

Lima, mayo del 2023

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO
Nº 09-2023

Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico

Informe de ETS-EMC



UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

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

Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante allogénico

Ciudad de Lima / Perú / mayo del 2023

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

Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Luis Fernando Donaires Toscano
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Lely del Rosario Solari Zerpa
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

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 Ejecutor 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 de la Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Centro Nacional de Salud Pública, 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

Lourdes del Rocío Carrera Acosta. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud

Stefany Salvador Salvador. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud

Miguel Huamaní. Equipo metodológico de la ETS-EMC (Estudio de costos). Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud

Revisores

Lely Solari Zerpa. Responsable de la Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Fabiola Huaroto Ramírez. Equipo técnico. Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

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). **Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico.** Elaborado por Lourdes Carrera y Stefany Salvador. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, mayo de 2023. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023.

Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS	8
MENSAJES CLAVE	9
RESUMEN EJECUTIVO	10
Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad).....	11
Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.....	11
Recursos necesarios (costos).....	11
Costo-efectividad	11
Elaboración de la recomendación	11
I INTRODUCCIÓN.....	15
1.1 Cuadro clínico.....	15
1.2 Tecnología sanitaria.....	16
1.3 Justificación de la evaluación	18
II OBJETIVOS.....	18
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC	18
3.1 Formulación de pregunta PICO	18
3.2 Graduación de los desenlaces	19
IV METODOLOGÍA.....	19
4.1 Efectos deseables e indeseables (Efectividad y seguridad)	19
4.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés	22
4.3 Recursos necesarios (Costos)	22
4.4 Costo-efectividad.....	24
4.5 Evidencia para Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.	24
V RESULTADOS	25
5.1 CARGA DE ENFERMEDAD.....	25
5.2 NECESIDAD CLÍNICA	25
5.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD).....	25
5.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA.....	34
5.5 BALANCE DE EFECTOS.....	34
5.6 NIVEL DE INNOVACIÓN	36
5.7 EQUIDAD	36
5.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS).....	37

Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

5.9	COSTO-EFECTIVIDAD	37
VI	RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS	37
VII	FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN	38
VIII	CONCLUSIONES.....	39
IX	CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC.....	40
X	DECLARACIÓN DE INTERESES	41
XI	FINANCIAMIENTO	41
XII	REFERENCIAS	41
XIII	ANEXOS.....	44

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades Versión 10
CFT	Comité Farmacoterapéutico
DGAIN	Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés “Evidence to decision / recommendation”)
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
FDA	Food and Drug Administration
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IAFA	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de Confianza
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
LLA	Leucemia Linfoblástica aguda
MINSAL	Ministerio de Salud
PNUMA	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RS	Revisión sistemática
TS	Tecnología Sanitaria
UIT	Unidad Impositiva Tributaria

MENSAJES CLAVE

- Esta ETS - EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).
- La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un tipo de cáncer que afecta las células formadoras de linfocitos en la médula ósea, y se presenta en adultos y niños. En Perú, la LLA es uno de los 10 tipos de cáncer más comunes, predominando en hombres. Además, la LLA es el cáncer más común en niños menores de 15 años, representando aproximadamente el 25% de los casos de cáncer en este grupo de edad. Según el estudio de carga de enfermedad publicado por la Dirección General de Epidemiología en 2012, las leucemias fueron el tipo de cáncer con la mayor carga a nivel nacional, con 51,835 años de vida saludable perdidos (AVISA), superando incluso al cáncer gástrico. Además, el departamento de Oncología Médica del INEN informó que atendió un total de 1,107 casos de leucemia linfoblástica aguda entre 2008 y 2011, y el 42% de los pacientes eran mayores de 14 años.
- El tiotepa es un agente alquilante polifuncional con un amplio espectro anitumoral. Su mecanismo de acción se basa en la liberación de radicales de etileniminas que, como ocurre en el caso de la radioterapia, actúan sobre los puentes del ADN, por ejemplo, mediante alquilación de la guanina en N-7, rompiendo el enlace entre la base de purina y el azúcar y liberando guanina alquilada. Se encuentra aprobado por FDA desde el 2017 y por EMA desde el 2010. En Perú, cuenta con tres registros sanitarios vigentes (EE11402, EE11190 y EE11129) autorizados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente: **P:** Pacientes pediátricos y adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda en remisión completa (recibieron quimioterapia y lograron respuesta completa) con indicación de trasplante alogénico (acondicionamiento); **I:** Tiotepa + quimioterapia; **C:** Radioterapia corporal total + Quimioterapia de acondicionamiento; **O:** sobrevida global (crítico), eventos adversos serios: Enfermedad de Injerto contra huésped - EICH (crítico), sobrevida libre de recaída (importante).
- Los resultados sobre la eficacia y seguridad de la tecnología a evaluar en adultos procedieron de dos estudios observacionales con un total de 416 participantes.
- En pacientes adultos, el uso de tiotepa mostró una sobrevida global similar a la radiación corporal total (certeza de evidencia baja) y riesgo similar para eventos adversos serios relacionados como la enfermedad de injerto contra huésped aguda (EICH) (certeza de evidencia muy baja) y EICH crónico (certeza de evidencia muy baja). El grupo de trabajo consideró que los beneficios y los daños eran triviales, por lo cual el balance entre efectos deseables e indeseables no favoreció a la intervención ni al comparador.
- El grupo de trabajo consideró que la incorporación de Tiotepa, para su uso en adultos, produce costos extensos, no se identificaron estudios de costo-efectividad para esta indicación y Tiotepa no fue considerada una tecnología sanitaria innovadora. Sin embargo, el grupo de trabajo consideró que su uso incrementa la equidad en salud.
- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso del tiotepa en adultos con leucemia linfoblástica aguda en remisión completa con indicación de trasplante alogénico. (Recomendación en contra de la intervención informada por certeza de evidencia muy baja).
- El grupo de trabajo decidió no emitir una recomendación respecto al uso de tiotepa en niños con leucemia linfoblástica aguda en remisión completa con indicación de trasplante alogénico.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un tipo de cáncer que afecta las células formadoras de linfocitos en la médula ósea, y se presenta en adultos y niños (1). En Perú, la LLA es uno de los 10 tipos de cáncer más comunes, predominando en hombres. Además, la LLA es el cáncer más común en niños menores de 15 años, representando aproximadamente el 25% de los casos de cáncer en este grupo de edad (2). En el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, se observa que más de un tercio de todas las neoplasias malignas en niños son leucemias, con una incidencia mayor en el periodo 2013-2015 que en el periodo 2010-2012. Es importante destacar que la LLA progresa rápidamente y requiere tratamiento inmediato (3, 4).

Tecnología sanitaria

La tiotepa es un agente alquilante polifuncional, se utiliza en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, ya sea con o sin radiación corporal total (RCT), para tratar a pacientes adultos y pediátricos con enfermedades hematológicas como parte del tratamiento de acondicionamiento previo a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico o autólogo. También se prescribe en casos donde se requiere quimioterapia en dosis altas con soporte de TCMH para tratar tumores sólidos en pacientes adultos y pediátricos.

Su administración es en dosis diferentes, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en pacientes con enfermedades hematológicas o tumores sólidos antes del TCMH. La posología recomendada en pacientes adultos y pediátricos dependerá del tipo de trasplante (autólogo o alogénico) y la enfermedad. La dosis recomendada varía entre 185 mg/m²/día (5 mg/kg/día) y 481 mg/m²/día (13 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 1 o 2 días consecutivos antes de un TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros fármacos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 555 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento (5).

Tiotepa cuenta con aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) desde el año 2017 (6), y de la European Medicines Agency (EMA) desde el año 2010 (7). En el Perú, cuenta con tres registros sanitarios vigentes (EE11402, EE11190 y EE11129) autorizados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la titularidad de MSN LABS PERU S.A.C (8).

Justificación de la evaluación

Esta ETS-EMC se realiza a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), en el marco del artículo 13, numerales 13.5 y 13.8 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, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio del uso de Tiotepa para el uso de Pacientes pediátricos y adultos con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración de meningo encefálica en remisión completa (recibieron quimioterapia y lograron respuesta completa) con indicación de trasplante alogénico.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso del Tiotepa.

METODOLOGÍA

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y graduó la importancia de los desenlaces incluidos con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. Se entrevistó a una paciente con la condición de salud de la presente evaluación, para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con sus valores, preferencias y expectativas de tratamiento.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline (PubMed), EMBASE, Cochrane Library y LILACS desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 09 de febrero de 2023. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un solo revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios observacionales mediante la herramienta Newcastle Ottawa y el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados mediante la herramienta Risk of Bias (RoB) de la colaboración Cochrane. La certeza de la evidencia fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó el Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN), y dos reportes epidemiológicos del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) y la Unidad de Farmacovigilancia del INEN.

Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un estudio de costo de enfermedad desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia. Se definieron seis variantes clínicas basadas en la positividad de receptores hormonales, presencia y lugar de metástasis.

Costo-efectividad

Se elaboró una estrategia de búsqueda en Medline (PubMed) para identificar estudios económicos procedentes de América Latina. La fecha de búsqueda fue el 03 de febrero de 2023. En adición, se realizó una consulta directa en la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un grupo de trabajo conformado por representantes de la entidad solicitante, de la Red Oncológica Nacional, de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer, de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, y de cada una de las IAFAS públicas (FISSAL, ESSALUD, IAFAS EP, FOSMAR, FOSFAP, SALUDPOL). Las sesiones de deliberación se realizaron el 6 y 10 de marzo de 2023. El equipo metodológico de INS/UNAGESP presentó la evidencia para apoyar la evaluación de diez criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), balance de efectos, certeza de evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. Los juicios para cada uno de los criterios fueron tomados por el grupo de trabajo mediante consenso o mayoría simple obtenida por votación a mano alzada.

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO formulada fue la siguiente: **P:** Pacientes pediátricos y adultos con Leucemia Linfoblástica aguda en remisión completa (recibieron quimioterapia y lograron respuesta

*Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023*

completa) con indicación de trasplante alogénico (acondicionamiento); **I**: Tiotepa + quimioterapia; **C**: Radioterapia corporal total + Quimioterapia de acondicionamiento; **O**: sobrevida global (crítico), eventos adversos serios: Enfermedad de Injerto contra huésped - EICH (crítico), sobrevida libre de recaída (importante).

Necesidad clínica: En pacientes con LLA en remisión completa con indicación de trasplante alogénico para el acondicionamiento se utiliza la radioterapia corporal total. Este es un procedimiento que se encuentra disponible en tres establecimientos de salud a nivel nacional: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas INEN Perú, Instituto Nacional del Niño San Borja y el Hospital Rebagliati del Seguro Social de Salud.

Efectos deseables e indeseables:

ADULTOS

Se identificó dos estudios de cohorte retrospectiva que cumplieron con los criterios de selección. Realizamos un metaanálisis de los estimados y reportamos lo siguiente: en relación con la sobrevida global con un seguimiento de 2 años, el porcentaje de participantes que sobrevivieron en el grupo que recibió tiotepa como base quimioterapéutica fue de 48.8% (146/299) y 49.2% (232/657) en el grupo que recibió la radioterapia corporal total (certeza de evidencia muy baja) (riesgo relativo [RR]: 0.96; IC 95%: 0.83 a 1.11). En relación con los eventos adversos, el porcentaje de participantes que tuvieron EICH agudo en el grupo que recibió tiotepa como base quimioterapéutica fue del 25.4% (76/299) y 27.7% (182/657) en el grupo que recibió la radioterapia corporal total (certeza de evidencia muy baja) (riesgo relativo [RR]: 0.84; IC 95%: 0.67 a 1.06). Por otro lado, el porcentaje de participantes que tuvieron EICH crónico en el grupo que recibió tiotepa como base quimioterapéutica fue de 37.1% (111/299) y 44.1% (290/657) en el grupo que recibió la radioterapia corporal total (certeza de evidencia muy baja) (riesgo relativo [RR]: 0.90; IC 95%: 0.76 a 1.07). Por último, en relación con la mortalidad sin recaída a los 2 años, el porcentaje de participantes que tuvo mortalidad sin recaída en el grupo que recibió tiotepa como base quimioterapéutica fue de 21.4% (64/299) y 25.6% (168/657) en el grupo que recibió la radioterapia corporal total (certeza de evidencia muy baja) (riesgo relativo [RR]: 0.78; IC 95%: 0.52 a 1.19). Los potenciales beneficios fueron calificados como triviales mientras que los daños fueron triviales.

NIÑOS

Se identificó un ensayo clínico aleatorizado que cumplió los criterios de selección. Con una mediana de seguimiento de 24 meses, el porcentaje de participantes que alcanzaron la sobrevida global fue de 75.6% (152/201) en Tiotepa y 91% (193/212) en Radioterapia corporal total (certeza de evidencia moderada). Con una mediana de seguimiento de 100 días, el porcentaje de participantes que presentaron EICH agudo fue de 28.4% (57/201) en Tiotepa y 35.8% (76/212) en Radioterapia corporal total (certeza de evidencia baja). Asimismo, con una mediana de seguimiento de 24 meses, el porcentaje de participantes que presentaron EICH crónico fue de 10.9% (22/201) en Tiotepa y 16% (34/212) en Radioterapia corporal total (certeza de evidencia muy baja). Tiotepa, en comparación a RCT, no ofrece beneficios y los daños fueron considerados como triviales.

Balance entre efectos deseables e indeseables:

ADULTOS:

Con la información presentada sobre la eficacia y seguridad, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos no favorece a la intervención ni al comparador.

NIÑOS

Con la información presentada sobre la eficacia y seguridad, el grupo de trabajo consideró por mayoría que el balance entre efectos deseables e indeseables no favorece a la intervención ni al comparador.

Certeza de la evidencia:

ADULTOS

La certeza de la evidencia para todos los desenlaces críticos fue muy baja. Por lo tanto, la certeza global de la evidencia fue considerada como muy baja.

NIÑOS

La certeza de la evidencia fue moderada para la sobrevida global, baja para EICH agudo y muy baja para EICH crónico. La certeza global de la evidencia fue considerada como muy baja.

Nivel de innovación:

Se considera una tecnología sanitaria como innovadora si genera una mejora significativa 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. La decisión del grupo de trabajo fue considerar a tiotepa como una tecnología no innovadora.

Equidad:

Adultos

El grupo de trabajo mencionó que dado que la incidencia de leucemia linfoblástica era mayor en la población de niños en comparación con la de adultos, y que existía una limitada oferta de servicios de radioterapia corporal total en Perú, mencionaron, que los pacientes adultos, demoran dos meses en iniciar la radioterapia corporal total, posterior a la indicación, por este motivo al ser el tiotepa una droga que se puede administrar de forma intravenosa y este procedimiento se puede realizar a nivel de diferentes de establecimientos de salud del tercer nivel en todo Perú, acortaría los tiempos de espera y mejoraría el acceso de la población, por estos motivos se consideró que la equidad se encontraría aumentada con el uso de del tiotepa.

Niños

En cuanto al grupo de niños, mencionó que el tratamiento de primera línea para niños mayores a 3 años era el administrar radioterapia corporal total y que el uso de tiotepa era asignado sólo para los menores de 3 años y en los pacientes que no puedan recibir el tratamiento con radioterapia corporal total, por este motivo se consideró que la equidad se encontraría aumentada con el uso de del tiotepa y que debía estar disponible su uso para esta población menor a 3 años. La entidad evaluadora (INS) aclaró que los pacientes que no son tributarios de recibir radiación corporal total (entre ellos, los niños menores de 3 años) corresponden a una población distinta a la incluida en la presente evaluación.

Recursos necesarios: Tiotepa es considerado un producto farmacéutico de alto costo, el estudio de costo enfermedad reportó que diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año tratamiento de un paciente adolescentes y jóvenes con leucemia linfática aguda en remisión completa entre el esquema de Tiotepa vs Quimioterapia + ICT es de S/. 92,171.51. Y la diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año tratamiento de un paciente adultos con leucemia linfática aguda en remisión completa entre el esquema de Tiotepa vs Quimioterapia + ICT es de S/. 133,410.68. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró que tiotepa generaba costos extensos para uso en la población adulta.

Costo – efectividad: La búsqueda sistemática no identificó ningún estudio sobre la costo-efectividad del uso del tiotepa versus RCT como parte del acondicionamiento para pacientes con leucemia linfoblástica aguda en remisión con indicación de trasplante alogénico.

El INEN (IPRESS solicitante de la presente ETS-EMC), a través de sus representantes en el grupo de trabajo, durante la sesión del 10 de marzo de 2023, comunicó su decisión de detener la evaluación de la tecnología sanitaria tiotepa para la población pediátrica que fue incluida en la pregunta PICO,

argumentando que la evaluación debía abordar de forma diferenciada a la población de niños menores de 4 años quienes no pueden recibir radiación corporal total y comprometiéndose a enviar una nueva solicitud específica para esta población. Esta decisión fue aceptada por el grupo de trabajo y por la entidad evaluadora. En consecuencia, se emitió la siguiente recomendación:

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO

ADULTOS

No se recomienda el uso de Tiotepa en adultos con leucemia linfoblástica aguda en remisión completa con indicación de trasplante alogénico (recomendación en contra de la intervención informada por certeza de evidencia muy baja).

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables no favorece a la intervención ni al comparador
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces evaluados corresponden a desenlaces críticos
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio identificado.
Recomendación en contra del uso de la TS	

El grupo de trabajo estuvo de acuerdo en no emitir una recomendación respecto a la población pediátrica incluida en la pregunta PICO de la presente ETS-EMC.

Palabras clave:

Tiotepa, leucemia linfoblástica aguda, evaluación de tecnología sanitaria

I INTRODUCCIÓN

1.1 Cuadro clínico

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un tipo de neoplasia hematológica maligna que afecta a las células formadoras de linfocitos llamadas linfoblastos, cuyo origen se da en la médula ósea. En la LLA, los linfoblastos se multiplican de manera anormal y no pueden madurar para convertirse en células sanguíneas normales. Progresas rápida y agresivamente y requiere tratamiento inmediato. Tanto adultos como niños pueden verse afectados (1).

En el Perú, la leucemia se encuentra entre los 10 tipos de cáncer más frecuentes, siendo predominante en varones (en el 2020 representó el 4.4% de casos nuevos de cáncer). Las leucemias linfoides, de acuerdo con los datos epidemiológicos del departamento de Estadística del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) para el año 2019, se ubican en el noveno lugar, con registro de casos nuevos de 404 pacientes (2).

