



SALUD

Informe técnico rápido de evaluación de tecnologías sanitarias:

Péptidos tímicos (Timosina alfa-1) para el tratamiento de pacientes oncológicos

Solicitud:

Lic. Natalí Cambruzzi

Ministerio de Salud de Río Negro

Autores:

Mg.Tortosa, Fernando,

Fecha de revisión:

Enero 2020

Grado de recomendación	Resumen
Se sugiere no utilizar Timosina alfa-1 como terapia adyuvante en el tratamiento del cáncer	
Condicional en contra	Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○ a baja ⊕⊕○○



Fernando Tortosa

Evaluación de bio-tecnologías

Contenido

- 1- Tecnología evaluada**
- 2- Descripción de la intervención**
- 3- Búsqueda bibliográfica**
- 4- Tipos de Intervenciones y desenlaces**
- 5- Riesgo de sesgo de los estudios incluidos**
- 6- Descripción de estudios incluidos**
- 7- Resultados**
- 8- Recomendaciones y juicios**
- 9- Bibliografía**

1-Tecnología evaluada

El sistema inmunitario juega un rol fundamental en las propias defensas del organismo contra las células cancerosas. El timo juega un papel central en esta situación y modifica los linfocitos T, una clase de linfocitos. Los estudios de péptidos tímicos hallaron numerosos efectos sobre el sistema inmunitario. Existen dos grupos de péptidos tímicos disponibles para el tratamiento, a saber: los extractos purificados de timo animal (mayormente de terneros) y los péptidos de timo producidos de forma sintética.

Se cree que los extractos de timo purificados (pTE, por sus siglas en inglés) y los péptidos tímicos sintéticos (sTP, por sus siglas en inglés) mejoran el sistema inmunitario de los pacientes con cáncer para poder luchar contra el crecimiento de células tumorales y resistir las infecciones por la inmunodepresión inducida por la enfermedad y el tratamiento antineoplásico.

2- Descripción de la intervención

Los extractos de las glándulas timo se procesaron adicionalmente en diferentes etapas de purificación, fraccionamiento y filtración para dar como resultado en mezclas de péptidos. La composición exacta y el carácter de los péptidos no se conocen completamente y están sujetos a variaciones biológicas. Las diferentes preparaciones no están definidas por sus componentes sino por la respectiva estandarización del procedimiento de extracción. Se investigaron dos extractos de timo purificados (pTE) en ensayos clínicos y se incluyen en esta revisión, fracción de timosina 5 y tumostimulina

Fracción 5 de timosina

La fracción 5 de timosina fue producida por investigadores estadounidenses en 1966. Goldstein et al extrajeron un llamado "factor linfocitopoyético" del timo de la pantorrilla, refiriéndose a su capacidad para estimular la proliferación de linfocitos tanto in vitro como en modelos animales, y lo denominó timosina, que inicialmente se pensaba que era un polipéptido único (Goldstein, 1966). Una purificación adicional de 5 pasos condujo a la timosina fracción 5', luego identificada como una mezcla de 30 a 40 componentes de polipéptidos pequeños con un peso molecular que varía de 1 a 15 kilodalton (Goldstein 1977).

Thymostimulin

Thymostimulin, también extraído del timo de ternera, fue producido por primera vez por investigadores italianos en 1976. Consiste en un grupo de péptidos con pesos moleculares que varían de 1 a 12 kilodalton (Falchetti 1977). La forma de procesamiento difiere de la de la fracción 5 de timosina en varios pasos, lo que presumiblemente da como resultado un composición diferente de péptidos (revisado en Schulof 1985a).

Aprobación de ANMAT

Comercializada por ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A., representante en el país de la firma SCICLONE PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL LTD., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZADAXIN / TIMOSINA ALFA 1 Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, TIMOSINA ALFA 1 1,6 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-53931209-APNDERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-53935386- APN-DERM#ANMAT. ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 46.797, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición. ARTICULO 3º. - Regístrese; por el

Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese. Expediente N° 1-0047-0000-001303-18-0

