: 17.8             | -                        | SMD: 0.37* (-0.08 a + 0.82)               | ⊕○○○ <sup>c,d</sup><br>Muy baja | Los efectos en la calidad de vida al brindar ruxolitinib en monoterapia en lugar de hidroxicarbamida en monoterapia, en personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, con presencia de esplenomegalia sintomática, con o sin síntomas constitucionales, en contexto de   |

|   |         |  |                 |                |                         |   |                                 |  |
|---|---------|--|-----------------|----------------|-------------------------|---|---------------------------------|--|
|   |         |  |                 |                |                         |   |                                 | primera línea de tratamiento, son muy inciertos.   |
| Eventos adversos serios (5 años)<br>Fecha de culminación del estudio: 04/03/2015 y última actualización publicada: 19/08/2019 | CRÍTICO | 1 ECA fase III (n=219)<br><br>NCT 00934544 | 51/146 (34.93%) | 22/73 (30.14%) | RR: 1.16* (0.77 a 1.75) | 48 más por 1000 (de 69 menos a 226 más) | ⊕○○○ <sup>e,f</sup><br>Muy baja | Los efectos en los eventos adversos serios cuando al brindar ruxolitinib en monoterapia en lugar de hidroxycarbamida en monoterapia, en personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, con presencia de esplenomegalia sintomática, con o sin síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento, son muy inciertos. |

**Abreviaturas utilizadas:** IC: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; RR: Riesgo Relativo; SMD: Diferencia de medias estandarizadas; DE: Desviación estándar.  
 ° El resultado es el siguiente con ajuste estadístico corregido por cross over, mediante el modelo RPSFT (Rank Preserving StrBuctural Failure Time): HR: 0.44 (0.18 a 1.04), el cual es consistente con el resultado sin corrección.

\*Calculado por el equipo metodológico del CETS.

\*\*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

- a. Se decide disminuir un nivel de certeza de evidencia por limitaciones serias en el dominio de riesgo de sesgo: alto riesgo de sesgo de realización debido a que se encontraron diferencias en las razones de discontinuación entre ambos grupos por retiro del consentimiento (6.8% en el grupo de ruxolitinib vs 12.3% en el grupo control) y alto riesgo de sesgo en otros sesgos debido a que se realizó una modificación en el protocolo (enmienda 5), tras el análisis primario en enero de 2011, que permitió un crossover del grupo control al grupo ruxolitinib, incluso a aquellos que no cumplían criterios de progresión. Estos sesgos se han producido en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta, lo cual posiblemente puede impactar en este desenlace a pesar de ser un desenlace objetivo.
- b. Se decide disminuir dos niveles de certeza de evidencia en el dominio de imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza los umbrales de 0.85 y 0.95, preestablecidos por IQWiG.
- c. Se decide disminuir un nivel de certeza de evidencia por limitaciones serias en el dominio de riesgo de sesgo: alto riesgo de sesgo en sesgo de realización debido a que se encontraron diferencias en las razones de discontinuación entre ambos grupos por retiro del consentimiento (1.4% en el grupo de ruxolitinib vs 12.3% en el grupo control, a las 48 semanas de seguimiento, momento en el cual se reportó el primer resultado para el desenlace primario de eficacia), alto riesgo de sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores del desenlace) debido a que el ensayo clínico fue etiqueta abierta y el desenlace es subjetivo. Además, se consideró alto riesgo de sesgo de desgaste debido que el porcentaje de pérdida diferencial de los participantes en ambos grupos es >10%.
- d. Se decide disminuir dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el IC95% cruza los umbrales de 0.2, 0.3 y 0.5 preestablecidos por IQWiG.
- e. Se decide disminuir un nivel de certeza de evidencia por limitaciones serias en el dominio de riesgo de sesgo: alto riesgo de sesgo de realización debido a que se encontraron diferencias en las razones de discontinuación entre ambos grupos por retiro del consentimiento (6.8% en el grupo de ruxolitinib vs 12.3% en el grupo control), alto riesgo de sesgo de detección debido a que es un ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta y es un desenlace con un componente subjetivo. Además, alto riesgo de sesgo en otros sesgos debido a que se realizó una modificación en el protocolo (enmienda 5), tras el análisis primario en enero de 2011, que permitió un crossover del grupo control al grupo ruxolitinib, incluso a aquellos que no cumplían criterios de progresión.
- f. Se decide disminuir dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza el umbral de 0.90 y 1.0 preestablecido por IQWiG.

## V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Para valorar la certeza de la evidencia se toma en cuenta la menor certeza de la evidencia de los desenlaces críticos, por ende, la certeza de la evidencia global fue considerada “Muy Baja”.

## V.5 BALANCE DE EFECTOS

### A. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés.

No se identificaron estudios sobre las preferencias o el valor para los desenlaces por parte de la población de interés en la presente ETS-EMC. Se realizaron las comunicaciones con el paciente para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con los valores, preferencias y expectativas de tratamiento. Sin embargo; no se obtuvo respuesta. Se tomó en cuenta la solidez de los desenlaces finales clínicamente relevantes para los pacientes y la perspectiva de los médicos especialistas (ver **Tabla 5**).

### B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales propuestos por la metodología del *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) (32). Los umbrales de relevancia clínica propuesto por la metodología IQWiG son los siguientes:

#### Umbrales clínicos para desenlaces dicotómicos

| Magnitud del ratio    | Tipo de desenlace con certeza al menos baja |                        |
|-----------------------|---|------------------------|
|                       | Desenlaces críticos                         | Desenlaces importantes |
| Grande                | 0.5   | No aplica              |
| Moderada              | 0.3   | 0.4                    |
| Pequeña               | 0.2   | 0.2                    |
| Nula (Sin diferencia) | Sin diferencia estadística                  |                        |

#### Umbrales clínicos para desenlaces numéricos no reportados por los pacientes

| Magnitud del ratio    | Tipo de desenlace con certeza al menos baja |                           |                        |
|-----------------------|---|---------------------------|------------------------|
|                       | Mortalidad                                  | Otros Desenlaces críticos | Desenlaces importantes |
| Grande                | 0.85  | 0.75 y riesgo $\geq 5\%$  | No aplica              |
| Moderada              | 0.95  | 0.9                       | 0.8                    |
| Pequeña               | 1.00  | 1.00                      | 0.9                    |
| Nula (Sin diferencia) | Sin diferencia estadística                  |                           | <0.9                   |

### C. Magnitud de los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria y valoración del balance de efectos.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables y la valoración del balance de efectos de ruxolitinib en comparación con hidroxycarbamida para el tratamiento de personas mayores de 18 años, con diagnóstico de mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, con presencia de esplenomegalia sintomática, con o sin síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento; se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el día 27 de junio del 2025 (en adelante Reunión de Deliberación). En dicha reunión participó el equipo metodológico del CETS-INS y el Grupo de Trabajo conformado por representantes de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud del Seguro Integral de Salud (IAFAS SIS), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud del Fondo de Salud de la Policía Nacional del Perú (IAFAS SALUDPOL), de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), de la Red Oncológica Nacional (RON) y de la IPRESS solicitante; quienes formularon una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

Teniendo en cuenta el ensayo COMFORT II sobre la eficacia y seguridad de ruxolitinib, junto a los umbrales clínicos previamente definidos (ver **Anexo 1c**) y a la certeza de evidencia para cada desenlace se obtuvo las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico (ver **Tabla 8**).

**Tabla 8.** Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables.

| Desenlace (seguimiento) [importancia]  | Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia              | Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos                  |
|--|--|---|
| <b>Sobrevida global</b> (hasta 5 años) [CRÍTICO]   | <b>HR: 0.67</b><br><b>(0.44 a 1.02)</b><br>Muy baja ⊕○○○     | Certeza de evidencia <b>muy baja</b><br>Magnitud de efectos <b>no cuantificable</b> |
| <b>Calidad de vida</b> (hasta 48 semanas) [CRÍTICO]  | <b>SMD: 0.37</b><br><b>(-0.08 a + 0.82)</b><br>Muy baja ⊕○○○ | Certeza de evidencia <b>muy baja</b><br>Magnitud de efectos <b>no cuantificable</b> |
| <b>Eventos adversos serios</b> (No especificado. Última actualización al 19/08/2019) [CRÍTICO] | <b>RR: 1.16</b><br><b>(0.77 a 1.75)</b><br>Muy baja ⊕○○○     | Certeza de evidencia <b>muy baja</b><br>Magnitud de efectos <b>no cuantificable</b> |

El grupo de trabajo emitió los juicios para los criterios del marco multicriterio mediante votaciones cuando no hubo consenso. Se eligió la opción que alcanzó al menos el 70% de los votos y cuando ello no fue posible, se realizó una nueva votación y se eligió la opción que alcanzó la mayoría simple de votos.

### 1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios):

Se encontró que los efectos deseables (beneficios) con el uso de ruxolitinib en la mortalidad y calidad de vida son inciertos ya que la certeza de la evidencia fue “muy baja” para ambos desenlaces. Los representantes de la DIGEMID, DPCAN, IAFAS SIS, IAFAS SALUDPOL, DGAIN y RON consideraron que los efectos deseables son “desconocidos (no lo sé)”. Sin embargo; la representante de la IPRESS solicitante, manifestó que hidroxycarbamida no mejora la supervivencia global ni calidad de vida, esto a diferencia de ruxolitinib. Por tanto, su juicio para este criterio es “grande”.

De acuerdo con la votación, al haber alcanzado una de las opciones al menos el 70% de los votos, se decidió como juicio que los efectos deseables (beneficios) son “**inciertos (no lo sé)**”.

## 2. Magnitud de los efectos indeseables (daños):

Se encontró que los efectos indeseables (daños) con el uso de ruxolitinib son inciertos ya que la certeza de la evidencia fue “muy baja”. Los representantes de la DIGEMID, DPCAN, IAFAS SIS, IAFAS SALUDPOL y DGAIN consideraron que los efectos deseables son “desconocidos (no lo sé)”. Sin embargo; la representante de la RON manifestó que, si bien es cierto, a pesar de que la evidencia sea incierta, se va reduciendo la dosis y la toxicidad relacionada a ruxolitinib es aceptable. Por tanto, su juicio es “pequeño”. Asimismo, la representante de la IPRESS solicitante, manifestó que los efectos de ruxolitinib eran dosis dependiente y se pueden regular de acuerdo con la dosis, por lo que su juicio también era “pequeño”.

De acuerdo con la votación, al haber alcanzado una de las opciones al menos el 70% de los votos, se decidió como juicio que los efectos indeseables (daños) son **“inciertos (no lo sé)”**.

## 3. Balance entre los efectos deseables e indeseables:

Teniendo en cuenta que la magnitud de los efectos deseables (beneficios) y de los efectos indeseables (daños) fueron catalogados como “desconocidos”, y la certeza global de la evidencia como “muy baja”; los representantes de la DIGEMID, DPCAN, IAFAS SIS, IAFAS SALUDPOL y DGAIN consideraron que el balance de efectos es “incierto (no lo sé)”. Sin embargo; la representante de la RON manifestó que, a pesar del nivel de certeza, los efectos adversos pueden ser llevadores, con dosis dependiente o soporte transfusional, y que hidroxycarbamida no ha demostrado mucha disminución de sintomatología, reducción del bazo, como lo ha demostrado ruxolitinib en el estudio COMFORT. Por tanto, su juicio es “probablemente favorece la intervención”. Asimismo, la representante de la IPRESS solicitante, manifestó que, pese al nivel de certeza de evidencia, hidroxycarbamida no mejora calidad de vida ni sobrevida global y ruxolitinib sí lo hace. Por otro lado, mencionó que Alemania -siguiendo la metodología IQWiG- ha recomendado el medicamento y se encuentra actualmente en uso. Por tanto, su juicio es “favorece la intervención”.

De acuerdo con la votación, al haber alcanzado una de las opciones al menos el 70% de los votos, se decidió como juicio que el balance de efectos es **“incierto (no lo sé)”**.

## V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Se considera una tecnología sanitaria como innovadora si genera una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, en términos de mayor eficacia o seguridad, en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. De acuerdo con la votación, al haber alcanzado una de las opciones al menos el 70% de los votos, se decidió como juicio que ruxolitinib es una tecnología sanitaria “no innovadora”.

Los representantes de la DIGEMID, DPCAN, IAFAS SIS, IAFAS SALUDPOL y DGAIN consideraron que ruxolitinib es una tecnología sanitaria (T.S) “no innovadora”. La representante de la RON manifestó que, a pesar del nivel de certeza, mencionó que ruxolitinib si mejora la supervivencia y la calidad de innovación a diferencia de hidroxycarbamida, por lo que su juicio era “T.S innovadora”. Asimismo, la representante de la IPRESS solicitante, manifestó que, ruxolitinib es una terapia innovadora y que presentaba una discrepancia con respecto a la metodología utilizada para evaluar el criterio. Además, manifestó que hidroxycarbamida no es nada frente a ruxolitinib que es un “target” por lo que lo consideraba a este último medicamento como una “T.S innovadora”.

De acuerdo con la votación, al haber alcanzado una de las opciones al menos el 70% de los votos, se decidió como juicio que ruxolitinib es una tecnología sanitaria **“no innovadora”**.

## V.7 EQUIDAD

No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de ruxolitinib en la equidad en salud en grupos vulnerables de la población de interés. Se tomaron en consideración preguntas orientadoras principalmente relacionadas a comparar el acceso a las terapias, para emitir un juicio.

Estas preguntas estuvieron relacionadas a evaluar cómo la implementación del tratamiento con ruxolitinib puede crear o reforzar las desigualdades en nuestro sistema de salud y si brindar ruxolitinib puede producir desigualdades en el acceso al tratamiento de pacientes con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2. Para ello se tomaron en cuenta aspectos relacionados al acceso a las terapias ruxolitinib e hidroxycarbamida (forma de administración, número de tabletas administradas y duración del tratamiento), los cuales podrían afectar la equidad en grupos vulnerables como por ejemplo aquellos con dificultad en el acceso a servicios de salud por motivos de localización geográfica, limitados recursos económicos para su movilización, entre otros.

Los representantes de la DIGEMID, DPCAN, IAFAS SALUDPOL y DGAIN consideraron que la equidad es desconocida (no lo sé). La representante de IAFAS SIS, manifestó que dentro de las guías de práctica clínicas internacionales y por el cual se sustenta que el sector privado acepta ruxolitinib, emite su juicio como equidad “probablemente aumentada”. Por otro lado, la representante de la IPRESS solicitante, manifestó que la dosis de hidroxycarbamida mostrada era insuficiente, por lo que brindan hasta cuatro tabletas e incluso hasta seis tabletas cuando la leucocitosis es severa. En referencia a ruxolitinib la dosis es de acuerdo con el conteo de plaquetas. Finalmente, la representante de RON manifestó estar de acuerdo con lo expresado con la representante de IPRESS solicitante. Por lo que ambas coincidieron en emitir su juicio como equidad “aumentada”.

De acuerdo con la votación, no se llegó a cumplir que una de las opciones al alcanzaba al menos el 70%, por lo que se decidió realizar una segunda ronda de votación en donde por mayoría simple el juicio global del criterio de equidad es “**desconocida (no lo sé)**”.

## V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO y la reunión con expertos clínicos se plantearon tres variantes clínicas (**Anexo 5**). Se calculó los costos de cada una de las variantes siguiendo la metodología propuesta e incorporando los datos de cada de las fuentes establecidas, tanto para el comparador como para la TS que se evalúa. A continuación, se presentan los resultados (el **Anexo 5** muestra el costeo detallado de cada una de las variantes clínicas):

**Tabla 09.** Costos unitarios de las variantes clínicas para el tratamiento de personas mayores de 18 años, con diagnóstico de mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, y/o con presencia de esplenomegalia sintomática y síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento.

| Tecnología Sanitaria                        | Variante Clínica  |            | Costos (S/.)   |              |                      |
|---|---|------------|----------------|--------------|----------------------|
|   |   |            | Procedimientos | Medicamentos | Costo total Variante |
| <b>Comparador:</b><br>Hidroxicarbamida      | Mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio   | <b>HRL</b> | 30 612.60      | 14 308.84    | <b>44 921.43</b>     |
| <b>Tecnología Sanitaria:</b><br>Ruxolitinib | Mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio con recuento de plaquetas 75 000 a menos de 100 000 /mm <sup>3</sup>  | <b>HRL</b> | 5 307.65       | 244 290.32   | <b>249 597.97</b>    |
|   | Mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio con recuento de plaquetas 100 000 a menos de 200 000 /mm <sup>3</sup> | <b>HRL</b> | 5 307.65       | 305 529.44   | <b>310 837.09</b>    |
|   | Mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio con recuento de plaquetas 200 000 /mm <sup>3</sup> a más              | <b>HRL</b> | 5 307.65       | 366 768.56   | <b>372 076.21</b>    |

La diferencia de costos estimada para un año de tratamiento, calculada a partir de los precios mínimos registrados en los catálogos institucionales CONOSCE y CATPREC, fue de S/ 204 676.53 al comparar el uso de ruxolitinib frente a hidroxicarbamida en pacientes adultos con mielofibrosis primaria de alto riesgo o riesgo intermedio-2, no candidatos a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCH), y/o con presencia de esplenomegalia sintomática y síntomas constitucionales, en el contexto de primera línea terapéutica, con un recuento plaquetario entre 75 000 y <100 000/mm<sup>3</sup>. Para pacientes con recuento de plaquetas entre 100 000 y <200 000/mm<sup>3</sup>, la diferencia de costos fue de S/ 265 915.65; mientras que en aquellos con valores ≥200 000/mm<sup>3</sup>, la diferencia ascendió a S/ 327 154.77, manteniéndose siempre a favor de la opción con hidroxicarbamida.

**Tabla 10.** Diferencia de costos entre ruxolitinib en comparación con hidroxycarbamida para el tratamiento de personas mayores de 18 años, con diagnóstico de mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, y/o con presencia de esplenomegalia sintomática y síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento

| Variante  | Costos unitarios (S/)        |                                   | Diferencia de costos (S/)      |
|---|------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
|   | Comparador: Hidroxycarbamida | Tecnología Sanitaria: Ruxolitinib | Ruxolitinib - Hidroxycarbamida |
| Mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio con recuento de plaquetas 75 000 a menos de 100 000 /mm <sup>3</sup>  | 44 921.43                    | 249 597.97                        | <b>204 676.53</b>              |
| Mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio con recuento de plaquetas 100 000 a menos de 200 000 /mm <sup>3</sup> | 44 921.43                    | 310 837.09                        | <b>265 915.65</b>              |
| Mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio con recuento de plaquetas 200 000 /mm <sup>3</sup> a más              | 44 921.43                    | 372 076.21                        | <b>327 154.77</b>              |

Para este criterio, se estableció un umbral para costos moderados tomando como referencia la normativa vigente sobre tecnología sanitaria oncológica de alto costo definida en 9 UIT (42). En base a ello, se consideró como costos extensos a 18 UIT (doble de los costos moderados). Tomando en cuenta la información antes descrita, los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad como juicio final para este criterio como “**costos extensos**”.

## V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La búsqueda dentro de repositorios y organismos elaboradores de evaluaciones de tecnología sanitaria tuvo como resultado una ETS elaborada por la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud - CONITEC, Brasil, que incluía una evaluación económica de costo efectividad (43). Sin embargo; este estudio presenta serias limitaciones.

En primer lugar, el modelo económico desarrollado por CONITEC no resulta adecuado como referencia directa en esta evaluación debido a diferencias sustanciales en la PICO, especialmente en el comparador, ya que el modelo brasileño compara ruxolitinib con una combinación heterogénea de tratamientos catalogados como “mejor terapia disponible” (hidroxycarbamida, glucocorticoides, inmunomoduladores, alfa-interferón-2B

y mercaptopurina) y la presente evaluación se enfoca en una comparación directa con hidroxycarbamida en monoterapia, lo que podría suponer mayores costos en el comparador y una variación en los años de vida ajustados por calidad (AVAC).

Adicionalmente, el modelo económico presenta limitaciones estructurales importantes. Aunque se basa en un modelo de tipo Markov con árbol de decisión, su estructura es simplificada, con solo tres estados: tratamiento, interrupción y muerte. No se modelan explícitamente eventos clínicamente relevantes como progresión a leucemia mieloide aguda (LMA), remisión parcial ni fracaso terapéutico. Si bien se argumenta que los datos de supervivencia ya incluyen a pacientes que progresaron a LMA, no se representa como un estado de salud independiente, y lo más crítico es que no se incorporan los costos directos asociados al tratamiento de dicha complicación, lo que puede subestimar significativamente la carga económica total de la enfermedad en los grupos comparados.

Desde el punto de vista metodológico, el modelo incorpora parámetros provenientes de los estudios COMFORT-I y COMFORT-II, los cuales difieren en diseño (doble ciego vs. abierto) y comparadores (placebo vs. mejor terapia disponible). Asimismo, aunque se emplean funciones paramétricas ajustadas a datos reconstruidos de dichos ensayos, el informe no reporta ningún proceso de calibración del modelo ni una validación interna (es decir, comparación entre las proyecciones del modelo y los datos observados del ensayo) ni una validación externa (comparación con registros clínicos o cohortes independientes). Tampoco se presentan medidas de bondad de ajuste, como AIC (Criterio de Información de Akaike, del inglés "*Akaike Information Criterion*") o BIC, (Criterio de Información Bayesiano, del inglés "*Bayesian Information Criterion*"); ni se visualiza el encaje de las curvas de supervivencia modeladas respecto a los datos reales. Esta ausencia de verificación formal del ajuste compromete la credibilidad del modelo y la confiabilidad de sus proyecciones.

A esto se suma el uso de una tasa de descuento del 5%, distinta a la recomendada en evaluaciones económicas para el contexto peruano, que es del 3%, afectando la comparabilidad de los resultados. Finalmente, para ese entonces Brasil no contaba con un umbral explícito y consensuado de costo-efectividad, lo que limita la interpretación normativa de los resultados de la razón de costo-efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés).

Por tanto, debido a estas limitaciones no se incluyó ningún estudio para la valoración de este criterio.

Los representantes de DIGEMID, DPCAN, IAFAS SIS, IAFAS SALUDPOL, DGAIN y RON consideraron que no existen estudios para responder a este criterio (“ningún estudio incluido”). Sin embargo; la representante de la IPRESS solicitante, manifestó que ruxolitinib es costo-efectivo de acuerdo con la literatura revisada.