La LLA es el cáncer más frecuente en población pediátrica, representa alrededor de 25 % de los diagnósticos de cáncer en niños menores de 15 años y se observa un valor máximo de la incidencia en los niños de 2 a 3 años (9). Según el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana (2013 – 2015) más de un tercio de todas las neoplasias malignas en los niños son leucemias, con una incidencia de 78,44 por millón, cuyas cifras son mayores respecto al periodo 2010-2012 (40,2% y 62,2 por millón respectivamente) (3, 4).

Los factores de riesgo asociados a la LLA son los medioambientales, estilo de vida y factores hereditarios, sin embargo, ninguno de los factores ha sido relacionado de manera concluyente a la LLA. Respecto a los factores medioambientales, hay algunas exposiciones que pudiesen facilitar el desarrollo de la enfermedad tales como exposición a campos electromagnéticos o radiaciones, exposición laboral a productos derivados del benceno (gasolina, bencenos o pesticidas), hábito de fumar. En relación con los estilos de vida, el tabaquismo es un factor de riesgo aún no comprobado. Y respecto a los factores hereditarios, la LLA al parecer no se ve afectado por un componente hereditario significativo, sin embargo, algunos síndromes genéticos parecen aumentar el riesgo tales como: Síndrome de Down, Síndrome Bloom, Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Bruton, Síndrome de Ataxia Telangiectasia, Anemia de Fanconi, neurofibromatosis, entre otros (4, 10).

Los signos y síntomas son el reflejo de la acumulación de células linfoides malignas en la médula ósea, sangre periférica y localización extramedular. La presentación de fiebre puede ser por las citocinas liberadas por células madre tumorales o por una infección. La anemia, trombopenia o neutropenia a causa de la insuficiencia de médula ósea se presenta con fatiga, dificultad para respirar y mareos. Los signos de disfunción hemostática como petequias o púrpura también son comunes y están causados por el mismo proceso que se encuentra en la anemia. La LLA acumulada en los huesos se manifiesta con dolor óseo y articular, este hallazgo se observa con mayor frecuencia en niños. Las complicaciones del Sistema Nervioso Central (SNC) también pueden ser evidentes, aunque no con tanta frecuencia (ocurre entre el 5% a 8% de pacientes pediátricos). Los síntomas de afectación del SNC son dolor de cabeza, náuseas y vómitos, letargo y disfunción de los nervios craneales (4, 11, 12).

El pronóstico de la LLA es incierto debido a la heterogeneidad de la enfermedad. Sin tratamiento, la LLA provoca la muerte en unos pocos meses. El pronóstico está determinado por el inmunofenotipo, la citogenética y los marcadores moleculares que influyen en las estrategias terapéuticas. La presencia de anomalías genéticas y, muy en especial la lentitud en la obtención de la remisión completa tras el tratamiento inicial son parámetros predictivos de un pronóstico desfavorable. El objetivo de la terapia en pacientes más jóvenes es curativo. La supervivencia

Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

general ha mejorado durante la última década con la introducción de nuevas terapias dirigidas. Además, ha habido desarrollos recientes en la determinación de enfermedad residual mínima medible tras el tratamiento de inducción y el de consolidación, que tiene un fuerte impacto en la decisión de un alotrasplante de células madre hematopoyéticas(4, 13).

En 2020, según GLOBOCAN, la tasa de incidencia ajustada por edad de la leucemia en Perú fue de 7.2 por cada 100,000 personas, con un total de 2,522 casos nuevos al año. La tasa de mortalidad ajustada por edad fue de 4.9 por cada 100,000 personas, resultando en 1,776 muertes anuales (14, 15). Según el estudio de carga de enfermedad publicado por la Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) del Ministerio de Salud en 2016, las leucemias fueron el segundo tipo de cáncer con la mayor carga de enfermedad a nivel nacional, después del cáncer gástrico, con 42,955 años de vida saludable perdidos (AVISA), de los cuales el 97.9% correspondieron al componente de años perdidos por muerte prematura. Además, el departamento de Oncología Médica del INEN informó que atendió un total de 1,107 casos de leucemia linfoblástica aguda entre 2008 y 2011, y el 42% de los pacientes eran mayores de 14 años (16, 17).

1.2 Tecnología sanitaria

La N,N',N''-trietilentiofosforamida (Tiotepa) es un agente alquilante polifuncional semejante a las mostazas nitrogenadas (ciclofosfamida, ifosfamida, etc.) con un amplio espectro de actividad antitumoral desarrollado en la década de 1950. Este efecto se debe a la detención del crecimiento tumoral probablemente al entrecruzar la doble hélice de la cadena del ADN lo que hace que las hebras no puedan desenrollarse ni separarse alterando la replicación del ADN, con lo que suprimen la división de células cancerosas y como consecuencia mueren (18, 19).

La acción radiomimética de la tiotepa se atribuye a la liberación de radicales de etileniminas que, como ocurre en el caso de la radioterapia, actúan sobre los puentes del ADN, por ejemplo, mediante alquilación de la guanina en N-7, rompiendo el enlace entre la base de purina y el azúcar y liberando guanina alquilada.

Se absorbe de manera poco fiable del tracto gastrointestinal por lo que la vía oral no está recomendada; por otro lado, la administración a través de la vía intravenosa, por intervalos de 1 a 4 semanas, puede lograr un amplio volumen de distribución de manera rápida. La unión a proteínas es mínima (aproximadamente un 10% con la albúmina). Tiotepa experimenta un metabolismo hepático rápido y extenso siendo convertida por las isoformas 3A, 2B 2C del citocromo 450 a su metabolito activo primario el N,N',N-trietilfosforamida (TEPA) (20). Posterior a la administración por vía intravenosa el tiempo de vida media de Tiotepa es de aproximadamente 2 h, mientras que del TEPA es de 3-24 horas. La exposición al medicamento del líquido cefalorraquídeo (LCR) es casi equivalente a la conseguida en el plasma y las concentraciones en el LCR y en el plasma de TEPA, sobrepasan las concentraciones del compuesto original. La eliminación principalmente ocurre a través de la vía urinaria (aproximadamente 60% en 72 horas), permaneciendo estas características farmacocinéticas relativamente constantes con el tratamiento con altas dosis de tiotepa así como con la dosis? Convencional, lo que demuestra la aparente nula variación dosis dependiente, incrementando, a principios de los 2000, un interés renovado pues parecía ser uno de los fármacos anticancerígenos más efectivos administrados en regímenes de altas dosis (19).

Tiotepa se utiliza en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, ya sea con o sin radiación corporal total (RCT), para tratar a pacientes adultos y pediátricos con enfermedades hematológicas como parte del tratamiento de acondicionamiento previo a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico o autólogo. También se prescribe en casos donde se requiere quimioterapia en dosis altas con soporte de TCMH para tratar tumores sólidos en pacientes adultos y pediátricos.

Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

La administración es en dosis diferentes, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en pacientes con enfermedades hematológicas o tumores sólidos antes del TCMH. La posología recomendada en pacientes adultos y pediátricos dependerá del tipo de trasplante (autólogo o alogénico) y la enfermedad. Para leucemia en adultos, la dosis recomendada varía entre 185 mg/m²/día (5 mg/kg/día) y 481 mg/m²/día (13 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 1 o 2 días consecutivos antes de un TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros fármacos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 555 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento. Para pacientes pediátricos, la dosis recomendada en la ficha técnica es de 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Su uso está contraindicado si hay hipersensibilidad al principio activo; embarazo y lactancia y uso simultáneo con vacunas de virus vivos o bacterianas. Con relación a los eventos adversos, los efectos tóxicos para el sistema hematológico, hepático y respiratorio se ha considerado una consecuencia esperada del tratamiento de acondicionamiento y el proceso de trasplante. Entre esos efectos están las infecciones y la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) que, a pesar de no estar directamente relacionadas, han sido las principales causas de morbilidad y mortalidad, especialmente en el TCMH alogénico. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los diferentes tratamientos de acondicionamiento (entre ellos tiotepa) son: infecciones, citopenia, EICH agudos y EICH crónicos, trastornos digestivos, cistitis hemorrágica e inflamación de las mucosas (5).

Tiotepa cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos desde el año 2017 (6), y de la *European Medicines Agency* (EMA) desde el año 2010 (7). Las indicaciones aprobatorias de la FDA son más restrictivas que la EMA. Tiotepa fue aprobado por la FDA para reducir el riesgo de rechazo de injerto cuando es usada junto con altas dosis de busulfán y ciclofosfamida, como parte de un régimen preparatorio del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes pediátricos con 3-β-talasemia. Por otro lado, Tiotepa fue aprobado por la EMA para ser usada en combinación con quimioterapia con dos objetivos: i) como tratamiento de acondicionamiento previo a trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas y, ii) durante el tratamiento de tumores sólidos cuando se necesita de quimioterapia a alta dosis seguida de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (EMA 2018). En Perú, cuenta con tres registros sanitarios vigentes (EE11402, EE11190 y EE11129) autorizados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (8).

El costo anual por paciente considerando sólo el costo del Tiotepa es de S/ 55,428.00, para un niño con un peso promedio de 30 kg a una dosis de 5mg/kg/d por 2 días, mientras que para un adulto de peso promedio de 70 kg, el costo anual de tratamiento es de S/ 129,332.00 (Tabla 1).

Tabla 1. Costo anual del medicamento por paciente adulto y niño con leucemia linfocítica aguda con indicación de trasplante alogénico en fase de acondicionamiento

Nombre de la TS y presentación	Dosis recomendada	Cantidad anual por paciente	Costo unitario (S/.)	Costo estimado anual por paciente (S/)
Tiotepa 100mg	5mg/kg/d x 2d, en 3 horas (niño)	300 mg	S/.18,476.00	S/.55,428.00
Tiotepa 100mg	5mg/kg/d x 2d, en 3 horas (adulto)	700 mg	S/.18,476.00	S/.129,332.00

*Precios mínimos y máximos obtenidos del Catálogo de Precios (CATPREC) del Seguro de Integral de Salud con información correspondiente al periodo 2022-12. Disponible en <http://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html>.

1.3 Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) mediante oficio N° 2108-2022-GG/INEN, en razón de la decimoquinta disposición complementaria final del Reglamento de la Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremos N°004-2022-SA.

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 del uso de Tiotepa para el uso de pacientes pediátricos y adultos con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración de meningo-encefálica en remisión completa (recibieron quimioterapia y lograron respuesta completa) con indicación de trasplante alogénico.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso del Tiotepa.

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

3.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO inicial formulada en la solicitud del CFT del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Pregunta PICO inicial enviada por el CFT del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Población	Pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda con donante hermano de HLA idéntico sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico; síndrome mielodisplásico; síndrome mieloproliferativo; síndrome linfoproliferativo con donante familiar HLA no idéntico; leucemia aguda, síndrome linfoproliferativo con donante familiar HLA no idéntico y donante no emparentado sometido a TPH alogénico y pediátricos con tumores sólidos cerebrales, tumores germinales de cerebro con indicación de trasplante autólogo.
Intervención	Tiotepa
Comparador	No comparador
Desenlaces	Sobrevida libre de progresión, supervivencia global, toxicidad.

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. Asimismo, se recogieron los puntos de vista, perspectivas, valores y preferencias de los pacientes sobre los desenlaces considerados en la pregunta clínica, mediante la participación de la paciente de iniciales A.M.R.H. Para ajustar la PICO, se realizó una reunión técnica con participación de la representante del CFT, el médico especialista en materia oncológica y el equipo metodológico de la Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, integrante de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA). La pregunta PICO ajustada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Pregunta PICO validada para la ETS-EMC.

Población	Pacientes pediátricos y adultos con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo-encefálica en remisión completa (recibieron quimioterapia y lograron respuesta completa) con indicación de trasplante alogénico (acondicionamiento)
Intervención	Tiotepa + (Busulfán + Fludarabina)
Comparador	Radioterapia corporal total + Quimioterapia de acondicionamiento (Ciclofosfamida y/o Etopósido)
Desenlaces	- Sobrevida global - Efectos adversos serios (Enfermedad de injerto contra huésped - EICH) - Sobrevida libre de recaída

3.2 Graduación de los desenlaces

Una vez definida la pregunta PICO, se estableció una graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el grupo de trabajo GRADE(21). 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, cada desenlace fue calificado como crítico, importante o de importancia limitada. (**Tabla 4**).

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta ETS, se seleccionaron los desenlaces críticos e importantes.

Tabla 4. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

	Nombre	Importancia
Desenlaces	Sobrevida global	Crítico
	Enfermedad de injerto contra huésped	Crítico
	Sobrevida libre de recaída	Importante

IV METODOLOGÍA

4.1 Efectos deseables e indeseables (Efectividad y seguridad)

A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad del tiotepa con busulfán y fludarabina en pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en remisión completa (recibieron quimioterapia y lograron respuesta completa) con indicación de trasplante alogénico (acondicionamiento), se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library y LILACS (Biblioteca virtual en salud), incluyendo términos en lenguaje controlado y términos libres. La fecha de búsqueda fue hasta 09 de febrero de 2023. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados y se consultó estudios considerados en otras revisiones sistemáticas con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **anexo 1a**.

B. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- Revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados o de estudios observacionales en pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en remisión completa (recibieron quimioterapia y lograron respuesta completa) con indicación de trasplante alogénico (acondicionamiento) en los que se haya evaluado quimioterápicos a base de tiotepa en comparación con la radioterapia corporal.
- Ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en remisión completa (recibieron quimioterapia y lograron respuesta completa) con indicación de trasplante alogénico (acondicionamiento). En un inicio se preferirán ensayos clínicos aleatorizados fase III, en caso no hubiera, se seleccionará ensayos clínicos fase II.
- Estudios observacionales que incluyen un grupo de intervención tratado con quimioterápicos a base de tiotepa en comparación con un grupo control que recibe radioterapia corporal total.
- Estudios publicados en idioma español o inglés.

Criterios de exclusión:

- Resultados publicados como carta al editor, resúmenes de congreso y otros formatos de reporte breve.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor y realizado en la plataforma electrónica *Rayyan* (<https://www.rayyan.ai/>). Se importó los estudios de las diferentes bases de datos luego se eliminó los duplicados; y por último se procedió a realizar la selección de los estudios. Para la selección de los estudios, primero se evaluó los títulos y resúmenes seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. La extracción de los datos de los estudios que se han incluido se desarrolló en una matriz elaborada de Microsoft® Excel versión 16.0. La Lista de los estudios evaluados a texto completo y sus razones se presentan en el anexo 1b.

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 V.3 Efectos deseables y efectos indeseables (eficacia y seguridad).

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

- Para la evaluación de las revisiones sistemáticas se empleó la herramienta del AMSTAR-II (22).
- Para la evaluación de los ensayos clínicos aleatorizados se empleó la herramienta del ROB (23).
- Para la evaluación de los estudios de intervención no aleatorizados se empleó la herramienta del ROBINS-I (24).
- Para la evaluación de los estudios observacionales se empleará la escala de Newcastle-Ottawa (25).

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para la evaluación de la certeza de evidencia se empleó el sistema GRADE (*Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*) (26), que considera los dominios de riesgo de sesgo, imprecisión, evidencia indirecta, inconsistencia, sospecha de sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja o muy baja.

Si la evidencia para un desenlace proviene de un ensayo clínico aleatorizado, se inicia con un nivel de certeza de evidencia alta, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en estos cinco dominios: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. Por otro lado, si la evidencia para un desenlace proviene de estudios observacionales, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia bajo, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en los cinco aspectos mencionados previamente. Sin embargo, en caso no se presenten limitaciones en dicha evaluación, la certeza de evidencia puede aumentar dependiendo de la valoración de los aspectos de: 1) tamaño de efecto de gran magnitud, 2) gradiente dosis-respuesta, y 3) efecto de los potenciales factores de confusión residual.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla Resumen de Hallazgos (SoF, del inglés *Summary of Findings*) y el fraseo para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (35).

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. Para ello, se consideró que, 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 el fraseo para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 5**.

La interpretación de los niveles de certeza de la evidencia se detalla en la tabla 5.

Tabla 5. 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
Certeza del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. “Al dar la intervención en lugar del comparador, estamos seguros que ... ”
Moderada (⊕⊕⊕○)	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. “Al dar la intervención en lugar del comparador, probablemente ... ”
Baja (⊕⊕○○)	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. “Al dar la intervención en lugar del comparador, podría ser que ... ”

Certeza de evidencia	Significado y fraseo
Muy baja (⊕○○○)	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. “Al dar la intervención en lugar del comparador, la evidencia es muy incierta sobre ... ”
Certeza global de una recomendación para ETS-EMC	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕○○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.

4.2 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 con la graduación de dichos desenlaces, se entrevistó a una paciente con leucemia linfocítica aguda con indicación de trasplante alogénico identificado por la institución solicitante de la ETS- EMC. Previo consentimiento de la paciente, el equipo metodológico inició la entrevista en donde se indagó respecto a los puntos de vista y perspectivas sobre su condición médica, así como los valores y preferencias de los resultados esperados con el tratamiento.

Adicionalmente, se desarrolló una búsqueda sistemática para identificar estudios sobre valores y preferencias de pacientes con leucemia mieloide crónica publicados en la base de datos Medline hasta el 9 de febrero de 2023 (**Anexo 1b**).

4.3 Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación del tiotepa como base de la quimioterapia juntamente con busulfán y fludarabina en pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en remisión completa (recibieron quimioterapia y lograron respuesta completa) con indicación de trasplante alogénico (acondicionamiento), 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 un año con estimación de costos bottom-up y enfoque epidemiológico de prevalencia, y no se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Para evaluar los recursos se siguieron 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 MINSA e 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.