FORMULA: Cada frasco ampolla liofilizado con tiene: TIMOSIN ALFA- 1 1.6 mg. Excipientes: manitol 50 mg; fosfato sódico monobásico monohidrato 0,5mg; fosfato sódico dibásico heptahidrato 2.0 mg. Cada ampolla diluyente contiene: agua estéril para inyección 1 ml.
FORMA FARMACEUTICA Polvo liofilizado ACCION TERAPEUTICA: Inmunomodulador.
Clasificación ATC LO3AX INDICACIONES: ZADAXIN es un adyuvante de la vacunación contra la influenza en sujetos inmunodeprimidos. CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES ACCION FARMACOLOGICA: Propiedades Farmacodinámicas: La timosina alfa-1 es un polipéptido sintético compuesto de 28 aminoácidos, idéntico en su estructura molecular a la timosina alfa-1 natural, aislada originalmente de la timosina fracción 5. Se trata de una hormona tímica pleiotrópica capaz de actuar como inmunomodulador. Propiedades Farmacocinética La inyección subcutánea de timosina alfa-1 en el hombre determina un pico sanguíneo que alcanza el máximo a una distancia de 6 horas. La concentración sanguínea vuelve al nivel basal en 24 horas.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION: Posología: Adultos: Inyectar un vial, por vía intramuscular o subcutánea, dos veces a la semana durante un periodo de cuatro semanas, a partir del momento O (primera vacunación). Repetir el tratamiento usando la misma posología, a partir de la octava semana (segunda vacunación) hasta la duodécima semana. Dado que la dosis semanal prevista es de 900 mcg/m² de superficie corporal, la decisión de administrar los viales de 1,6 mg o de 2 mg dependerá del juicio del médico teniendo en cuenta la altura y el peso del paciente y los valores de superficie corporal .

Forma de Administración: ZADAXIN se suministra con inyección subcutánea o intramuscular. Para obtener instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración - ver sección Precauciones especiales para la eliminación y la manipulación

CONTRAINDICACIONES: • Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro componente de la formulación. El producto también está contraindicado durante el embarazo y la lactancia - ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: En sujetos atópicos o que hayan experimentado anteriormente reacciones alérgicas ZADAXIN debe usarse con precaución. En el caso de sujetos afectados por enfermedades autoinmunes, la administración de ZADAXIN debe evaluarse caso por caso. Interacción con otros medicamentos: La timosina alfa-1 actúa sobre la función de los linfocitos. Debe usarse con precaución cuando ZADAXIN se administra en combinación con otros medicamentos inmunomoduladores. Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo: No hay datos suficientes disponibles por el uso de timosina alfa-1 en mujeres embarazadas. El uso del producto está contraindicado durante el embarazo, aunque los estudios de fertilidad en ratas y en conejos no han demostrado ningún daño reproductivo, ni ningún efecto teratogénico. Lactancia: No se sabe si la timosina alfa-1 se excreta en la leche humana. No se han realizado estudios en mujeres lactantes. Por lo tanto, ZADAXIN no debe ser usado durante el periodo de lactancia. Fertilidad Estudios de fertilidad en ratas y en conejos no han demostrado ningún daño en el aparato reproductivo, ni ningún efecto teratogénico.

3-Guias de práctica clínica

No se encontraron guías de práctica clínica que avalaran el uso adyuvante de Timosina en el tratamiento de pacientes con cáncer.

4-Búsqueda bibliográfica

Pregunta PICO

P: Paciente con cáncer

I: Timosina

Comparador: no tratamiento

O: Sobrevida, sobrevida libre de tumor, respuesta tumoral, toxicidad

Terminología: Medical Subject Headings (MeSH)

Adjuvants, Immunologic [adverse effects; *therapeutic use]; Disease-Free Survival; Immune System [*drug effects]; Immunocompromised

Host; Neoplasms [drug therapy; *immunology]; Peptides [adverse effects; *therapeutic use]; Thymopentin [therapeutic use];

Thymosin [analogs & derivatives; therapeutic use]; Thymus Extracts [adverse effects; *therapeutic use]; Thymus Gland [*chemistry]

Se realizó una búsqueda en Pubmed (ver estrategia de búsqueda), Cochrane Library,

Epistemonikos y en bases de datos y repositorios de guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías sanitarias utilizando el término “thymic peptides”.

22 Primary studies



Se seleccionó este meta-análisis realizado por Wolf E y col (2011) con alta confianza por la herramienta AMSTAR-2.