De acuerdo con la votación, al haber alcanzado una de las opciones al menos el 70% de los votos, se decidió como juicio que no existen estudios para responder a este criterio (“ningún estudio incluido”).

## VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo, se resumen en la **Tabla 11**.

**Tabla 11.** Resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo.

| Criterios                      | Juicio                    |   |   |  |                            |       |                         |
|--------------------------------|---------------------------|---|---|--|----------------------------|-------|-------------------------|
|                                | Existe alternativa        |   |   |  | No existe alternativa      |       |                         |
| <b>Necesidad clínica</b>       | Existe alternativa        |   |   |  | No existe alternativa      |       |                         |
| <b>Efectos deseables</b>       | Trivial                   | Pequeño                                 |   | Moderado                                 | Grande                     | Varía | No lo sé                |
| <b>Efectos indeseables</b>     | Grande                    | Moderado                                |   | Pequeño                                  | Trivial                    | Varía | No lo sé                |
| <b>Certeza de la evidencia</b> | Muy baja                  | Baja                                    |   | Moderada                                 | Alta                       |       | Ningún estudio incluido |
| <b>Balace de los efectos</b>   | Favorece a la comparación | Probablemente favorece a la comparación | No favorece a la intervención ni a la comparación | Probablemente favorece a la intervención | Favorece a la intervención | Varía | No lo sé                |
| <b>Nivel de innovación</b>     | TS no innovadora          |   |   |  | TS innovadora              |       |                         |
| <b>Equidad</b>                 | Reducida                  | Probablemente reducida                  | Probablemente ningún impacto                      | Probablemente aumentada                  | Aumentada                  | Varía | No lo sé                |
| <b>Recursos necesarios</b>     | Costos extensos           | Costos moderados                        | Costos y ahorros mínimos                          | Ahorros moderados                        | Ahorros extensos           | Varía | No lo sé                |
| <b>Costo-efectividad</b>       | Favorece a la comparación | Probablemente favorece a la comparación | No favorece a la intervención ni a la comparación | Probablemente favorece a la intervención | Favorece a la intervención | Varía | Ningún estudio incluido |

## VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

### RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

#### a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC

En personas mayores de 18 años, con diagnóstico de mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, con presencia de esplenomegalia sintomática, con o sin síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento; no se recomienda el uso de ruxolitinib como monoterapia (**Recomendación en contra de la intervención basada en una certeza global de la evidencia muy baja**).

**Justificación:** La recomendación fue emitida porque el juicio “no se recomienda” la T.S logró haber alcanzado al menos el 70% de los votos. Cinco de los siete miembros del grupo de trabajo indicaron que “no se recomienda” la TS. Sus argumentos se fundamentaron en que el balance de efectos es “desconocido” y la certeza de la evidencia es “muy baja”. Además, señalaron que la TS fue clasificada como “no innovadora”, la equidad en salud es “desconocida” y los costos eran “extensos”. Solo dos miembros del grupo de trabajo votaron a favor de recomendar la TS. La RON consideró que la magnitud de los efectos indeseables era “pequeño”, la TS era innovadora, el balance de los efectos “probablemente favorece la intervención” y la equidad es “aumentada”, a pesar de tener una certeza de la evidencia “muy baja”. La IPRESS solicitante consideró que frente a necesidad clínica “no existe alternativa”, la magnitud de los efectos deseables es “grande”, la magnitud de los efectos indeseables era “pequeño”, la TS era innovadora, el balance de los efectos “favorece la intervención”, la equidad es “aumentada” y la costo-efectividad es “favorece la intervención” a pesar de tener una certeza de la evidencia “muy baja”.

**b. Justificación**

El grupo de trabajo de la ETS-EMC basó su recomendación en base a los siguientes criterios:

| <b>Criterio</b>  | <b>Resultado de valoración (juicios emitidos)</b>                              | <b>Comentario</b>   |
|--|--|---|
| Balance entre los efectos deseables e indeseables<br>¿La TS es eficaz y segura?                              | El balance entre los efectos deseables e indeseables es incierto (“no lo sé”). | En personas mayores de 18 años, con diagnóstico de mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, con presencia de esplenomegalia sintomática, con o sin síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento; la magnitud de los beneficios fue incierta, la magnitud de los daños fue incierta, y la certeza global de la evidencia fue muy baja. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es incierto. |
| Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS                                      | La certeza global fue determinada como “muy baja”.                             | Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisiones.  |
| Tipo de desenlace evaluado   | Los desenlaces críticos corresponden a desenlaces finales.                     | La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de supervivencia global, calidad de vida eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.  |
| Costo-efectividad<br>¿La TS es costo-efectiva?   | Ningún estudio incluido  | No se pudo determinar la costo-efectividad debido a que no hubo estudios incluidos.   |
| <b>Recomendación en contra del uso de la intervención basada en certeza global de la evidencia muy baja.</b> |  |   |

## VIII CONCLUSIONES

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Hospital Regional Lambayeque (HRL), mediante Oficio N° 000960-2025-GR. LAMB/GERESA/HRL-DE [515741571 - 0].
- La mielofibrosis primaria (MFP) es una neoplasia mieloproliferativa (NMP) clásica caracterizada por una proliferación descontrolada de una o más líneas celulares mieloides. En algunos casos, el diagnóstico de la MFP se realiza de forma incidental en pacientes asintomáticos, a partir de hallazgos hematológicos anormales o por la detección de esplenomegalia o hepatomegalia. En pacientes sintomáticos, las manifestaciones más frecuentes incluyen anemia severa, hepatoesplenomegalia, síntomas constitucionales (fatiga, sudoración nocturna, fiebre), caquexia, dolor óseo, infarto esplénico, prurito, trombosis y sangrado.
- El ruxolitinib es un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) que actúa sobre las vías de la quinasa Janus (JAK) y del transductor de señales y activador de la transcripción (STAT). En Perú, cuenta con dos registros sanitarios por parte de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID): N°EE00052 y N°EE00104, ambos vigentes hasta 2028. El ruxolitinib está aprobado por la DIGEMID para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial. Actualmente, este fármaco no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
- La pregunta PICO validada y la graduación de importancia de desenlaces fue: **P**: Personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, y/o con presencia de esplenomegalia sintomática y síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento; **I**: ruxolitinib en monoterapia; **C**: hidroxycarbamida en monoterapia; **O**: sobrevida global (crítico), calidad de vida (crítico) y eventos adversos serios (crítico).
- La evidencia para responder a la pregunta PICO se obtuvo un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III, de etiqueta abierta, realizado en 56 centros clínicos de 9 países. Los participantes fueron adultos con mielofibrosis primaria o secundaria de riesgo alto o intermedio-2, con esplenomegalia palpable, con o sin síntomas constitucionales como pérdida de peso, fiebre, y sudoración nocturna. El estudio

evaluó la supervivencia global a cinco años, la calidad de vida a 48 semanas y el riesgo de eventos adversos graves. Sin embargo, el efecto de ruxolitinib en estos desenlaces es muy incierto debido a la muy baja certeza de la evidencia.

- Mediante diálogo deliberativo, se valoraron múltiples criterios para emitir una recomendación. Los juicios fueron los siguientes: necesidad clínica: **existe alternativa**, efectos deseables (beneficios): **inciertos (no lo sé)**, efectos indeseables (daños): **inciertos (no lo sé)**; certeza de la evidencia: **muy baja**; balance de los efectos: **incierto (no lo sé)**; nivel de innovación: **tecnología sanitaria no innovadora**; impacto en la equidad: **desconocida (no lo sé)**; recursos necesarios: **costos extensos** y costo-efectividad: **ningún estudio incluido**.
- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de ruxolitinib como monoterapia en personas mayores de 18 años, con diagnóstico de mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, con presencia de esplenomegalia sintomática, con o sin síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento. **(Recomendación en contra de la intervención basada en una certeza global de la evidencia “muy baja”)**.

**IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC**

| <b>Nombres y Apellidos</b>             | <b>Rol</b>   | <b>Contribución</b>  |
|--|--|--|
| Angie Zonaly<br>VASQUEZ<br>CHAVESTA    | Equipo metodológico  | Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC. |
| Danny<br>ACOSTA QUISPE                 | Equipo metodológico  | Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.  |
| Elmer Jemoel<br>FIESTAS<br>SALDARRIAGA | Equipo metodológico  | Coordinación y soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia.  |
| Sergio<br>GOICOCHEA LUGO               | Coordinador<br>metodológico  | Coordinación y soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia.  |
| Fátima<br>LAINES GONZALES              | Coordinadora de<br>gestión   | Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC.   |
| Brenda Stefany<br>NIÑO EFFIO           | Médico tratante de la<br>IPRESS solicitante<br>HOSPITAL<br>REGIONAL DE<br>LAMBAYEQUE                   | Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.  |
| Marlies<br>PIZARRO PEREA               | Médico especialista<br>en hematología del<br>Hospital Edgardo<br>Rebagliati Martins                    | Participación en el proceso de ajuste de la pregunta PICO.   |
| Cindy Elizabeth<br>ALCARRAZ MOLINA     | Médico especialista<br>en oncología del<br>Instituto Nacional de<br>Enfermedades<br>Neoplásicas (INEN) | Participación en el proceso de ajuste de la pregunta PICO.   |

| <b>Nombres y Apellidos</b>                | <b>Rol</b>   | <b>Contribución</b>  |
|---|--|--|
| María Emilia<br>LEDEZMA<br>CARBAJAL       | Representante de la<br>Dirección General de<br>Medicamentos,<br>Insumos y Drogas<br>(DIGEMID)            | Participación en el diálogo deliberativo,<br>valoración de los criterios para la<br>formulación de la recomendación.   |
| Martha Gladys<br>MIRANDA ANDRADE          | Representante de la<br>Dirección de<br>Prevención y Control<br>del cáncer (DPCAN)                        | Participación en el diálogo deliberativo,<br>valoración de los criterios para la<br>formulación de la recomendación.   |
| Carmen María<br>GRANDA NEIRA              | Representante de la<br>Dirección General de<br>Aseguramiento e<br>Intercambio<br>Prestacional<br>(DGAIN) | Participación en el diálogo deliberativo,<br>valoración de los criterios para la<br>formulación de la recomendación.   |
| Sherly Katherine<br>FIGUEROA<br>MATURRANO | Representante del<br>Seguro Integral de<br>Salud (SIS)   | Participación en el diálogo deliberativo,<br>valoración de los criterios para la<br>formulación de la recomendación.   |
| Laura del Carmen<br>CHAVEZ JIMENEZ        | Representante de la<br>Red Oncológica<br>Nacional (RON)  | Participación en el proceso de ajuste de<br>la pregunta PICO*.<br>Participación en el diálogo deliberativo,<br>valoración de los criterios para la<br>formulación de la recomendación. |
| Elizabeth<br>LOAYZA HUACRE                | Representante de<br>IAFAS SALUDPOL   | Participación en el diálogo deliberativo,<br>valoración de los criterios para la<br>formulación de la recomendación.   |

\* Participó como médico especialista en oncología representando al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

## **X DECLARACIÓN DE INTERESES**

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés con relación a los contenidos de este documento técnico.

## **XI FINANCIAMIENTO**

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

## XII REFERENCIAS

1. Ng ZY, Fuller KA, Mazza-Parton A, Erber WN. Morphology of myeloproliferative neoplasms. *Int J Lab Hematol.* junio de 2023;45(S2):59-70.
2. Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 9 de febrero de 2017;129(6):667-79.
3. Shallis RM, Zeidan AM, Wang R, Podoltsev NA. Epidemiology of the Philadelphia Chromosome-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am.* abril de 2021;35(2):177-89.
4. Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. [citado 23 de enero de 2025]. GBD Compare. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
5. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, Knudson RA, Ketterling R, Hanson CH, et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia.* julio de 2014;28(7):1472-7.
6. Genthon A, Killian M, Mertz P, Cathebras P, Gimenez De Mestral S, Guyotat D, et al. [Myelofibrosis: A review]. *Rev Med Interne.* febrero de 2021;42(2):101-9.
7. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023;98(5):801-21.
8. Dores GM, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Cause-specific mortality following polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in the US population, 2001-2017. *Am J Hematol.* 1 de diciembre de 2021;96(12):E451-4.
9. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood.* 26 de marzo de 2009;113(13):2895-901.
10. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood.* 4 de marzo de 2010;115(9):1703-8.
11. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de febrero de 2011;29(4):392-7.
12. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Mudireddy M, Mannarelli C, Nicolosi M, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de febrero de 2018;36(4):310-8.

13. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Gangat N, Ketterling RP, Pardanani A, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de junio de 2018;36(17):1769-70.
14. Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M, Mannelli F, Mudireddy M, Bartalucci N, et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia*. julio de 2018;32(7):1631-42.
15. Ali H, Bacigalupo A. 2021 Update on allogeneic hematopoietic stem cell transplant for myelofibrosis: A review of current data and applications on risk stratification and management. *Am J Hematol*. 1 de noviembre de 2021;96(11):1532-8.
16. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjan JJ, Kröger N, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. septiembre de 2015;26:v85-99.
17. Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, Niederwieser D, Bacigalupo A, Barbui T, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia*. noviembre de 2015;29(11):2126-33.
18. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, Zhang MJ, Bashey A, Bolwell BJ, et al. OUTCOME OF TRANSPLANTATION FOR MYELOFIBROSIS. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. marzo de 2010;16(3):358-67.
19. Bose P, Verstovsek S. Myelofibrosis: an update on drug therapy in 2016. *Expert Opin Pharmacother*. noviembre de 2016;17(18):2375-89.
20. Roskoski R. Janus kinase (JAK) inhibitors in the treatment of neoplastic and inflammatory disorders. *Pharmacol Res*. 1 de septiembre de 2022;183:106362.
21. Appeldoorn TYJ, Munnink THO, Morsink LM, Hooge MNL de, Touw DJ. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ruxolitinib: A Review. *Clin Pharmacokinet*. 2023;62(4):559-71.
22. Verstovsek S, Mesa RA, Livingston RA, Hu W, Mascarenhas J. Ten years of treatment with ruxolitinib for myelofibrosis: a review of safety. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 27 de julio de 2023;16(1):82.
23. Food and Drug Administration (FDA). JAKAFI: HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. [citado 19 de mayo de 2025]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/202192s028lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/202192s028lbl.pdf).
24. European Medicines Agency (EMA). JAKAVI: FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO [Internet]. [citado 19 de mayo de 2025]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/jakavi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/jakavi-epar-product-information_es.pdf).

25. DIGEMID. Registro Sanitario Productos Farmacéuticos: Phenasen [Internet]. [citado 23 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>.
26. DIGEMID. Consulta Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas [Internet]. [citado 25 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/fichasTecnicas/>.
27. Ministerio de Salud (MINSA). Ley Nacional del Cáncer. Decreto Supremo N°004-2022SA [Internet]. 2022 [citado 23 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/2879401-004-2022-sa>.
28. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. abril de 2011;64(4):395-400.
29. Instituto Nacional de Salud. Documento Técnico: «Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo» [Internet]. 2022 [citado 23 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/3728070-documento-tecnicoevaluacion-multicriterio-para-generar-recomendaciones-de-uso-de-tecnologias-sanitarias-oncologicas-de-alto-costo>.
30. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 18 de octubre de 2011;343:d5928.
31. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol*. marzo de 2020;119:126-35.
32. IQWiG. General Methods - Version 7.0. Gen Methods [Internet]. 2023; Disponible en: [https://www.iqwig.de/methoden/general-methods\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/general-methods_version-7-0.pdf).
33. Ministerio de Salud (MINSA). Carga de Enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables perdidos, 2019 [Internet]. 2023 may [citado 23 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/CargaEnfermedad/CargaEnfermedad2019.pdf>.
34. National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines®). Myeloproliferative Neoplasms; 2025. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1477>.
35. Sociedad Chilena de Hematología (SOCHIHEM). GUÍAS PRÁCTICAS CLINICAS PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS CLÁSICAS BCR-ABL NEGATIVAS, 2017.
36. Zhang Y, Zhou H, Suo S, Zhuang J, Yang L, He A, et al. Evaluation of gecacitinib vs hydroxyurea in patients with intermediate-2 or high-risk myelofibrosis: final analysis



- results from a randomized phase 3 study. *Blood Cancer J.* 18 de diciembre de 2024;14(1):216.
37. ClinicalTrials.gov. Controlled Myelofibrosis Study With Oral Janus-associated Kinase (JAK) Inhibitor Treatment-II: The COMFORT-II Trial [Internet]. 2019; Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00934544>.
  38. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *N Engl J Med.* marzo de 2012;366(9):787-98.
  39. Harrison CN, Mesa RA, Kiladjian J, Al-Ali H, Gisslinger H, Knoop L, et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib *versus* best available therapy. *Br J Haematol.* julio de 2013;162(2):229-39.
  40. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood.* 12 de diciembre de 2013;122(25):4047-53.
  41. Harrison CN, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoop L, Cervantes F, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia.* agosto de 2016;30(8):1701-7.
  42. MINSA. Establecen en 9 UIT el umbral para los productos farmacéuticos oncológicos de alto costo - RESOLUCION MINISTERIAL - N° 964-2022/MINSA - SALUD [Internet]. 2022 [citado 27 de junio de 2025]. Disponible en: <http://busquedas.elperuano.pe/dispositivo/NL/2129941-1>.
  43. CONITEC. Ruxolitinib para el tratamiento de pacientes con mielofibrosis primaria, mielofibrosis tras policitemia vera o mielofibrosis tras trombocitemia esencial, de riesgo intermedio-2 o alto. Brasilia: Comisión Nacional de Tecnología en Salud (CONITEC); 2021. Informe técnico.

**XIII ANEXOS****ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA****Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para evaluación de los subrogados**

|                                   |           |   |                  |
|-----------------------------------|-----------|---|------------------|
| <b>Base de datos</b>              |           | Medline   |                  |
| <b>Plataforma</b>                 |           | PubMed  |                  |
| <b>Fecha de búsqueda</b>          |           | 04 de mayo de 2025  |                  |
| <b>Rango de fecha de búsqueda</b> |           | Inicio de los tiempos hasta 04 de mayo de 2025  |                  |
| <b>Concepto</b>                   | <b>Nº</b> | <b>Estrategia de búsqueda</b>   | <b>Resultado</b> |
| Población                         | 1         | "Primary Myelofibrosis"[Mesh] OR "Primary Myelofibrosis"[Text Word] OR "Bone Marrow Fibrosis"[Text Word] OR "Bone Marrow Fibroses"[Text Word] OR "Myelofibrosis"[Text Word] OR "Myelofibroses"[Text Word] OR "Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia"[Text Word] OR "Myeloid Metaplasia"[Text Word] OR "Myelosclerosis"[Text Word] OR "Myeloscleroses"[Text Word] OR "Nonleukemic Myeloses"[Text Word] OR "Nonleukemic Myelosis"[Text Word] OR "Chronic Idiopathic Myelofibrosis"[Text Word] OR "Idiopathic Myelofibrosis"[Text Word] OR "Agnogenic Myeloid Metaplasia"[Text Word] | 11 198           |
| Objetivo del estudio              | 2         | (correlat*[TIAB] OR validation[TIAB] OR regression[TIAB]) AND (surrogate*[TIAB] OR surrogac*[TIAB] OR endpoint[TIAB] OR "end point*" [TIAB] OR relation*[TIAB])   | 725 475          |
| Desenlace                         | 3         | ("Splenomegaly"[MeSH] OR "spleen volume"[TIAB] OR "spleen size"[TIAB] OR "spleen reduction"[TIAB] OR "spleen shrinkage"[TIAB]) AND (correlat*[TIAB] OR validation[TIAB] OR regression[TIAB])  | 1 369            |
| Final                             |           | #1 AND #2 AND #3  | 20               |

|                                   |           |   |                  |
|-----------------------------------|-----------|---|------------------|
| <b>Base de datos</b>              |           | Medline   |                  |
| <b>Plataforma</b>                 |           | PubMed  |                  |
| <b>Fecha de búsqueda</b>          |           | 04 de mayo de 2025  |                  |
| <b>Rango de fecha de búsqueda</b> |           | Inicio de los tiempos hasta 04 de mayo de 2025  |                  |
| <b>Concepto</b>                   | <b>Nº</b> | <b>Estrategia de búsqueda</b>   | <b>Resultado</b> |
| Población                         | 1         | "Primary Myelofibrosis"[Mesh] OR "Primary Myelofibrosis"[Text Word] OR "Bone Marrow Fibrosis"[Text Word] OR "Bone Marrow Fibroses"[Text Word] OR "Myelofibrosis"[Text Word] OR "Myelofibroses"[Text Word] OR "Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia"[Text Word] OR "Myeloid Metaplasia"[Text Word] OR "Myelosclerosis"[Text Word] OR "Myeloscleroses"[Text Word] OR "Nonleukemic Myeloses"[Text Word] OR "Nonleukemic Myelosis"[Text Word] OR "Chronic Idiopathic Myelofibrosis"[Text Word] OR "Idiopathic Myelofibrosis"[Text Word] OR "Agnogenic Myeloid Metaplasia"[Text Word] | 11 198           |

|                      |   |  |         |
|----------------------|---|--|---------|
| Objetivo del estudio | 2 | (correlat*[TIAB] OR validation[TIAB] OR regression[TIAB]) AND (surrogate*[TIAB] OR surrogac*[TIAB] OR endpoint[TIAB] OR "end point"*[TIAB] OR relation*[TIAB])   | 725 475 |
| Desenlace            | 3 | ("duration of response"[TIAB] OR "maintenance of response"[TIAB] OR "durability"[TIAB] OR "duration of effect"[TIAB]) AND (surrogate*[TIAB] OR surrogac*[TIAB] OR endpoint[TIAB] OR "end point"*[TIAB] OR relation*[TIAB]) | 3 848   |
| Final                |   | #1 AND #2 AND #3   | 01      |

## Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

|                                   |           |   |                  |
|-----------------------------------|-----------|---|------------------|
| <b>Base de datos</b>              |           | MEDLINE   |                  |
| <b>Plataforma</b>                 |           | PubMed  |                  |
| <b>Fecha de búsqueda</b>          |           | 05 de junio de 2025   |                  |
| <b>Rango de fecha de búsqueda</b> |           | Desde inicio de los tiempos hasta 05 de junio de 2025   |                  |
| <b>Concepto</b>                   | <b>Nº</b> | <b>Estrategia de búsqueda</b>   | <b>Resultado</b> |
| Población                         | 1         | "Primary Myelofibrosis"[Mesh] OR "Primary Myelofibrosis"[Text Word] OR "Bone Marrow Fibrosis"[Text Word] OR "Bone Marrow Fibroses"[Text Word] OR "Myelofibrosis"[Text Word] OR "Myelofibroses"[Text Word] OR "Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia"[Text Word] OR "Myeloid Metaplasia"[Text Word] OR "Myelosclerosis"[Text Word] OR "Myeloscleroses"[Text Word] OR "Nonleukemic Myeloses"[Text Word] OR "Nonleukemic Myelosis"[Text Word] OR "Chronic Idiopathic Myelofibrosis"[Text Word] OR "Idiopathic Myelofibrosis"[Text Word] OR "Agnogenic Myeloid Metaplasia"[Text Word] | 11 220           |
| Intervención                      | 2         | "ruxolitinib"[Supplementary Concept] OR "ruxolitinib"[Text Word] OR "ruxolitinib phosphate"[Text Word] OR ruxolitinib monophosphate[Text Word] OR ruxolitinib maleate[Text Word] OR "Jakafi"[Text Word] OR "Jakavi"[Text Word] OR "Opzelura"[Text Word] OR "INCB-018424"[Text Word] OR "INCB018424"[Text Word] OR "INCB-18424"[Text Word] OR "INCB18424"[Text Word] OR INC424[Text Word] OR INC-424[Text Word] OR INCB-018424 phosphate[Text Word] OR "INCB018424 phosphate"[Text Word] OR INCB-18424 phosphate[Text Word] OR INCB-018424 salt[Text Word]                         | 3 493            |
| Ensayo clínico aleatorizado (ECA) | 3         | ((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title] OR Random*[tiab] NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT ("animals"[MeSH Terms] AND "humans"[MeSH Terms])))   | 1 959 728        |

|                           |   |  |           |
|---------------------------|---|--|-----------|
| Revisión sistemática (RS) | 4 | ("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR metaanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB]) | 561 226   |
|                           | 5 | #1 AND #2  | 1 141     |
|                           | 6 | #3 OR #4   | 2 302 957 |
| Final                     | 7 | #5 AND #6  | 205       |

|                                   |           |  |                  |
|-----------------------------------|-----------|--|------------------|
| <b>Base de datos</b>              |           | EMBASE   |                  |
| <b>Plataforma</b>                 |           | EMBASE   |                  |
| <b>Fecha de búsqueda</b>          |           | 05 de junio de 2025  |                  |
| <b>Rango de fecha de búsqueda</b> |           | Desde inicio de los tiempos hasta 05 de junio de 2025  |                  |
| <b>Concepto</b>                   | <b>Nº</b> | <b>Estrategia de búsqueda</b>  | <b>Resultado</b> |
| Población                         | 1         | 'Primary Myelofibrosis'/exp OR 'Primary Myelofibrosis' OR 'Bone Marrow Fibrosis' OR 'Bone Marrow Fibroses' OR Myelofibrosis OR Myelofibroses OR 'Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia' OR 'Myeloid Metaplasia' OR Myelosclerosis OR Myeloscleroses OR 'Nonleukemic Myeloses' OR 'Nonleukemic Myelosis' OR 'Chronic Idiopathic Myelofibrosis' OR 'Idiopathic Myelofibrosis' OR 'Agnogenic Myeloid Metaplasia'  | 23 160           |
| Intervención                      | 2         | 'inc 424'/exp OR 'inc 424' OR 'inc424'/exp OR 'inc424' OR 'incb 018424'/exp OR 'incb 018424' OR 'incb 18424'/exp OR 'incb 18424' OR 'incb 424'/exp OR 'incb 424' OR 'incb018424'/exp OR 'incb018424' OR 'incb18424'/exp OR 'incb18424' OR 'incb424'/exp OR 'incb424' OR 'jakafi'/exp OR 'jakafi' OR 'jakavi'/exp OR 'jakavi' OR 'kks 278'/exp OR 'kks 278' OR 'kks278'/exp OR 'kks278' OR 'opzelura'/exp OR 'opzelura' OR 'ruxolitinib maleate'/exp OR 'ruxolitinib maleate' OR 'ruxolitinib phosphate'/exp OR 'ruxolitinib phosphate' OR 'ruxolitinib monophosphate' OR 'incb-018424 phosphate' OR 'incb018424 phosphate' OR 'incb-18424 phosphate' OR 'incb-018424 salt' OR 'ruxolitinib'/exp OR 'ruxolitinib' | 13 310           |
| Ensayo clínico aleatorizado (ECA) | 3         | ('randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:ab,ti OR factorial*:ab,ti OR crossover*:ab,ti OR 'cross over':ab,ti OR 'cross-over':ab,ti OR volunteer*:ab,ti OR assign*:ab,ti OR allocat*:ab,ti OR (((singl* OR doubl*) NEAR/1 blind*):ab,ti)) NOT (('animal'/de OR 'nonhuman'/de OR 'animal experiment'/de) NOT (('animal'/de OR 'nonhuman'/de OR 'animal experiment'/de) AND 'human'/de))  | 3 280 661        |
| Revisión sistemática (RS)         | 4         | ('Systematic Review':ti,ab OR Meta-Analysis:ti,ab OR 'Meta-Analysis as Topic'/exp OR 'Network Meta-Analysis'/exp OR 'Meta Analysis':ti,ab OR Metanalysis:ti,ab OR Metaanalysis:ti,ab OR 'Meta Analyses':ti,ab)   | 667 235          |
|                                   | 5         | #1 AND #2  | 4 313            |

|       |   |           |           |
|-------|---|-----------|-----------|
|       | 6 | #3 OR #4  | 3 684 297 |
| Final | 7 | #5 AND #6 | 738       |

|                                   |           |  |                  |
|-----------------------------------|-----------|--|------------------|
| <b>Base de datos</b>              |           | Cochrane Library   |                  |
| <b>Plataforma</b>                 |           | Cochrane Library   |                  |
| <b>Fecha de búsqueda</b>          |           | 05 de junio de 2025  |                  |
| <b>Rango de fecha de búsqueda</b> |           | Desde inicio de los tiempos hasta 05 de junio de 2025  |                  |
| <b>Concepto</b>                   | <b>Nº</b> | <b>Estrategia de búsqueda</b>  | <b>Resultado</b> |
| Población                         | 1         | MeSH descriptor: [Primary Myelofibrosis] explode all trees OR "Primary Myelofibrosis":ti,ab,kw OR "Bone Marrow Fibrosis":ti,ab,kw OR "Bone Marrow Fibroses":ti,ab,kw OR Myelofibrosis:ti,ab,kw OR Myelofibroses:ti,ab,kw OR "Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia":ti,ab,kw OR "Myeloid Metaplasia":ti,ab,kw OR Myelosclerosis:ti,ab,kw OR Myeloscleroses:ti,ab,kw OR "Nonleukemic Myeloses":ti,ab,kw OR "Nonleukemic Myelosis":ti,ab,kw OR "Chronic Idiopathic Myelofibrosis":ti,ab,kw OR "Idiopathic Myelofibrosis":ti,ab,kw OR "Agnogenic Myeloid Metaplasia":ti,ab,kw | 827              |
| Intervención                      | 2         | ruxolitinib:kw OR ruxolitinib:ti,ab,kw OR "ruxolitinib phosphate":ti,ab,kw OR "ruxolitinib monophosphate":ti,ab,kw OR "ruxolitinib maleate":ti,ab,kw OR Jakafi:ti,ab,kw OR Jakavi:ti,ab,kw OR Opzelura:ti,ab,kw OR INCB-018424:ti,ab,kw OR INCB018424:ti,ab,kw OR INCB-18424:ti,ab,kw OR INCB18424:ti,ab,kw OR INC424:ti,ab,kw OR INC-424:ti,ab,kw OR "INCB-018424 phosphate":ti,ab,kw OR "INCB018424 phosphate":ti,ab,kw OR "INCB-18424 phosphate":ti,ab,kw OR "INCB-018424 salt":ti,ab,kw  | 934              |
| Final                             | 3         | #1 AND 2   | 453              |

|                                   |           |  |                  |
|-----------------------------------|-----------|--|------------------|
| <b>Base de datos</b>              |           | LILACS   |                  |
| <b>Plataforma</b>                 |           | Biblioteca Virtual en Salud ( <a href="https://pesquisa.bvsalud.org/portal/">https://pesquisa.bvsalud.org/portal/</a> )  |                  |
| <b>Fecha de búsqueda</b>          |           | 05 de junio de 2025  |                  |
| <b>Rango de fecha de búsqueda</b> |           | Desde inicio de los tiempos hasta 05 de junio de 2025  |                  |
| <b>Concepto</b>                   | <b>Nº</b> | <b>Estrategia de búsqueda</b>  | <b>Resultado</b> |
| Población                         | 1         | ("Primary Myelofibrosis" OR "Bone Marrow Fibrosis" OR "Bone Marrow Fibroses" OR Myelofibrosis OR Myelofibroses OR "Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia" OR "Myeloid Metaplasia" OR Myelosclerosis OR Myeloscleroses OR "Nonleukemic Myeloses" OR "Nonleukemic Myelosis" OR "Chronic Idiopathic Myelofibrosis" OR "Idiopathic Myelofibrosis" OR "Agnogenic Myeloid Metaplasia")           | 11 125           |
| Intervención                      | 2         | ("inc 424" OR "inc424" OR "incb 018424" OR "incb 18424" OR "incb 424" OR "incb018424" OR "incb18424" OR "incb424" OR "jakafi" OR "jakavi" OR "kks 278" OR "kks278" OR "opzelura" OR "ruxolitinib maleate" OR "ruxolitinib phosphate" OR "ruxolitinib monophosphate" OR "incb-018424 phosphate" OR "incb018424 phosphate" OR "incb-18424 phosphate" OR "incb-018424 salt" OR "ruxolitinib") | 3 504            |
| Tipo de estudio                   | 3         | ("clinical_trials" OR "systematic_reviews")  | 768 042          |
| Final                             | 4         | #1 AND #2 AND 3  | 229              |

|                                   |           |  |                  |
|-----------------------------------|-----------|--|------------------|
| <b>Base de datos</b>              |           | ClinicalTrials   |                  |
| <b>Plataforma</b>                 |           | ClinicalTrials.gov   |                  |
| <b>Fecha de búsqueda</b>          |           | 05 de junio de 2025  |                  |
| <b>Rango de fecha de búsqueda</b> |           | Desde inicio de los tiempos hasta 05 de junio de 2025  |                  |
| <b>Concepto</b>                   | <b>Nº</b> | <b>Estrategia de búsqueda</b>  | <b>Resultado</b> |
| Población                         | 1         | Primary Myelofibrosis, Prefibrotic Stage OR Primary Myelofibrosis, Fibrotic Stage OR Primary Myelofibrosis | 598              |
| Intervención                      | 2         | Ruxolitinib OR Ruxolitinib Phosphate OR Ruxolitinib Oral Tablet  | 421              |
| Final                             | 3         | #1 AND #2  | 126              |

### Anexo 1c. Umbrales clínicos establecidos por el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

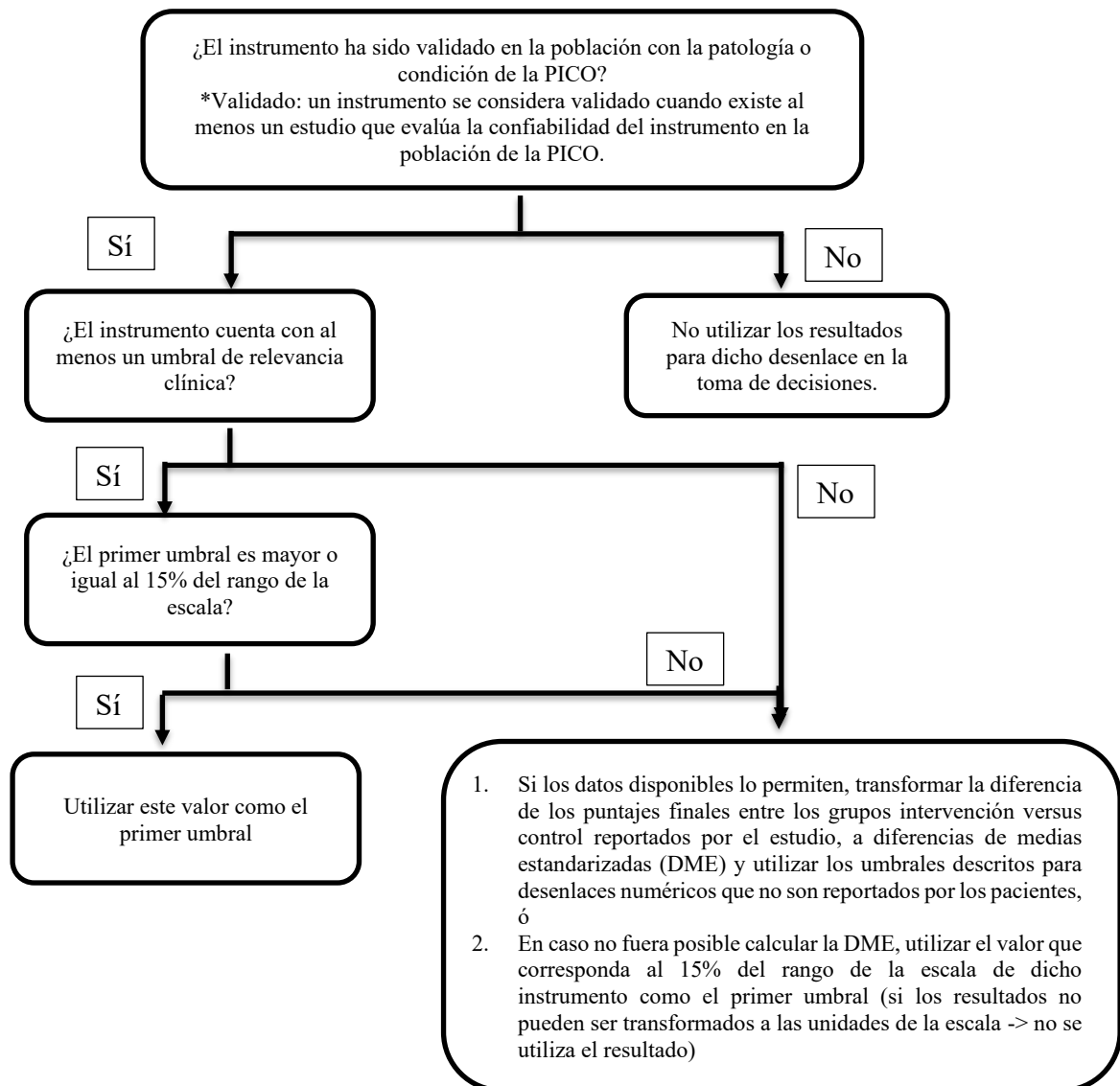
#### Umbrales clínicos para desenlaces dicotómicos

| Magnitud del ratio           | Tipo de desenlace con certeza al menos baja |                           |                        |
|------------------------------|---|---------------------------|------------------------|
|                              | Mortalidad                                  | Otros Desenlaces críticos | Desenlaces importantes |
| <b>Grande</b>                | 0.85  | 0.75 y riesgo $\geq 5\%$  | No aplica              |
| <b>Moderada</b>              | 0.95  | 0.9                       | 0.8                    |
| <b>Pequeña</b>               | 1.00  | 1.00                      | 0.9                    |
| <b>Nula (Sin diferencia)</b> | Sin diferencia estadística                  |                           | <0.9                   |

#### Umbrales clínicos para desenlaces numéricos no reportados por los pacientes

| Magnitud del ratio           | Tipo de desenlace con certeza al menos baja |                        |
|------------------------------|---|------------------------|
|                              | Desenlaces críticos                         | Desenlaces importantes |
| <b>Grande</b>                | 0.5   | No aplica              |
| <b>Moderada</b>              | 0.3   | 0.4                    |
| <b>Pequeña</b>               | 0.2   | 0.2                    |
| <b>Nula (Sin diferencia)</b> | Sin diferencia estadística                  |                        |

## Umbral clínico para desenlaces numéricos reportados por pacientes:



Una vez obtenido el primer umbral, los siguientes umbrales se calcularán utilizando los múltiplos basados en la *d* de Cohen de la siguiente manera:

- Umbral que diferencia un efecto de magnitud pequeña de una moderada (U2) = valor del primer umbral (U1) x 2.5.
- Umbral que diferencia un efecto de magnitud moderada de una grande (U3) = valor del primer umbral (U1) x 4.





|                      |   |   |         |
|----------------------|---|---|---------|
|                      |   | scaling"[Title/Abstract] OR "standard gamble"[Title/Abstract] OR "time trade off"[Title/Abstract] OR "TTO"[Title/Abstract] OR "probability trade off"[Title/Abstract] OR "utility score"[Title/Abstract] OR "preference based"[Title/Abstract] OR "preference score*"[Title/Abstract] OR "multiattribute"[Title/Abstract] OR "multi attribute"[Title/Abstract] OR "euroqol 5d"[Title/Abstract] OR "EuroQol5D"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "EQ 5D"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "SF 6D"[Title/Abstract] OR "HUI"[Title/Abstract] OR "15D"[Title/Abstract])  |         |
| Revisión sistemática | 3 | ((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH]))) | 666 940 |
| Final                | 4 | #1 AND #2 AND #3  | 13      |

## Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

| <b>Base de datos</b>              |    | MEDLINE   |           |
|-----------------------------------|----|---|-----------|
| <b>Plataforma</b>                 |    | PubMed  |           |
| <b>Fecha de búsqueda</b>          |    | 19 de junio de 2025   |           |
| <b>Rango de fecha de búsqueda</b> |    | Desde inicio de los tiempos hasta 19 de junio de 2025   |           |
| Concepto                          | Nº | Estrategia de búsqueda  | Resultado |
| Población                         | 1  | "Primary Myelofibrosis"[Mesh] OR "Primary Myelofibrosis"[Text Word] OR "Bone Marrow Fibrosis"[Text Word] OR "Bone Marrow Fibroses"[Text Word] OR "Myelofibrosis"[Text Word] OR "Myelofibroses"[Text Word] OR "Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia"[Text Word] OR "Myeloid Metaplasia"[Text Word] OR "Myelosclerosis"[Text Word] OR "Myeloscleroses"[Text Word] OR "Nonleukemic Myeloses"[Text Word] OR "Nonleukemic Myelosis"[Text Word] OR "Chronic Idiopathic Myelofibrosis"[Text Word] OR "Idiopathic Myelofibrosis"[Text Word] OR "Agnogenic Myeloid Metaplasia"[Text Word]   | 11 233    |
| Intervención                      | 2  | "ruxolitinib"[Supplementary Concept] OR "ruxolitinib"[Text Word] OR "ruxolitinib phosphate"[Text Word] OR ruxolitinib monophosphate[Text Word] OR ruxolitinib maleate[Text Word] OR "Jakafi"[Text Word] OR "Jakavi"[Text Word] OR "Opzelura"[Text Word] OR "INCB-018424"[Text Word] OR "INCB018424"[Text Word] OR "INCB-18424"[Text Word] OR "INCB18424"[Text Word] OR INC424[Text Word] OR INC-424[Text Word] OR INCB-018424 phosphate[Text Word] OR "INCB018424 phosphate"[Text Word] OR INCB-18424 phosphate[Text Word] OR INCB-018424 salt[Text Word]   | 3 511     |
| Costo-efectividad                 | 3  | Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab])) | 293 215   |
| Latinoamérica                     | 4  | ("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All   | 1 273 080 |



|       |   |   |   |
|-------|---|---|---|
|       |   | Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields] |   |
| Final | 5 | #1 AND #2 AND #3 AND #4   | 0 |

**Repositorios, organismos elaboradores de evaluaciones de tecnología sanitaria**

| Base de datos o repositorio   | Enlace  | Palabra clave                           | Resultados que cumplen criterios de inclusión |
|---|---|---|---|
| Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú   | <a href="https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes-evaluacion-tecnologica/">https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes-evaluacion-tecnologica/</a>   | "Ruxolitinib"                           | 0   |
| Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú   | <a href="https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/home">https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/home</a>   | "Ruxolitinib"                           | 0   |
| National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido   | <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>   | "Ruxolitinib"                           | 0   |
| Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA)                               | <a href="https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/">https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/</a>   | "Ruxolitinib"                           | 0   |
| Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España | <a href="https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&amp;tipold=1">https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&amp;tipold=1</a>                       | "Ruxolitinib"                           | 0   |
| Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canada  | <a href="https://www.cda-amc.ca/">https://www.cda-amc.ca/</a>   | "Ruxolitinib"<br>AND<br>"Myelofibrosis" | 0   |
| Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Alemania   | <a href="https://www.iqwig.de/en/projects/projects-results">https://www.iqwig.de/en/projects/projects-results</a>   | "Ruxolitinib"                           | 0   |
| Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia   | <a href="https://www.iets.org.co/documentos-tecnicos/">https://www.iets.org.co/documentos-tecnicos/</a>   | "Ruxolitinib"                           | 0   |
| Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud - CONITEC, Brasil                      | <a href="https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec">https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec</a> | "Ruxolitinib"                           | 1   |
| Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), Argentina  | <a href="https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets">https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets</a>   | "Ruxolitinib"                           | 0   |
| Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina  | <a href="https://ets.iecs.org.ar/home">https://ets.iecs.org.ar/home</a>   | "Ruxolitinib"                           | 0   |

| Base de datos o repositorio   | Enlace  | Palabra clave | Resultados que cumplen criterios de inclusión |
|---|---|---------------|---|
| Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la División de Planificación Sanitaria (DIPLAS), Ministerio de Salud de Chile | <a href="https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/">https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/</a> | "Ruxolitinib" | 0   |