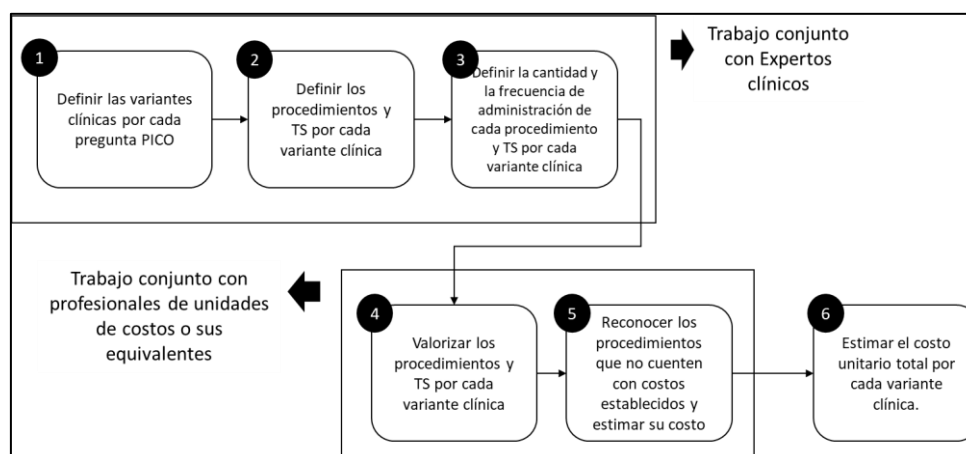
Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

- **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



4.4 Costo-efectividad

Para apoyar la valoración del criterio de costo-efectividad, se elaboró una estrategia de búsqueda en Medline (PubMed) para identificar estudios económicos procedentes de países de América Latina que evaluaran criterios de costo-efectividad del uso de tiotepa para la fase de acondicionamiento previo al trasplante alogénico en pacientes en remisión de con leucemia linfoblástica aguda. La fecha de búsqueda fue el 09 de febrero de 2023 (**Anexo 1c**). La búsqueda sistemática se complementó con una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID y con una consulta directa en la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

4.5 Evidencia para Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.

Para la identificación y selección de la evidencia respecto a la carga de la enfermedad, se revisó la información del perfil de Perú disponible en las páginas web del Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN), la Organización Mundial de Salud, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, *Global Burden Disease*, en el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC-Perú) y un reporte de la incidencia de cáncer de la Unidad de Farmacovigilancia del INEN.

Para evaluar la necesidad clínica de Tiotepa en la población considerada en la PICO de la presente ETS-EMC, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) aprobado mediante Resolución Ministerial N°1361-2018-MINSA además de la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas vigentes, aprobada con Resolución Ministerial N° 945-2022/MINSA.

Para informar el impacto de la tecnología sanitaria sobre la equidad en salud, se construyó una estrategia de búsqueda en Medline (**Anexo 1d**). La fecha de búsqueda fue el 09 de febrero de 2023. Se incluyeron estudios realizados en países de América Latina que identificaran efectos diferenciales de la tecnología sanitaria evaluada en poblaciones en desventaja o con factores que probablemente originen situaciones de desventaja.

V RESULTADOS

5.1 CARGA DE ENFERMEDAD

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

5.2 NECESIDAD CLÍNICA

La población establecida en la pregunta PICO corresponde a una población de niños y adultos con leucemia linfoblástica aguda en remisión que tienen indicación de trasplante alogénico. Para la etapa de acondicionamiento, existe la alternativa de la radioterapia corporal total (RCT) en lugar de tiotepa. Actualmente, son tres los establecimientos de salud que brindan RCT en el Perú para esta población: el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), el Instituto Nacional de Salud del Niño-San Borja y el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del Seguro Social de Salud – EsSalud. En consecuencia, si existe alternativa terapéutica para la población objetivo. Por otro lado, el grupo de trabajo, reconoció que la alternativa disponible, al incluir un procedimiento (RCT), requiere de la disponibilidad del equipo médico para su realización, en comparación con tiotepa que se administra en forma de infusión vía endovenosa. El grupo de trabajo hizo notar que si existe necesidad clínica en aquellos pacientes con LLA que no son tributarios de recibir la alternativa terapéutica disponible (RCT) que ha sido incluida como comparador de Tiotepa en esta ETS-EMC. Sin embargo, se aclaró que este subgrupo corresponde a una población distinta a la incluida en la presente evaluación.

5.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

En la búsqueda de los estudios se identificó un total de 3606 registros, de los cuales se identificaron 213 duplicados. Según la evaluación de los títulos y resúmenes (3393 registros), se excluyó 3358 estudios y 35 estudios pasaron a la evaluación a texto completo. De estos estudios evaluados a texto completo, 32 estudios se excluyeron y finalmente se incluyeron 3 estudios para la presente ETS-EMC. La revisión de referencias bibliográficas de las publicaciones seleccionadas y de los estudios incluidos en otras revisiones sistemáticas no identificó ningún estudio adicional relevante. El proceso de selección de la evidencia y los motivos de exclusión se indican en los anexos 2 y 3.

B. Características de los estudios identificados

ADULTOS

Eder et al. 2017 (27) realizaron una cohorte multicéntrica retrospectiva de los datos del registro del Grupo de trabajo sobre leucemia aguda de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (EBMT por sus siglas en inglés). Esta sociedad es un trabajo voluntario de más de 500 centros de trasplante que informan todos los trasplantes de células madre consecutivos y los seguimientos cada año. Se incluyeron pacientes adultos que recibieron un primer trasplante de células madre alohematopoyéticas para leucemia linfoblástica aguda después de haber recibido un régimen mieloablativo basado en tiotepa o radiación corporal total durante un periodo de tiempo de 2000 y 2014.

Se incluyeron 180 pacientes con leucemia linfoblástica aguda con acondicionamiento a base de tiotepa y se emparejaron con 540 pacientes acondicionados con radioterapia corporal total y ciclofosfamida. No se ha especificado la dosificación y tiempo de administración de los fármacos de acondicionamiento evaluados. Esto se pudo dar debido a que, al incluirse diversos centros, las intervenciones se brindaron en base a sus protocolos.

Los participantes en cada grupo fueron comparables en cuanto a edad del paciente o del donante, estado de enfermedad al momento del trasplante y el tipo de donante. Solo hubo pequeñas diferencias respecto al sexo de paciente y sexo de los donantes. Los pacientes que recibieron radioterapia corporal con ciclofosfamida tendían a ser hombres y tenían más probabilidades de recibir un injerto de un donante masculino. La mediana de la edad fue de 36 años (18 - 61).

Se evaluó la sobrevida global, la mortalidad sin recaída (basado en evidencia morfológica de leucemia en la médula ósea u otros órganos extramedulares) y la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica. Los desenlaces de interés para la presente ETS-EMC fueron reportados en diferentes puntos temporales. Para la evaluación análisis multicriterio se tomó en cuenta los puntos de análisis de mayor tiempo de seguimiento.

Swoboda et al. 2020 (28) realizaron una cohorte multicéntrica retrospectiva de los datos del registro del Grupo de trabajo sobre leucemia aguda de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (EBMT por sus siglas en inglés). Esta sociedad es un trabajo voluntario de más de 600 centros de trasplante que informan todos los trasplantes de células madre consecutivos y los seguimientos cada año.

Se incluyeron un total de 236 pacientes con leucemia linfoblástica aguda que recibieron acondicionamiento antes del trasplante de células hematopoyéticas haplo-idénticas. 117 pacientes se acondicionaron con irradiación corporal total (dosis de 10 Gy o más) y fludarabina; y 119 pacientes se acondicionaron con tiotepa (dos días, dosis total de 10 mg/kg), busulfán intravenoso (tres días, dosis total de 9,6 mg/kg) y fludarabina.

Los participantes en cada grupo fueron comparables en sus características basales. La mediana de la edad fue de 37 años. Se evaluó la sobrevida global, la mortalidad sin recaída (basado en evidencia morfológica de leucemia en la médula ósea u otros órganos extramedulares) y la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica. Los desenlaces de interés para la presente ETS-EMC fueron reportados en diferentes puntos temporales. Para la evaluación análisis multicriterio se tomó en cuenta los puntos de análisis de mayor tiempo de seguimiento.

Las características principales de ambos estudios se detallan en la Tabla 6.

Tabla 6. Características de los estudios incluidos en adultos.

	Eder et al. 2017	Swoboda et al. 2020
Diseño	Cohorte retrospectiva	Cohorte retrospectiva
Lugar / periodo de estudio	Europa Periodo de seguimiento de 2000 a 2014	Europa Periodo de seguimiento de 2010 a 2018.
Participantes	Total: 720 pacientes con LLA. Características basales: <u>Grupo tiotepa:</u> - Edad: 36 (18–61) - Duración de seguimiento (meses): 13.3 (1.2–115.2) - Sexo: - Femenino: 44% - Masculino: 55% <u>Grupo RCT + ciclofosfamida:</u> - Edad: 36 (18–60) años - Duración de seguimiento (meses): 14.9 (0.4–149.5) - Sexo: - Femenino: 35% - Masculino: 64%	Total: 236 pacientes con LLA. Características basales: <u>Grupo Tiotepa (n=119):</u> - Edad: 37.3 (13.2–74.3) años - Estado de la enfermedad antes del trasplante: - RC 1: 64/119 (53.8%) - RC 2: 43/119 (36.1%) - Enfermedad activa: 12/119 (10.1%) - Sexo: - Femenino: 73/119 (61.3%) - Masculino: 46/119 (38.7%) <u>Grupo RCT + ciclofosfamida (n=117):</u> - Edad: 38.5 (15–67) - Estado de la enfermedad antes del trasplante: - RC 1: 64/117 (54.7%) - RC 2: 31/117 (26.5%) - Enfermedad activa: 22/117 (18.8%) - Sexo: - Femenino: 80/117 (59.8%) - Masculino: 37/117 (31.6%)
Intervención	Acondicionamiento a base de tiotepa (n=180)	Acondicionamiento a base de tiotepa (dos días, dosis total de 10 mg/kg), busulfán intravenoso (tres días, dosis total de 9,6 mg/kg) y fludarabina (n=119)
Comparador	Acondicionamiento a base de radioterapia corporal total (RCT) y ciclofosfamida. (n=540)	Acondicionamiento a base de RCT en dosis de 10 Gy o más con fludarabina (n=117)
Desenlaces reportados	- Sobrevida global (2 años): Tiotepa: 83/180 (46.11%) RCT + ciclofosfamida: 259/540 (47.96%) - EICH agudo (2 años): Tiotepa: 40/180 (22.22%) RCT + ciclofosfamida: 138/540 (25.55%) - EICH crónico (2 años): Tiotepa: 77/180 (42.77%) RCT + ciclofosfamida: 247/540 (45.74%) - Mortalidad sin recaída (2 años): Tiotepa: 41/180 (22.77%) RCT + ciclofosfamida: 131/540 (24.26%)	- Sobrevida global (2 años): Tiotepa: 63/119 (52.94%) RCT + fludarabina: 64/117 (54.70%) - EICH agudo (2 años): Tiotepa: 36/119 (30.25%) RCT + fludarabina: 44/117 (37.61%) - EICH crónico (2 años): Tiotepa: 34/119 (28.57%) RCT + fludarabina: 43/117 (36.75%) - Mortalidad sin recaída (2 años): Tiotepa: 23/119 (19.33%) RCT + fludarabina: 37/117 (31.62%)
Financiamiento	Uno de los autores recibió apoyo a la investigación de Riemser, desarrollador de Tiotepa	No reportado

LLA: Leucemia linfoblástica aguda; RCT: radiación corporal total

Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

NIÑOS

El estudio de **Peters et al. 2020** (29) fue un ensayo clínico aleatorizado fase III, prospectivo, controlado. El estudio fue desarrollado en 88 centros en 21 países, tuvo como objetivo probar la no inferioridad de la quimioterapia de acondicionamiento con Tiotepa versus la radioterapia corporal total respecto a la supervivencia general.

El estudio incluyó pacientes ≤ 18 años con alto riesgo de LLA, con indicación de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, en remisión completa.

Los participantes no debieron haber recibido trasplante previo de células madre, irradiación craneal previo trasplante de células madre hematopoyéticas $> 18\text{Gy}$ o $> 12\text{Gy}$ en los últimos 12 meses, toxicidad grave orgánica preexistente, embarazo o alguna enfermedad secundaria.

Los participantes fueron aleatorizados para recibir Tiotepa (5mg/kg/12h por un día), Fludarabina (30mg/m² por 5 días), y Treosulfán (14mg/m² por 4 días) / Busulfán (14mg/m² por 3 días), (grupo Tiotepa n=201) o ICT más Etopósido 60mg/kg (grupo ICT, n=212).

Los desenlaces de interés para la presente ETS-EMC fueron sobrevida global (24 meses), enfermedad del injerto contra le huésped (EICH) agudo a los 100 días y EICH crónico (24 meses). Las características principales del estudio se detallan en la Tabla 7.

Tabla 7. Características del estudio incluido en niños.

	Peters et al. 2020
Registro	NCT01949129
Diseño / fase	ECA, fase III, prospectivo, sin enmascaramiento
Lugar / periodo de enrolamiento	Multicéntrico (88 centros en 21 países de América, Europa, Asia) Periodo de enrolamiento: abril de 2013 a marzo 2019
Participantes	N=413 <u>Características basales (Intervención/comparador)</u> – Sexo • Sexo masculino: 122 (61%) / 145 (68%) • Sexo femenino: 79 (39%) / 67 (32%) – Edad • 4 a 14 años: 139 (69%) / 164 (77%) • >14 años: 62 (31%) / 48 (23%) – Presencia del Gen BCR/ABL: 18 (9%) / 12 (6%) – Estado de remisión • RC1: 107 (53%) / 118 (56%) • RC2: 79 (39%) / 85 (40%) • RC3: 11 (5%) / 7 (3%)
Intervención	n=201 Tiotepa (5mg/kg/12h por un día), Fludarabina (30mg/m ² por 5 días), y Treosulfán (14mg/m ² por 4 días) / Busulfán (14mg/m ² por 3 días)
Comparador	n=212 RCT más Etopósido 60mg/kg
Desenlaces reportados	– Sobrevida global (mediana de seguimiento: 24 meses) – Eventos adversos serios: Enfermedad de injerto contra huésped (EICH): • EICH agudo (mediana de seguimiento: 100 días) • EICH crónico (mediana de seguimiento: 24 meses)
Financiamiento	Amgen, Jazz Pharmaceuticals, Neovii, Medac, Riemser y Children's Cancer Research Institute

ECA: ensayo clínico aleatorizado; RCT: radioterapia corporal total; RC: remisión completa

Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

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

ESTUDIOS EN ADULTOS

Para la evaluación de la calidad del estudio de la cohorte de Eder et al. se empleó la herramienta del Newcastle Ottawa y encontramos que presentó una muestra representativa debido a que se incluyeron datos de más de 500 centros de trasplante en Europa. No se evidenció algún potencial sesgo de selección en el estudio dado que se refiere que el registro de esta gran base de datos es seguro porque se realiza con doble digitación y verificación de la información. Por otro lado, ambos grupos fueron probablemente comparables dado que fueron similares en sus principales características y se realizaron ajustes según los confusores más importantes. En relación con el desenlace, se evaluó la sobrevida global, EICH agudo/crónico y mortalidad sin recaída las cuales fueron recolectadas a través de los registros seguros. El seguimiento a 2 años puede que no sea adecuado para los desenlaces de interés. Por último, no se registraron pérdidas del seguimiento.

Para la evaluación de la calidad del estudio de la cohorte de Swoboda et al. se empleó la herramienta del Newcastle Ottawa y encontramos que presentó una muestra representativa debido a que se incluyeron datos de más de 600 centros de trasplante en Europa. No se evidenció algún potencial sesgo de selección en el estudio dado que se refiere que el registro de esta gran base de datos es seguro porque se realiza con doble digitación y verificación de la información de los registros médicos. Por otro lado, ambos grupos fueron comparables dado que sus características fueron similares. En relación con el desenlace, se evaluó la sobrevida global, EICH agudo/crónico y mortalidad sin recaída las cuales fueron recolectadas a través de los registros seguros. El seguimiento a 2 años puede que no sea adecuado para los desenlaces de interés. Por último, no se registraron pérdidas del seguimiento.

ESTUDIO EN NIÑOS

El estudio de Peters et al fue un ensayo clínico aleatorizado fase III, prospectivo, controlado. El estudio no tuvo enmascaramiento y tuvo como objetivo comparar dos regímenes de tratamiento para el acondicionamiento previo al trasplante alogénico. El brazo experimental fue con quimioterapia combinada que incluía tiotepa y el brazo control fue irradiación corporal total (ICT).

Se dio lugar al cierre temprano de la asignación aleatoria considerando que los pacientes que recibieron ICT tuvieron un riesgo significativamente menor de recaída y de mortalidad relacionada al tratamiento, en comparación con los que recibieron quimio-acondicionamiento. El cierre temprano limitó el tamaño de la muestra y el estudio no alcanzó el poder para probar la no inferioridad, dado que se requería 1000 pacientes para poder realizarlo y sólo se logró reclutar 417 pacientes en total.

Los resultados de sobrevida global y eventos adversos serios fueron analizados por intención a tratar. El riesgo de sesgo fue considerado poco claro para los desenlaces de sobrevida global y eventos adversos serios considerando que no hubo enmascaramiento de los participantes ni del personal y no se mencionó si hubo cegamiento para los evaluadores (Anexo XX).

D. Principales resultados

ADULTOS

1. Sobrevida global

Para evaluar este desenlace se consideró dos estudios observacionales que incluyeron a pacientes que recibieron acondicionamiento para el trasplante a basa de tiotepa en comparación con la radioterapia corporal total con ciclofosfamida/fludarabina. Por lo tanto, se realizó un metaanálisis de los dos estudios observacionales incluidos (Anexo 9). Se encontró que, a 24 meses de seguimiento, la sobrevida global fue similar en ambos grupos de tratamiento, siendo 48.8% (146 de 299) en quienes recibieron Tiotepa y de 49.2% en quienes recibieron RCT (RR: 0.96, IC 95%: 0.83 a 1.11). La diferencia absoluta de riesgos fue de 20 eventos menos por cada 1000 (IC 95%: De 84 menos a 54 más).

La certeza de la evidencia fue muy baja. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que los límites del intervalo de confianza van desde un beneficio pequeño hasta un daño pequeño.

2. EICH agudo

Para evaluar este desenlace se consideró dos estudios observacionales que incluyeron a pacientes que recibieron acondicionamiento para el trasplante a basa de tiotepa en comparación con la radioterapia corporal total con ciclofosfamida/fludarabina. Por lo tanto, se realizó un metaanálisis de los dos estudios observacionales incluidos (Anexo 9) y encontramos que, a 100 días de seguimiento, la incidencia de EICH agudo fue 25.4% con el acondicionamiento basado en tiotepa y de 27.7% en quienes recibieron la RCT (RR: 0.84; IC 95%: 0.67 a 1.06). La diferencia absoluta de riesgos fue de 44 eventos menos por 1000 (IC 95%: De 91 menos a 17 más).

La certeza de la evidencia fue muy baja. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que los límites del intervalo de confianza van desde un beneficio grande hasta un daño trivial.