Este estudio incluyó 26 ensayos (2736 pacientes). Veinte ensayos investigaron los pTE (timoestimulina o timosina fracción 5) y seis ensayos investigaron los sTP (timopentina o timosina α_1). 4 estudios evaluaron el uso de Timosina alfa-1 en pacientes con cáncer Cheng 2004; Gish 2009; Maio 2010; Schulof 1985. Veintiún ensayos informaron los resultados de la SG, seis los de la SLE, 14 los de la RT, nueve los de los EA y diez los de seguridad de los pTE y los sTP. El agregado de pTE no produjo beneficios en la SG (CR 1,00; IC del 95%: 0,79 a 1,25); la SLE (CR 0,97; IC del 95%: 0,82 a 1,16); ni en la RT (CR 1,07; IC del 95%: 0,92 a 1,25). La heterogeneidad de estos resultados fue de moderada a alta. Para la timosina α_1 el CR agrupado de la SG fue de 1,21 (IC del 95%: 0,94 a 1,56; $p = 0,14$), con una baja heterogeneidad; y de 3,37 (IC del 95%: 0,66 a 17,30; $p = 0,15$) para la SLE, con heterogeneidad moderada. Los pTE redujeron el riesgo de complicaciones infecciosas graves (CR 0,54; IC del 95%: 0,38 a 0,78; $p = 0,0008$; $I^2 = 0\%$). El CR de la neutropenia grave en los pacientes tratados con timoestimulina fue de 0,55 (IC del 95%: 0,25 a 1,23; $p = 0,15$). La tolerabilidad de los pTE y los sTP fue adecuada. La mayoría de ensayos tenían al menos un riesgo de sesgo moderado.

Estrategia en Meline

1. Thymostimulin or thymoxstimulin
2. TF5ías
3. Thymosin
4. Thymosin fraction 5
5. T α 1 or Talpha1 or Thymosin alfa one or thymalfasin or zadaxin
6. Thymic serum factors
7. T β 4 or thymosin beta four
8. T γ or thymosin gamma
9. TFX or thymomodulin or thymic factor x or TFX-Polfa
10. TFX-Jelfa
11. TP-1
12. Thym-uvocal or Thymuvocal
13. Thymoject/thymojekt
14. Biosin
15. Thymex-L or thymex I
16. Thymophysin/Thymophysin
17. Zellmedin-thymus or THX
18. Neytumorin Sol
19. NeyThymun
20. Thymuskin
21. Thymushydrolysate
22. Solcothymosin
23. Thymowied
24. Leucotrofina
25. FTS-Zn
26. Thymulin
27. Thymic serum factor
28. THF γ
29. Thymic humoral factor
30. HTH or Homeostatic thymic hormone
31. Thymopoietin (I and II) or TP5 or Thymopentin
32. Prothymosin α
33. Thymus peptide
34. LSH
35. Lymphocytopoietic factor

- 36. Wobe-Mugos
- 37. t-activin or tactivin

Límites

- Humans
 - Type of Article: Clinical Trial OR Meta-Analysis OR Randomized Controlled Trial OR Review
 - More Publication Types: Clinical Trial, Phase I OR Clinical Trial, Phase II OR Clinical Trial, Phase III OR Clinical Trial, Phase IV OR Controlled Clinical Trial OR Multicenter Study
 - Topics: Cancer OR Complementary Medicine OR Systematic Reviews OR Toxicology
 - Age : All Adult: 19+ years OR Young Adult: 19-24 years OR Adult: 19-44 years OR Middle Aged: 45-64 years OR Middle Aged + Aged: 45+ years OR Aged: 65+ years 80 and over: 80+ years
- Example of search:
- ("thymostimulin"[Substance Name] OR "thymostimulin"[All Fields])
AND
("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields])
AND
("humans"[MeSH Terms])
AND
(Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp])
AND
(cancer[sb] OR cam[sb] OR systematic[sb] OR tox[sb] OR medline[sb] OR pubmed pmc local[sb]) AND ("adult"[MeSH Terms] OR "young adult"[MeSH Terms] OR "adult"[MeSH Terms:noexp] OR "middle aged"[MeSH Terms] OR ("middle aged"[MeSH Terms] OR "aged"[MeSH Terms] OR "aged, 80 and over"[MeSH Terms]))

5-Tipos de intervenciones y desenlaces

Intervenciones

- Timosina alfa-1

Desenlaces

- Sobrevida (CRITICO)
- Sobrevida libre de enfermedad o DFS (IMPORTANTE)