### Anexo 1f. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud

| <b>Base de datos</b>              |    | MEDLINE   |           |
|-----------------------------------|----|---|-----------|
| <b>Plataforma</b>                 |    | PubMed  |           |
| <b>Fecha de búsqueda</b>          |    | 19 de junio de 2025   |           |
| <b>Rango de fecha de búsqueda</b> |    | Desde inicio de los tiempos hasta 19 de junio de 2025   |           |
| Concepto                          | Nº | Estrategia de búsqueda  | Resultado |
| Población                         | 1  | "Primary Myelofibrosis"[Mesh] OR "Primary Myelofibrosis"[Text Word] OR "Bone Marrow Fibrosis"[Text Word] OR "Bone Marrow Fibroses"[Text Word] OR "Myelofibrosis"[Text Word] OR "Myelofibroses"[Text Word] OR "Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia"[Text Word] OR "Myeloid Metaplasia"[Text Word] OR "Myelosclerosis"[Text Word] OR "Myeloscleroses"[Text Word] OR "Nonleukemic Myeloses"[Text Word] OR "Nonleukemic Myelosis"[Text Word] OR "Chronic Idiopathic Myelofibrosis"[Text Word] OR "Idiopathic Myelofibrosis"[Text Word] OR "Agnogenic Myeloid Metaplasia"[Text Word]   | 11 233    |
| Intervención                      | 2  | "ruxolitinib"[Supplementary Concept] OR "ruxolitinib"[Text Word] OR "ruxolitinib phosphate"[Text Word] OR ruxolitinib monophosphate[Text Word] OR ruxolitinib maleate[Text Word] OR "Jakafi"[Text Word] OR "Jakavi"[Text Word] OR "Opzelura"[Text Word] OR "INCB-018424"[Text Word] OR "INCB018424"[Text Word] OR "INCB-18424"[Text Word] OR "INCB18424"[Text Word] OR INC424[Text Word] OR INC-424[Text Word] OR INCB-018424 phosphate[Text Word] OR "INCB018424 phosphate"[Text Word] OR INCB-18424 phosphate[Text Word] OR INCB-018424 salt[Text Word]   | 3 511     |
| Equidad                           | 3  | (((((Residence Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Environment design"[Mesh:NoExp])) OR ("Marital status"[Mesh])) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbourhoood*[tiab])) OR ("residential environment"*[tiab])) OR (rural*[tiab])) OR (innercity[tiab])) OR ("housing instability"[tiab])) OR ("housing insecurity"[tiab])) OR ("housing strain"[tiab])) OR ("housing security"[tiab])) OR ("mortgage problem"[tiab:~3] OR "mortgage problems"[tiab:~3])) OR (foreclosure[tiab])) OR (eviction*[tiab])) OR ("housing loss"[tiab])) OR ("home ownership"[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab])) OR ("mortgage delinquency"[tiab])) OR (("mortgage debt"*[tiab]) AND ("mortgage debt"*[tiab])) OR (overcrowding[tiab])) OR ("living outside"[tiab:~1] OR "living inside"[tiab:~1] OR "living near"[tiab:~1] OR "living adjacent"[tiab:~1])) OR ("household | 2 544 681 |



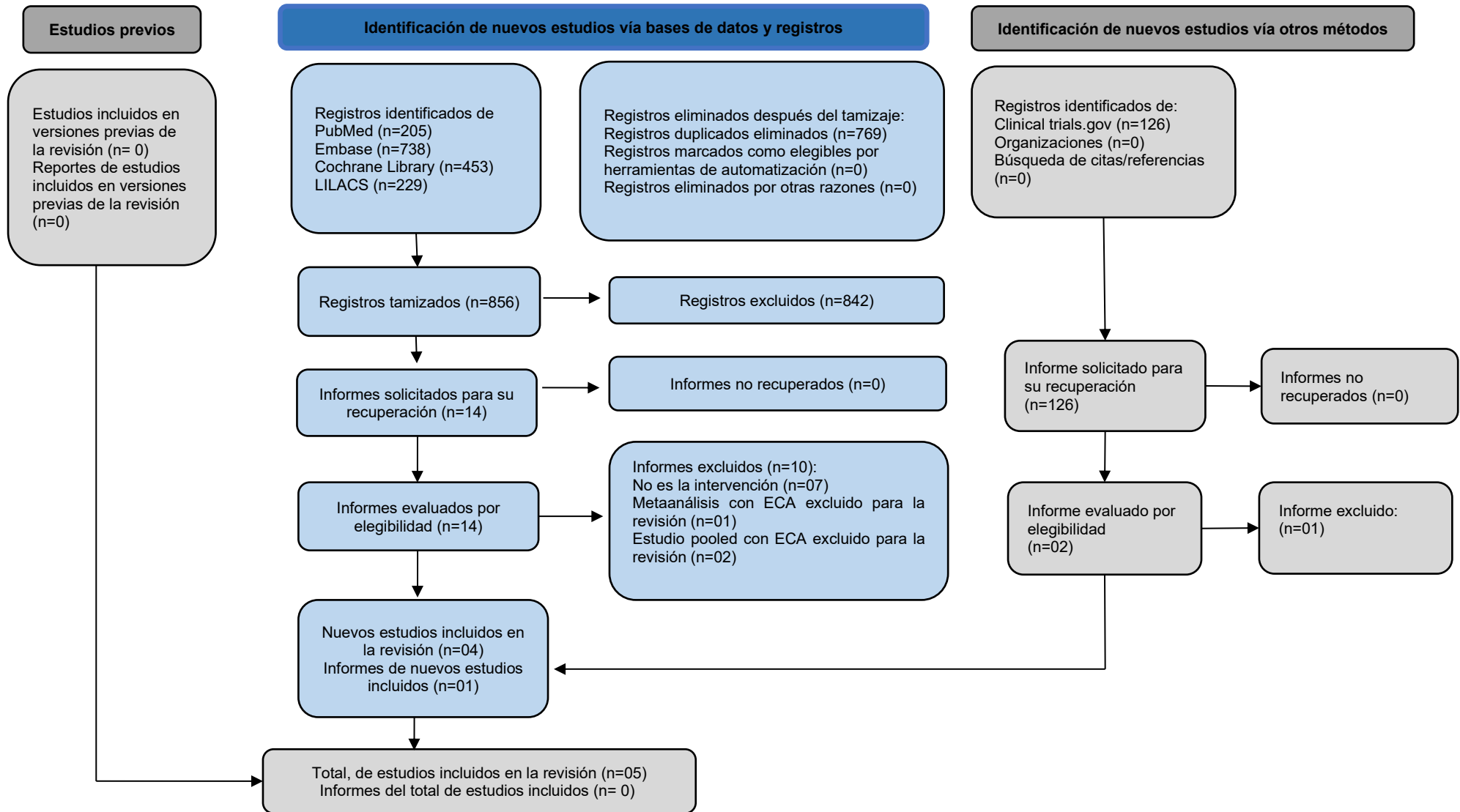
|  |   |  |
|--|---|--|
|  | <p>size"[tiab:~2])) OR (("marital status"[tiab] OR "marriage status"[tiab])) OR ((widow*[tiab] OR cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR "single parent"[tiab] OR "live alone"[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((((((((((((((("Cultural Deprivation"[Mesh:NoExp] OR ("Acculturation"[Mesh:NoExp]) OR ("Culture"[Mesh:NoExp]) OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp]) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp]) OR ("Language"[Mesh:NoExp]) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp]) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh]) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp]) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp]) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp]) OR ("Racism"[Mesh:NoExp]) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp]) OR ("Race Relations"[Mesh]) OR ("Ethnicity"[Mesh]) OR ("Racial Groups"[Mesh]) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp]) OR (minorit*[tiab]) OR ("migration background"[tiab]) OR (racial[tiab]) OR (racism[tiab]) OR (ethnology[tiab]) OR (race[tiab]) OR (ethnic*[tiab]) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab]) OR ("language other than"[tiab]) OR (latino*[tiab]) OR (latina*[tiab]) OR (hispanic*[tiab]) OR (whites[tiab]) OR (caucasian*[tiab]) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab]) OR (aboriginal[tiab]) OR ("first nation*[tiab]) OR (indigenous[tiab]) OR ("english as a second language"[tiab]) OR ("foreign language"[tiab]) OR ("South American People"[Mesh]) OR ("Caribbean People"[Mesh]) OR ("Central American People"[Mesh])) OR (((("Occupations"[Mesh:NoExp] OR ("Unemployment"[Mesh:NoExp]) OR (occupations[tiab]) OR (unemployment[tiab])) OR (((((((("Gender Identity"[Mesh]) OR ("Women's Health"[Mesh:NoExp]) OR ("gender differences"[tiab]) OR ("sex disparit*[tiab] OR "sex difference*[tiab])) OR ("gender identity"[tiab]) OR ("sex role"[tiab]) OR ("woman role*[tiab] OR "women role*[tiab]) OR ("man role*[tiab] OR "men role*[tiab]) OR ("gender role*[tiab]) OR (servicewomen[tiab]) OR ("Sex factors"[Mesh:NoExp]) OR (((("Educational status"[Mesh]) OR ("Education"[Mesh:NoExp]) OR (Schooling[tiab]) OR ("educational status"[tiab]) OR ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2] OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational levels"[tiab:~2])) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less educated"[tiab:~0]) OR ("higher level of education "[tiab:~0] OR "better level of education"[tiab:~0] OR "worse level of education"[tiab:~0] OR "less level of education"[tiab:~0])) OR (("Religion"[Mesh:NoExp] OR (religi*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((((((((((("Social determinants of Health"[Mesh:NoExp] OR ("Psychosocial Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Sociological Factors"[Mesh:NoExp]) OR ("Working Poor"[Mesh:NoExp]) OR ("Hierarchy, Social"[Mesh:NoExp]) OR (disparit*[tiab]) OR (inequalit*[tiab]) OR (inequit*[tiab]) OR (equity[tiab]) OR (deprivation[tiab]) OR (gini[tiab]) OR ("concentration index"[tiab]) OR ("Socioeconomic Factors"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Welfare"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Class"[Mesh]) OR ("Poverty"[Mesh]) OR ("Income"[Mesh:NoExp]) OR ("Social class*[tiab]) OR</p> |  |
|--|---|--|

|                           |   |  |           |
|---------------------------|---|--|-----------|
|                           |   | <p>("social determinants"[tiab]) OR ("social status"[tiab]) OR ("social position"[tiab]) OR ("social background"[tiab]) OR ("social circumstance"[tiab]) OR (socio-economic[tiab]) OR (socioeconomic[tiab]) OR (sociodemographic[tiab]) OR (socio-demographic[tiab]) OR (SES[tiab]) OR (disadvantaged[tiab]) OR (impoverished[tiab]) OR (poverty[tiab]) OR ("economic level"[tiab]) OR ("assets index"[tiab]) OR (income*[tiab])) OR (((((((((((((((((((((((((((("Social Stigma"[Mesh:NoExp]) OR ("social capital"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Control, Informal"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Support"[Mesh]) OR ("Social Environment"[Mesh]) OR ("Trust"[Mesh:NoExp]) OR ("Social conditions"[Mesh:NoExp]) OR ("Social isolation"[Mesh:NoExp]) OR ("Social marginalization"[Mesh:NoExp]) OR ("Anomie"[Mesh:NoExp]) OR ("social participation"[Mesh:NoExp]) OR ("social exclusion"[tiab]) OR ("social capital"[tiab:~0]) OR "social cohesion"[tiab:~0]) OR "social cohesiveness"[tiab:~0]) OR "social cohesive"[tiab:~0]) OR "social organization"[tiab:~0]) OR "social organism"[tiab:~0]) OR "social organizational"[tiab:~0]) OR "social organized"[tiab:~0]) OR "social organisation"[tiab:~0]) OR "social organisational"[tiab:~0]) OR "social organised"[tiab:~0])) OR ("community cohesion"[tiab:~3]) OR "community cohesiveness"[tiab:~3]) OR "community cohesive"[tiab:~3]) OR "community participation"[tiab:~3]) OR "community participative"[tiab:~3]) OR "community participant"[tiab:~3]) OR "community participants"[tiab:~3]) OR "community participate"[tiab:~3]) OR "community participatory"[tiab:~3])) OR ((("neighborhood cohesion"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesiveness"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0])) OR ("social relationships"[tiab]) OR ("social network*[tiab]) OR ("collective efficacy"[tiab]) OR ("civil society"[tiab]) OR ("informal social control"[tiab]) OR ("neighborhood disorder"[tiab]) OR "neighbourhood disorder"[tiab]) OR ("social disorganization"[tiab]) OR "social disorganisation"[tiab]) OR (anomie[tiab]) OR ("social support"[tiab]) OR ("social participation"[tiab]) OR (trust[tiab]) OR ("emotional support"[tiab]) OR ("psychosocial support"[tiab]) OR ("community capital"[tiab]) OR ("social influence"[tiab]) OR ((social context*[tiab]) OR social-context*[tiab])) OR (((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp]) OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp]) OR ("Health Equity"[Mesh:NoExp]) OR ("healthcare disparit*[tiab]) OR "health-care disparit*[tiab]) OR ("health status disparit*[tiab]) OR ("health disparit*[tiab]) OR ("health inequalit*[tiab]) OR ("health inequit*[tiab]) OR ("medically underserved"[tiab]))</p> |           |
| Latinoamérica y el Caribe | 4 | <p>((("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All</p>   | 1 273 116 |



|       |   |   |   |
|-------|---|---|---|
|       |   | Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]) |   |
| Final | 5 | #1 AND #2 AND #3 AND #4   | 0 |

## ANEXO 2. FLUJograma DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD



### ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

| Motivo de exclusión   | Título   | Primer autor       | Año  |
|---|--|--------------------|------|
| Corresponde al ensayo clínico COMFORT I, el cual se excluye porque no corresponde a la intervención (se administró como intervención placebo y se excluyó Hidroxicarbamida como terapia que podía recibir el paciente). | A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the JAK Inhibitor INCB018424 Tablets Administered Orally to Subjects With Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis or Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis. | Clinicaltrials.gov | 2009 |
| Corresponde al análisis primario del estudio COMFORT I, previamente excluido.   | A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis.   | Verstovsek S       | 2012 |
| Corresponde al análisis a los dos años de seguimiento, del estudio COMFORT I, previamente excluido.   | Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I.  | Verstovsek S       | 2015 |
| Corresponde al reporte del desenlace de calidad de vida del estudio COMFORT I, previamente excluido.  | Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.  | Mesa R             | 2013 |
| Corresponde al análisis por subgrupos del estudio COMFORT I, previamente excluido.  | The clinical benefit of ruxolitinib across patient subgroups: analysis of a placebo-controlled, Phase III study in patients with myelofibrosis.  | Verstovsek S       | 2013 |
| Corresponde al reporte de los resultados informados por el paciente y tamaño del bazo en pacientes que recibieron placebo, del estudio COMFORT I, previamente excluido.   | Progressive burden of myelofibrosis in untreated patients: assessment of patient-reported outcomes in patients randomized to placebo in the COMFORT-I study.   | Mesa R             | 2013 |
| Corresponde al análisis a los cinco años de seguimiento, del estudio COMFORT I, previamente excluido.   | Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial.  | Verstovsek S       | 2017 |



| Motivo de exclusión  | Título  | Primer autor | Año  |
|--|---|--------------|------|
| Incluye el estudio COMFORT I, previamente excluido y el estudio COMFORT II pero con sus resultados reportados a las 48 semanas de seguimiento. | Efficacy and tolerability of Janus kinase inhibitors in myelofibrosis: a systematic review and network meta-analysis.                               | Sureau L     | 2021 |
| Incluye el estudio COMFORT I, previamente excluido y el estudio COMFORT II pero con sus resultados reportados a los 3 años de seguimiento.     | A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. | Vannucchi A  | 2015 |
| Incluye el estudio COMFORT I, previamente excluido   | Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses  | Verstovsek S | 2017 |

## ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

### Anexo 4a. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane

| Desenlace                      | ECA y/o estudio de ECA    | Ítems del instrumento*                       |                               |  |   |   |                                      |              |
|--------------------------------|---------------------------|--|-------------------------------|--|---|---|--------------------------------------|--------------|
|                                |                           | Sesgo de selección                           |                               | Sesgo de realización                           | Sesgo de detección                          | Sesgo de desgaste                             | Sesgo de notificación                | Otros sesgos |
|                                |                           | Generación de la secuencia de aleatorización | Ocultamiento de la asignación | Cegamiento de los participantes y del personal | Cegamiento de los evaluadores del desenlace | Manejo de los datos de resultados incompletos | Notificación selectiva de resultados | Otros sesgos |
| <b>SOBREVIDA GLOBAL</b>        | COMFORT II                |  |                               |  |   |   |                                      |              |
| <b>CALIDAD DE VIDA</b>         | COMFORT II<br>NCT00934544 |  |                               |  |   |   |                                      |              |
| <b>EVENTOS ADVERSOS SERIOS</b> | COMFORT II                |  |                               |  |   |   |                                      |              |

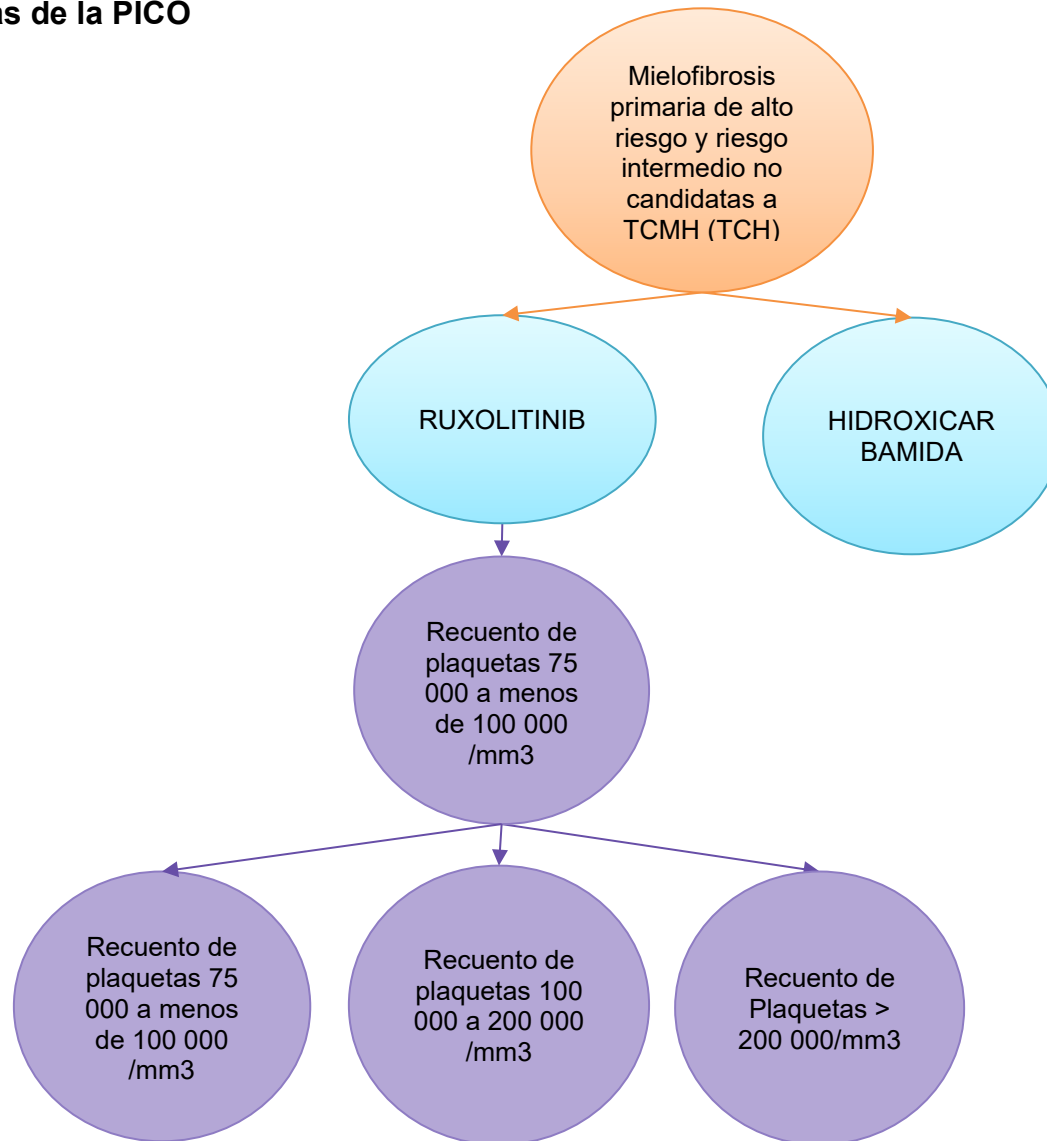
**Abreviaturas utilizadas:** ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

\*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.}

- Sesgo de realización: se encontraron diferencias en las razones de discontinuación entre ambos grupos por retiro del consentimiento (6.8% en el grupo de ruxolitinib vs 12.3% en el grupo control). Este sesgo se ha producido en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta, lo cual posiblemente puede impactar en este desenlace a pesar de ser un desenlace objetivo.
- Se realizó una modificación en el protocolo (enmienda 5), tras el análisis primario en enero de 2011, que permitió un crossover del grupo control al grupo ruxolitinib, incluso a aquellos que no cumplieran criterios de progresión.
- Sesgo de realización: se encontraron diferencias en las razones de discontinuación entre ambos grupos por retiro del consentimiento (1.4% en el grupo de ruxolitinib vs 12.3% en el grupo control, a las 48 semanas de seguimiento, momento en el cual se reportó el primer resultado para el desenlace primario de eficacia),
- Sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores del desenlace): el ensayo clínico fue etiqueta abierta.
- Sesgo de desgaste: el porcentaje de pérdida diferencial de los participantes en ambos grupos es >10%.
- Sesgo de realización: se encontraron diferencias en las razones de discontinuación entre ambos grupos por retiro del consentimiento (6.8% en el grupo de ruxolitinib vs 12.3% en el grupo control).

## ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

### A. Variantes clínicas de la PICO



## B. Costos Totales por Variante Clínica

| PATOLOGIA  |  |    |                          |                |                       |
|--|--|----|--------------------------|----------------|-----------------------|
| Mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio + HIDROXICARBAMIDA |  |    |                          |                |                       |
| ESQUEMA DE MANEJO CLINICO  |  |    |                          |                |                       |
| Procedimientos médicos   |  |    |                          |                |                       |
| Código   | Denominación                             | Nº | Porcentaje de indicación | Costo unitario | Costo total ponderado |
| 99203  | CONSULTA AMBULATORIA                     | 49 | 100%                     | 20.00          | 980.00                |
| 85018  | DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE       | 49 | 100%                     | 11.00          | 539.00                |
| 85014  | HEMATOCRITO                              | 49 | 100%                     | 6.00           | 294.00                |
| 85041  | RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS     | 49 | 100%                     | 17.00          | 833.00                |
| 85048  | RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS      | 49 | 100%                     | 6.00           | 294.00                |
| 85045  | RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS   | 49 | 100%                     | 12.00          | 588.00                |
| 85007  | FROTIS DE SANGRE PERIFERICA              | 49 | 100%                     | 4.00           | 196.00                |
| 85590  | RECUENTO DE PLAQUETAS                    | 49 | 100%                     | 6.00           | 294.00                |
| 85384  | MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO     | 49 | 100%                     | 12.00          | 588.00                |
| 85610  | TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)               | 49 | 100%                     | 11.00          | 539.00                |
| 85002  | TIEMPO DE SANGRIA (TS)                   | 49 | 100%                     | 7.00           | 343.00                |
| 85670  | TIEMPO DE TROMBINA (TT)                  | 49 | 100%                     | 12.00          | 588.00                |
| 85730  | TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)   | 49 | 100%                     | 12.00          | 588.00                |
| 82565  | DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE           | 13 | 100%                     | 11.00          | 143.00                |
| 84520  | UREA                                     | 13 | 100%                     | 12.00          | 156.00                |
| 82947  | DOSAJE DE GLUCOSA                        | 13 | 100%                     | 12.00          | 156.00                |
| 82040  | DOSAJE DE ALBUMINA SUERO                 | 13 | 100%                     | 12.00          | 156.00                |
| 82247  | DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL             | 13 | 100%                     | 12.00          | 156.00                |
| 82248  | DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA           | 13 | 100%                     | 14.00          | 182.00                |
| 84075  | DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA            | 13 | 100%                     | 12.00          | 156.00                |
| 84460  | TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)    | 13 | 100%                     | 11.00          | 143.00                |
| 84450  | TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO) | 13 | 100%                     | 12.00          | 156.00                |

|          |  |    |      |        |          |
|----------|--|----|------|--------|----------|
| 83615    | DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)  | 13 | 100% | 12.00  | 156.00   |
| 82607    | DOSAJE DE VITAMINA B 12 ( CIANOCOBALAMINA)   | 13 | 100% | 62.00  | 806.00   |
| 84550    | ACIDO URICO  | 13 | 100% | 12.00  | 156.00   |
| 86141    | PROTEINAS C REACTIVA (CUANTITATIVA)  | 13 | 100% | 47.00  | 611.00   |
| 81270    | DETECCION DE MUTACIÓN V617F GEN JAK2   | 1  | 100% | 196.00 | 196.00   |
| 38220    | ASPIRADO: MEDULA OSEA  | 1  | 100% | 59.00  | 59.00    |
| 85097    | CITOMORFOLOGIA: MEDULA OSEA  | 1  | 100% | 86.00  | 86.00    |
| 88292    | CARIOTIPO + BANDA GTG DE MÉDULA ÓSEA   | 1  | 100% | 470.00 | 470.00   |
| 20220    | BIOPSIA DE HUESO   | 1  | 100% | 28.00  | 28.00    |
| 88342    | INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA | 1  | 100% | 180.00 | 180.00   |
| 81206.04 | DETECCION DEL GEN BCR/ABL P210 POR PCR EN TIEMPO FINAL   | 1  | 100% | 336.00 | 336.00   |
| 74170    | TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE  | 2  | 100% | 434.00 | 868.00   |
| 76700    | ECOGRAFIA ABDOMINO PELVICA O COMPLETA  | 4  | 100% | 49.00  | 196.00   |
| 36430    | TRANSFUSION DE PROC. AFERESIS  | 48 | 100% | 26.00  | 1 248.00 |
| 36430    | TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR  | 48 | 100% | 26.00  | 1 248.00 |
| 80095.01 | DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I – II  | 48 | 100% | 28.00  | 1 344.00 |
| 86701    | DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2   | 48 | 100% | 31.00  | 1 488.00 |
| 86593    | PRUEBA DE SIFILIS; ANTICUERPO NO TREPONÉMICO, CUANTITATIVA   | 48 | 100% | 30.00  | 1 440.00 |
| 86704    | ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL   | 48 | 100% | 29.00  | 1 392.00 |
| 87340    | HEPATITIS B: AG. DE SUPERFICIE AUSTRALIANO   | 48 | 100% | 29.00  | 1 392.00 |
| 87445    | TRYPANOSOMA CRUZI ANTIC. (CHAGAS)  | 48 | 100% | 24.00  | 1 152.00 |
| 86803    | DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C   | 48 | 100% | 31.00  | 1 488.00 |
| 85018    | DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE   | 48 | 100% | 11.00  | 528.00   |
| 86996    | EVALUACIÓN MÉDICA - ATENCIÓN DE DONANTES   | 48 | 100% | 11.36  | 545.40   |
| 86900    | GRUPO SANGUÍNEO Y FACTOR RH AUTOMATIZADO   | 48 | 100% | 31.00  | 1 488.00 |
| 86920    | PRUEBA DE COMPATIBILIDAD PARA CADA UNIDAD; TÉCNICA INMEDIATA DE CENTRIFUGACION   | 48 | 100% | 30.00  | 1 440.00 |
| 36513    | AFÉRESIS TERAPÉUTICA DE PLAQUETAS  | 48 | 100% | 42.00  | 2 016.00 |
| 99282    | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III  | 1  | 3%   | 10.00  | 0.26     |
| 85014    | HEMATOCRITO  | 2  | 3%   | 6.00   | 0.31     |

|       |   |   |    |        |      |
|-------|---|---|----|--------|------|
| 85041 | RECUESTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS        | 2 | 3% | 17.00  | 0.87 |
| 85048 | RECUESTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS         | 2 | 3% | 6.00   | 0.31 |
| 85590 | RECUESTO DE PLAQUETAS                       | 2 | 3% | 6.00   | 0.31 |
| 85018 | DOSAJE DE HEMOGLOBINA                       | 2 | 3% | 11.00  | 0.56 |
| 36430 | TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR             | 3 | 3% | 26.00  | 1.99 |
| 99282 | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III       | 1 | 1% | 10.00  | 0.13 |
| 74000 | RADIOGRAFIA DE ABDOMEN SIMPLE DE CUBITO (1) | 1 | 1% | 44.00  | 0.56 |
| 99282 | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III       | 1 | 1% | 10.00  | 0.13 |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN       | 1 | 1% | 85.00  | 1.09 |
| 76706 | ECOGRAFIA ABDOMINAL REGIONAL                | 1 | 1% | 54.00  | 0.69 |
| 85014 | HEMATOCRITO                                 | 1 | 1% | 6.00   | 0.08 |
| 85041 | RECUESTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS        | 1 | 1% | 17.00  | 0.22 |
| 85048 | RECUESTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS         | 1 | 1% | 6.00   | 0.08 |
| 85590 | RECUESTO DE PLAQUETAS                       | 1 | 1% | 6.00   | 0.08 |
| 85018 | DOSAJE DE HEMOGLOBINA                       | 1 | 1% | 11.00  | 0.14 |
| 84075 | DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA               | 1 | 1% | 12.00  | 0.15 |
| 84450 | TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)    | 1 | 1% | 12.00  | 0.15 |
| 84460 | TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)       | 1 | 1% | 11.00  | 0.14 |
| 84156 | PROTEINAS TOTALES SUERO                     | 1 | 1% | 12.00  | 0.15 |
| 82977 | DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA          | 1 | 1% | 12.00  | 0.15 |
| 91212 | PARACENTESIS TERAPEUTICA EVACUATORIA TOTAL  | 1 | 1% | 206.00 | 2.64 |
| 99282 | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III       | 1 | 1% | 10.00  | 0.13 |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN       | 7 | 1% | 85.00  | 7.62 |
| 85041 | RECUESTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS        | 1 | 1% | 17.00  | 0.22 |
| 85048 | RECUESTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS         | 1 | 1% | 6.00   | 0.08 |
| 85590 | RECUESTO DE PLAQUETAS                       | 1 | 1% | 6.00   | 0.08 |
| 85018 | DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE          | 1 | 1% | 11.00  | 0.14 |
| 85610 | TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)                  | 1 | 1% | 11.00  | 0.14 |
| 85002 | TIEMPO DE SANGRIA (TS)                      | 1 | 1% | 7.00   | 0.09 |
| 85730 | TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)      | 1 | 1% | 12.00  | 0.15 |
| 85384 | MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO        | 1 | 1% | 12.00  | 0.15 |
| 74170 | TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE       | 1 | 1% | 434.00 | 5.56 |
| 76706 | ECOGRAFIA ABDOMINAL REGIONAL                | 1 | 1% | 54.00  | 0.69 |

|          |   |   |    |        |       |
|----------|---|---|----|--------|-------|
| 91212    | PARACENTESIS TERAPEUTICA EVACUATORIA TOTAL  | 1 | 1% | 206.00 | 2.64  |
| 36430    | TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR   | 3 | 1% | 26.00  | 1.00  |
| 36430    | TRANSFUSION DE PLAQUETAS O G.BLANCOS.   | 4 | 1% | 26.00  | 1.33  |
| 36430    | TRANSFUSION DE PLASMA (1 UNI)   | 4 | 1% | 26.00  | 1.33  |
| 99282    | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III   | 1 | 3% | 10.00  | 0.26  |
| 99231    | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN   | 5 | 3% | 85.00  | 10.84 |
| 86141    | PROTEINAS C REACTIVA (CUANTITATIVA)   | 1 | 3% | 47.00  | 1.20  |
| 71260    | TEM DE TORAX CON CONTRASTE  | 1 | 3% | 389.00 | 9.92  |
| 99282    | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III   | 1 | 2% | 10.00  | 0.19  |
| 99231    | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN   | 3 | 2% | 85.00  | 4.87  |
| 82803    | AGA (GASES EN SANGRE ARTERIAL)  | 1 | 2% | 25.00  | 0.48  |
| 94620    | TEST DE CAMINATA (PRUEBA DE ESFUERSO PULMONAR)  | 1 | 2% | 46.00  | 0.88  |
| 93307    | ECOCARDIOGRAFIA   | 1 | 2% | 280.00 | 5.35  |
| 93000    | ELECTROCARDIOGRAMA  | 1 | 2% | 52.00  | 0.99  |
| 76706    | ECOGRAFIA ABDOMINAL REGIONAL  | 1 | 2% | 54.00  | 1.03  |
| 71020    | RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)  | 1 | 2% | 48.00  | 0.92  |
| 94010    | ESPIROMETRIA INCLUYENDO REPORTE GRAFICO Y CAPACIDAD VITAL TOTAL   | 1 | 2% | 184.00 | 3.51  |
| 94016    | REGISTRO DE ESPIROMETRIAS BAJO CONTROL DEL PACIENTE DURANTE UN PERIODO DE 30 DIAS; REVISION E INTERPRETACION (UNICAMENTE) POR EL MEDICO U OTRO PROFESIONAL DE LA SALUD CALIFICADO | 1 | 2% | 37.00  | 0.71  |
| 94799.02 | OXIGENOTERAPIA  | 1 | 2% | 9.00   | 0.17  |
| 99282    | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III   | 1 | 1% | 10.00  | 0.13  |
| 99231    | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN   | 5 | 1% | 85.00  | 5.44  |
| 82803    | AGA (GASES EN SANGRE ARTERIAL)  | 1 | 1% | 25.00  | 0.32  |
| 94620    | TEST DE CAMINATA (PRUEBA DE ESFUERSO PULMONAR)  | 1 | 1% | 46.00  | 0.59  |
| 71260    | TEM DE TORAX CON CONTRASTE  | 1 | 1% | 389.00 | 4.98  |
| 76706    | ECOGRAFIA ABDOMINAL REGIONAL  | 1 | 1% | 54.00  | 0.69  |
| 71020    | RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)  | 1 | 1% | 48.00  | 0.61  |
| 94010    | ESPIROMETRIA INCLUYENDO REPORTE GRAFICO Y CAPACIDAD VITAL TOTAL   | 1 | 1% | 184.00 | 2.36  |
| 94016    | REGISTRO DE ESPIROMETRIAS BAJO CONTROL DEL PACIENTE DURANTE UN PERIODO DE 30 DIAS; REVISION E INTERPRETACION (UNICAMENTE) POR EL MEDICO U OTRO PROFESIONAL DE LA SALUD CALIFICADO | 1 | 1% | 37.00  | 0.47  |
| 94799.02 | OXIGENOTERAPIA  | 1 | 1% | 9.00   | 0.12  |

|                 |  |   |     |        |       |
|-----------------|--|---|-----|--------|-------|
| 99282           | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III  | 1 | 1%  | 10.00  | 0.13  |
| 11100           | BIOPSIA DE PIEL, TEJIDO SUBCUTÁNEO Y/O MUCOSA, A MENOS QUE SE REGISTRE EN OTRO LUGAR; LESIÓN ÚNICA   | 1 | 1%  | 20.00  | 0.26  |
| 88342           | INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA | 1 | 1%  | 180.00 | 2.30  |
| 17340           | CRIOTERAPIA DERMATOLOGICA  | 2 | 1%  | 31.00  | 0.79  |
| 99203           | CONSULTA AMBULATORIA   | 1 | 1%  | 20.00  | 0.26  |
| 99282           | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III  | 1 | 15% | 10.00  | 1.50  |
| 11100           | BIOPSIA DE PIEL, TEJIDO SUBCUTÁNEO Y/O MUCOSA, A MENOS QUE SE REGISTRE EN OTRO LUGAR; LESIÓN ÚNICA   | 1 | 15% | 20.00  | 3.00  |
| 88342           | INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA | 1 | 15% | 180.00 | 27.00 |
| 87162           | CULTIVO DE SECRECIONES (FARÍNQUEA, URETRAL, VAQINAL, ESPUTO, HERIDAS, OTROS)   | 1 | 15% | 27.46  | 4.12  |
| 15881           | CURACION DE HERIDAS  | 7 | 15% | 12.00  | 12.60 |
| 99203           | CONSULTA AMBULATORIA   | 1 | 15% | 20.00  | 3.00  |
| 99282           | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III  | 1 | 8%  | 10.00  | 0.80  |
| 99231           | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN  | 3 | 8%  | 85.00  | 20.40 |
| 85014           | HEMATOCRITO  | 1 | 8%  | 6.00   | 0.48  |
| 85041           | RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS   | 1 | 8%  | 17.00  | 1.36  |
| 85048           | RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS  | 1 | 8%  | 6.00   | 0.48  |
| 85590           | RECUENTO DE PLAQUETAS  | 1 | 8%  | 6.00   | 0.48  |
| 85018           | DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE   | 1 | 8%  | 11.00  | 0.88  |
| 85007           | FROTIS DE SANGRE PERIFERICA  | 1 | 8%  | 4.00   | 0.32  |
| 99282           | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III  | 1 | 8%  | 10.00  | 0.80  |
| 99231           | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN  | 1 | 8%  | 85.00  | 6.80  |
| 85014           | HEMATOCRITO  | 1 | 8%  | 6.00   | 0.48  |
| 85041           | RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS   | 1 | 8%  | 17.00  | 1.36  |
| 85048           | RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS  | 1 | 8%  | 6.00   | 0.48  |
| 85590           | RECUENTO DE PLAQUETAS  | 1 | 8%  | 6.00   | 0.48  |
| 85018           | DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE   | 1 | 8%  | 11.00  | 0.88  |
| 36430           | TRANSFUSION DE PROC. AFERESIS  | 3 | 8%  | 26.00  | 6.24  |
| <b>Subtotal</b> |  |   |     |        |       |

| <b>Medicamentos</b>  |  |                              |                           |                     |                 |                                 |               |                               |
|----------------------|--|------------------------------|---------------------------|---------------------|-----------------|---------------------------------|---------------|-------------------------------|
| <b>Código SISMED</b> | <b>Principio activo</b>                      | <b>Concentración</b>         | <b>Forma farmacéutica</b> | <b>Presentación</b> | <b>Unidades</b> | <b>Porcentaje de indicación</b> | <b>Precio</b> | <b>Precio total ponderado</b> |
| 03963                | HIDROXICARBAMIDA                             | 500 mg                       | TAB                       |                     | 1095            | 100%                            | 0.42          | 459.90                        |
| 00389                | ALOPURINOL                                   | 100 mg                       | TAB                       |                     | 730             | 100%                            | 0.15          | 109.50                        |
| 02554                | DANAZOL                                      | 200 mg                       | TAB                       |                     | 1095            | 100%                            | 6.00          | 6 570.00                      |
| 28364                | DEFERASIROX                                  | 500 mg                       | TAB                       |                     | 1460            | 100%                            | 4.90          | 7 154.00                      |
| 03213                | ESCOPOLAMINA N-BUTILBROMURO                  | 20 mg/mL                     | INY                       | 1 mL                | 6               | 1%                              | 0.55          | 0.04                          |
| 05873                | SODIO CLORURO (0.9 %)                        | 900 mg/100 mL                | INY                       | 1 L                 | 2               | 1%                              | 3.48          | 0.09                          |
| 00274                | ALBUMINA HUMANA                              | 20 g/100 mL                  | INY                       | 50 mL               | 6               | 1%                              | 11.25         | 0.86                          |
| 06471                | VANCOMICINA CLORHIDRATO                      | 500 mg                       | INY                       |                     | 42              | 3%                              | 1.98          | 2.12                          |
| 04900                | MORFINA (CLORHIDRATO)                        | 10 mg                        | INY                       | 1mL                 | 1               | 2%                              | 1.25          | 0.02                          |
| 16771                | MASCARA DE OXIGENO SIMPLE DESCARTABLE ADULTO |                              | UNIDAD                    |                     | 1               | 2%                              | 1.20          | 0.02                          |
| 15334                | CANULA BINASAL PARA OXIGENO ADULTO           |                              | UNIDAD                    |                     | 1               | 2%                              | 1.19          | 0.02                          |
| 08140                | OXIGENO MEDICINAL 99.5 %                     | m3                           | GAS                       |                     | 5               | 2%                              | 2.00          | 0.19                          |
| 16771                | MASCARA DE OXIGENO SIMPLE DESCARTABLE ADULTO |                              | UNIDAD                    |                     | 1               | 1%                              | 1.20          | 0.02                          |
| 15334                | CANULA BINASAL PARA OXIGENO ADULTO           |                              | UNIDAD                    |                     | 1               | 1%                              | 1.19          | 0.02                          |
| 08140                | OXIGENO MEDICINAL 99.5 %                     | m3                           | GAS                       |                     | 5               | 1%                              | 2.00          | 0.13                          |
| 03622                | FLUOROURACILO                                | 50 mg/ mL                    | INY                       | 10 mL               | 1               | 1%                              | 3.97          | 0.05                          |
| 05335                | PARACETAMOL                                  | 500 mg                       | TAB                       |                     | 6               | 15%                             | 0.02          | 0.02                          |
| 01636                | CEFALEXINA                                   | 500 mg                       | TAB                       |                     | 15              | 15%                             | 0.20          | 0.45                          |
| 05964                | SULFADIAZINA DE PLATA                        | 50 g 1 g/100 g               | CRE                       |                     | 1               | 15%                             | 7.50          | 1.13                          |
| 03570                | FILGRASTIM                                   | 30 000 000 UI/mL (300 µg/mL) | INY                       | 1 mL                | 5               | 8%                              | 25.60         | 10.24                         |
| 04478                | LOPERAMIDA                                   | 2mg                          | TAB                       |                     | 2               | 8%                              | 0.09          | 0.01                          |
| <b>Subtotal</b>      |  |                              |                           |                     |                 |                                 |               | <b>14 308.84</b>              |
| <b>Total</b>         |  |                              |                           |                     |                 |                                 |               | <b>44 921.43</b>              |

| <b>PATOLOGIA</b>   |  |           |                                 |                       |                              |
|--|--|-----------|---------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| <b>Mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio con recuento de plaquetas 75 000 a menos de 100 000 /mm<sup>3</sup> + RUXOLITINIB</b> |  |           |                                 |                       |                              |
| <b>ESQUEMA DE MANEJO CLINICO</b>   |  |           |                                 |                       |                              |
| <b>Procedimientos médicos</b>  |  |           |                                 |                       |                              |
| <b>Código</b>  | <b>Denominación</b>                        | <b>Nº</b> | <b>Porcentaje de indicación</b> | <b>Costo unitario</b> | <b>Costo total ponderado</b> |
| 99203  | CONSULTA AMBULATORIA                       | 13        | 100%                            | 20.00                 | 260.00                       |
| 85018  | DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE         | 13        | 100%                            | 11.00                 | 143.00                       |
| 85014  | HEMATOCRITO                                | 13        | 100%                            | 6.00                  | 78.00                        |
| 85041  | RECuento AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS       | 13        | 100%                            | 17.00                 | 221.00                       |
| 85048  | RECuento AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS        | 13        | 100%                            | 6.00                  | 78.00                        |
| 85045  | RECuento AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS     | 13        | 100%                            | 12.00                 | 156.00                       |
| 85007  | FROTIS DE SANGRE PERIFERICA                | 13        | 100%                            | 4.00                  | 52.00                        |
| 85590  | RECuento DE PLAQUETAS                      | 13        | 100%                            | 6.00                  | 78.00                        |
| 85384  | MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO       | 13        | 100%                            | 12.00                 | 156.00                       |
| 85610  | TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)                 | 13        | 100%                            | 11.00                 | 143.00                       |
| 85002  | TIEMPO DE SANGRIA (TS)                     | 13        | 100%                            | 7.00                  | 91.00                        |
| 85670  | TIEMPO DE TROMBINA (TT)                    | 13        | 100%                            | 12.00                 | 156.00                       |
| 85730  | TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)     | 13        | 100%                            | 12.00                 | 156.00                       |
| 82565  | DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE             | 5         | 100%                            | 11.00                 | 55.00                        |
| 84520  | UREA                                       | 5         | 100%                            | 12.00                 | 60.00                        |
| 82947  | DOSAJE DE GLUCOSA                          | 5         | 100%                            | 12.00                 | 60.00                        |
| 82040  | DOSAJE DE ALBUMINA SUERO                   | 5         | 100%                            | 12.00                 | 60.00                        |
| 82247  | DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL               | 5         | 100%                            | 12.00                 | 60.00                        |
| 82248  | DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA             | 5         | 100%                            | 14.00                 | 70.00                        |
| 84075  | DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA              | 5         | 100%                            | 12.00                 | 60.00                        |
| 84460  | TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)      | 5         | 100%                            | 11.00                 | 55.00                        |
| 84450  | TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)   | 5         | 100%                            | 12.00                 | 60.00                        |
| 83615  | DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)      | 5         | 100%                            | 12.00                 | 60.00                        |
| 82607  | DOSAJE DE VITAMINA B 12 ( CIANOCOBALAMINA) | 5         | 100%                            | 62.00                 | 310.00                       |
| 84550  | ACIDO URICO                                | 5         | 100%                            | 12.00                 | 60.00                        |