3. EICH crónica

Para evaluar este desenlace se consideró dos estudios observacionales que incluyeron a pacientes que recibieron acondicionamiento para el trasplante a basa de tiotepa en comparación con la radioterapia corporal total con ciclofosfamida/fludarabina. Por lo tanto, se realizó un metaanálisis de los dos estudios observacionales incluidos (Anexo 9) y encontramos que, a 24 meses de seguimiento, la incidencia de EICH crónico en el grupo tiotepa fue de 37.1% en comparación a 44.1% entre los que recibieron acondicionamiento con RCT (RR: 0.90, IC 95%: 0.76 a 1.07). La diferencia absoluta de riesgos fue de 44 eventos menos por cada 1000 (IC 95%: De 106 menos a 31 más).

La certeza de la evidencia fue muy baja. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que los límites del intervalo de confianza van desde un beneficio grande hasta un daño trivial.

4. Mortalidad sin recaída

Para evaluar este desenlace se consideró dos estudios observacionales que incluyeron a pacientes que recibieron acondicionamiento para el trasplante a basa de tiotepa en comparación con la radioterapia corporal total con ciclofosfamida/fludarabina. Por lo tanto, se realizó un metaanálisis de los dos estudios observacionales incluidos y encontramos que la mortalidad sin recaída fue 21.4% en los que recibieron acondicionamiento con tiotepa en comparación a 25.6% en los que recibieron RCT (RR: 0.78; IC 95%: 0.52 a 1.19). La diferencia absoluta de riesgos fue 56 eventos menos por cada 1000 (IC 95%: De 123 menos a 49 más) en un tiempo de seguimiento de 24 meses. La certeza de la evidencia fue muy baja, se descendió dos niveles debido a imprecisión muy seria, ya que los límites del intervalo de confianza van desde un beneficio hasta un daño.

NIÑOS

Sobrevida global

Con una mediana de seguimiento de 24 meses, el porcentaje de los participantes que sobrevivieron fue de 75.6% en el brazo de tiotepa y 91% en el brazo de RCT. En población pediátrica con edad ≥ 4 años, se puede concluir que la quimioterapia combinada con tiotepa probablemente disminuye la sobrevida global en comparación con RCT: 155 menos por cada 1000 pacientes tratados (IC 95%: De 218 menos a 82 menos).

La certeza de evidencia fue considerada moderada considerando el riesgo de sesgo poco claro debido a una posible selección inadecuada de los participantes (hubo un cierre temprano de la asignación aleatoria, de acuerdo con el protocolo se debió reclutar 1000 participantes).

Eventos adversos serios: Enfermedad del injerto contra huésped (EICH) agudo

Con una mediana de seguimiento de 100 días, el porcentaje de participantes que presentaron EICH agudo fue de 28.4% en el brazo tiotepa y 35.8% en el brazo de RCT.

Los efectos absolutos sugieren que, en relación al comparador, el efecto de tiotepa sobre EICH agudo es muy incierto, ya que podría disminuir los casos de EICH agudo: 75 personas menos por 1000 pacientes tratados, sin embargo, el IC 95% es de 147 menos a 18 más.

La certeza de evidencia fue muy baja debido a que ese desenlace presentó un riesgo de sesgo poco claro por la falta de cegamiento de realización a los participantes y no se mencionó como se midió el desenlace. Además, se penalizó 1 un nivel de certeza de evidencia por imprecisión

Eventos adversos serios: Enfermedad del injerto contra huésped (EICH) crónico

Con una mediana de seguimiento de 24 meses, el porcentaje de participantes que presentaron EICH crónico fue de 10.9% en el grupo de tiotepa y 16% en el grupo de ICT. Los efectos absolutos indican que el efecto de tiotepa sobre EICH crónico es muy incierto en relación al comparador, podría disminuir los casos de EICH crónico: 51 personas menos por 1000 pacientes tratados, sin embargo, el IC 95% es de 95 menos a 21 más.

La certeza de evidencia fue muy baja debido a que ese desenlace presentó un riesgo de sesgo poco claro por la falta de cegamiento de realización a los participantes y no se mencionó como se midió el desenlace. Además, se penalizó 2 niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que los límites del IC van desde un beneficio grande hasta un daño pequeño, en base a los umbrales establecidos.

E. Tabla de evidencia GRADE

ADULTOS

Población: pacientes adultos que recibieron un primer trasplante de células madre alohematopoyéticas para la leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Población: Pacientes adultos que recibieron un primer trasplante de células madre alohematopoyéticas para la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Intervención: Tiotepa + fludarabina + busulfan/treosulfán Comparador: Irradiación corporal total (ICT) + ciclofosfamida/fludarabina Autores: Stefany Salvador Salvador Bibliografía por desenlace: <i>Sobrevida global:</i> EO de Eder 2017 y EO de Swoboda 2021								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Tiotepa	Comparación: RCT	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación*
Sobrevida global (24 meses)	CRÍTICO	2 EO (n=956)	146/299 (48.8%)	323/657 (49.2%)	RR: 0.96 (0.83 a 1.11)	20 menos por 1000 (de 84 menos a 54 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^a	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de Tiotepa en comparación a RCT sobre la supervivencia global a 24 meses de seguimiento.
EO: Estudio observacional. Explicaciones de la certeza de evidencia: a: Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que los límites del intervalo de confianza van desde un beneficio grande hasta un daño trivial.								

Población: Pacientes adultos que recibieron un primer trasplante de células madre alohematopoyéticas para la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Intervención: Tiotepa + fludarabina + busulfan/treosulfán Comparador: Radioterapia corporal total (RCT) + ciclofosfamida/fludarabina Autores: Stefany Salvador Salvador Bibliografía por desenlace: <i>EICH agudo y crónico:</i> EO de Eder 2017 y Swoboda 2021								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Tiotepa	Comparación: RCT	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación*
EICH agudo (100 días)	CRÍTICO	2 EO (n=956)	76/299 (25.4%)	182/657 (27.7%)	RR: 0.84 (0.67 a 1.06)	44 menos por 1000 (de 91 menos a 17 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^a	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de Tiotepa en comparación a RCT sobre la incidencia de EICH agudo a 100 días de seguimiento.
EICH crónico (24 meses)	CRÍTICO	2 EO (n=956)	111/299 (37.1%)	290/657 (44.1%)	RR: 0.90 (0.76 a 1.07)	44 menos por 1000 (de 106 menos a 31 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^a	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de Tiotepa en comparación a RCT sobre la incidencia de EICH crónico en un tiempo de seguimiento de 24 meses.
EO: Estudio observacional, RCT: radioterapia corporal total. Explicaciones de la certeza de evidencia: a: Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que los límites del intervalo de confianza van desde un beneficio grande hasta un daño trivial.								

Población: Pacientes adultos que recibieron un primer trasplante de células madre alohematopoyéticas para la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Intervención: Tiotepa + fludarabina + busulfan/treosulfán Comparador: Irradiación corporal total (ICT) + ciclofosfamida/fludarabina Autores: Stefany Salvador Salvador Bibliografía por desenlace: <i>Recaída:</i> EO de Eder 2017 y Swoboda 2021								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Tiotepa	Comparación: RCT	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación*
Mortalidad sin recaída (24 meses)	IMPORTANTE	2 EO (n=956)	64/299 (21.4%)	168/657 (25.6%)	RR: 0.78 (0.52 a 1.19)	56 menos por 1000 (de 123 menos a 49 más)	⊕⊕⊕○ MUY BAJA ^a	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de Tiotepa en comparación a RCT sobre la mortalidad sin recaída, en un tiempo de seguimiento de 24 meses.

Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

EO: Estudio observacional; **RCT:** radioterapia corporal total.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a: Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que los límites del intervalo de confianza van desde un beneficio hasta un daño.

NIÑOS

Población: Pacientes mayores de 3 años y menores de 18 años con alto riesgo de LLA con indicación de trasplante alogénico

Intervención: Tiotepa + Fludarabina + Busulfán/Treosulfán

Comparador: Irradiación corporal total (ICT) + Etopósido

Autores: Stefany Salvador Salvador

Bibliografía por desenlace:

- **Sobrevida global:** ECA de Peters 2020

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Tiotepa + Fludarabina + Busulfán/Treosulfán	Comparación: RCT + Etopósido	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación*
Sobrevida global (24 meses)	CRÍTICO	1 ECA	152/201 (75.6%)	193/212 (91%)	RR: 0.83 (0.76 a 0.91)	155 menos por 1000 (de 218 menos a 82 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Es probable que el uso de Tiotepa en lugar de la RCT reduzca el número de pacientes que sobreviven: 155 menos por cada 1000 pacientes (IC 95: -218 a -82) tiempo de seguimiento de 24 meses.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; **RCT:** radiación corporal total.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a: Se consideró disminuir un nivel de certeza de evidencia debido al riesgo de sesgo del estudio. El ensayo clínico de Petes es un estudio fase III presentó riesgo de sesgo poco claro debido a una posible selección inadecuada de los participantes (hubo un cierre temprano de la asignación aleatoria, de acuerdo con el protocolo se debió reclutar 1000 participantes).

Población: Pacientes mayores de 3 años y menores de 18 años con alto riesgo de LLA con indicación de trasplante alogénico

Intervención: Tiotepa + Fludarabina + Busulfán/Treosulfán

Comparador: Irradiación corporal total (ICT) + Etopósido

Autores: Stefany Salvador Salvador

Bibliografía por desenlace:

- **EICH agudo:** ECA de Peters 2020
- **EICH crónico:** ECA de Peters 2020

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Tiotepa + Fludarabina + Busulfán/Treosulfán	Comparación: RCT + Etopósido	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación*
EICH agudo (100 días)	CRÍTICO	1 ECA	57/201 (28.4%)	76/212 (35.8%)	RR: 0.79 (0.59 a 1.05)	75 menos por 1000 (de 147 menos a 18 más)	⊕⊕○○ MUY BAJA ^{a,b}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de Tiotepa en comparación a RCT sobre la incidencia de EICH agudo en un tiempo de seguimiento de 100 días.
Eventos adversos serios: EICH crónico (24 meses)	CRÍTICO	1 ECA	22/201 (10.9%)	34/212 (16%)	RR: 0.68 (0.41 a 1.13)	51 menos por 1000 (de 95 menos a 21 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,c}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de Tiotepa en comparación a RCT sobre la incidencia de EICH crónico en un tiempo de seguimiento de 24 meses.

Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meníngea encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; RCT: radioterapia corporal total.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a: Se consideró disminuir un nivel de certeza de evidencia debido al riesgo de sesgo del estudio. El ensayo clínico presentó un riesgo de sesgo poco claro debido a que no hubo cegamiento de realización a los participantes y no se mencionó como se midió el desenlace.

b: Se consideró disminuir dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el IC atraviesa varios de los umbrales establecidos, desde un beneficio grande hasta un daño trivial.

c: Se consideró disminuir dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el IC atraviesa varios umbrales establecidos, desde un beneficio grande hasta un daño pequeño.

5.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

ADULTOS

Para determinar la certeza global de la evidencia consideramos la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos. Todos los desenlaces críticos (sobrevida global, EICH agudo y crónico) en esta evaluación tuvieron una certeza de la evidencia muy baja. Por lo tanto, la certeza global de la evidencia fue considerada como muy baja.

NIÑOS

De los desenlaces críticos evaluados, la supervivencia global tuvo una certeza de evidencia moderada, el EICH agudo tuvo una certeza de evidencia muy baja y EICH crónico una certeza muy baja. El enfoque GRADE considera que cuando la certeza de evidencia difiere entre los diferentes desenlaces, la menor certeza de evidencia para cualquier desenlace crítico determina la certeza global (26). En base a esta consideración, se calificó la certeza global de la evidencia como Muy baja.

5.5 BALANCE DE EFECTOS

A. Evidencia identificada respecto al valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Durante la entrevista con la paciente de iniciales A.N.R.H. la paciente conocía su diagnóstico. Ante la pregunta: ¿qué espera del uso de una nueva medicación para el tratamiento de su enfermedad?, respondió: *“tener una mejor calidad de vida que me permita realizar sus actividades de forma independiente”*. Asimismo, mencionó que había recibido el tratamiento con tiotepa, pero que posterior al tratamiento manifestó que su piel de todo el cuerpo se oscureció, náuseas y debilidad muscular, seis meses después fue diagnosticada con enfermedad de injerto contra el huésped por lo que viene siendo tratada en el INEN. En la pregunta ¿por qué razón dejaría de usar este nuevo tratamiento?, que en este momento de su enfermedad *“no le gustaría recibir más tratamientos y que aceptaría la voluntad de Dios”*. Actualmente, mantiene una dieta con alimentos licuados y está siendo monitoreada por el gastroenterólogo y el neumólogo, por sus problemas de estreñimiento y tos crónica, respectivamente. Esta información fue considerada para la inclusión del desenlace crítico de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en el marco de la elaboración de la ETS-EMC.

Con relación a la búsqueda sistemática de evidencia, no se encontró ningún estudio que valorara los valores y preferencias de los pacientes con relación al uso del tiotepa en la fase de acondicionamiento previa al trasplante alogénico.

B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos deben tener en cuenta la magnitud absoluta del efecto y la importancia del desenlace. Por ello, previo a la formulación de recomendaciones el grupo de trabajo estableció cuatro umbrales clínicos para cada desenlace crítico que permitan diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande. La valoración de

Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

umbrales clínicos se realizó antes de la presentación de la evidencia sobre la eficacia y seguridad de tiotepa tanto para la población de niños como adultos para evitar cualquier influencia sobre sus decisiones. Para la definición de los umbrales de sobrevida global los representantes del INEN y Hospital Nacional Edgardo Rebagliati remitieron el valor de sobrevida estimada que tienen en los pacientes adultos y niños que reciben radioterapia corporal total. A partir de este valor se estimó el umbral para considerar un efecto trivial, pequeño, y grande para la intervención en discusión con el grupo de trabajo. Para el desenlace de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) se consideró como basal la tasa de EICH reportada por los estudios en los pacientes con LLA que recibieron radioterapia corporal total, e igualmente fueron estimados los umbrales para considerar un efecto trivial, pequeño, y grande, a partir de la apreciación del grupo de trabajo, luego de la discusión y consenso (**Tabla 8 y 9**).

Tabla 8. Umbrales clínicos para cada desenlace crítico en pacientes adultos con LLA

Desenlace	Efecto esperado de TIOTEPa respecto al comparador (Diferencia absoluta)			
	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
Sobrevida global (seguimiento: 24 meses)	Menor o igual a 5%	Mayor a 5%	Mayor o igual a 10%	Mayor o igual a 15%
EA serios: EICH agudo (seguimiento: 100 días)	Menor o igual a 27 personas por 100 pacientes	Mayor a 27 personas por 100 pacientes	Mayor a 35 personas por 100 pacientes	Mayor a 50 personas por 100 pacientes
EA serios: EICH crónico (seguimiento: 24 meses)	Menor o igual a 44 personas por 100 pacientes	Mayor a 44 personas por 100 pacientes	Mayor a 60 personas por 100 pacientes	Mayor a 70 personas por 100 pacientes

Tabla 9. Umbrales clínicos para cada desenlace crítico en pacientes niños con LLA

Desenlace	Efecto esperado de TIOTEPa respecto al comparador (Diferencia absoluta)			
	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
Sobrevida global (seguimiento: 24 meses)	Menor o igual a 5%	Mayor a 5%	Mayor o igual a 12%	Mayor o igual a 17%
EA serios: EICH agudo (seguimiento: 100 días)	Menor o igual a 35 personas por 100 pacientes	Mayor a 35 personas por 100 pacientes	Mayor a 50 personas por 100 pacientes	Mayor a 65 personas por 100 pacientes
EA serios: EICH crónico (seguimiento: 24 meses)	Menor o igual a 20 personas por 100 pacientes	Mayor a 20 personas por 100 pacientes	Mayor a 25 personas por 100 pacientes	Mayor a 30 personas por 100 pacientes

Abreviaturas empleadas: EA, eventos adversos; EICH: Enfermedad de injerto contra huésped; LLA: leucemia linfoblástica aguda; RCT: radioterapia corporal total. La tasa de EICH agudo fue estimado a partir del estudio de Peter et al 2021, para niños y del estudio de Eder et al 2017 y Swoda et al 2021 para adultos.

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

ADULTOS

En función a los umbrales clínicos previamente definidos (Tabla 8), se consideró que Tiotepa producía un beneficio trivial en la sobrevida global; así como un daño trivial respecto al número de pacientes que experimentan eventos adversos serios relacionados con el tratamiento. Con dicha información se solicitó al grupo de trabajo determinar la magnitud de los efectos deseables, que fue calificada como trivial, así como de los efectos indeseables, que fueron valorados como trivial. Finalmente, se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: *¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención (tiotepa) o al comparador (radioterapia corporal total)?* Por consenso el grupo de trabajo valoró que el balance de efectos “no favorece a la intervención ni al comparador”.

NIÑOS

En función a los umbrales clínicos previamente definidos (Tabla 7), se consideró que Tiotepa no producía beneficios en la sobrevida global en comparación con la radioterapia corporal total (hubo mayor sobrevida en el grupo del comparador); y se calificó que la magnitud de los daños era trivial respecto al número de pacientes que experimentan eventos adversos serios relacionados con el tratamiento. Finalmente, se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: *¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención (tiotepa) o al comparador (radioterapia corporal total)?* Tras un debate, el grupo de trabajo valoró que el balance de efectos “no favorece a la intervención ni al comparador”.

5.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Una tecnología sanitaria se considera innovadora si genera una mejora significativa en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. La decisión del grupo de trabajo fue considerar a tiotepa como una tecnología no innovadora para las poblaciones objetivo de esta evaluación, basado principalmente en el análisis de su impacto en la sobrevida global en comparación a la RCT (beneficio trivial en adultos y ausencia de beneficios en niños) y la certeza de la evidencia muy baja (Tabla 7).