6-Sesgo de estudios incluidos

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	Randomization process	Deviations from intended interve	Missing outcome data	Measurement of the outcome	selection of the reported result	Overall
A1	Cheng 2004	Timosina alfa-1	placebo	Sobrevida y DFS	1	-	-	-	+	?	-
A2	Maio 2010					+	?	+	+	?	+
A3	Gish 2009					+	?	+	+	?	+
A4	Schulof 1985					-	-	-	+	?	-

+ Low risk
? Some concer
- High risk

7-Descripción de estudios incluidos en este análisis

• Estudios incluidos

Cheng 2004	
Métodos	Diseño: ensayo paralelo de 3 brazos con un grupo de control sin tratamiento No de centros: 1 Reclutamiento y configuración: Hospital de Cirugía Hepatobiliar Oriental, Segunda Universidad Médica Militar, Shanghai, China Período de reclutamiento: 01 / 00-12 / 02 Período de observación: 6-32 meses. Aprobación ética: sí
Participantes	Número de pacientes: 57 para todo el ensayo, 41 asignados al azar, 41 evaluados en los dos brazos relevantes Condición: carcinoma hepatocelular después de la hepatectomía; Etapa II-IV de Edmondson Datos demográficos: hombres: 34, mujeres: 7; mediana de edad (rango): 48 (30-66) años para toda la población de estudio Consentimiento informado: poco claro
Intervenciones	Tratamiento intervencionista: dosis / esquema de timofasina 1 (timofasina; Zadaxin): 1.6 mg / día s.c., 2x / semana desde el primera semana después de la hepatectomía durante 6 meses Tratamiento de control: sin tratamiento Tratamiento básico: quimioembolización arterial hepática transcatéter (TACE) con carboplatino: 100 mg, epidoxorrubicina 10 mg y mitomicina C 10 mg, comenzando 1,5 meses después de la hepatectomía. En pacientes con recurrencia, el tratamiento fue repetido max. cuatro veces
Desenlaces	Sobrevida/Sobrevida libre de enfermedad
Notas	Diseño: 2 brazos fueron relevantes para esta revisión, el tercer brazo compara la quimioembolización arterial hepática transcatéter sin tratamiento Participantes: desequilibrio en la etapa de la enfermedad, con una mayor proporción de pacientes con etapa IV en la intervención grupo; distribución de pacientes con resección radical y paliativa poco clara Financiamiento: apoyado por el Comité de Ciencia y Tecnología de Shanghai y el Plan New Star del Hospital de Shanghai

Gish 2009	
Métodos	<p>Diseño: ensayo abierto de 2 brazos con un grupo de control sin tratamiento No de centros: 4 Reclutamiento y ambientación: California Pacific Medical Center, San Francisco; Sistema de Salud Henry Ford, Detroit; Facultad de Medicina de la Universidad de Florida, Gainesville; Centro Metropolitano de Hígado y Gastroenterología Fairfax Período de reclutamiento: poco claro Período de observación: 72 semanas (24 semanas de tratamiento y 48 semanas de seguimiento postratamiento); 30 meses por supervivencia Aprobación ética: poco claro</p>
Participantes	<p>No de pacientes: 28 aleatorizados, 25 evaluados Condición: HCC no reseccable, etapa I-III (Okuda), Datos demográficos: mujeres: 6, hombres: 22; edad media (DE): IG: 59 (\pm 9.1), CG: 60 (\pm 6.7) Consentimiento informado: poco claro</p>
Intervenciones	<p>Tratamiento intervencionista: timosina 1; dosis / programa: 1.6 mg s.c., 5x / semana durante 24 semanas Tratamiento de control: sin tratamiento Tratamiento básico: TACE con doxorubicina o cisplatino (según las pautas del sitio participante) Resultados</p>
Desenlaces	Sobrevida/Sobrevida libre de enfermedad
Notas	<p>Método: pequeño estudio piloto, el cálculo del tamaño de la muestra se realizó en función de la respuesta tumoral, en consecuencia, 18 pacientes habría sido requerido en cada brazo Resultados: los efectos secundarios de la quimioterapia no se puntuaron utilizando criterios estandarizados Financiamiento: respaldado por SciClone Pharmaceuticals</p>

Maio 2010	
Métodos	<p>Diseño: estudio abierto de 5 ramas paralelos, pacientes estratificados por sitio de metástasis a distancia (M1a, b, c) y lactato deshidrogenasa (LDH) nivel No de centros: 64 Reclutamiento y establecimiento: estudio multicéntrico en 8 países europeos Período de reclutamiento: 08 / 02-01 / 06 Período de observación: 14,9-56,5 meses. Aprobación ética: sí</p>
Participantes	Número de pacientes: 488 pacientes