|          |  |   |      |        |        |
|----------|--|---|------|--------|--------|
| 86141    | PROTEINAS C REACTIVA (CUANTITATIVA)  | 5 | 100% | 47.00  | 235.00 |
| 81270    | DETECCION DE MUTACIÓN V617F GEN JAK2   | 1 | 100% | 196.00 | 196.00 |
| 38220    | ASPIRADO: MEDULA OSEA  | 1 | 100% | 59.00  | 59.00  |
| 85097    | CITOMORFOLOGIA: MEDULA OSEA  | 1 | 100% | 86.00  | 86.00  |
| 88292    | CARIOTIPO + BANDA GTG DE MÉDULA ÓSEA   | 1 | 100% | 470.00 | 470.00 |
| 20220    | BIOPSIA DE HUESO   | 1 | 100% | 28.00  | 28.00  |
| 88342    | INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA | 1 | 100% | 180.00 | 180.00 |
| 81206.04 | DETECCION DEL GEN BCR/ABL P210 POR PCR EN TIEMPO FINAL   | 1 | 100% | 336.00 | 336.00 |
| 74170    | TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE  | 1 | 100% | 434.00 | 434.00 |
| 76700    | ECOGRAFIA ABDOMINO PELVICA O COMPLETA  | 3 | 100% | 49.00  | 147.00 |
| 36430    | TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR  | 1 | 100% | 26.00  | 26.00  |
| 36430    | TRANSFUSION DE PROC. AFERESIS  | 1 | 100% | 26.00  | 26.00  |
| 80095.01 | DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I – II  | 1 | 100% | 28.00  | 28.00  |
| 86701    | DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2   | 1 | 100% | 31.00  | 31.00  |
| 86593    | PRUEBA DE SIFILIS; ANTICUERPO NO TREPONÉMICO, CUANTITATIVA   | 1 | 100% | 30.00  | 30.00  |
| 86704    | ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL   | 1 | 100% | 29.00  | 29.00  |
| 87340    | HEPATITIS B: AG. DE SUPERFICIE AUSTRALIANO   | 1 | 100% | 29.00  | 29.00  |
| 87445    | TRYPANOZONA CRUZI ANTIC. (CHAGAS)  | 1 | 100% | 24.00  | 24.00  |
| 86803    | DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C   | 1 | 100% | 31.00  | 31.00  |
| 85018    | DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE   | 1 | 100% | 11.00  | 11.00  |
| 86996    | EVALUACIÓN MÉDICA - ATENCIÓN DE DONANTES   | 1 | 100% | 11.36  | 11.36  |
| 86900    | GRUPO SANGUÍNEO Y FACTOR RH AUTOMATIZADO   | 1 | 100% | 31.00  | 31.00  |
| 86920    | PRUEBA DE COMPATIBILIDAD PARA CADA UNIDAD; TÉCNICA INMEDIATA DE CENTRIFUGACION   | 1 | 100% | 30.00  | 30.00  |
| 99282    | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III  | 1 | 5%   | 10.00  | 0.55   |
| 85014    | HEMATOCRITO  | 2 | 5%   | 6.00   | 0.66   |
| 85041    | RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS   | 2 | 5%   | 17.00  | 1.86   |
| 85048    | RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS  | 2 | 5%   | 6.00   | 0.66   |
| 85590    | RECUENTO DE PLAQUETAS  | 2 | 5%   | 6.00   | 0.66   |
| 85018    | DOSAJE DE HEMOGLOBINA  | 2 | 5%   | 11.00  | 1.21   |
| 36430    | TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR  | 3 | 5%   | 26.00  | 4.27   |

|       |  |   |    |        |      |
|-------|--|---|----|--------|------|
| 99282 | ATENCIÓN DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III                    | 1 | 2% | 10.00  | 0.21 |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN                    | 3 | 2% | 85.00  | 5.23 |
| 93000 | ELECTROCARDIOGRAMA                                       | 2 | 2% | 52.00  | 2.13 |
| 71020 | RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)                         | 1 | 2% | 48.00  | 0.98 |
| 85014 | HEMATOCRITO  | 1 | 2% | 6.00   | 0.12 |
| 85041 | RECuento AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS                     | 1 | 2% | 17.00  | 0.35 |
| 85048 | RECuento AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS                      | 1 | 2% | 6.00   | 0.12 |
| 85590 | RECuento DE PLAQUETAS                                    | 1 | 2% | 6.00   | 0.12 |
| 85018 | DOSAJE DE HEMOGLOBINA                                    | 1 | 2% | 11.00  | 0.23 |
| 82565 | DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE                           | 1 | 2% | 11.00  | 0.23 |
| 84520 | UREA   | 1 | 2% | 12.00  | 0.25 |
| 99203 | CONSULTA AMBULATORIA                                     | 1 | 2% | 20.00  | 0.41 |
| 93307 | ECOCARDIOGRAFIA  | 1 | 2% | 280.00 | 5.74 |
| 99282 | ATENCIÓN DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III                    | 1 | 2% | 10.00  | 0.21 |
| 74000 | RADIOGRAFIA DE ABDOMEN SIMPLE DE CUBITO (1)              | 1 | 2% | 44.00  | 0.90 |
| 99282 | ATENCIÓN DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III                    | 1 | 2% | 10.00  | 0.21 |
| 43234 | ENDOSCOPIA GASTROINTESTINAL ALTA SIMPLE, EXAMEN PRIMARIO | 1 | 2% | 293.00 | 6.01 |
| 99282 | ATENCIÓN DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III                    | 1 | 3% | 10.00  | 0.27 |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN                    | 1 | 3% | 85.00  | 2.33 |
| 85014 | HEMATOCRITO  | 1 | 3% | 6.00   | 0.16 |
| 85041 | RECuento AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS                     | 1 | 3% | 17.00  | 0.47 |
| 85048 | RECuento AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS                      | 1 | 3% | 6.00   | 0.16 |
| 85590 | RECuento DE PLAQUETAS                                    | 1 | 3% | 6.00   | 0.16 |
| 85018 | DOSAJE DE HEMOGLOBINA                                    | 1 | 3% | 11.00  | 0.30 |
| 86141 | PROTEINAS C REACTIVA (CUANTITATIVA)                      | 1 | 3% | 47.00  | 1.29 |
| 87087 | UROCULTIVO Y ANTIBIOGRAMA                                | 1 | 3% | 53.00  | 1.45 |
| 87040 | HEMOCULTIVO  | 1 | 3% | 59.00  | 1.62 |
| 71020 | RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)                         | 1 | 3% | 48.00  | 1.32 |
| 99282 | ATENCIÓN DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III                    | 1 | 2% | 10.00  | 0.21 |
| 85014 | HEMATOCRITO  | 1 | 2% | 6.00   | 0.12 |
| 85041 | RECuento AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS                     | 1 | 2% | 17.00  | 0.35 |
| 85048 | RECuento AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS                      | 1 | 2% | 6.00   | 0.12 |
| 85590 | RECuento DE PLAQUETAS                                    | 1 | 2% | 6.00   | 0.12 |

|                 |  |   |    |        |                 |
|-----------------|--|---|----|--------|-----------------|
| 85018           | DOSAJE DE HEMOGLOBINA  | 1 | 2% | 11.00  | 0.23            |
| 11100           | BIOPSIA DE PIEL, TEJIDO SUBCUTÁNEO Y/O MUCOSA, A MENOS QUE SE REGISTRE EN OTRO LUGAR; LESIÓN ÚNICA   | 1 | 2% | 20.00  | 0.41            |
| 88342           | INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA | 1 | 2% | 180.00 | 3.69            |
| 17260           | DESTRUCCIÓN DE LESIÓN MALIGNA, CUALQUIER MÉTODO MENOR DE 0.5 CM  | 1 | 2% | 58.00  | 1.19            |
| 99203           | CONSULTA AMBULATORIA   | 2 | 2% | 20.00  | 0.82            |
| 99282           | ATENCIÓN DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III  | 1 | 2% | 10.00  | 0.21            |
| 99231           | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN  | 5 | 2% | 85.00  | 8.71            |
| 82040           | DOSAJE DE ALBUMINA SUERO   | 1 | 2% | 12.00  | 0.25            |
| 76770.01        | ECOGRAFÍA RENAL  | 1 | 2% | 26.32  | 0.54            |
| 81005           | ORINA: EXAMEN COMPLETO   | 1 | 2% | 16.00  | 0.33            |
| 82565           | DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE   | 1 | 2% | 11.00  | 0.23            |
| 85014           | HEMATOCRITO  | 1 | 2% | 6.00   | 0.12            |
| 85041           | RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS   | 1 | 2% | 17.00  | 0.35            |
| 85048           | RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS  | 1 | 2% | 6.00   | 0.12            |
| 85590           | RECUENTO DE PLAQUETAS  | 1 | 2% | 6.00   | 0.12            |
| 85018           | DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE   | 1 | 2% | 11.00  | 0.23            |
| <b>Subtotal</b> |  |   |    |        | <b>5 307.65</b> |

**Medicamentos**

| Código SISMED | Principio activo            | Concentración | Forma farmacéutica | Presentación | Unidades | Porcentaje de indicación | Precio | Precio total ponderado |
|---------------|-----------------------------|---------------|--------------------|--------------|----------|--------------------------|--------|------------------------|
| 29939         | RUXOLITINIB                 | 5 mg          | TAB                | -            | 1460     | 100%                     | 167.32 | 244 287.20             |
| 03709         | FUROSEMIDA                  | 20 mg         | INY                | 1 mL         | 12       | 2%                       | 0.16   | 0.04                   |
| 03078         | ENALAPRIL MALEATO           | 10 mg         | TAB                |              | 2        | 2%                       | 0.03   | 0.00                   |
| 01580         | CARVEDILOL                  | 6.25 mg       | TAB                |              | 6        | 2%                       | 0.09   | 0.01                   |
| 03224         | ESPIRONOLACTONA             | 25 mg         | TAB                |              | 3        | 2%                       | 0.11   | 0.01                   |
| 03078         | ENALAPRIL MALEATO           | 10 mg         | TAB                |              | 90       | 2%                       | 0.03   | 0.05                   |
| 01577         | CARVEDILOL                  | 12.5 mg       | TAB                |              | 180      | 2%                       | 0.11   | 0.40                   |
| 03224         | ESPIRONOLACTONA             | 25 mg         | TAB                |              | 90       | 2%                       | 0.11   | 0.20                   |
| 03713         | FUROSEMIDA                  | 40 mg         | TAB                |              | 90       | 2%                       | 0.04   | 0.08                   |
| 03213         | ESCOPOLAMINA N-BUTILBROMURO | 20 mg/mL      | INY                | 1 mL         | 6        | 2%                       | 0.55   | 0.07                   |
| 05873         | SODIO CLORURO (0.9 %)       | 900 mg/100 mL | INY                | 1 L          | 2        | 2%                       | 3.48   | 0.14                   |

|                 |                                     |                 |     |       |    |     |      |                   |  |
|-----------------|-------------------------------------|-----------------|-----|-------|----|-----|------|-------------------|--|
| 05634           | PROPRANOLOL CLORHIDRATO             | 40 mg           | TAB |       | 90 | 2%  | 0.07 | 0.13              |  |
| 05335           | PARACETAMOL                         | 500 mg          | TAB |       | 6  | 3%  | 0.02 | 0.00              |  |
| 01684           | CEFTRIAXONA SODICA                  | 1 g             | INY |       | 4  | 3%  | 0.87 | 0.10              |  |
| 00751           | AMOXICILINA + ACIDO CLAVULANICO     | 875 mg + 125 mg | TAB |       | 14 | 2%  | 2.94 | 0.84              |  |
| 05731           | SALBUTAMOL (COMO SULFATO) 200 DOSIS | 100 µg/DOSIS    | AER |       | 1  | 2%  | 3.50 | 0.07              |  |
| 05335           | PARACETAMOL                         | 500 mg          | TAB |       | 6  | 2%  | 0.02 | 0.00              |  |
| 05335           | PARACETAMOL                         | 500 mg          | TAB |       | 6  | 2%  | 0.02 | 0.00              |  |
| 01636           | CEFALEXINA                          | 500 mg          | TAB |       | 15 | 2%  | 0.20 | 0.06              |  |
| 05873           | SODIO CLORURO (0.9 %)               | 900 mg/100 mL   | INY | 1 L   | 7  | 2%  | 3.48 | 0.50              |  |
| 05856           | SODIO BICARBONATO (8.4 %)           | 8.4 g/100 mL    | INY | 20 mL | 28 | 2%  | 0.63 | 0.36              |  |
| 04478           | LOPERAMIDA                          | 2mg             | TAB |       | 2  | 25% | 0.09 | 0.04              |  |
| <b>Subtotal</b> |                                     |                 |     |       |    |     |      | <b>244 290.32</b> |  |
| <b>Total</b>    |                                     |                 |     |       |    |     |      | <b>249 597.97</b> |  |

**PATOLOGIA**

**Mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio con recuento de plaquetas 75 000 a menos de 100 000 /mm<sup>3</sup> + RUXOLITINIB**

**ESQUEMA DE MANEJO CLINICO**

**Procedimientos médicos**

| Código | Denominación                           | Nº | Porcentaje de indicación | Costo unitario | Costo total ponderado |
|--------|--|----|--------------------------|----------------|-----------------------|
| 99203  | CONSULTA AMBULATORIA                   | 13 | 100%                     | 20.00          | 260.00                |
| 85018  | DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE     | 13 | 100%                     | 11.00          | 143.00                |
| 85014  | HEMATOCRITO                            | 13 | 100%                     | 6.00           | 78.00                 |
| 85041  | RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS   | 13 | 100%                     | 17.00          | 221.00                |
| 85048  | RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS    | 13 | 100%                     | 6.00           | 78.00                 |
| 85045  | RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS | 13 | 100%                     | 12.00          | 156.00                |
| 85007  | FROTIS DE SANGRE PERIFERICA            | 13 | 100%                     | 4.00           | 52.00                 |
| 85590  | RECUENTO DE PLAQUETAS                  | 13 | 100%                     | 6.00           | 78.00                 |
| 85384  | MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO   | 13 | 100%                     | 12.00          | 156.00                |
| 85610  | TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)             | 13 | 100%                     | 11.00          | 143.00                |
| 85002  | TIEMPO DE SANGRIA (TS)                 | 13 | 100%                     | 7.00           | 91.00                 |
| 85670  | TIEMPO DE TROMBINA (TT)                | 13 | 100%                     | 12.00          | 156.00                |

|          |  |    |      |        |        |
|----------|--|----|------|--------|--------|
| 85730    | TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)   | 13 | 100% | 12.00  | 156.00 |
| 82565    | DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE   | 5  | 100% | 11.00  | 55.00  |
| 84520    | UREA   | 5  | 100% | 12.00  | 60.00  |
| 82947    | DOSAJE DE GLUCOSA  | 5  | 100% | 12.00  | 60.00  |
| 82040    | DOSAJE DE ALBUMINA SUERO   | 5  | 100% | 12.00  | 60.00  |
| 82247    | DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL   | 5  | 100% | 12.00  | 60.00  |
| 82248    | DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA   | 5  | 100% | 14.00  | 70.00  |
| 84075    | DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA  | 5  | 100% | 12.00  | 60.00  |
| 84460    | TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)  | 5  | 100% | 11.00  | 55.00  |
| 84450    | TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)   | 5  | 100% | 12.00  | 60.00  |
| 83615    | DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)  | 5  | 100% | 12.00  | 60.00  |
| 82607    | DOSAJE DE VITAMINA B 12 ( CIANOCOBALAMINA)   | 5  | 100% | 62.00  | 310.00 |
| 84550    | ACIDO URICO  | 5  | 100% | 12.00  | 60.00  |
| 86141    | PROTEINAS C REACTIVA (CUANTITATIVA)  | 5  | 100% | 47.00  | 235.00 |
| 81270    | DETECCION DE MUTACIÓN V617F GEN JAK2   | 1  | 100% | 196.00 | 196.00 |
| 38220    | ASPIRADO: MEDULA OSEA  | 1  | 100% | 59.00  | 59.00  |
| 85097    | CITOMORFOLOGIA: MEDULA OSEA  | 1  | 100% | 86.00  | 86.00  |
| 88292    | CARIOTIPO + BANDA GTG DE MÉDULA ÓSEA   | 1  | 100% | 470.00 | 470.00 |
| 20220    | BIOPSIA DE HUESO   | 1  | 100% | 28.00  | 28.00  |
| 88342    | INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA | 1  | 100% | 180.00 | 180.00 |
| 81206.04 | DETECCIÓN DEL GEN BCR/ABL P210 POR PCR EN TIEMPO FINAL   | 1  | 100% | 336.00 | 336.00 |
| 74170    | TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE  | 1  | 100% | 434.00 | 434.00 |
| 76700    | ECOGRAFIA ABDOMINO PELVICA O COMPLETA  | 3  | 100% | 49.00  | 147.00 |
| 36430    | TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR  | 1  | 100% | 26.00  | 26.00  |
| 36430    | TRANSFUSION DE PROC. AFERESIS  | 1  | 100% | 26.00  | 26.00  |
| 80095.01 | DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I – II  | 1  | 100% | 28.00  | 28.00  |
| 86701    | DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2   | 1  | 100% | 31.00  | 31.00  |
| 86593    | PRUEBA DE SIFILIS; ANTICUERPO NO TREPONÉMICO, CUANTITATIVA   | 1  | 100% | 30.00  | 30.00  |
| 86704    | ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL   | 1  | 100% | 29.00  | 29.00  |
| 87340    | HEPATITIS B: AG. DE SUPERFICIE AUSTRALIANO   | 1  | 100% | 29.00  | 29.00  |

|       |  |   |      |        |       |
|-------|--|---|------|--------|-------|
| 87445 | TRYPANOZONA CRUZI ANTIC. (CHAGAS)  | 1 | 100% | 24.00  | 24.00 |
| 86803 | DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C   | 1 | 100% | 31.00  | 31.00 |
| 85018 | DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE   | 1 | 100% | 11.00  | 11.00 |
| 86996 | EVALUACIÓN MÉDICA - ATENCIÓN DE DONANTES                                       | 1 | 100% | 11.36  | 11.36 |
| 86900 | GRUPO SANGUÍNEO Y FACTOR RH AUTOMATIZADO                                       | 1 | 100% | 31.00  | 31.00 |
| 86920 | PRUEBA DE COMPATIBILIDAD PARA CADA UNIDAD; TÉCNICA INMEDIATA DE CENTRIFUGACION | 1 | 100% | 30.00  | 30.00 |
| 99282 | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III  | 1 | 5%   | 10.00  | 0.55  |
| 85014 | HEMATOCRITO  | 2 | 5%   | 6.00   | 0.66  |
| 85041 | RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS   | 2 | 5%   | 17.00  | 1.86  |
| 85048 | RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS  | 2 | 5%   | 6.00   | 0.66  |
| 85590 | RECUENTO DE PLAQUETAS  | 2 | 5%   | 6.00   | 0.66  |
| 85018 | DOSAJE DE HEMOGLOBINA  | 2 | 5%   | 11.00  | 1.21  |
| 36430 | TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR  | 3 | 5%   | 26.00  | 4.27  |
| 99282 | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III  | 1 | 2%   | 10.00  | 0.21  |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN  | 3 | 2%   | 85.00  | 5.23  |
| 93000 | ELECTROCARDIOGRAMA   | 2 | 2%   | 52.00  | 2.13  |
| 71020 | RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)   | 1 | 2%   | 48.00  | 0.98  |
| 85014 | HEMATOCRITO  | 1 | 2%   | 6.00   | 0.12  |
| 85041 | RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS   | 1 | 2%   | 17.00  | 0.35  |
| 85048 | RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS  | 1 | 2%   | 6.00   | 0.12  |
| 85590 | RECUENTO DE PLAQUETAS  | 1 | 2%   | 6.00   | 0.12  |
| 85018 | DOSAJE DE HEMOGLOBINA  | 1 | 2%   | 11.00  | 0.23  |
| 82565 | DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE   | 1 | 2%   | 11.00  | 0.23  |
| 84520 | UREA   | 1 | 2%   | 12.00  | 0.25  |
| 99203 | CONSULTA AMBULATORIA   | 1 | 2%   | 20.00  | 0.41  |
| 93307 | ECOCARDIOGRAFIA  | 1 | 2%   | 280.00 | 5.74  |
| 99282 | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III  | 1 | 2%   | 10.00  | 0.21  |
| 74000 | RADIOGRAFIA DE ABDOMEN SIMPLE DE CUBITO (1)                                    | 1 | 2%   | 44.00  | 0.90  |
| 99282 | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III  | 1 | 2%   | 10.00  | 0.21  |
| 43234 | ENDOSCOPIA GASTROINTESTINAL ALTA SIMPLE, EXAMEN PRIMARIO                       | 1 | 2%   | 293.00 | 6.01  |
| 99282 | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III  | 1 | 3%   | 10.00  | 0.27  |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN  | 1 | 3%   | 85.00  | 2.33  |
| 85014 | HEMATOCRITO  | 1 | 3%   | 6.00   | 0.16  |