5.7 EQUIDAD

ADULTOS

Esta dimensión valora el potencial impacto de la tecnología sobre la equidad en salud, considerando posibles efectos diferenciales en poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas. La búsqueda sistemática de evidencia en MEDLINE no identificó ningún estudio que haya evaluado el impacto de la adición de tiotepa en la equidad en salud, con respecto al comparador. El grupo de trabajo mencionó que la incidencia de leucemia linfoblástica era mayor en la población de niños en comparación con la de adultos, y que existía una limitada oferta de servicios de radioterapia corporal total en Perú (mencionaron que los pacientes adultos demoran dos meses en iniciar la radioterapia corporal total, desde la indicación). Por este motivo, al ser el tiotepa un medicamento que se puede administrar de forma intravenosa y este procedimiento se puede realizar a nivel de diferentes de establecimientos de salud del tercer nivel en todo Perú, su uso acortaría los tiempos de espera y mejoraría el acceso

de la población, por estos motivos se consideró que la equidad se encontraría aumentada con el uso de del tiotepa.

NIÑOS

La búsqueda sistemática de evidencia en MEDLINE no identificó ningún estudio que haya evaluado el impacto de la adición de tiotepa en la equidad en salud, con respecto al comparador en esta población. El grupo de trabajo mencionó que el tratamiento de primera línea para niños mayores a 3 años era el administrar radioterapia corporal total y que el uso de tiotepa, en la práctica clínica, se asignaba sólo para los niños menores de 3 años y en aquellos pacientes que no puedan recibir el tratamiento con radioterapia corporal total. Al ser el tiotepa una droga que se puede administrar de forma intravenosa y este procedimiento se puede realizar en diferentes establecimientos de salud del tercer nivel del país, se acortaría los tiempos de espera y mejoraría el acceso de la población. El grupo de trabajo consideró que, para este subgrupo de pacientes, la equidad se encontraría aumentada con el uso de del tiotepa. Respecto a esta valoración del grupo de trabajo, la entidad evaluadora (INS) aclaró que los pacientes que no son tributarios de recibir radiación corporal total (entre ellos, los niños menores de 3 años) corresponden a una población distinta a la incluida en la presente evaluación. De acuerdo a los solicitado por INEN, la presente ETS evalúa la comparación Tiotepa versus RCT, y como tal, la población incluida es tributaria de la RCT. Luego de esta precisión, el grupo de trabajo consideró emitir una valoración para la población adulta, considerando impacto en la equidad aumentada.

5.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año tratamiento de un paciente de 3 a 14 años con leucemia linfática aguda en remisión completa entre el esquema de Tiotepa vs Quimioterapia + RCT es de S/. 49,870.33. Asimismo, la diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año tratamiento de un paciente adolescente o joven con leucemia linfática aguda en remisión completa entre el esquema de Tiotepa vs Quimioterapia + RCT es de S/. 92,171.51. Por su parte, la diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año tratamiento de un paciente adultos con leucemia linfática aguda en remisión completa entre el esquema de Tiotepa vs Quimioterapia + RCT es de S/. 133,410.68 (Para más detalle revisar el Anexo 5). Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró que Tiotepa generaba costos extensos para uso en la población adulta y sin embargo, en la población de niños incluida en la pregunta PICO, se decidió no continuar con la deliberación a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas INEN.

5.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La búsqueda sistemática no identificó estudios que evaluaran la costo-efectividad del tiotepa en comparación con la radioterapia corporal total para el acondicionamiento previo al trasplante alogénico en la población de interés, por lo que el juicio emitido para este criterio fue de Ningún estudio incluido.

VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El INEN (IPRESS solicitante de la presente ETS-EMC), a través de sus representantes en el grupo de trabajo, durante la sesión del 10 de marzo de 2023, comunicaron a la entidad de evaluadora (INS) su decisión de detener la evaluación de la tecnología sanitaria tiotepa para la población pediátrica que fue incluida en la pregunta PICO, argumentando que la evaluación debía abordar de forma diferenciada a la población de niños menores de 4 años quienes no pueden recibir radiación corporal total y comprometiéndose a enviar una nueva solicitud específica para esta población. Esta

Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

decisión fue aceptada por el grupo de trabajo y por la entidad evaluadora. En consecuencia, esta sección sólo incluye la valoración realizada para la población adulta. La **Tabla 11** presenta el resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo para la población adulta.

Tabla 11. Resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo para la población adulta.

	Juicio						
Necesidad clínica	Existe alternativa			No existe alternativa (Necesidad no cubierta)			
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 efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece 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 la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

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

No se recomienda el uso de Tiotepa en adultos con leucemia linfoblástica aguda en remisión completa con indicación de trasplante alogénico. (recomendación en contra de la intervención informada por certeza de evidencia muy baja).

El grupo de trabajo estuvo de acuerdo en no emitir una recomendación respecto a la población pediátrica incluida en la pregunta PICO de la presente ETS-EMC.

b. Justificación

Criterio		Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables No favorece a la intervención ni a la comparación	Para el desenlace de sobrevida global el beneficio fue calificado como trivial, El daño (enfermedad de injerto contra huésped (EICH)) fue calificado como trivial. El grupo de trabajo decidió considerar de forma global el tamaño de los beneficios como triviales y los daños fueron calificados como triviales. Por tal motivo, el balance de los efectos fue calificado como: No favorece a la intervención ni al comparador.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como Muy baja.	La evidencia para todos los desenlaces críticos fue calificada como certeza de la evidencia muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida valorando los desenlaces críticos de sobrevida global y eventos adversos como EICH agudo y crónico.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido.	No se identificó ningún estudio de costo-efectividad que respondiera a la pregunta PICO de la presente evaluación.

VIII CONCLUSIONES

- Se desarrolló una ETS-EMC para evaluar Tiotepa en comparación con la radiación corporal total para su uso en el acondicionamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda en remisión con indicación de trasplante alogénico, bajo 10 criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.
- No existe necesidad clínica, dada la presencia de la radiación corporal total como alternativa de tratamiento.
- Se evaluó la eficacia y seguridad del tiotepa en el tratamiento en el acondicionamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda en remisión con indicación de trasplante alogénico. Para adultos se realizó a partir de dos estudios observacionales y para niños a partir de un ensayo clínico aleatorizado.
- Con relación a los desenlaces críticos para la ETS-EMC, en la población adulta, Tiotepa reportó la misma sobrevida global que la radiación corporal total (certeza de evidencia muy baja) y el mismo

Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

riesgo de sufrir eventos adversos serios relacionados con el tratamiento (enfermedad de injerto contra huésped), aunque la evidencia es muy incierta (certeza de evidencia muy baja). La certeza global de la evidencia fue **muy baja**. El grupo de trabajo consideró que los beneficios eran **triviales y los daños triviales**, por lo que el **balance entre los efectos deseables e indeseables no favorece al uso del tiotepa ni al comparador**.

- Dada la certeza de la evidencia muy baja para los efectos de nilotinib, se le calificó como tecnología sanitaria **no innovadora**.
- La incorporación de tiotepa produce **costos extensos** y no se encontraron estudios de costo-efectividad para la pregunta PICO, por lo que la valoración para este criterio fue **ningún estudio** incluido. Por otro lado, el grupo de trabajo consideró que su incorporación **incrementaría la equidad en salud**.
- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso del tiotepa en adultos con leucemia linfoblástica aguda en remisión completa con indicación de trasplante alogénico. (Recomendación en contra de la intervención informada por certeza de evidencia muy baja).
- El grupo de trabajo decidió no emitir una recomendación respecto al uso de tiotepa en niños con leucemia linfoblástica aguda en remisión completa con indicación de trasplante alogénico.

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
1. Lourdes del Rocío Carrera Acosta	Equipo metodológico	Responsable de la conducción del proceso de elaboración de la ETS-EMC
2. Stefany Salvador Salvador	Equipo metodológico	Búsqueda y síntesis de evidencias para apoyar la valoración de los diferentes criterios
3. Miguel Angel Huamaní Contreras	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.
4. Karina Mayra Aliaga Llerena	Representante del CFT de la entidad solicitante Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la
5. Víctor Iván Mallma Soto	Médico especialista solicitante	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces.
6. A.M.R.H	Paciente o Representante de paciente	Brindar información sobre su perspectiva, preferencias y expectativas para validación de desenlaces incluidos en la pregunta PICO
7. Chávez Paredes Sharon Lindsay	Grupo de trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos.
8. Victoria Angélica Godoy Vila	Grupo de trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos.
9. Alicia Janeth Mafaldo Rengifo	Grupo de trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos.
10. Javier Sosa Cabezas	Grupo de trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos.
11. Judith Soledad Falero Bojorquez	Grupo de trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos.

Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
12. Vásquez Chávez Jule Franve	Grupo de trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
13. Gina Barcena Luza	Grupo de trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
14. Cristopher Dávila Espinoza	Grupo de trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
15. Alfredo Gabriel Wong Chang	Grupo de trabajo	Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
16. Lourdes Isabel López Chávez	Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
17. Teresa Elizabeth Suarez Cárdenas	Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
18. Victor Alex Palacios Cabrejos	Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
19. Mercedes Helga Egües Tapia	Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.

X DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en 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. Swerdlow SH CE HN, et al. . WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition. International Agency for Research on Cancer (IARC). 2017.
2. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Datos Epidemiológicos 2020. [Citado el 19 de marzo del 2023]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/> [
3. Neoplásicas. INdE. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y mortalidad 2013-2015. 2021.

4. Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja (INSSB). Guía de Práctica Clínica de diagnóstico y tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda. 2021.
5. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica TEPADINA 15mg polvo para concentrado para solución para perfusión. [Internet]. [citado 19 de marzo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10622001/FT_10622001.html#3-forma-farmac-utica [Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10622001/FT_10622001.html#3-forma-farmac-utica.
6. Food and Drug Administration (FDA). 2017. «Drug Approval Package: TEPADINA (thiotepa)». 2017. [Internet]. [citado 19 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/208264Orig1s000TOC.cfm. [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/208264Orig1s000TOC.cfm.
7. EMA, European Medicine Agency. 2018. Tepadina. European Medicines Agency. 17 de septiembre de 2018. [citado 19 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tepadina>.
8. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. [citado 19 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>.
9. Organización Panamericana de Salud (OPS). Comité Clínico de Leucemia (Iniciativa Mundial contra el Cáncer Infantil en Perú) 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/es/iniciativa-mundial-contra-cancer-infantil-peru/comite-clinico-leucemia>
10. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Guía de Práctica Clínica de Leucemia Linfática aguda. 2013.
11. Ibagy A SD, Seiben J, Winneshoffer AP, Costa TE, Dacoregio JS, Costa I, Faraco D. Acute lymphoblastic leukemia in infants: 20 years of experience. J Pediatr (Rio J). 2013 Jan-Feb;89(1):64-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.02.010.
12. Redaelli A LB, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Eur J Cancer Care (Engl). 2005 Mar;14(1):53-62. doi: 10.1111/j.1365-2354.2005.00513.x.
13. Medinger M HD, Lengerke C, Halter JP, Passweg JR. Akute Lymphoblastische Leukämie – Diagnostik und Therapie [Acute lymphoblastic leukemia - diagnosis and therapy]. Ther Umsch. 2019;76(9):510-515. German. doi: 10.1024/0040-5930/a001127. PMID: 32157966.
14. Organización Mundial de Salud. Cancer today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. [Citado 19 de marzo del 2023]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/homeCommented>
15. Payet E, Perez P, Poquioma E, et al. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010-2012, Volumen 5. Lima 2016.
16. Dirección General de Epidemiología. Carga de Enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables perdidos 2012 [Internet]. [Citado 19 de marzo del 2023]. Lima-Perú: MINSA; 2014
17. Plan nacional para la atención integral de la leucemia linfática aguda en pacientes de 1 a 21 años (Plan Salvador: 2017-2021) (R.M. N° 383-2017/MINSA)/ Ministerio de Salud. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección de Prevención y Control de Cáncer-Lima: Ministerio de Salud; 2017.
18. M.J.van Maanen CJMS JHB, . Chemistry, pharmacology and pharmacokinetics of N,N',N''-triethylenethiophosphoramidate (ThioTEPA), Cancer Treatment Reviews. 257-26820002000.
19. Ruben Vardanyan VH. Synthesis of Best-Seller Drugs. Press A, editor 2016.
20. Beilke LD. THIOTEPA. Press A. Editor 2014.
21. Balshem H HM SH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. Journal of clinical epidemiology. 2011:401 - 6.
22. Shea BJ RB WG, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017.

23. Sterne JAC SJ PM, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. . BMJ. 2019.
24. Sterne JA HM RB, Savović J, Berkman ND, Viswa nathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JP. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016.
25. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. European Journal Epidemiology. 2010;Sep;25(9):603-5.
26. Schünemann H BJ, Guyatt G, Oxman A. Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación. 1a Ed. GRADE; 2017.
27. Eder S CJ, Beohou E, Labopin M, Sanz J, Arcese W, Or R, Finke J, Cortelezzi A, Beelen D, Passweg J, Socié G, Gurman G, Aljurf M, Stelljes M, Giebel S, Mohty M, Nagler A. Thiotepa-based conditioning versus total body irradiation as myeloablative conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: A matched-pair analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Am J Hematol. 2017 Oct;92(10):997-1003. doi: 10.1002/ajh.24823.
28. Swoboda R LM, Giebel S, Angelucci E, Arat M, Aljurf M, Sica S, Pavlu J, Socié G, Bernasconi P, Rigacci L, Tischer J, Risitano A, Rovira M, Saccardi R, Pioltelli P, Van Gorkom G, Vitek A, Savani BN, Spyridonidis A, Peric Z, Nagler A, Mohty M. Total body irradiation plus fludarabine versus thiotepa, busulfan plus fludarabine as a myeloablative conditioning for adults with acute lymphoblastic leukemia treated with haploidentical hematopoietic cell transplantation. A study by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2022 Mar;57(3):399-406. doi: 10.1038/s41409-021-01550-0.
29. Peters C DJ, Locatelli F, Poetschger U, Sedlacek P, Buechner J, Shaw PJ, Staciuk R, Ifversen M, Pichler H, Vettenranta K, Svec P, Aleinikova O, Stein J, Güngör T, Toporski J, Truong TH, Diaz-de-Heredia C, Bierings M, Ariffin H, Essa M, Burkhardt B, Schultz K, Meisel R, Lankester A, Ansari M, Schrappe M; IBFM Study Group;; von Stackelberg A; IntReALL Study Group; Balduzzi A; I-BFM SCT Study Group; Corbacioglu S; EBMT Paediatric Diseases Working Party; Bader P. Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. J Clin Oncol. 2021 Feb 1;39(4):295-307. doi: 10.1200/JCO.20.02529.

XIII ANEXOS

ANEXO 01. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		Medline (a través de Pubmed)	
Plataforma		Pubmed	
Fecha de búsqueda		09 de febrero de 2023	
Rango de fecha de búsqueda		Todos los tiempos (no se aplicó restricción de la búsqueda)	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	((("transplantation, autologous"[MeSH] AND "Stem Cell Transplantation"[MeSH]) OR "autologous stem cell rescue"[TIAB] OR "autologous stem cell transplant*"[TIAB] OR "auto stem cell transplant*"[TIAB] OR "ASCT"[TIAB] OR "allogeneic"[TIAB] OR "HSCT"[TIAB]))	90 627
Intervención	2	("Thiotepa" [TIAB] OR "thio-tepa"[TIAB] OR "Tespamin"[TIAB] OR "Tespam" [TIAB] OR "Girostan" [TIAB] OR "Thiophosphamide"[TIAB] OR "TPH" [TIAB])	5 142
Tipo de estudio (revisiones sistemáticas)	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])))	513831
Tipo de estudio (ensayo clínico aleatorizado)	4	("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	1771557
Búsqueda para estudios observacionales		((("transplantation, autologous"[MeSH] AND "Stem Cell Transplantation"[MeSH]) OR "autologous stem cell rescue"[TIAB] OR "autologous stem cell transplant*"[TIAB] OR "auto stem cell transplant*"[TIAB] OR "ASCT"[TIAB] OR "allogeneic"[TIAB] OR "HSCT"[TIAB]) AND ("Thiotepa" [TIAB] OR "thio-tepa"[TIAB] OR "Tespamin"[TIAB] OR "Tespam" [TIAB] OR "Girostan" [TIAB] OR "Thiophosphamide"[TIAB] OR "TPH" [TIAB])	536
		#1 AND #2 AND #3	7
		#1 AND #2 AND #4	70

Base de datos		Embase	
Plataforma		Embase	
Fecha de búsqueda		07 de febrero de 2023	
Rango de fecha de búsqueda		Todos los tiempos (no se aplicó restricción de la búsqueda)	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	('autologous stem cell rescue':ab,ti OR 'autologous stem cell transplant*':ab,ti OR 'auto stem cell transplant*':ab,ti OR 'asct':ab,ti OR ('Stem Cell Transplantation':ab,ti AND 'transplantation, autologous':ab,ti)) OR (('acute lymphoblastic leukemia':ab,ti OR 'Acute Lymphocytic Leukemia':ab,ti OR 'Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma':ab,ti OR 'ALL':ab,ti) AND ('allogeneic':ab,ti OR 'HSCT':ab,ti))	69 290
Intervención	2	('Thiotepa':ab,ti OR 'thio-tepa':ab,ti OR 'tespamin':ab,ti OR 'tespa':ab,ti OR 'Girostan':ab,ti OR 'Thiophosphamide':ab,ti OR 'TPH':ab,ti)	7657
Tipo de estudio (revisiones sistemáticas)	3	((('meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis'/exp OR (meta NEXT/1 analy*):ab,ti OR metaanaly*':ab,ti OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review'/exp OR (systematic NEXT/1 review*):ab,ti OR (systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR (cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti) OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti OR bibliograph*':ab,ti OR hand-search*':ab,ti OR (manual NEXT/1 search*):ab,ti OR 'relevant journals':ab,ti) OR (('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND review/it)) NOT (letter/it OR editorial/it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp))))	732 842
Tipo de estudio (ensayo clínico aleatorizado)	4	('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))	2 925 199
		((('autologous stem cell rescue':ab,ti OR 'autologous stem cell transplant*':ab,ti OR 'auto stem cell transplant*':ab,ti OR 'asct':ab,ti OR ('Stem Cell Transplantation':ab,ti AND 'transplantation, autologous':ab,ti)) OR (('acute lymphoblastic leukemia':ab,ti OR 'Acute Lymphocytic Leukemia':ab,ti OR 'Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma':ab,ti OR 'ALL':ab,ti) AND ('allogeneic':ab,ti OR 'HSCT':ab,ti))) AND ('Thiotepa':ab,ti OR 'thio-tepa':ab,ti OR 'tespamin':ab,ti OR 'tespa':ab,ti OR 'Girostan':ab,ti OR 'Thiophosphamide':ab,ti OR 'TPH':ab,ti)	1447
		#1 AND #2 AND #3	22
		#1 AND #2 AND #4	166