	<p>evaluados (389 relevantes para esta revisión) Condición: melanoma, estadio IV sin metástasis cerebral Demografía: hombres: 250, mujeres: 238 Consentimiento informado: sí</p>
Intervenciones	<p>Tratamiento intervencionista: timosina 1; dosis / esquema: IG1: 1.6 mg s.c. ; IG2: 3.2 mg s.c. o IG3: 6.4 mg s.c. (d8-11 y d15-18) de cada ciclo de quimioterapia Tratamiento de control: sin tratamiento Tratamiento básico: dacarbazina 800 mg / m² i.v. cada 4 semanas por un máximo de seis ciclos; interferón (IFN) 3MIU sc. (d11,18) de cada ciclo de quimioterapia</p>
Desenlaces	<p>Sobrevida/Sobrevida libre de enfermedad</p>
Notas	<p>Método: se realizó el cálculo del tamaño de la muestra, en consecuencia se requerirían 95 pacientes en cada brazo; el original el diseño del estudio programó un ensayo de cuatro brazos, pero después de un análisis preliminar, que sugirió una relación dosis-respuesta el protocolo se extendió para integrar un quinto brazo con una dosis de timosina 1 dosis de 6.4 mg; cálculo del tamaño de muestra se realizó, en consecuencia, se requerirían 95 pacientes en cada brazo Participantes: solo 4 de los 5 brazos tenían un grupo de control de acuerdo con los criterios de selección de la revisión (el otro brazo fue controlado por IFN) Resultados: AA de péptidos tímicos no informados diferencialmente; los efectos secundarios de la quimioterapia no se puntuaron usando criterios estandarizados Financiación: respaldada por sigma-tau y SciClone Pharmaceuticals</p>

Schulof 1985	
Métodos	<p>Diseño: doble ciego paralelo de 3 brazos con control de placebo No de centros: 1 Reclutamiento y entorno: Washington University Medical Center, Washington D.C., EE. UU. Período de reclutamiento: 11 / 80-01 / 83 Período de observación: 1 año para recaída; todos los pacientes fueron seguidos hasta la muerte; mediana 40 semanas (8-108) Aprobación ética: poco claro</p>
Participantes	<p>No de pacientes: 42 aleatorizados, 41 evaluados Condición: CPNM localmente avanzado, pacientes que habían recibido radioterapia debido a una irsecable tumor o resección incompleta (R1 o R2); no se incluyeron pacientes con progresión bajo</p>

	<p>radioterapia Datos demográficos: hombres: 26, mujeres: 15; edad media (DE): IG1: 57.3 (± 9.2), IG2: 52.8 (± 8.5), CG: 55.6 (± 10.5) años Consentimiento informado: sí</p>
Intervenciones	<p>Tratamiento intervencionista: timosina 1; dosis / esquema: IG1: placebo diariamente durante 14 días; a partir de entonces 900 µg / m² / día s. c., 2x / semana como terapia de mantenimiento; IG2: 900 µg / m² / día, durante 14 días como dosis de carga, luego placebo 2x / semana como terapia de mantenimiento; la administración se inició una semana después de la finalización de la radioterapia durante un período de hasta 1 año o hasta la recaída Tratamiento de control: placebo (polvo de manitol reconstituido en diluyente de bicarbonato, proporcionado en los mismos viales codificados que timosina 1): diariamente durante 14 días; terapia de mantenimiento: 2x / semana Tratamiento básico: radioterapia: 2 Gy / día 5x / semana durante 6-8 semanas hasta mediastino y lesión primaria, pacientes con la resección previa del tumor recibió irradiación solo al mediastino</p>
Desenlaces	Sobrevida/Sobrevida libre de enfermedad
Notas	<p>Participantes: desequilibrio en la distribución por género y proporción de pacientes con resección primaria (IGs 11/28, CG 1/13) que también fue discutido por los autores Financiamiento: apoyado por el National Cancer Institute (NCI) y Hoffmann-La Roche</p>

8-Resultados

Resumen de los resultados :

Timosina alfa-1 comparado con placebo para tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer

Paciente o población : tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer

Configuración:

Intervención : Timosina alfa-1

Comparación: placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con Timosina alfa- 1				
Sobrevida seguimiento: media 12 meses	439 por 1000	531 por 1000 (412 a 684)	RR 1.21 (0.94 a 1.56)	466 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ^{1,2,3,4}	 MODERADO a,b,c,d,e	La Timosina alfa-1 probablemente no esté asociado con mejoría en la sobrevida de pacientes con cáncer
Sobrevida libre de enfermedad (DFS) seguimiento: media 12 meses	233 por 1000	785 por 1000 (154 a 1000)	RR 3.37 (0.66 a 17.30)	471 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ^{1,3,4}	 BAJA a,b,c,e,f	La Timosina alfa-1 podría no estar asociada con el aumento de la sobrevida libre de enfermedad al año

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

- a. Estudio abierto: fallo en el ciego
- b. Problemas con la secuencia de aleatorización
- c. Diferencias en factores pronósticos entre grupos
- d. Falta de reporte de secuencia de randomización
- e. Algunos de los estudios fueron auspiciados por la industria farmacéutica
- f. Intervalos de confianza amplios que incluyen el no efecto

Referencias

1. Cheng S, Mengchao W, Han C, Feng S, Jiahe Y, Wenming C, et al.. Combination transcatheter hepatic arterial chemoembolization with thymosin alpha1 on recurrence prevention of hepatocellular carcinoma. . Hepatogastroenterology ; 2004.
2. Gish RG, Gordon SC, Nelson D, Rustgi V, Rios I.. A randomized controlled trial of thymalfasin plus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. . Hepatology International ; 2009.
3. Maio M, Mackiewicz A, Testori A, Trefzer U, Ferraresi V, Jassem J, et al.. Large randomized study of thymosin {alpha} 1, interferon alfa, or both in combination with dacarbazine in patients with metastatic melanoma. . Journal of Clinical Oncology ; 2010.
4. RS., Schulof. Thymic peptide hormones: basic properties and clinical applications in cancer. . Critical Reviews in Oncology/Hematology ; 1985.

9-Recomendaciones y Juicios

En general, no se hallaron pruebas de que el agregado de pTE al tratamiento antineoplásico reduzca el riesgo de mortalidad o la progresión de la enfermedad, ni que mejore la tasa de respuestas tumorales al tratamiento antineoplásico.

Tipo de decisión	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención	Recomendación condicional a favor de la intervención o de la comparación	Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención
Decisión	Se sugiere no indicar Timosina alfa-1 para el tratamiento de tumores (Recomendación CONDICIONAL sustentada en muy baja certeza en los efectos de la intervención)				
Justificación	El panel priorizó la evidencia de no efecto basada en el uso de Timosina alfa uno en distintos tumores y la carga del tratamiento en términos de utilización de recursos necesarios para implementar la intervención.				
Subgrupos					
Implementación					
Prioridades en la investigación					

Grado de recomendación	Resumen
Se sugiere no utilizar Timosina alfa-1 como terapia adyuvante en el tratamiento del cáncer	
Condicionales en contra	Certeza de la evidencia: Moderada ⊕⊕⊕○ a baja ⊕⊕○○

10-Bibliografía

1. Wolf, E., Milazzo, S., Boehm, K., Zwahlen, M., & Horneber, M. (2011). Thymic peptides for treatment of cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd003993.pub3
2. Zeng, F.-L., Xiao, Z., Wang, C.-Q., Jiang, Y., Shan, J.-L., Hu, S.-S., ... Xiao, X. (2019). Clinical efficacy and safety of synthetic thymic peptides with chemotherapy for non-small cell lung cancer in China: A systematic review and meta-analysis of 27 randomized controlled trials following the PRISMA guidelines. *International Immunopharmacology*, 75, 105747. doi:10.1016/j.intimp.2019.105747
3. Cheng S, Mengchao W, Han C, Feng S, Jiahe Y, Wenming C, et al. Combination transcatheter hepatic arterial chemoembolization with thymosin alpha1 on recurrence prevention of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2004;51(59):1445–7.
4. Gish RG, Gordon SC, Nelson D, Rustgi V, Rios I. A randomized controlled trial of thymalfasin plus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology International* 2009;3:480–9.
5. Maio M, Mackiewicz A, Testori A, Trefzer U, Ferraresi V, Jassem J, et al. Large randomized study of thymosin {alpha} 1, interferon alfa, or both in combination with dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 2010;[Epub ahead of print]:1780–7.
6. Schulof RS. Thymic peptide hormones: basic properties and clinical applications in cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 1985;3(4):309–76.