|                 |  |   |    |        |                 |
|-----------------|--|---|----|--------|-----------------|
| 85041           | RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS   | 1 | 3% | 17.00  | 0.47            |
| 85048           | RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS  | 1 | 3% | 6.00   | 0.16            |
| 85590           | RECUENTO DE PLAQUETAS  | 1 | 3% | 6.00   | 0.16            |
| 85018           | DOSAJE DE HEMOGLOBINA  | 1 | 3% | 11.00  | 0.30            |
| 86141           | PROTEINAS C REACTIVA (CUANTITATIVA)  | 1 | 3% | 47.00  | 1.29            |
| 87087           | UROCULTIVO Y ANTIBIOGRAMA  | 1 | 3% | 53.00  | 1.45            |
| 87040           | HEMOCULTIVO  | 1 | 3% | 59.00  | 1.62            |
| 71020           | RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)   | 1 | 3% | 48.00  | 1.32            |
| 99282           | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III  | 1 | 2% | 10.00  | 0.21            |
| 85014           | HEMATOCRITO  | 1 | 2% | 6.00   | 0.12            |
| 85041           | RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS   | 1 | 2% | 17.00  | 0.35            |
| 85048           | RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS  | 1 | 2% | 6.00   | 0.12            |
| 85590           | RECUENTO DE PLAQUETAS  | 1 | 2% | 6.00   | 0.12            |
| 85018           | DOSAJE DE HEMOGLOBINA  | 1 | 2% | 11.00  | 0.23            |
| 11100           | BIOPSIA DE PIEL, TEJIDO SUBCUTÁNEO Y/O MUCOSA, A MENOS QUE SE REGISTRE EN OTRO LUGAR; LESIÓN ÚNICA   | 1 | 2% | 20.00  | 0.41            |
| 88342           | INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA | 1 | 2% | 180.00 | 3.69            |
| 17260           | DESTRUCCIÓN DE LESIÓN MALIGNA, CUALQUIER MÉTODO MENOR DE 0.5 CM  | 1 | 2% | 58.00  | 1.19            |
| 99203           | CONSULTA AMBULATORIA   | 2 | 2% | 20.00  | 0.82            |
| 99282           | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III  | 1 | 2% | 10.00  | 0.21            |
| 99231           | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN  | 5 | 2% | 85.00  | 8.71            |
| 82040           | DOSAJE DE ALBUMINA SUERO   | 1 | 2% | 12.00  | 0.25            |
| 76770.01        | ECOGRAFÍA RENAL  | 1 | 2% | 26.32  | 0.54            |
| 81005           | ORINA: EXAMEN COMPLETO   | 1 | 2% | 16.00  | 0.33            |
| 82565           | DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE   | 1 | 2% | 11.00  | 0.23            |
| 85014           | HEMATOCRITO  | 1 | 2% | 6.00   | 0.12            |
| 85041           | RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS   | 1 | 2% | 17.00  | 0.35            |
| 85048           | RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS  | 1 | 2% | 6.00   | 0.12            |
| 85590           | RECUENTO DE PLAQUETAS  | 1 | 2% | 6.00   | 0.12            |
| 85018           | DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE   | 1 | 2% | 11.00  | 0.23            |
| <b>Subtotal</b> |  |   |    |        | <b>5 307.65</b> |

| <b>Medicamentos</b>  |                                     |                      |                           |                     |                 |                                 |               |                               |
|----------------------|-------------------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------|-----------------|---------------------------------|---------------|-------------------------------|
| <b>Código SISMED</b> | <b>Principio activo</b>             | <b>Concentración</b> | <b>Forma farmacéutica</b> | <b>Presentación</b> | <b>Unidades</b> | <b>Porcentaje de indicación</b> | <b>Precio</b> | <b>Precio total ponderado</b> |
| 29939                | RUXOLITINIB                         | 5 mg                 | TAB                       | -                   | 1826            | 100%                            | 167.32        | 305 526.32                    |
| 03709                | FUROSEMIDA                          | 20 mg                | INY                       | 1 mL                | 12              | 2%                              | 0.16          | 0.04                          |
| 03078                | ENALAPRIL MALEATO                   | 10 mg                | TAB                       |                     | 2               | 2%                              | 0.03          | 0.00                          |
| 01580                | CARVEDILOL                          | 6.25 mg              | TAB                       |                     | 6               | 2%                              | 0.09          | 0.01                          |
| 03224                | ESPIRONOLACTONA                     | 25 mg                | TAB                       |                     | 3               | 2%                              | 0.11          | 0.01                          |
| 03078                | ENALAPRIL MALEATO                   | 10 mg                | TAB                       |                     | 90              | 2%                              | 0.03          | 0.05                          |
| 01577                | CARVEDILOL                          | 12.5 mg              | TAB                       |                     | 180             | 2%                              | 0.11          | 0.40                          |
| 03224                | ESPIRONOLACTONA                     | 25 mg                | TAB                       |                     | 90              | 2%                              | 0.11          | 0.20                          |
| 03713                | FUROSEMIDA                          | 40 mg                | TAB                       |                     | 90              | 2%                              | 0.04          | 0.08                          |
| 03213                | ESCOPOLAMINA N-BUTILBROMURO         | 20 mg/mL             | INY                       | 1 mL                | 6               | 2%                              | 0.55          | 0.07                          |
| 05873                | SODIO CLORURO (0.9 %)               | 900 mg/100 mL        | INY                       | 1 L                 | 2               | 2%                              | 3.48          | 0.14                          |
| 05634                | PROPRANOLOL CLORHIDRATO             | 40 mg                | TAB                       |                     | 90              | 2%                              | 0.07          | 0.13                          |
| 05335                | PARACETAMOL                         | 500 mg               | TAB                       |                     | 6               | 3%                              | 0.02          | 0.00                          |
| 01684                | CEFTRIAXONA SODICA                  | 1 g                  | INY                       |                     | 4               | 3%                              | 0.87          | 0.10                          |
| 00751                | AMOXICILINA + ACIDO CLAVULANICO     | 875 mg + 125 mg      | TAB                       |                     | 14              | 2%                              | 2.94          | 0.84                          |
| 05731                | SALBUTAMOL (COMO SULFATO) 200 DOSIS | 100 µg/DOSIS         | AER                       |                     | 1               | 2%                              | 3.50          | 0.07                          |
| 05335                | PARACETAMOL                         | 500 mg               | TAB                       |                     | 6               | 2%                              | 0.02          | 0.00                          |
| 05335                | PARACETAMOL                         | 500 mg               | TAB                       |                     | 6               | 2%                              | 0.02          | 0.00                          |
| 01636                | CEFALEXINA                          | 500 mg               | TAB                       |                     | 15              | 2%                              | 0.20          | 0.06                          |
| 05873                | SODIO CLORURO (0.9 %)               | 900 mg/100 mL        | INY                       | 1 L                 | 7               | 2%                              | 3.48          | 0.50                          |
| 05856                | SODIO BICARBONATO (8.4 %)           | 8.4 g/100 mL         | INY                       | 20 mL               | 28              | 2%                              | 0.63          | 0.36                          |
| 04478                | LOPERAMIDA                          | 2mg                  | TAB                       |                     | 2               | 25%                             | 0.09          | 0.04                          |
| <b>Subtotal</b>      |                                     |                      |                           |                     |                 |                                 |               | <b>305 529.44</b>             |
| <b>Total</b>         |                                     |                      |                           |                     |                 |                                 |               | <b>310 837.09</b>             |

| <b>PATOLOGIA</b>   |  |           |                                 |                       |                              |
|--|--|-----------|---------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| <b>Mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio con recuento de plaquetas 75 000 a menos de 100 000 /mm<sup>3</sup> + RUXOLITINIB</b> |  |           |                                 |                       |                              |
| <b>ESQUEMA DE MANEJO CLINICO</b>   |  |           |                                 |                       |                              |
| <b>Procedimientos médicos</b>  |  |           |                                 |                       |                              |
| <b>Código</b>  | <b>Denominación</b>                        | <b>Nº</b> | <b>Porcentaje de indicación</b> | <b>Costo unitario</b> | <b>Costo total ponderado</b> |
| 99203  | CONSULTA AMBULATORIA                       | 13        | 100%                            | 20.00                 | 260.00                       |
| 85018  | DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE         | 13        | 100%                            | 11.00                 | 143.00                       |
| 85014  | HEMATOCRITO                                | 13        | 100%                            | 6.00                  | 78.00                        |
| 85041  | RECUESTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS       | 13        | 100%                            | 17.00                 | 221.00                       |
| 85048  | RECUESTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS        | 13        | 100%                            | 6.00                  | 78.00                        |
| 85045  | RECUESTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS     | 13        | 100%                            | 12.00                 | 156.00                       |
| 85007  | FROTIS DE SANGRE PERIFERICA                | 13        | 100%                            | 4.00                  | 52.00                        |
| 85590  | RECUESTO DE PLAQUETAS                      | 13        | 100%                            | 6.00                  | 78.00                        |
| 85384  | MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO       | 13        | 100%                            | 12.00                 | 156.00                       |
| 85610  | TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)                 | 13        | 100%                            | 11.00                 | 143.00                       |
| 85002  | TIEMPO DE SANGRIA (TS)                     | 13        | 100%                            | 7.00                  | 91.00                        |
| 85670  | TIEMPO DE TROMBINA (TT)                    | 13        | 100%                            | 12.00                 | 156.00                       |
| 85730  | TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)     | 13        | 100%                            | 12.00                 | 156.00                       |
| 82565  | DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE             | 5         | 100%                            | 11.00                 | 55.00                        |
| 84520  | UREA                                       | 5         | 100%                            | 12.00                 | 60.00                        |
| 82947  | DOSAJE DE GLUCOSA                          | 5         | 100%                            | 12.00                 | 60.00                        |
| 82040  | DOSAJE DE ALBUMINA SUERO                   | 5         | 100%                            | 12.00                 | 60.00                        |
| 82247  | DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL               | 5         | 100%                            | 12.00                 | 60.00                        |
| 82248  | DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA             | 5         | 100%                            | 14.00                 | 70.00                        |
| 84075  | DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA              | 5         | 100%                            | 12.00                 | 60.00                        |
| 84460  | TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)      | 5         | 100%                            | 11.00                 | 55.00                        |
| 84450  | TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)   | 5         | 100%                            | 12.00                 | 60.00                        |
| 83615  | DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)      | 5         | 100%                            | 12.00                 | 60.00                        |
| 82607  | DOSAJE DE VITAMINA B 12 ( CIANOCOBALAMINA) | 5         | 100%                            | 62.00                 | 310.00                       |
| 84550  | ACIDO URICO                                | 5         | 100%                            | 12.00                 | 60.00                        |
| 86141  | PROTEINAS C REACTIVA (CUANTITATIVA)        | 5         | 100%                            | 47.00                 | 235.00                       |

|          |  |   |      |        |        |
|----------|--|---|------|--------|--------|
| 81270    | DETECCION DE MUTACIÓN V617F GEN JAK2   | 1 | 100% | 196.00 | 196.00 |
| 38220    | ASPIRADO: MEDULA OSEA  | 1 | 100% | 59.00  | 59.00  |
| 85097    | CITOMORFOLOGIA: MEDULA OSEA  | 1 | 100% | 86.00  | 86.00  |
| 88292    | CARIOTIPO + BANDA GTG DE MÉDULA ÓSEA   | 1 | 100% | 470.00 | 470.00 |
| 20220    | BIOPSIA DE HUESO   | 1 | 100% | 28.00  | 28.00  |
| 88342    | INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA | 1 | 100% | 180.00 | 180.00 |
| 81206.04 | DETECCION DEL GEN BCR/ABL P210 POR PCR EN TIEMPO FINAL   | 1 | 100% | 336.00 | 336.00 |
| 74170    | TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE  | 1 | 100% | 434.00 | 434.00 |
| 76700    | ECOGRAFIA ABDOMINO PELVICA O COMPLETA  | 3 | 100% | 49.00  | 147.00 |
| 36430    | TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR  | 1 | 100% | 26.00  | 26.00  |
| 36430    | TRANSFUSION DE PROC. AFERESIS  | 1 | 100% | 26.00  | 26.00  |
| 80095.01 | DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I – II  | 1 | 100% | 28.00  | 28.00  |
| 86701    | DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2   | 1 | 100% | 31.00  | 31.00  |
| 86593    | PRUEBA DE SIFILIS; ANTICUERPO NO TREPONÉMICO, CUANTITATIVA   | 1 | 100% | 30.00  | 30.00  |
| 86704    | ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL   | 1 | 100% | 29.00  | 29.00  |
| 87340    | HEPATITIS B: AG. DE SUPERFICIE AUSTRALIANO   | 1 | 100% | 29.00  | 29.00  |
| 87445    | TRYPANOSOMA CRUZI ANTIC. (CHAGAS)  | 1 | 100% | 24.00  | 24.00  |
| 86803    | DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C   | 1 | 100% | 31.00  | 31.00  |
| 85018    | DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE   | 1 | 100% | 11.00  | 11.00  |
| 86996    | EVALUACIÓN MÉDICA - ATENCIÓN DE DONANTES   | 1 | 100% | 11.36  | 11.36  |
| 86900    | GRUPO SANGUÍNEO Y FACTOR RH AUTOMATIZADO   | 1 | 100% | 31.00  | 31.00  |
| 86920    | PRUEBA DE COMPATIBILIDAD PARA CADA UNIDAD; TÉCNICA INMEDIATA DE CENTRIFUGACION   | 1 | 100% | 30.00  | 30.00  |
| 99282    | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III  | 1 | 5%   | 10.00  | 0.55   |
| 85014    | HEMATOCRITO  | 2 | 5%   | 6.00   | 0.66   |
| 85041    | RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS   | 2 | 5%   | 17.00  | 1.86   |
| 85048    | RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS  | 2 | 5%   | 6.00   | 0.66   |
| 85590    | RECUENTO DE PLAQUETAS  | 2 | 5%   | 6.00   | 0.66   |
| 85018    | DOSAJE DE HEMOGLOBINA  | 2 | 5%   | 11.00  | 1.21   |
| 36430    | TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR  | 3 | 5%   | 26.00  | 4.27   |

|       |  |   |    |        |      |
|-------|--|---|----|--------|------|
| 99282 | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III                    | 1 | 2% | 10.00  | 0.21 |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN                    | 3 | 2% | 85.00  | 5.23 |
| 93000 | ELECTROCARDIOGRAMA                                       | 2 | 2% | 52.00  | 2.13 |
| 71020 | RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)                         | 1 | 2% | 48.00  | 0.98 |
| 85014 | HEMATOCRITO  | 1 | 2% | 6.00   | 0.12 |
| 85041 | RECuento AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS                     | 1 | 2% | 17.00  | 0.35 |
| 85048 | RECuento AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS                      | 1 | 2% | 6.00   | 0.12 |
| 85590 | RECuento DE PLAQUETAS                                    | 1 | 2% | 6.00   | 0.12 |
| 85018 | DOSAJE DE HEMOGLOBINA                                    | 1 | 2% | 11.00  | 0.23 |
| 82565 | DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE                           | 1 | 2% | 11.00  | 0.23 |
| 84520 | UREA   | 1 | 2% | 12.00  | 0.25 |
| 99203 | CONSULTA AMBULATORIA                                     | 1 | 2% | 20.00  | 0.41 |
| 93307 | ECOCARDIOGRAFIA  | 1 | 2% | 280.00 | 5.74 |
| 99282 | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III                    | 1 | 2% | 10.00  | 0.21 |
| 74000 | RADIOGRAFIA DE ABDOMEN SIMPLE DE CUBITO (1)              | 1 | 2% | 44.00  | 0.90 |
| 99282 | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III                    | 1 | 2% | 10.00  | 0.21 |
| 43234 | ENDOSCOPIA GASTROINTESTINAL ALTA SIMPLE, EXAMEN PRIMARIO | 1 | 2% | 293.00 | 6.01 |
| 99282 | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III                    | 1 | 3% | 10.00  | 0.27 |
| 99231 | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN                    | 1 | 3% | 85.00  | 2.33 |
| 85014 | HEMATOCRITO  | 1 | 3% | 6.00   | 0.16 |
| 85041 | RECuento AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS                     | 1 | 3% | 17.00  | 0.47 |
| 85048 | RECuento AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS                      | 1 | 3% | 6.00   | 0.16 |
| 85590 | RECuento DE PLAQUETAS                                    | 1 | 3% | 6.00   | 0.16 |
| 85018 | DOSAJE DE HEMOGLOBINA                                    | 1 | 3% | 11.00  | 0.30 |
| 86141 | PROTEINAS C REACTIVA (CUANTITATIVA)                      | 1 | 3% | 47.00  | 1.29 |
| 87087 | UROCULTIVO Y ANTIBIOGRAMA                                | 1 | 3% | 53.00  | 1.45 |
| 87040 | HEMOCULTIVO  | 1 | 3% | 59.00  | 1.62 |
| 71020 | RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)                         | 1 | 3% | 48.00  | 1.32 |
| 99282 | ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III                    | 1 | 2% | 10.00  | 0.21 |
| 85014 | HEMATOCRITO  | 1 | 2% | 6.00   | 0.12 |
| 85041 | RECuento AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS                     | 1 | 2% | 17.00  | 0.35 |
| 85048 | RECuento AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS                      | 1 | 2% | 6.00   | 0.12 |
| 85590 | RECuento DE PLAQUETAS                                    | 1 | 2% | 6.00   | 0.12 |

|                 |  |   |    |        |                 |
|-----------------|--|---|----|--------|-----------------|
| 85018           | DOSAJE DE HEMOGLOBINA  | 1 | 2% | 11.00  | 0.23            |
| 11100           | BIOPSIA DE PIEL, TEJIDO SUBCUTÁNEO Y/O MUCOSA, A MENOS QUE SE REGISTRE EN OTRO LUGAR; LESIÓN ÚNICA   | 1 | 2% | 20.00  | 0.41            |
| 88342           | INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA | 1 | 2% | 180.00 | 3.69            |
| 17260           | DESTRUCCIÓN DE LESIÓN MALIGNA, CUALQUIER MÉTODO MENOR DE 0.5 CM  | 1 | 2% | 58.00  | 1.19            |
| 99203           | CONSULTA AMBULATORIA   | 2 | 2% | 20.00  | 0.82            |
| 99282           | ATENCIÓN DE EMERGENCIA, PRIORIDAD III  | 1 | 2% | 10.00  | 0.21            |
| 99231           | ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN  | 5 | 2% | 85.00  | 8.71            |
| 82040           | DOSAJE DE ALBUMINA SUERO   | 1 | 2% | 12.00  | 0.25            |
| 76770.01        | ECOGRAFÍA RENAL  | 1 | 2% | 26.32  | 0.54            |
| 81005           | ORINA: EXAMEN COMPLETO   | 1 | 2% | 16.00  | 0.33            |
| 82565           | DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE   | 1 | 2% | 11.00  | 0.23            |
| 85014           | HEMATOCRITO  | 1 | 2% | 6.00   | 0.12            |
| 85041           | RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS   | 1 | 2% | 17.00  | 0.35            |
| 85048           | RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS  | 1 | 2% | 6.00   | 0.12            |
| 85590           | RECUENTO DE PLAQUETAS  | 1 | 2% | 6.00   | 0.12            |
| 85018           | DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE   | 1 | 2% | 11.00  | 0.23            |
| <b>Subtotal</b> |  |   |    |        | <b>5 307.65</b> |

**Medicamentos**

| Código SISMED | Principio activo            | Concentración | Forma farmacéutica | Presentación | Unidades | Porcentaje de indicación | Precio | Precio total ponderado |
|---------------|-----------------------------|---------------|--------------------|--------------|----------|--------------------------|--------|------------------------|
| 29939         | RUXOLITINIB                 | 5 mg          | TAB                | -            | 2192     | 100%                     | 167.32 | 366 765.44             |
| 03709         | FUROSEMIDA                  | 20 mg         | INY                | 1 mL         | 12       | 2%                       | 0.16   | 0.04                   |
| 03078         | ENALAPRIL MALEATO           | 10 mg         | TAB                |              | 2        | 2%                       | 0.03   | 0.00                   |
| 01580         | CARVEDIOL                   | 6.25 mg       | TAB                |              | 6        | 2%                       | 0.09   | 0.01                   |
| 03224         | ESPIRONOLACTONA             | 25 mg         | TAB                |              | 3        | 2%                       | 0.11   | 0.01                   |
| 03078         | ENALAPRIL MALEATO           | 10 mg         | TAB                |              | 90       | 2%                       | 0.03   | 0.05                   |
| 01577         | CARVEDIOL                   | 12.5 mg       | TAB                |              | 180      | 2%                       | 0.11   | 0.40                   |
| 03224         | ESPIRONOLACTONA             | 25 mg         | TAB                |              | 90       | 2%                       | 0.11   | 0.20                   |
| 03713         | FUROSEMIDA                  | 40 mg         | TAB                |              | 90       | 2%                       | 0.04   | 0.08                   |
| 03213         | ESCOPOLAMINA N-BUTILBROMURO | 20 mg/mL      | INY                | 1 mL         | 6        | 2%                       | 0.55   | 0.07                   |
| 05873         | SODIO CLORURO (0.9 %)       | 900 mg/100 mL | INY                | 1 L          | 2        | 2%                       | 3.48   | 0.14                   |

*Investigar para proteger la salud*

|                 |                                     |                 |     |       |    |     |      |                   |  |
|-----------------|-------------------------------------|-----------------|-----|-------|----|-----|------|-------------------|--|
| 05634           | PROPRANOLOL CLORHIDRATO             | 40 mg           | TAB |       | 90 | 2%  | 0.07 | 0.13              |  |
| 05335           | PARACETAMOL                         | 500 mg          | TAB |       | 6  | 3%  | 0.02 | 0.00              |  |
| 01684           | CEFTRIAXONA SODICA                  | 1 g             | INY |       | 4  | 3%  | 0.87 | 0.10              |  |
| 00751           | AMOXICILINA + ACIDO CLAVULANICO     | 875 mg + 125 mg | TAB |       | 14 | 2%  | 2.94 | 0.84              |  |
| 05731           | SALBUTAMOL (COMO SULFATO) 200 DOSIS | 100 µg/DOSIS    | AER |       | 1  | 2%  | 3.50 | 0.07              |  |
| 05335           | PARACETAMOL                         | 500 mg          | TAB |       | 6  | 2%  | 0.02 | 0.00              |  |
| 05335           | PARACETAMOL                         | 500 mg          | TAB |       | 6  | 2%  | 0.02 | 0.00              |  |
| 01636           | CEFALEXINA                          | 500 mg          | TAB |       | 15 | 2%  | 0.20 | 0.06              |  |
| 05873           | SODIO CLORURO (0.9 %)               | 900 mg/100 mL   | INY | 1 L   | 7  | 2%  | 3.48 | 0.50              |  |
| 05856           | SODIO BICARBONATO (8.4 %)           | 8.4 g/100 mL    | INY | 20 mL | 28 | 2%  | 0.63 | 0.36              |  |
| 04478           | LOPERAMIDA                          | 2mg             | TAB |       | 2  | 25% | 0.09 | 0.04              |  |
| <b>Subtotal</b> |                                     |                 |     |       |    |     |      | <b>366 768.56</b> |  |
| <b>Total</b>    |                                     |                 |     |       |    |     |      | <b>372 076.21</b> |  |

**ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN**

| Nº | Nombres y Apellidos                    | Profesión / experticia                                  | Institución de procedencia                      | Rol en el proceso   |
|----|--|---|---|---|
| 1  | Angie Zonaly<br>VASQUEZ CHAVESTA       | Médico cirujano   | INS/CETS  | Equipo metodológico   |
| 2  | Danny Alexander<br>ACOSTA QUISPE       | Economista  | INS/CETS  | Equipo metodológico   |
| 3  | Elmer Jemoel<br>FIESTAS SALDARRIAGA    | Médico cirujano   | INS/CETS  | Revisor metodológico  |
| 4  | Sergio<br>GOICOCHEA LUGO               | Médico cirujano   | INS/CETS  | Coordinador metodológico  |
| 5  | Fátima<br>LAINES GONZALES              | Administradora en salud                                 | INS/CETS  | Coordinadora de gestión   |
| 6  | María Emilia<br>LEDEZMA CARBAJAL       | Química<br>Farmacéutica                                 | DIGEMID   | Integrante del Grupo de Trabajo   |
| 7  | Martha Gladys<br>MIRANDA ANDRADE       | Química<br>Farmacéutica                                 | DPCAN   | Integrante del Grupo de Trabajo   |
| 8  | Carmen María<br>GRANDA NEIRA           | Médico Cirujano   | DGAIN   | Integrante del Grupo de Trabajo   |
| 9  | Sherly Katherine<br>FIGUEROA MATURRANO | Licenciada en enfermería                                | IAFAS SIS                                       | Integrante del Grupo de Trabajo   |
| 10 | Laura del Carmen<br>CHAVEZ JIMENEZ     | Médico cirujano,<br>especialista en oncología           | RON   | Integrante del Grupo de Trabajo   |
| 11 | Brenda Stefany<br>NIÑO EFFIO           | Médico cirujano,<br>especialista en hematología         | IPRESS<br>HOSPITAL<br>REGIONAL DE<br>LAMBAYEQUE | Médico especialista solicitante de la ETS.<br>Integrante del Grupo de Trabajo |
| 12 | Elizabeth<br>LOAYZA HUACRE             | Obstetra<br>Doctora en Gestión Pública y Gobernabilidad | IAFAS<br>SALUDPOL                               | Integrante del Grupo de Trabajo   |

**ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS**

Se presenta el análisis los intereses declarados por cada participante en la ETS-EMC

| <b>Nombres y Apellidos</b>             | <b>Rol en la ETS-EMC</b>                        | <b>Tipo de interés(es) declarados</b>    | <b>Limitación para la participación</b> |
|--|---|--|---|
| Angie Zonaly<br>VASQUEZ CHAVESTA       | Equipo metodológico                             | Declaró NO tener conflictos de Intereses | Ninguna                                 |
| Danny Alexander<br>ACOSTA QUISPE       | Equipo metodológico                             | Declaró NO tener conflictos de Intereses | Ninguna                                 |
| Elmer Jemoel<br>FIESTAS SALDARRIAGA    | Revisor metodológico                            | Declaró NO tener conflictos de Intereses | Ninguna                                 |
| Sergio<br>GOICOCHEA LUGO               | Coordinador metodológico                        | Declaró NO tener conflictos de Intereses | Ninguna                                 |
| Fátima<br>LAINES GONZALES              | Coordinadora de gestión                         | Declaró NO tener conflictos de Intereses | Ninguna                                 |
| Marlies<br>PIZARRO PEREA               | Participante del ajuste y validación de la PICO | Declaró NO tener conflictos de Intereses | Ninguna                                 |
| Cindy Elizabeth<br>ALCARRAZ MOLINA     | Participante del ajuste y validación de la PICO | Declaró NO tener conflictos de Intereses | Ninguna                                 |
| María Emilia<br>LEDEZMA CARBAJAL       | Integrante del Grupo de Trabajo                 | Declaró NO tener conflictos de Intereses | Ninguna                                 |
| Martha Gladys<br>MIRANDA ANDRADE       | Integrante del Grupo de Trabajo                 | Declaró NO tener conflictos de Intereses | Ninguna                                 |
| Carmen María<br>GRANDA NEIRA           | Integrante del Grupo de Trabajo                 | Declaró NO tener conflictos de Intereses | Ninguna                                 |
| Sherly Katherine<br>FIGUEROA MATURRANO | Integrante del Grupo de Trabajo                 | Declaró NO tener conflictos de Intereses | Ninguna                                 |
| Laura del Carmen<br>CHAVEZ JIMENEZ     | Integrante del Grupo de Trabajo                 | Declaró NO tener conflictos de Intereses | Ninguna                                 |
| Brenda Stefany<br>NIÑO EFFIO           | Integrante del Grupo de Trabajo                 | Declaró NO tener conflictos de Intereses | Ninguna                                 |
| Elizabeth<br>LOAYZA HUACRE             | Integrante del Grupo de Trabajo                 | Declaró NO tener conflictos de Intereses | Ninguna                                 |

**ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)****PREGUNTA CLÍNICA**

**¿Debería usarse ruxolitinib como monoterapia en personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, y/o con presencia de esplenomegalia sintomática y síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento?**

|   |  |
|---|--|
| <b>Población:</b>                                 | Personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, y/o con presencia de esplenomegalia sintomática y síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento. |
| <b>Intervención:</b>                              | Ruxolitinib en monoterapia   |
| <b>Comparador:</b>                                | Hidroxicarbamida en monoterapia  |
| <b>Desenlaces principales / Tipo de desenlace</b> | <b>Críticos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Eventos adversos serios</li> </ul>   |
| <b>Contexto:</b>                                  | Establecimiento de salud del sector público del país   |
| <b>Perspectiva:</b>                               | Sistema de salud público   |
| <b>Conflictos de interés:</b>                     | Los miembros del grupo de trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.   |

**EVALUACIÓN**

La evidencia de soporte para la evaluación de la eficacia y seguridad de ruxolitinib procede de un ensayo clínico aleatorizado fase III, multicéntrico, y de etiqueta abierta (COMFORT II). Los participantes fueron adultos con mielofibrosis primaria o secundaria de riesgo alto o intermedio-2, con esplenomegalia palpable, con o sin síntomas constitucionales como pérdida de peso, fiebre, y sudoración nocturna. El estudio proporcionó información para los desenlaces de sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios.

El resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo se detalla a continuación:

| <b>Criterios</b>         | <b>Evidencia de investigación</b>                         | <b>Consideraciones adicionales</b>                   |
|--------------------------|---|--|
| <b>Necesidad clínica</b> | Hidroxicarbamida, es una terapia citorreductora utilizada | De acuerdo con la evidencia presentada por el equipo |

| Criterios  | Evidencia de investigación   | Consideraciones adicionales  |
|--|--|--|
| <p>- No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDME (necesidad no cubierta).</p> <p>- <b><u>Existe alternativa de tratamiento (necesidad cubierta).</u></b></p>   | <p>en pacientes con MFP. De acuerdo con la ficha técnica de DIGEMID, está indicado en el tratamiento de síndromes mieloproliferativos, como mielofibrosis primaria: esplenomegalia mieloide/mielofibrosa.</p> <p>Asimismo, la guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas la de la Sociedad Chilena de Hematología (SOCHHEM), señala que la hidroxycarbamida es la opción terapéutica de primera línea en pacientes con mielofibrosis primaria que presentan esplenomegalia.</p> | <p>metodológico, los representantes de la DIGEMID, DPCAN, IAFAS SIS, IAFAS SALUDPOL, DGAIN y RON valoraron este criterio como “<b>existe alternativa</b>”, considerando que hidroxycarbamida se encuentra disponible en PNUME o sus listas complementarias.</p> <p>Solo uno de los integrantes del grupo de trabajo (IPRESS solicitante) votó por “no existe alternativa”.</p> <p>La IPRESS solicitante votó por “no existe alternativa” ya que manifestó que el comparador es un tratamiento opcional, que no se puede colocar como alternativa ya que Hidroxycarbamida es un citorreductor y Ruxolitinib es un “target”. Además, hidroxycarbamida solo se podría considerar como una alternativa inicial, pero no como una alternativa definitiva.</p> |
| <p><b>Efectos deseables</b></p> <p><i>¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trivial</li> <li>- Pequeño</li> <li>- Moderado</li> <li>- Grande</li> <li>- Varía</li> <li>- <b><u>No lo sé</u></b></li> </ul> | <p>La magnitud de los desenlaces sobrevida global y calidad de vida fueron no cuantificables, debido a que el nivel de certeza fue muy baja, es decir, la evidencia es muy incierta.</p>   | <p>De acuerdo con la evidencia presentada por el equipo metodológico, los representantes de la DIGEMID, DPCAN, IAFAS SIS, IAFAS SALUDPOL, DGAIN y RON coincidieron en emitir su juicio por “<b>no lo sé</b>”. A excepción de la IPRESS solicitante, que votó por “grande”.</p>   |

| Criterios  | Evidencia de investigación   | Consideraciones adicionales   |
|--|--|---|
|  |  | <p>La representante de la IPRESS solicitante, manifestó que hidroxycarbamida no da ni sobrevida global ni calidad de vida, esto a diferencia de ruxolitinib. Por tanto, su juicio era “grande”.</p>   |
| <p><b>Efectos indeseables</b><br/> <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grande</li> <li>- Moderado</li> <li>- Pequeño</li> <li>- Trivial</li> <li>- Varía</li> <li>- <b><u>No lo sé</u></b></li> </ul> | <p>La magnitud del desenlace eventos adversos serios fue no cuantificable, debido a que el nivel de certeza fue muy baja, es decir, la evidencia es muy incierta.</p>  | <p>Los representantes de la DIGEMID, DPCAN, IAFAS SIS, IAFAS SALUDPOL y DGAIN coincidieron en emitir su juicio por “<b>no lo sé</b>”. A excepción de la RON y la IPRESS solicitante, quienes votaron por “pequeño”.</p> <p>La representante de la RON manifestó que, si bien es cierto, a pesar de que la evidencia sea incierta, se va reduciendo la dosis y la toxicidad relacionada a ruxolitinib es aceptable. Por tanto, su juicio es “pequeño”.</p> <p>La representante de la IPRESS solicitante, manifestó que los efectos de ruxolitinib eran dosis dependiente y se pueden regular con la dosis, por lo que su juicio también era “pequeño”.</p> |
| <p><b>Certeza de la evidencia</b><br/> <i>¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b><u>Muy baja</u></b></li> <li>- Baja</li> <li>- Moderada</li> <li>- Alta</li> <li>- Ningún estudio incluido</li> </ul>  | <p>Entre los desenlaces críticos, todos coincidieron en tener una certeza de evidencia “muy baja”.</p> <p>Según el Documento Técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo”, si la</p> | <p>Ninguna.</p>   |

| Criterios  | Evidencia de investigación  | Consideraciones adicionales   |
|--|---|---|
|  | <p>certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces críticos, la menor calificación de la certeza de la evidencia para los desenlaces críticos determina la certeza global de la evidencia.</p> <p>En este sentido, la certeza global de la evidencia fue considerada <b>“muy baja”</b></p>   |   |
| <p><b>Balance de efectos</b><br/> <i>¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Favorece al comparador</li> <li>- Probablemente favorece al comparador</li> <li>- No favorece a la intervención ni al comparador</li> <li>- Probablemente favorece a la intervención</li> <li>- Favorece a la intervención</li> <li>- Varía</li> <li>- <b><u>No lo sé</u></b></li> </ul> | <p>Considerando que se calificó los efectos deseables (beneficios) y los efectos indeseables (daños) como “desconocidos”, y la certeza global de la evidencia como “muy baja”; los representantes de la DIGEMID, DPCAN, IAFAS SIS, IAFAS SALUDPOL y DGAIN coincidieron en emitir su voto por <b>“no lo sé”</b>. A excepción de la RON y la IPRESS solicitante, quienes votaron por “probablemente favorece la intervención” y “favorece la intervención, respectivamente.</p> | <p>La representante de la RON manifestó que, a pesar del nivel de certeza, los efectos adversos pueden ser llevaderos, con dosis dependiente o soporte transfusional, y que hidroxycarbamida no ha demostrado mucha disminución de sintomatología, reducción del bazo, como lo ha demostrado ruxolitinib en el estudio COMFORT. Por tanto, su juicio es “probablemente favorece la intervención”.</p> <p>La representante de la IPRESS solicitante, manifestó que, pese al nivel de certeza de evidencia, hidroxycarbamida no da calidad de vida ni sobrevida global y ruxolitinib sí lo hace; además, mencionó que Alemania ha recomendado el medicamento y se encuentra actualmente en uso; por lo que su juicio es “favorece la intervención”.</p> |
| <p><b>Nivel de innovación</b><br/> <b>- <u>TS no innovadora</u></b></p>  | <p>Los representantes de la DIGEMID, DPCAN, IAFAS SIS,</p>  | <p>La representante de la RON manifestó que, a pesar del nivel</p>  |

| Criterios  | Evidencia de investigación   | Consideraciones adicionales  |
|--|--|--|
| <p>- TS innovadora</p>   | <p>IAFAS SALUDPOL y DGAIN coincidieron en emitir su voto por “<b>TS no innovadora</b>” debido a que no cumple con la definición operacional mencionada en el documento técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo”. A excepción de los representantes de la RON y la IPRESS solicitante, quienes votaron como “TS innovadora”</p> | <p>de certeza, mencionó que ruxolitinib si mejora la supervivencia y la calidad de innovación a diferencia de hidroxycarbamida, por lo que su juicio era “T.S innovadora”.</p> <p>La representante de la IPRESS solicitante, manifestó que, ruxolitinib es una terapia innovadora y que presentaba una discrepancia con respecto a la metodología utilizada para evaluar el criterio. Además, manifestó que hidroxycarbamida no es nada frente a ruxolitinib que es un “<i>target therapy</i>” por lo que lo consideraba a este último medicamento como una “T.S innovadora”.</p>    |
| <p><b>Equidad</b><br/> <i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducida</li> <li>- Probablemente reducida</li> <li>- Probablemente ningún impacto</li> <li>- Probablemente aumentada</li> <li>- Aumentada</li> <li>- Varía</li> <li>- <b><u>No lo sé</u></b></li> </ul> | <p>Considerando que no se encontraron estudios para evaluar la equidad en el entorno peruano o de Latinoamérica y teniendo en cuenta, la duración del tratamiento y vía de administración de ruxolitinib e hidroxycarbamida.</p>   | <p>Los representantes de la DIGEMID, DPCAN, IAFAS SALUDPOL y DGAIN coincidieron en emitir su calificar este criterio como “<b>no lo sé</b>”. A excepción de IAFAS SIS, RON y la IPRESS solicitante, en donde las primeras entidades votaron por “probablemente aumentada” y la IPRESS solicitante por “aumentada”.</p> <p>La representante de IAFAS SIS manifestó que ruxolitinib se encuentra dentro de las guías de práctica clínicas internacionales y que su uso es aceptado en el sector privado; sobre esta base, emitió su juicio como equidad “probablemente aumentada”.</p> |

| Criterios   | Evidencia de investigación  | Consideraciones adicionales  |
|---|---|--|
|   |   | <p>La representante de RON manifestó estar de acuerdo con lo expresado con la representante de IPRESS. Por lo que ambas coincidieron en emitir su juicio como equidad “aumentada”.</p> <p>La representante de la IPRESS manifestó que la dosis de hidroxycarbamida mostrada era insuficiente, por lo que dan hasta 04 tabletas e incluso hasta 06 tabletas cuando la leucocitosis es severa. En referencia a ruxolitinib la dosis es de acuerdo con el conteo de plaquetas.</p>  |
| <p><b>Recursos necesarios</b><br/> <i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Costos extensos</b></li> <li>- Costos moderados</li> <li>- Costos y ahorros mínimos</li> <li>- Ahorros moderados</li> <li>- Ahorros extensos</li> <li>- Varía</li> <li>- No lo sé</li> </ul> | <p>Para este criterio se mostraron 03 diferenciales de costos de acuerdo con cada variante clínica. Se tomó en cuenta el diferencial de costo entre ruxolitinib e hidroxycarbamida para 01 año de tratamiento, el cual estuvo entre de 204 676.53 y 327 154.77 soles.</p> <p>El grupo de trabajo decidió por unanimidad de votos considerar que la tecnología sanitaria evaluada genera “<b>costos extensos</b>”.</p> | <p>Si bien es cierto que en la actualidad no hay información que pueda definir lo que es costo extenso para diferenciarlo de costo moderado, teniendo en cuenta la normativa vigente sobre alto costo de una tecnología sanitaria definida por 9 UIT (S/. 46 350), siguiendo la metodología de umbrales de GRADE y la experiencia de grupos de trabajo internacionales que elaboran GPC, se consideró al segundo umbral como el doble del primer umbral. Por tanto, podemos definir operacionalmente el umbral de costos extensos en 18 UIT (S/. 92 700). Habiendo definido estos parámetros, se</p> |

| Criterios  | Evidencia de investigación  | Consideraciones adicionales   |
|--|---|---|
|  |   | procedió a la votación de los resultados económicos.  |
| <p><b>Costo-efectividad</b></p> <p><i>¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Favorece al comparador</li> <li>- Probablemente favorece al comparador</li> <li>- No favorece ni a la intervención ni al comparador</li> <li>- Probablemente favorece a la intervención</li> <li>- Varía</li> <li>- <b><u>Ningún estudio incluido</u></b></li> </ul> | <p>El equipo metodológico no encontró evidencia de estudios de costo-efectividad de esta tecnología sanitaria en la región.</p> | <p>Los representantes de la DIGEMID, DPCAN, IAFAS SIS, IAFAS SALUDPOL, DGAIN y RON coincidieron en calificar este criterio como “<b>ningún estudio incluido</b>”. A excepción de y la IPRESS solicitante, en donde votó por “favorece la intervención”.</p> <p>La representante de la IPRESS solicitante, manifestó que ruxolitinib sí favorece la intervención de acuerdo con la literatura revisada. Ante ello, se explicó que otros países pueden tener un umbral de costo-efectividad diferente a nuestro contexto. Luego de la explicación; la representante de la IPRESS solicitante, ratificó su voto en “favorece la intervención”.</p> |

**RESUMEN DE JUICIOS**

| Criterios               | Juicio                    |   |   |  |                            |       |                         |
|-------------------------|---------------------------|---|---|--|----------------------------|-------|-------------------------|
|                         | Existe alternativa        |   |   |  | No existe alternativa      |       |                         |
| Necesidad clínica       | Existe alternativa        |   |   |  | No existe alternativa      |       |                         |
| Efectos deseables       | Trivial                   | Pequeño                                 |   | Moderado                                 | Grande                     | Varía | No lo sé                |
| Efectos indeseables     | Grande                    | Moderado                                |   | Pequeño                                  | Trivial                    | Varía | No lo sé                |
| Certeza de la evidencia | Muy baja                  | Baja                                    |   | Moderada                                 | Alta                       |       | Ningún estudio incluido |
| Balance de los efectos  | Favorece a la comparación | Probablemente favorece a la comparación | No favorece a la intervención ni a la comparación | Probablemente favorece a la intervención | Favorece a la intervención | Varía | No lo sé                |
| Nivel de innovación     | TS no innovadora          |   |   |  | TS innovadora              |       |                         |
| Equidad                 | Reducida                  | Probablemente reducida                  | Probablemente ningún impacto                      | Probablemente aumentada                  | Aumentada                  | Varía | No lo sé                |
| Recursos necesarios     | Costos extensos           | Costos moderados                        | Costos y ahorros mínimos                          | Ahorros moderados                        | Ahorros extensos           | Varía | No lo sé                |
| Costo-efectividad       | Favorece a la comparación | Probablemente favorece a la comparación | No favorece a la intervención ni a la comparación | Probablemente favorece a la intervención | Favorece a la intervención | Varía | Ningún estudio incluido |

**TIPO DE RECOMENDACIÓN**
**RECOMENDACIÓN EN CONTRA**
**No se recomienda el uso**
**REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN**
**a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC**

En personas mayores de 18 años, con mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, con presencia de esplenomegalia sintomática, con o sin síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento; **no recomendamos** el uso de ruxolitinib como monoterapia (**Recomendación en contra de la intervención basada en una certeza global de la evidencia “muy baja”**).

**b. Justificación**

| <b>Criterio</b>  | <b>Resultado de valoración (juicios emitidos)</b>                              | <b>Comentario</b>   |
|--|--|---|
| Balance entre los efectos deseables e indeseables<br>¿La TS es eficaz y segura?                              | El balance entre los efectos deseables e indeseables es incierto (“no lo sé”). | En personas mayores de 18 años, con diagnóstico de mielofibrosis primaria de alto riesgo y riesgo intermedio-2, no candidatas a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, con presencia de esplenomegalia sintomática, con o sin síntomas constitucionales, en contexto de primera línea de tratamiento; la magnitud de los beneficios fue incierta, la magnitud de los daños fue incierta, y la certeza global de la evidencia fue muy baja. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es incierto. |
| Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS                                      | La certeza global fue determinada como “muy baja”.                             | Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos para la toma de decisiones.  |
| Tipo de desenlace evaluado   | Los desenlaces críticos corresponden a desenlaces finales.                     | La recomendación fue emitida valorando los efectos en los desenlaces críticos de supervivencia global, calidad de vida eventos adversos serios. Todos fueron desenlaces finales.  |
| Costo-efectividad<br>¿La TS es costo-efectiva?   | Ningún estudio incluido  | No se pudo determinar la costo-efectividad debido a que no hubo estudios incluidos.   |
| <b>Recomendación en contra del uso de la intervención basada en certeza global de la evidencia muy baja.</b> |  |   |