Base de datos		Cochrane Library
Plataforma		Cochrane Library
Fecha de búsqueda		09 de febrero de 2023
Rango de fecha de búsqueda		Todos los tiempos (no se aplicó restricción de la búsqueda)

Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	#1 MeSH descriptor: [Stem Cell Transplantation] explode all trees #2 ("autologous stem cell transplant*"):ti,ab,kw #3 ("auto stem cell transplant*"):ab #4 ("ASCT"):ti,ab,kw #5 ("autologous stem cell rescue"):ti,ab,kw	
Intervención	2	#6 ("thiotepa"):ti,ab,kw #7 ("thio-tepa"):ti,ab,kw #8 ("tespasmin"):ti,ab,kw #9 ("tespa"):ti,ab,kw #10 ("girostan"):ti,ab,kw #11 ("Tph"):ti,ab,kw #12 ("thiophosphamide"):ti,ab,kw	
Final		(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5) AND (#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)	1358

Base de datos		LILACS	
Plataforma		LILACS	
Fecha de búsqueda		16 de febrero de 2023	
Rango de fecha de búsqueda		Todos los tiempos (no se aplicó restricción de la búsqueda)	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células T Precursoras Leucemia Linfoblástica Aguda de Células T Leucemia Linfocítica Aguda de Células T Leucemia Linfocítica T Aguda Leucemia-Linfoma Linfoblástica de Células T Precursoras	42
Intervención	2	Tiotepa	15
		#1 AND #2	0

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para valores y preferencias de los pacientes

Base de datos		Medline (a través de Pubmed)	
Plataforma		Pubmed	
Fecha de búsqueda		09 de febrero de 2023	
Rango de fecha de búsqueda		Todos los tiempos (no se aplicó restricción de la búsqueda)	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	((("transplantation, autologous"[MeSH] AND "Stem Cell Transplantation"[MeSH]) OR "autologous stem cell rescue"[TIAB] OR "autologous stem cell transplant*"[TIAB] OR "auto stem cell transplant*"[TIAB] OR "ASCT"[TIAB] OR "allogeneic"[TIAB] OR "HSCT"[TIAB]))	90 675
Intervención	2	("Thiotepa" [TIAB] OR "thio-tepa"[TIAB] OR "Tespamin"[TIAB] OR "Tespa" [TIAB] OR "Girostan" [TIAB] OR "Thiophosphamide"[TIAB] OR "TPH" [TIAB])	5 142
Población e Intervención	3	# 1 AND #2	536
Valores	4	("Attitude to Health"[MeSH Major Topic] OR "Patient Participation"[MeSH Major Topic] OR "Patient Preference"[MeSH Major Topic] OR "preference*"[Title/Abstract] OR "choice"[Title] OR "choices"[Title] OR "value*"[Title] OR "health state values"[Title/Abstract] OR "valuation*"[Title] OR "expectation*"[Title/Abstract] OR "attitude*"[Title/Abstract] OR "acceptab*"[Title/Abstract] OR "knowledge"[Title/Abstract] OR "point of view"[Title/Abstract] OR "user participation"[Title/Abstract] OR "users participation"[Title/Abstract] OR "users participation"[Title/Abstract] OR "user s participation"[Title/Abstract] OR "Patient Participation"[Title/Abstract] OR "patients participation"[Title/Abstract] OR "patients participation"[Title/Abstract] OR "patient s participation"[Title/Abstract] OR "patient perspective*"[Title/Abstract] OR "patients perspective*"[Title/Abstract] OR "patients perspective*"[Title/Abstract] OR "patient s perspective*"[Title/Abstract] OR "patient perce*"[Title/Abstract] OR "patients perce*"[Title/Abstract] OR "patients perce*"[Title/Abstract] OR "patient s perce*"[Title/Abstract] OR "health perception*"[Title/Abstract] OR "user view*"[Title/Abstract] OR "users view*"[Title/Abstract] OR "users view*"[Title/Abstract] OR "user s view*"[Title/Abstract] OR "patient view*"[Title/Abstract] OR "patients view*"[Title/Abstract] OR "patients view*"[Title/Abstract] OR "patient s view*"[Title/Abstract])	1,916,761
	5	# 3 AND #4	40

Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos		Medline (a través de PubMed)	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		09 de febrero de 2023	
Rango de fecha de búsqueda		Todos los tiempos (no se aplicó restricción de la búsqueda)	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	((("transplantation, autologous"[MeSH] AND "Stem Cell Transplantation"[MeSH]) OR "autologous stem cell rescue"[TIAB] OR "autologous stem cell transplant*"[TIAB] OR "auto stem cell transplant*"[TIAB] OR "ASCT"[TIAB] OR "allogeneic"[TIAB] OR "HSCT"[TIAB]))	90 627
Intervención	2	("Thiotepa" [TIAB] OR "thio-tepa"[TIAB] OR "Tespamin"[TIAB] OR "Tespa" [TIAB] OR "Girostan" [TIAB] OR "Thiophosphamide"[TIAB] OR "TPH" [TIAB])	5 142
Población e Intervención	3	# 1 AND #2	536
Latinoamérica y El Caribe		((("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 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.	11 562

Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

		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])	
		(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 pharmacoeconomic*[ti] OR pharmacoeconomic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmacoeconomic*[ot] OR pharmacoeconomic*[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])))	250 443
		#4 AND # 5	11 652
		#3 AND #6	0

Anexo 1d. Estrategia de búsqueda para evidencia sobre el impacto de la equidad en salud

Base de datos		Medline (a través de PubMed)	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		09 de febrero de 2023	
Rango de fecha de búsqueda		Todos los tiempos (no se aplicó restricción de la búsqueda)	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	((("transplantation, autologous"[MeSH] AND "Stem Cell Transplantation"[MeSH]) OR "autologous stem cell rescue"[TIAB] OR "autologous stem cell transplant*"[TIAB] OR "ASCT"[TIAB] OR "allogeneic"[TIAB] OR "HSCT"[TIAB]))	90 627
Intervención	2	("Thiotepa" [TIAB] OR "thio-tepa"[TIAB] OR "Tespamin"[TIAB] OR "Tespam" [TIAB] OR "Girostan" [TIAB] OR "Thiophosphamide"[TIAB] OR "TPH"[TIAB])	5 142
	3	# 1 AND# 2	536
Valores y preferencias de los pacientes	4	((((((((((((((((((((((((((((((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Environment design"[Mesh:NoExp])) OR ("Marital status"[Mesh])) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbourhood*[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 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	2 210 561

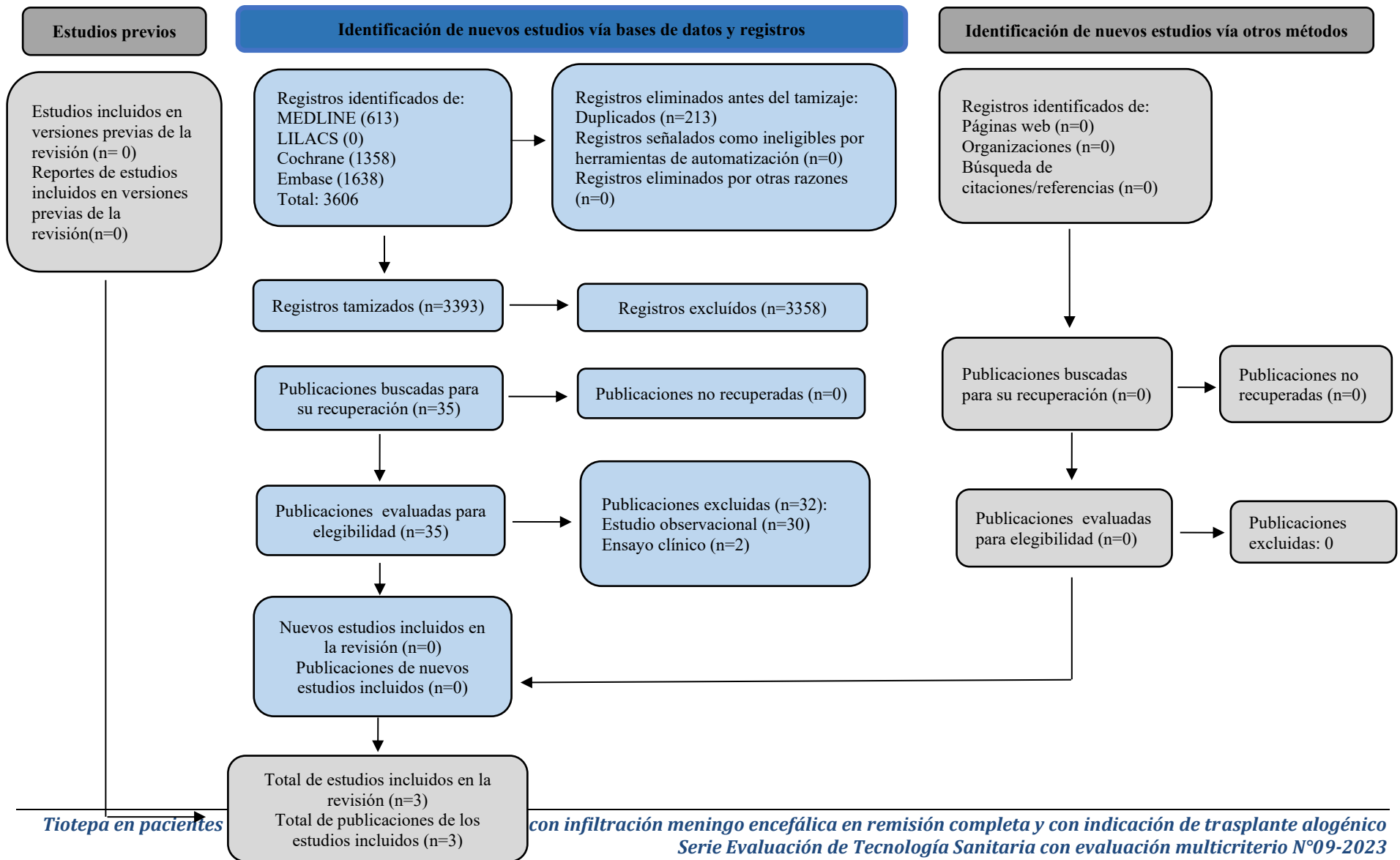
Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

	("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 ("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	
--	---	--

Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

		("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]))	
	5	# 3 AND # 4	5

ANEXO 02. SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA



ANEXO 03. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Texto completo: 2

Excluidos: 2

Nº	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Vigorito AC, Azevedo WM, Marques JF, Azevedo AM, Eid KA, Aranha FJ, Lorand-Metze I, Oliveira GB, Correa ME, Reis AR, Miranda EC, de Souza CA. A randomised, prospective comparison of allogeneic bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of haematological malignancies. Bone Marrow Transplant. 1998 Dec;22(12):1145-51. doi: 10.1038/sj.bmt.1701510. PMID: 9894716.	No se realiza en la población de interés.
2	Szer J, Curtis DJ, Bardy PG, Grigg AP. The addition of allogeneic peripheral blood-derived progenitor cells to bone marrow for transplantation: results of a randomised clinical trial. Aust N Z J Med. 1999 Aug;29(4):487-93. doi: 10.1111/j.1445-5994.1999.tb00748.x. PMID: 10868525.	No se evalúa la intervención y comparador de interés.

ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Texto completo: 33

Excluidos: 30

Nº	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Baronciani D, Depau C, Targhetta C, Derudas D, Culurgioni F, Tandurella I, Latte G, Palmas A, Angelucci E. Treosulfan-fludarabine-thiotepa conditioning before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for patients with advanced lympho-proliferative disease. A single centre study. Hematol Oncol. 2016 Mar;34(1):17-21. doi: 10.1002/hon.2187. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25626861.	No realiza la comparación de interés
2	Grüllich C, Bertz H, Spyridonidis A, Müller CI, Finke J. A fludarabine, thiotepa reduced toxicity conditioning regimen designed specifically for allogeneic second haematopoietic cell transplantation after failure of previous autologous or allogeneic transplantation. Bone Marrow Transplant. 2008 May;41(10):845-50. doi: 10.1038/sj.bmt.1705989. Epub 2008 Jan 21. PMID: 18209719.	La población del estudio ya había recibido un trasplante (alógeno o autólogo).
3	Bacigalupo A. Second EBMT Workshop on reduced intensity allogeneic hemopoietic stem cell transplants (RI-HSCT). Bone Marrow Transplant. 2002 Feb;29(3):191-5. doi: 10.1038/sj.bmt.1703355. PMID: 11859390.	No realiza la intervención de interés
4	Fujimaki K, Tanaka M, Takasaki H, Hyo R, Kawano T, Sakai R, Fujita H, Fujisawa S, Kanamori H, Maruta A, Ishigatsubo Y. Thiotepa/cyclophosphamide/TBI as a conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients aged 50 years and over. Intern Med. 2008;47(5):379-83. doi: 10.2169/internalmedicine.47.0598. Epub 2008 Mar 3. PMID: 18310967.	La intervención es una combinación de Tiotepa con Radioterapia corporal total y cicofosfamida (no es la intervención de interés)
5	Bibawi S, Abi-Said D, Fayad L, Anderlini P, Ueno NT, Mehra R, Khouri I, Giralt S, Gajewski J, Donato M, Claxton D, Braunschweig I, van Besien K, Andreeff M, Andersson BS, Estey EH, Champlin R, Przepiorka D. Thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide as a preparative regimen for allogeneic transplantation for advanced myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. Am J Hematol. 2001 Aug;67(4):227-33. doi: 10.1002/ajh.1121. PMID: 11443634.	No evalúa la población de interés
6	van Besien K, Devine S, Wickrema A, Jessop E, Amin K, Yassine M, Maynard V, Stock W, Peace D, Ravandi F, Chen YH, Cheung T, Vijayakumar S, Hoffman R, Sosman J. Safety and outcome after fludarabine-thiotepa-TBI conditioning for allogeneic transplantation: a prospective study of 30 patients with hematologic malignancies. Bone Marrow Transplant. 2003 Jul;32(1):9-13. doi: 10.1038/sj.bmt.1704088. PMID: 12815472.	La intervención es una combinación de Tiotepa con Radioterapia corporal total (no es la intervención de interés)
7	Przepiorka D, Ippoliti C, Giralt S, van Beisen K, Mehra R, Deisseroth AB, Andersson B, Luna M, Cork A, Lee M, et al. A phase I-II study of high-dose thiotepa, busulfan and cyclophosphamide as a preparative regimen for allogeneic marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1994 Sep;14(3):449-53. PMID: 7994271.	No evalúa la población de interés
8	Dholaria B, Labopin M, Angelucci E, Tischer J, Arat M, Ciceri F, et al. Outcomes of Total Body Irradiation- Versus Chemotherapy-Based Myeloablative Conditioning Regimen in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Acute Lymphoblastic Leukemia: ALWP of the EBMT Study. Blood. 2019;134	La intervención es combinada y no solo se basa en tiotepa, fludarabina y busulfan.

Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

Nº	Artículo excluido	Motivo de exclusión
9	Friend BD, Bailey-Olson M, Melton A, Shimano KA, Kharbanda S, Higham C, Winestone LE, Huang J, Stieglitz E, Dvorak CC. The impact of total body irradiation-based regimens on outcomes in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2020 Feb;67(2):e28079. doi: 10.1002/pbc.28079. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31724815.	La intervención incluyó Tiotepa, clofarabina, melfalfán (no es la intervención de interés)
10	Bazarbachi A, Labopin M, Angelucci E, Gülbas Z, Ozdogu H, Arat M, de Rosa L, Pastano R, Pioltelli P, Montserrat R, Martino M, Ciceri F, Koç Y, Socié G, Blaise D, Herrera C, Chalandon Y, Bernasconi P, Marotta G, Castagna L, McDonald A, Visani G, Carluccio P, Vitek A, Simand C, Afanasyev B, Rösler W, Diez-Martin JL, Nagler A, Brissot E, Giebel S, Mohty M. Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Acute Leukemia Working Party. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> . 2020 May;26(5):936-942. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.01.003. Epub 2020 Jan 9. PMID: 31926364.	Resumen de un congreso
11	Boulad F.,Kernan N.A.,Prockop S.E.,Kobos R.,Judge A.G.,Cancio M.,Curran K.J.,Jackson C.C.,Spitzer B.,Koehne G.,O'Reilly R.J. Radiation-free cytoreductive regimens and T-cell depleted allogeneic stem cell transplants (HSCT) for the treatment of 65 pediatric patients with hematologic malignancies. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 2017 52 (59) Supplement 1	La intervención incluyó Tiotepa, busulfan, clofarabina, melfalfán (no es la intervención de interés)
12	Pascual M.J., Diez J., Ortiz M., Lorente S., Cuesta M.A., Contento A., Baeza L., Navarro G., Vidales I., Heiniger A.I. Non total body Irradiation conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults patients with acute lymphoblastic leukemia: A single-center experience. <i>Bone Marrow Transplantation</i> 2016 51 (S237-S238) SUPPL. 1	Resumen de poster en un congreso
13	Boulad F., Kernan N.A., Steinherz P.G., Prockop S.E., Scaradavou A., Small T.N., Kobos R., Shukla N., Doorish C., O'Reilly R.J. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for the treatment of children with very high risk (VHR) Acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first remission (CR1). <i>Blood</i> 2010 116:21	La intervención es una combinación de Tiotepa con Radioterapia corporal total (no es la intervención de interés).
14	Chinnabhandar V, Tran S, Sutton R, Shaw PJ, Mechinaud F, Cole C, Tapp H, Teague L, Fraser C, O'Brien TA, Mitchell R; Australian and New Zealand Children's Haematology/Oncology Group (ANZCHOG) Transplantation and Cellular Therapy in Children (TACTIC) Group. Addition of Thiotepa to Total Body Irradiation and Cyclophosphamide Conditioning for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> . 2020 Nov;26(11):2068-2074. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.07.028.	No es la intervención
15	Duléry R, Bastos J, Paviglianiti A, Malard F, Brissot E, Battipaglia G, Médiavilla C, Giannotti F, Banet A, de Wyngaert ZV, Ledraa T, Belhocine R, Sestili S, Adaeva R, Lapusan S, Isnard F, Legrand O, Vekhoff A, Rubio MT, Ruggeri A, Mohty M. Thiotepa, Busulfan, and Fludarabine Conditioning Regimen in T Cell-Replete HLA-Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> . 2019 Jul;25(7):1407-1415. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.02.025.	La población de estudio tiene diferentes enfermedades hematológicas.

Nº	Artículo excluido	Motivo de exclusión
16	Bramanti S, De Philippis C, Bartoli A, Giordano L, Mariotti J, Sarina B, Mannina D, Valli V, De Gregori S, Roperti M, Pieri G, Castagna L. Feasibility and Efficacy of a Pharmacokinetics-Guided Busulfan Conditioning Regimen for Allogeneic Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Adult Patients with Hematologic Malignancies. Transplant Cell Ther. 2021 Nov;27(11):912.e1-912.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2021.08.006. Epub 2021 Aug 14. PMID: 34403790.	La población de estudio tiene diferentes enfermedades hematológicas. No es la intervención
17	Kalwak K, Mielcarek M, Patrick K, Styczynski J, Bader P, Corbacioglu S, Burkhardt B, Sykora KW, Drabko K, Gozdzik J, Fagioli F, Greil J, Gruhn B, Beier R, Locatelli F, Müller I, Schlegel PG, Sedlacek P, Stachel KD, Hemmelmann C, Möller AK, Baumgart J, Vora A. Treosulfan-fludarabine-thiotepa-based conditioning treatment before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric patients with hematological malignancies. Bone Marrow Transplant. 2020 Oct;55(10):1996-2007. doi: 10.1038/s41409-020-0869-6. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32203268; PMCID: PMC7515850.	La población de estudio tiene diferentes enfermedades hematológicas. No es la intervención
18	El-Cheikh J, Massoud R, Moukalled N, Haffar B, Assi H, Zahreddine A, Mahfouz R, Bazarbachi A. Thiotepa 10 mg/kg Treatment Regimen Is Superior to Thiotepa 5 mg/kg in TBF Conditioning in Patients Undergoing Allogeneic Stem-Cell Transplantation. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 May;18(5):368-374. doi: 10.1016/j.clml.2018.02.016. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29625929.	La población de estudio tiene diferentes enfermedades hematológicas.
19	Duque-Afonso J, Ihorst G, Waterhouse M, Zeiser R, Wäsch R, Bertz H, Yücel M, Köhler T, Müller-Quernheim J, Marks R, Finke J. Comparison of reduced-toxicity conditioning protocols using fludarabine, melphalan combined with thiotepa or carmustine in allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2021 Jan;56(1):110-120. doi: 10.1038/s41409-020-0986-2. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32591641; PMCID: PMC7319212.	La población de estudio tiene diferentes enfermedades hematológicas.
20	Eder S, Beohou E, Labopin M, Sanz J, Finke J, Arcese W, Or R, Bonifazi F, Aljurf M, Socié G, Passweg J, Giebel S, Mohty M, Nagler A. Thiotepa-based conditioning for allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia-A survey from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Am J Hematol. 2017 Jan;92(1):18-22. doi: 10.1002/ajh.24567. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27673280.	No es el comparador
21	Ussowicz M. Treosulfan in combination with fludarabine as part of conditioning treatment prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Drugs Today (Barc). 2020 Jun;56(6):389-403. doi: 10.1358/dot.2020.56.6.3135200. PMID: 32525137.	No es la intervención
22	Chiesa R, Orchard K, Chan PS, Rao K, Amrolia P, Lucchini G, et al. Radio-immunotherapy with 90Yttrium labelled anti-CD66 monoclonal antibody in children with relapsed/refractory acute leukemia: a UK phase 1 study. Bone Marrow Transplant. 2022;57	No es la intervención No es la población de estudio.
23	Dovydenko MV, Parovichnikova EN, Kuzmina LA, Vasilyeva VA, Drovkov MY, Koroleva OM, et al. Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCR Alpha/Beta and CD19 Depletion in	La población de estudio tiene diferentes enfermedades hematológicas. No es la intervención

Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

Nº	Artículo excluido	Motivo de exclusión
	Adult Patients with Hematological Malignancies. Blood. 2019;134	
24	Ibrahim A, Moghnieh R, Khalil C, Youssef A, Awad G, Zahran K, et al. High efficacy of R-HyperCVAD plus Dasatinib followed by allogeneic stem cell transplantation then maintenance with Dasatinib in adults with philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. Bone Marrow Transplant. 2019;53	No es la intervención
25	Bazarbachi A, Labopin M, Angelucci E, Gülbas Z, Ozdogu H, Arat M, et al. Haploidentical transplant with post-transplant cyclophosphamide for T-cell acute lymphoblastic leukemia: Outcome strongly correlates with disease status; A report from the EBMT acute leukemia working party. Bone Marrow Transplant. 2019;54	No es la intervención
26	Okamoto Y, Nakazawa Y, Inoue M, Watanabe K, Goto H, Yoshida N, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory acute lymphoblastic leukemia. Blood [Internet]. 2018;132	La población son pacientes con leucemia linfoblástica aguda refractaria.
27	Stelljes M, DeAngelo DJ, Kebriaei P, Gökbüget N, Kantarjian HM, Advani A, et al. Factors associated with stem cell transplantation outcomes in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin versus conventional chemotherapy. Haematologica. 2017;102	No es la intervención
28	Banet A, Bazarbachi A, Labopin M, Duléry R, Malard F, Van De Wyngaert Z, et al. Thiotepa, busulfan and fludarabine: A conditioning-regimen for adult patients with acute lymphoblastic leukemia. Bone Marrow Transplant. 2022;57	Los pacientes no eran elegibles para administrar radioterapia corporal total. No tiene el comparador
29	Banet A, Bazarbachi A, Labopin M, Stocker N, Duléry R, Malard F, Van de Wyngaert Z, Genthon A, Memoli M, Legrand O, Bonnin A, Ledraa T, Belhocine R, Sestili S, El-Cheikh J, Mohty M, Brissot E. Thiotepa, busulfan and fludarabine conditioning-regimen is a promising approach for older adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2023 Jan;58(1):61-67. doi: 10.1038/s41409-022-01841-0. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36224494.	No tiene el comparador.
30	Eichinger A, Poetschger U, Glogova E, Bader P, Basu O, Beier R, Burkhardt B, Classen CF, Claviez A, Corbacioglu S, Deubzer HE, Greil J, Gruhn B, Güngör T, Kafa K, Kühl JS, Lang P, Lange BS, Meisel R, Müller I, Sauer MG, Schlegel PG, Schulz A, Stachel D, Strahm B, Wawer A, Peters C, Albert MH. Incidence of subsequent malignancies after total body irradiation-based allogeneic HSCT in children with ALL - long-term follow-up from the prospective ALL-SCT 2003 trial. Leukemia. 2022 Nov;36(11):2567-2576. doi: 10.1038/s41375-022-01693-z. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36097283; PMCID: PMC9613465.	No es la intervención. Algunos de los pacientes les dan tiotepa según su protocolo pero en los resultados los mezcla a todos en el grupo NO TBI (a quienes les dieron etopósido solo e incluso con otros regímenes quimioterapéuticos sin tiotepa)

ANEXO 04. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

Adultos:

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la Escala de Newcastle-Ottawa para estudios de Cohorte

Datos previos	
Estudio	Eder S, Canaani J, Beohou E, Labopin M, Sanz J, Arcese W, Or R, Finke J, Corteleszi A, Beelen D, Passweg J, Socié G, Gurman G, Aljurf M, Stelljes M, Giebel S, Mohty M, Nagler A. Thiotepa-based conditioning versus total body irradiation as myeloablative conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: A matched-pair analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Am J Hematol. 2017 Oct;92(10):997-1003.
Población objetivo	Pacientes adultos que recibieron un primer trasplante de células madre alogematopoyéticas para la Leucemia linfoblástica aguda (LLA) entre 2000 y 2014 después de un régimen mieloablatoivo basado en tiotepa o radioterapia corporal total.
Desenlace principal del estudio	Supervivencia general Incidencia de enfermedad aguda de injerto contra huésped (EICH) Mortalidad sin recaída

Dimensión	Ítem	Alternativas (marcar)	Puntaje (estrellas)
Dimensión I: Selección (máximo 4 estrellas)	1) Representatividad del grupo de expuestos	☐ En el grupo de expuestos: la muestra fue verdaderamente representativa de la población objetivo (incluyó a todos los sujetos, o realizó un muestreo aleatorio).	
		☐ En el grupo de expuestos: La muestra fue probablemente representativa de la población objetivo (muestreo no aleatorio pero representativo).	☆
		☐ En el grupo de expuestos: La muestra no fue representativa de la población objetivo (ejm: grupo seleccionado con características peculiares).	
		☐ No se describió.	
	2) Selección del grupo de no expuestos	☒ Los no expuestos fueron seleccionados de la misma fuente (grupo, zona, tiempo, etc) que los expuestos. O en su defecto tienen características muy similares a los expuestos.	☆
		☐ Los no expuestos fueron extraídos con características diferentes, las cuales puedan impactar en el desenlace (ejm: otro hospital, donde el manejo sea distinto).	
		☐ No se describió de donde derivan los no expuestos.	
	3) Evaluación de la variable exposición	☒ La variable exposición fue recolectada de un registro seguro (ejm: registros quirúrgicos, registros de farmacia), entrevistas repetidas, o se validó la consistencia de la respuesta.	☆
		☐ La variable exposición fue recolectada usando una entrevista estructurada.	
		☐ La variable exposición fue recolectada usando otros métodos que puedan llevar a mediciones erróneas.	

*Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023*

Dimensión	Ítem	Alternativas (marcar)	Puntaje (estrellas)
		☐ No se describió.	
	4) El desenlace no estuvo presente al inicio del estudio	☒ Sí.	☆
		☐ No.	
Dimensión II: Comparabilidad (máximo 2 estrellas)	5) Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis	☐ El estudio controla por todas las variables confusoras más importantes (ajuste, pareo, etc).	
		☐ El estudio controla por algunas de las variables confusoras más importantes (ajuste, pareo, etc).	☆
		☒ Ninguna de las anteriores.	
Dimensión III: Resultado (Máximo 3 estrellas)	6) Evaluación del desenlace	☒ El desenlace fue recolectado correctamente (instrumentos validados, calibrados, etc) y además fue evaluado de manera cegada.	
		☐ El desenlace fue recolectado de un registro seguro (hubo vinculación de registros a través de una identificación segura), y además fue evaluado de manera cegada.	☆
		☐ Ninguna de las anteriores.	
		☐ No se describió.	
	7) Seguimiento lo suficientemente prolongado para que se produjeran los desenlaces	☒ Sí.	
		☐ No.	☆
	8) Seguimiento de las cohortes	☒ Seguimiento completo - todos los sujetos contabilizados.	☆
		☐ Las pérdidas fueron menores a _____. Además, el número de pérdidas estuvo equilibrado entre los grupos (expuestos vs no expuestos).	
		☐ Las pérdidas fueron mayores a _____ o el número de pérdidas tuvo desequilibrios importantes entre los grupos (expuestos vs no expuestos).	
		☐ No queda claro cuánto fue la pérdida.	

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la Escala de Newcastle-Ottawa para estudios de Cohorte

Datos previos	
Estudio	Swoboda R, Labopin M, Giebel S, Angelucci E, Arat M, Aljurf M, Sica S, Pavlu J, Socié G, Bernasconi P, Rigacci L, Tischer J, Risitano A, Rovira M, Saccardi R, Pioltelli P, Van Gorkom G, Vitek A, Savani BN, Spyridonidis A, Peric Z, Nagler A, Mohty M. Total body irradiation plus fludarabine versus thiotepe, busulfan plus fludarabine as a myeloablative conditioning for adults with acute lymphoblastic leukemia treated with haploidentical hematopoietic cell transplantation. A study by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2022 Mar;57(3):399-406. doi: 10.1038/s41409-021-01550-0.
Población objetivo	Pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda independientemente del estado de la enfermedad en el momento del trasplante que se sometieron a su primer trasplante de células hematopoyéticas haploidenticas entre 2010 y 2018.
Desenlace principal del estudio	Supervivencia general Incidencia de enfermedad aguda de injerto contra huésped (EICH) Mortalidad sin recaída

Dimensión	Ítem	Alternativas (marcar)	Puntaje (estrellas)
Dimensión I: Selección (máximo 4 estrellas)	1) Representatividad del grupo de expuestos	☐ En el grupo de expuestos: la muestra fue verdaderamente representativa de la población objetivo (incluyó a todos los sujetos, o realizó un muestreo aleatorio).	
		☐ En el grupo de expuestos: La muestra fue probablemente representativa de la población objetivo (muestreo no aleatorio pero representativo).	☆
		☐ En el grupo de expuestos: La muestra no fue representativa de la población objetivo (ejm: grupo seleccionado con características peculiares).	
		☐ No se describió.	
	2) Selección del grupo de no expuestos	☒ Los no expuestos fueron seleccionados de la misma fuente (grupo, zona, tiempo, etc) que los expuestos. O en su defecto tienen características muy similares a los expuestos.	☆
		☐ Los no expuestos fueron extraídos con características diferentes, las cuales puedan impactar en el desenlace (ejm: otro hospital, donde el manejo sea distinto).	
		☐ No se describió de donde derivan los no expuestos.	
	3) Evaluación de la variable exposición	☒ La variable exposición fue recolectada de un registro seguro (ejm: registros quirúrgicos, registros de farmacia), entrevistas repetidas, o se validó la consistencia de la respuesta.	☆
		☐ La variable exposición fue recolectada usando una entrevista estructurada.	
		☐ La variable exposición fue recolectada usando otros métodos que puedan llevar a mediciones erróneas.	
		☐ No se describió.	
	4) El desenlace no estuvo presente al inicio del estudio	☒ Sí.	☆
		☐ No.	

Tiotepe en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

Dimensión	Ítem	Alternativas (marcar)	Puntaje (estrellas)
Dimensión II: Comparabilidad (máximo 2 estrellas)	5) Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis	☐ El estudio controla por todas las variables confusoras más importantes (ajuste, pareo, etc).	
		☐ El estudio controla por algunas de las variables confusoras más importantes (ajuste, pareo, etc).	☆
		☒ Ninguna de las anteriores.	
Dimensión III: Resultado (Máximo 3 estrellas)	6) Evaluación del desenlace	☐ El desenlace fue recolectado correctamente (instrumentos validados, calibrados, etc) y además fue evaluado de manera cegada.	
		☒ El desenlace fue recolectado de un registro seguro (hubo vinculación de registros a través de una identificación segura), y además fue evaluado de manera cegada.	☆
		☐ Ninguna de las anteriores.	
		☐ No se describió.	
	7) Seguimiento lo suficientemente prolongado para que se produjeran los desenlaces	☒ Sí.	☆
		☐ No.	
	8) Seguimiento de las cohortes	☒ Seguimiento completo - todos los sujetos contabilizados.	☆
		☐ Las pérdidas fueron menores a _____. Además, el número de pérdidas estuvo equilibrado entre los grupos (expuestos vs no expuestos).	
		☐ Las pérdidas fueron mayores a _____ o el número de pérdidas tuvo desequilibrios importantes entre los grupos (expuestos vs no expuestos).	
		☐ No queda claro cuánto fue la pérdida.	

ANEXO 4a. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta ROB

Evaluación de los ECA con el instrumento para evaluar riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados de Cochrane (*Cochrane risk of bias tool for randomized trials 1.0*, RoB 1.0) según desenlaces:

Desenlace	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
Supervivencia global	Peters (2020)	?	+	-	?	+	+	+
EICH agudo	Peters (2020)	?	+	-	?	+	+	+
EICH crónico	Peters (2020)	?	+	-	?	+	+	+

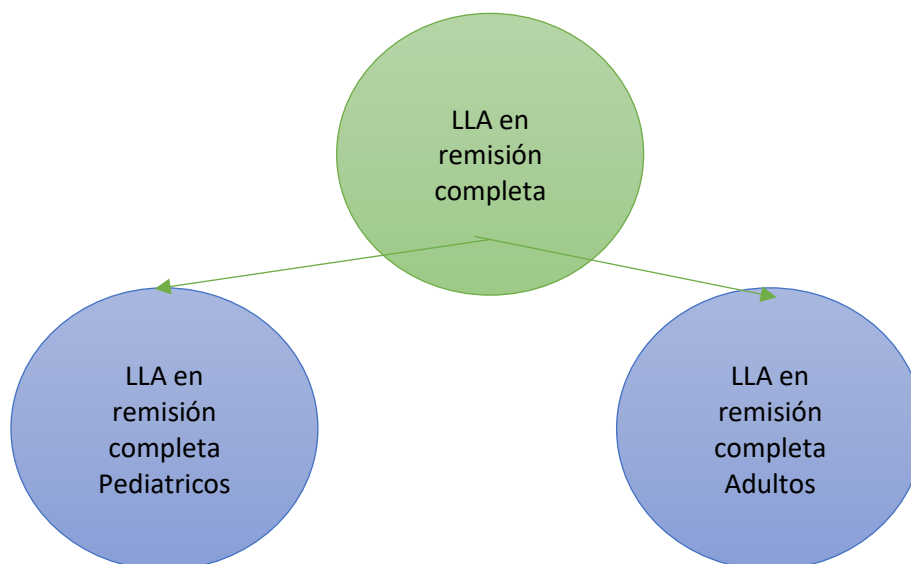
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

A. Variantes clínicas de la PICO

5.1 MODELO



B. Costos Totales por Variante Clínica

PATOLOGIA					
LLA en remisión completa 3 a 14 años + ICT y QT					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99223	ATENCIÓN PACIENTE DÍA TAMO	7	100%	600.00	4,200.00
85014	HEMATOCRITO	7	100%	6.00	42.00
85018	HEMOGLOBINA	7	100%	6.00	42.00
85041	RECuento AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	7	100%	17.00	119.00
85048	RECuento AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	7	100%	6.00	42.00
85045	RECuento AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	7	100%	12.00	84.00
85590	RECuento DE PLAQUETAS	7	100%	6.00	42.00
88205	CITOMETRÍA POBLACION LINFOCITARIA T, B, NK	7	100%	6.00	42.00
86359	RECuento TOTAL, LINFOCITOS T	7	100%	21.00	147.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	7	100%	12.00	84.00

Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	7	100%	11.00	77.00
85002	TIEMPO DE SANGRIA (TS)	7	100%	7.00	49.00
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	7	100%	12.00	84.00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	7	100%	12.00	84.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	7	100%	11.00	77.00
84520	UREA	7	100%	12.00	84.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	7	100%	12.00	84.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	7	100%	12.00	84.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	7	100%	12.00	84.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	7	100%	14.00	98.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	7	100%	12.00	84.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	7	100%	11.00	77.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	7	100%	12.00	84.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	7	100%	12.00	84.00
84132	POTASIO	5	100%	12.00	60.00
84295	SODIO	5	100%	12.00	60.00
82310	DOSAJE DE CALCIO SERICO TOTAL	5	100%	13.00	65.00
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	5	100%	13.00	65.00
82435	DOSAJE DE CLORO	5	100%	12.00	60.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	5	100%	12.00	60.00
83735	DOSAJE DE MAGNESIO	5	100%	13.00	65.00
80158	CICLOSPORINA	1	100%	241.00	241.00
86644.01	PCR CUANTITATIVO CITOMEGALOVIRUS	1	100%	685.00	685.00
86141	PROTEINAS C REACTIVA (CUANTITATIVA)	3	100%	47.00	141.00
88185.02	CITOMETRIA DE FLUJO PARA LIQUIDOS CORPORALES	1	100%	335.00	335.00
70552	RM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	729.00	729.00
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	445.00	445.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	1	100%	389.00	389.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	1	100%	434.00	434.00
70482.02	TEM DE SENOS PARANASALES CON CONTRASTE	1	100%	395.00	395.00
93542	CATETERISMO VENOSO CENTRAL	1	100%	1,870.00	1,870.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	1	100%	48.00	48.00

***Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023***

96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA, INFUSIÓN CORTA	4	100%	45.00	180.00
96416	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA, INFUSIÓN LARGA (> 8 HORAS)	1	100%	55.00	55.00
77321.01	TRATAMIENTO ESPECIAL; IRRADIACION DE CUERPO COMPLETO	6	100%	2,770.00	16,620.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	6	35.8%	20.00	42.96
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	6	35.8%	12.00	25.78
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	6	35.8%	14.00	30.07
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	6	35.8%	12.00	25.78
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	6	35.8%	11.00	23.63
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	6	35.8%	12.00	25.78
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	6	35.8%	12.00	25.78
Subtotal					29,179.76

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
03353	Etoposido	100 mg	INY	5 mL	9	100%	40.92	368.28
01776	Ciclofosfamida	1000 mg	INY	-	3	100%	105.40	316.20
01778	Ciclofosfamida	200 mg	INY	-	3	100%	8.56	25.68
01789	Ciclosporina	50 mg	INY	1 mL	2	100%	36.10	72.20
21667	Trolamina	670 mg	EMUL	93 g	3	100%	107.50	322.50
05873	Sodio Cloruro	0.009	INY	1L	21	100%	3.44	72.24
05551	Potasio cloruro (20 %)	20 g/100mL	INY	10 mL	7	100%	0.37	2.59
03710	Furosemida	10 mg/mL	INY	2 mL	14	100%	0.74	10.36
05157	Ondansetron	2mg/mL	INY	4mL	14	100%	2.60	36.40
04743	Metoclopramida clorhidrato	5 mg/mL	INY	2 mL	14	100%	0.74	10.36
02642	Dexametasona	2 mg/ml	INY	2 mL	14	100%	0.20	2.80
04365	Levofloxacin	500 mg	TAB	-	2	100%	0.44	0.88
26356	Aciclovir	250 mg	INY	-	12	100%	5.46	65.52
36854	Posaconazol	100 mg	TAB	-	12	100%	152.14	1,825.68
01973	Clobetasol propionato	50 mg/100 g	CRM	25 g	50	35.8%	3.59	64.26
05586	Prednisona	5 mg/5mL	JBE	120 mL	10	35.8%	2.99	10.70
05588	Prednisona	20 mg	TAB	-	50	35.8%	0.10	1.79
05590	Prednisona	50 mg	TAB	-	365	16.0%	0.37	21.61
04717	Metilprednisolona	500 mg	INY	4 mL	50	16.0%	23.41	187.28

Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

Subtotal								3,417.33
Total								32,597.10

Referencia:

"Documento Técnico: Tratamiento Médico Oncológico Leucemia Linfoblástica Aguda en Niños" y "Documento Técnico: Tratamiento Médico Oncológico de la Leucemia Linfoblástica Aguda en Adolescentes y Adultos", aprobados por Resolución Jefatural N°364-2019-J/INEN

"Documento Técnico Tratamiento Médico Oncológico de la Enfermedad de Injerto contra Huésped Agudo y Crónico" aprobado por Resolución Jefatural N° 135-2020-J/INEN.

"Guía de Práctica Clínica para el Trasplante de Precursores Hematopoyéticos del Departamento de Oncología Médica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas" aprobada por Resolución Jefatural N° 22-2016-J/INEN.

ANEXO 06. 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	Lourdes del Rocío Carrera Acosta	Médico, líder de la ETS EMC	INS/UNAGESP	Equipo metodológico
2	Stefany Salvador Salvador	Obstetra, Mg. (c) en Salud Pública, metodóloga	INS/UNAGESP	Equipo metodológico
3	Miguel Ángel Huamaní Contreras	Médico, economía de la salud, responsable del estudio de costos de enfermedad	INS/UNAGESP	Equipo metodológico
4	Karina Mayra Aliaga Llerena	Médica especialista en Oncología médica	INEN	Representante del CFT Integrante del Grupo de trabajo
5	Víctor Iván Mallma Soto	Médico especialista en Oncología médica	INEN	Médico especialista solicitante de la ETS-EMC
6	Chávez Paredes Sharon Lindsay	Médica especialista en Oncología pediátrica	INEN	Integrante del grupo de trabajo
7	Victoria Angélica Godoy Vila	Médica especialista en Hematología	Instituto Nacional del Niño San Borja	Integrante del grupo de trabajo
8	Alicia Janeth Mafaldo Rengifo	Médica especialista en Hematología	Instituto Nacional del Niño San Borja	Integrante del grupo de trabajo
9	Javier Sosa Cabezas	Químico farmacéutico	Dirección Ejecutiva de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN)	Integrante del grupo de trabajo
10	Judith Soledad Falero Bojorquez	Médica cirujana Mg en Salud Pública y Gestión en Sistemas de Salud	Dirección general de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN)	Integrante del grupo de trabajo
11	Vásquez Chávez Jule Franve	Médico especialista en Oncología médica	INEN	Integrante del grupo de trabajo
12	Gina Barcena Luza	Médica especialista en Gestión en Salud	Dirección de Cobertura y Evaluación de Prestaciones de Alto Costo (DICOE)	Integrante del grupo de trabajo
13	Cristopher Dávila Espinoza	Químico farmacéutico, especialista en Farmacia Clínica	DIGEMID	Integrante del grupo de trabajo
14	Alfredo Gabriel Wong Chang	Médico especialista en Hematología	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Integrante del grupo de trabajo

*Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023*

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión/Experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
15	Lourdes Isabel López Chávez	Médica especialista en Oncología médica	INEN	Integrante del grupo de trabajo
16	Teresa Elizabeth Suarez Cárdenas	Médica especialista en Gestión en Salud	Ministerio de Salud, Dirección General de Aseguramiento e Intercambio prestacional.	Integrante del grupo de trabajo
17	Víctor Alex Palacios Cabrejos	Médico especialista en Oncología médica	Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL)	Integrante del grupo de trabajo
18	Mercedes Helga Egües Tapia	Médica especialista en Oncología médica	Dirección Ejecutiva de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN)	Integrante del grupo de trabajo

ANEXO 07. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS

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

Nombres y apellidos	Rol en la GPC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación en la participación
Lourdes del Rocío Carrera Acosta	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Stefany Salvador Salvador	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Miguel Angel Huamaní Contreras	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Karina Mayra Aliaga Llerena	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Victor Ivan Mallma Soto	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Victor Ivan Mallma Soto	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Chávez Paredes Sharon Lindsay	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Victoria Angélica Godoy Vila	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Alicia Janeth Mafaldo Rengifo	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Javier Sosa Cabezas	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Judith Soledad Falero Bojorquez	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Vásquez Chávez Jule Franve	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Gina Barcena Luza	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Cristopher Dávila Espinoza	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Alfredo Gabriel Wong Chang	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Lourdes Isabel López Chávez	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Teresa Elizabeth Suarez Cárdenas	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Víctor Alex Palacios Cabrejos	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Mercedes Helga Egües Tapia	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (EtD)

PREGUNTA:

¿Debería usarse Tiotepa en lugar de la radioterapia corporal total para el tratamiento de pacientes pediátricos y adultos con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo-encefálica en remisión completa (recibieron quimioterapia y lograron respuesta completa) con indicación de trasplante alogénico (acondicionamiento)?

Población:	Pacientes pediátricos y adultos con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo-encefálica en remisión completa (recibieron quimioterapia y lograron respuesta completa) con indicación de trasplante alogénico (acondicionamiento)
Intervención:	Tiotepa + (Busulfán + Fludarabina)
Comparador:	Radioterapia corporal total + Quimioterapia de acondicionamiento (Ciclofosfamida y/o Etopósido)
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	• Sobrevida global • Efectos adversos serios (Enfermedad de injerto contra huésped - EICH) • Sobrevida libre de recaída
Contexto:	Establecimientos de salud del sector público del país
Perspectiva:	Sistema de salud público
Conflictos de interés:	Los miembros del grupo de trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

EVALUACIÓN:

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Necesidad clínica - Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDEME	Existe la alternativa de la radioterapia corporal total (RCT).	Actualmente, son tres los establecimientos de salud que brindan RCT en el Perú para esta población: el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), el Instituto Nacional de Salud del Niño-San Borja y el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del Seguro Social de Salud – EsSalud
Efectos deseables <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?</i> - Trivial - Pequeño - Moderado - Grande - Varía - No sé	En función a los umbrales clínicos previamente definidos, se consideró que Tiotepa producía un beneficio trivial en la sobrevida global en la población adulta. En población pediátrica, no se observó beneficios respecto al desenlace de sobrevida global.	

Tiotepa en pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°09-2023

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Efectos indeseables <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</i> - Grande - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía - No sé	En función a los umbrales clínicos previamente definidos, los efectos indeseables en población adulta y pediátrica fueron valorados como triviales en base al riesgo de eventos adversos serios de Enfermedad de injerto contra huésped agudo y crónico.	
Certeza de la evidencia <i>¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</i> - Muy baja - Baja - Moderada - Alta - Ningún estudio incluido	Todos los desenlaces críticos (sobrevida global, EICH agudo y crónico) en la evidencia de adultos tuvieron una certeza de la evidencia muy baja. Por lo tanto, la certeza global de la evidencia fue considerada como muy baja. En niños, de los desenlaces críticos evaluados, la supervivencia global tuvo una certeza de evidencia moderada, el EICH agudo tuvo una certeza de evidencia muy baja y EICH crónico una certeza muy baja. Se calificó la certeza global de la evidencia como Muy baja.	
Balance de efectos <i>¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?</i> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía - No lo sé	El balance de la magnitud de los efectos deseables en comparación con la magnitud de los efectos indeseables; y la certeza global de la evidencia, determinado por el grupo de trabajo fue: No favorece a la intervención ni al comparador	-
Nivel de innovación - TS no innovadora - TS innovadora	Basado principalmente en el análisis de su impacto en la supervivencia global en comparación a la RCT (beneficio trivial en adultos y ausencia de beneficios en niños) y la certeza de la evidencia muy baja.	
Equidad <i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i> - Reducida - Probablemente reducida - Probablemente ningún impacto - Probablemente aumentada - Aumentada - Varía - No lo sé	No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de Tiotepa en la equidad en salud para estos pacientes. El grupo de trabajo deliberó que: Existía una limitada oferta de servicios de radioterapia corporal total en Perú. Por este motivo, al ser el tiotepa un medicamento que se puede administrar de forma intravenosa y este procedimiento se puede realizar a nivel de diferentes de establecimientos de salud del tercer nivel en todo Perú, su uso acortaría los tiempos de	El grupo de trabajo mencionó que el tratamiento de primera línea para niños mayores a 3 años era el administrar radioterapia corporal total y que el uso de tiotepa, en la práctica clínica, se asignaba sólo para los niños menores de 3 años y en aquellos pacientes que no puedan recibir el tratamiento con radioterapia corporal total.

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
	espera y mejoraría el acceso de la población, generando un impacto en la equidad aumentado .	Respecto a esta valoración, la entidad evaluadora (INS) aclaró que los pacientes que no son tributarios de recibir radiación corporal total (entre ellos, los niños menores de 3 años) corresponden a una población distinta a la incluida en la presente evaluación. De acuerdo a los solicitado por INEN, la presente ETS evalúa la comparación Tiotepa versus RCT, y como tal, la población incluida es tributaria de la RCT.
Recursos necesarios <i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i> - Costos extensos - Costos moderados - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé	La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año tratamiento de un paciente adulto con leucemia linfática aguda en remisión completa entre el esquema de Tiotepa vs Quimioterapia + RCT es de S/ 133,410.68. El grupo de trabajo valoró el gasto con nivolumab como costos extensos .	
Costo-efectividad <i>¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</i> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece ni a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Varía - Ningún estudio incluido	La búsqueda sistemática no identificó estudios que evaluaran la costo-efectividad del tiotepa en comparación con la radioterapia corporal total para el acondicionamiento previo al trasplante alogénico en la población de interés	

El INEN (IPRESS solicitante de la presente ETS-EMC), a través de sus representantes en el grupo de trabajo, durante la sesión del 10 de marzo de 2023, comunicaron a la entidad de evaluadora (INS) su decisión de detener la evaluación de la tecnología sanitaria tiotepa para la población pediátrica que fue incluida en la pregunta PICO, argumentando que la evaluación debía abordar de forma diferenciada a la población de niños menores de 4 años quienes no pueden recibir radiación corporal total y comprometiéndose a enviar una nueva solicitud específica para esta población. Esta decisión fue aceptada por el grupo de trabajo y por la entidad evaluadora. En consecuencia, se presenta la valoración realizada para la población adulta.

RESUMEN DE JUICIOS

	JUICIO						
Necesidad clínica	Existe alternativa			No existe alternativa (Necesidad no cubierta)			
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 efectos	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece 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 la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece 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

No se recomienda el uso de Tiotepa en adultos con leucemia linfoblástica aguda en remisión completa con indicación de trasplante alogénico. (recomendación en contra de la intervención informada por certeza de evidencia muy baja).

El grupo de trabajo estuvo de acuerdo en no emitir una recomendación respecto a la población pediátrica incluida en la pregunta PICO de la presente ETS-EMC.

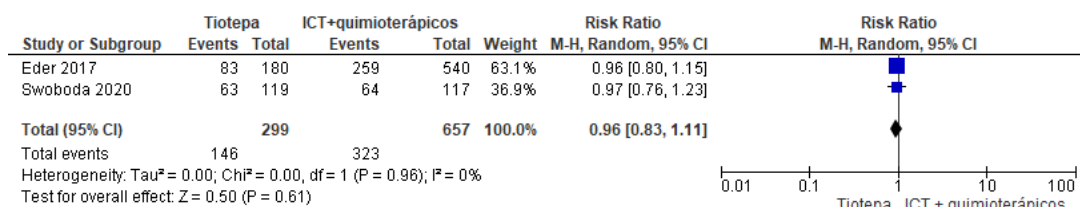
Justificación

Criterio		Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables No favorece a la intervención ni a la comparación	Para el desenlace de sobrevida global el beneficio fue calificado como trivial, El daño (enfermedad de injerto contra huésped (EICH)) fue calificado como trivial. El grupo de trabajo decidió considerar de forma global el tamaño de los beneficios como triviales y los daños fueron calificados como triviales. Por tal motivo, el balance de los efectos fue calificado como: No favorece a la intervención ni al comparador.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como Muy baja.	La evidencia para todos los desenlaces críticos fue calificada como certeza de la evidencia muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales.	La recomendación fue emitida valorando los desenlaces críticos de sobrevida global y eventos adversos como EICH agudo y crónico.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido.	No se identificó ningún estudio de costo-efectividad que respondiera a la pregunta PICO de la presente evaluación.
Recomendación en contra del uso de la TS		

ANEXO 9: METAANÁLISIS PARA LOS DESENLACES DE SOBREVIDA GLOBAL EICH AGUDO, EICH CRÓNICO EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA LINFOBLATICA AGUDA.

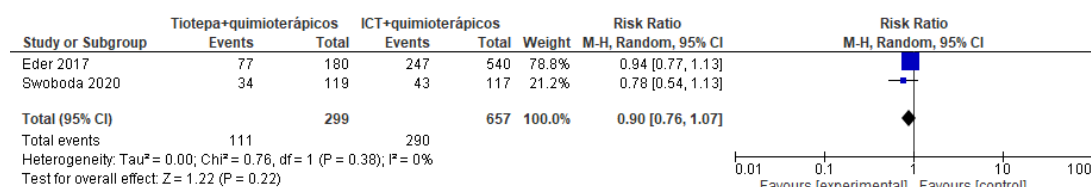
Población: pacientes adultos que recibieron un primer trasplante de células madre alo-hematopoyéticas para la leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Sobrevida global: se seleccionaron dos estudios observacionales (EO Eder 2017 y EO Swoboda 2020) que respondían a la pregunta PICO y se realizó un metaanálisis de sus estimados.

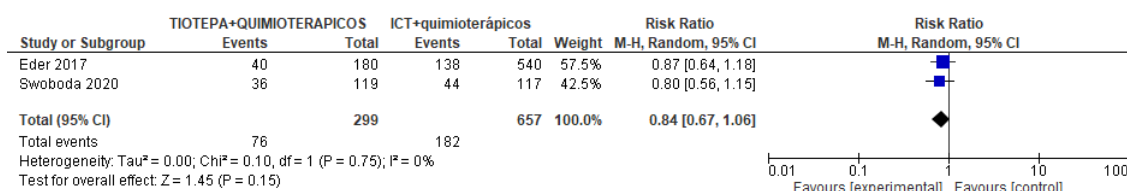


EICH agudo y crónico: se seleccionaron dos estudios observacionales (EO Eder 2017 y EO Swoboda 2020) que respondían a la pregunta PICO y se realizó un metaanálisis de sus estimados.

Metaanálisis EICH crónico:



Metaanálisis EICH agudo (II-IV)



Mortalidad sin recaída: se seleccionaron dos estudios observacionales (EO Eder 2017 y EO Swoboda 2020) que respondían a la pregunta PICO y se realizó un metaanálisis de sus estimados.

