RENETSA
Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

ETS-EMC N° 025-2025-RENETSA

JULIO 2025

Ruxolitinib para pacientes pediátricos que recibieron trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda, refractarios o dependientes a los corticoides, y que hayan recibido terapia convencional disponible

ETS EMC

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

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 15-SDETS/CETS-2025

Julio, 2025

Ruxolitinib para pacientes pediátricos que recibieron trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda, refractarios o dependientes a los corticoides, y que hayan recibido terapia convencional disponible

Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - RENETSA

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

CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

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

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

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

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

El presente informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se elabora a solicitud del INSN–San Borja, mediante Oficio N.º 240-2025-SIS-FISSAL/DICOE.

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

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

Equipo metodológico

Julissa Elvira Venancio Huerta. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Stefany Salvador Salvador. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Joan Sebastián Miranda Chillitupa. Economista en salud del equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Gilline Daniela Cáceres Pérez. Economista en salud del equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud.

Revisor

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

Grupo de trabajo

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

Dr. Ricardo Junior Abanto Hinostroza, representante del Instituto Nacional de Salud del Niño de San Borja (IPRESS Solicitante).

Q.F. María Emilia Ledezma Carbajal, representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud (MINSA).

Dr. Miguel Armando Zuñiga Olivares, representante de la Institución Administradora de Fondo de Aseguramiento en Salud de la Policía Nacional del Perú (IAFAS-SALUDPOL).

Lic. Jessy Lu Chang Chang, representante de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN) del Ministerio de Salud (MINSA).

Lic. Flor Mariela Mirabal Veramendi, representante del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) o Sistema Integral de Salud (SIS).

Dra. Lourdes López Chávez, representante de la Red Oncológica Nacional (RON)

Dra. Sharon Chávez Paredes, representante de la Red Oncológica Nacional (RON).

Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

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

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

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

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Ruxolitinib para pacientes pediátricos que recibieron trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda, refractarios o dependientes a los corticoides, que hayan recibido terapia convencional disponible. Elaborado por Julissa Elvira Venancio Huerta, Stefany Salvador Salvador, Joan Sebastián Miranda Chillitupa y Gilline Daniela Cáceres Pérez. Lima: Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud. Instituto Nacional de Salud, julio de 2025. SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 15-SDETS/CETS-2025.

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO 7
MENSAJES CLAVE 10
I INTRODUCCIÓN 20
I.1 Tecnología sanitaria 22
I.2 Justificación de la evaluación 24
II OBJETIVOS 24
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC 25
III.1 Formulación de pregunta PICO 25
III.2 Graduación de los desenlaces 27
IV METODOLOGÍA 28
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad) 28
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés 32
IV.3 Recursos necesarios (Costos) 32
IV.4 Costo-efectividad 35
IV.5 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad. 36
V RESULTADOS 37
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD 37
V.2 NECESIDAD CLÍNICA 37
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD) 39
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA 51
V.5 BALANCE DE EFECTOS 51
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN 54
V.7 EQUIDAD 55
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS) 56
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD 58
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS 58
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN 59
VIII CONCLUSIONES 60
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC 62
X DECLARACIÓN DE INTERESES 63
XI FINANCIAMIENTO 63
XII REFERENCIAS 63
XIII ANEXOS 68

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVAD	Años de Vida Ajustados por Discapacidad
AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CDC-Perú	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú
CFT	Comité Farmacoterapéutico
COI	Cost of Illness
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CONOSCE	Portal de Datos Abiertos del Observatorio Supervisor de las Contrataciones del Estado
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DALY	Disability-Adjusted Life Year
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
FEC	Fotoféresis extracorpórea
EICH	Enfermedad de Injerto Contra Huésped
EMA	European Medicines Agency
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés “Evidence to decisión / recommendation”)
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
FDA	Food and Drug Administration
FFAA	Fuerzas Armadas
FISSAL	Fondo Intangible Solidario de Salud
GBD	Global Burden of Disease
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IAFAS	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de Confianza
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
INSN-SB	Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
MAGIC	Mount Sinai Acute GVHD International Consortium
MINSA	Ministerio de Salud

MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
MMF	Micofenolato Mofetilo
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMS	Organización Mundial de la Salud
PNP	Policía Nacional del Perú
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RC	Respuesta Completa
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RoB	Risk of Bias
RON	Red Oncológica Nacional
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
RTI	Razón de Tasa de Incidencias
SIS	Seguro Integral de Salud
SLF	Sobrevida Libre de Falla
SG	Sobrevida Global
TS	Tecnología Sanitaria
TAPH	Trasplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos
UIT	Unidad Impositiva Tributaria

MENSAJES CLAVE

- Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja (INSN-SB), mediante Oficio N.º 240-2025-SIS-FISSAL/DICOE.

- La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda es una complicación inmunológica común y potencialmente mortal posterior al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Se origina cuando los linfocitos T del donante reaccionan contra los tejidos del receptor, causando inflamación principalmente en piel, hígado y tracto gastrointestinal. Clínicamente, se manifiesta por erupciones cutáneas, diarrea intensa, dolor abdominal y colestasis hepática. A nivel mundial, su incidencia varía entre 40% y 85% en trasplantes con donantes emparentados, pese al tratamiento inmunosupresor preventivo. En Perú no se cuenta con datos epidemiológicos sobre esta enfermedad. Como primera línea de tratamiento de la EICH aguda, se emplean esteroides tópicos junto a un inhibidor de calcineurina. Al progresar a grado II o superior, se usan corticoides sistémicos; sin embargo, entre el 50% al 70 % de los pacientes con EICH aguda suelen desarrollar refractariedad o dependencia a estos fármacos.

- El ruxolitinib es un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) que actúa sobre las vías de la quinasa Janus (JAK) y del transductor de señales y activador de la transcripción (STAT). En Perú, cuenta con un registro sanitario por parte de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID): N°EE00052, vigente hasta 2028. Según su ficha técnica, se encuentra aprobado para el tratamiento de pacientes de 12 años o más con enfermedad del injerto contra receptor, aguda o crónica, que tienen una respuesta inadecuada a los corticosteroides u otros tratamientos sistémico. Actualmente, este fármaco no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P**: pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico (consecuente de patología oncológica) con diagnóstico de Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH) aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a la terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos); **I**: Ruxolitinib en adición a terapia convencional (inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin

esteroides tópicos); **C**: Terapia convencional disponible; **O**: sobrevida global [mortalidad] (crítico), eventos adversos serios (crítico), calidad de vida (crítico), respuesta completa (importante) y eventos adversos grado 3 y 4 (importante).

- La evidencia para responder a la pregunta PICO se obtuvo de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III y de etiqueta abierta, el cual reportó información para todos los desenlaces priorizados, a excepción de calidad de vida. Respecto a los desenlaces críticos para la toma de decisiones, los resultados del uso de ruxolitinib en adición a la terapia convencional en la sobrevida global fueron inciertos, debido a que la certeza de evidencia fue muy baja. De forma similar, la magnitud de efecto de los eventos adversos serios fue incierto, con una certeza de evidencia muy baja.

- Mediante diálogo deliberativo, se valoraron múltiples criterios para emitir una recomendación. Los juicios fueron los siguientes: necesidad clínica: **no existe alternativa**; efectos deseables: **inciertos (no lo sé)**; efectos indeseables: **inciertos (no lo sé)**; certeza de la evidencia: **muy baja**; balance de efectos: **inciertos (no lo sé)**; nivel de innovación: **tecnología sanitaria no innovadora**; impacto en la equidad: **desconocida (no lo sé)**; recursos necesarios: **costos moderados**; y costo-efectividad: **ningún estudio incluido**.

- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación contra del uso de ruxolitinib en adición a la terapia convencional en pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post-trasplante alogénico (consecuente de patología oncológica) con diagnóstico de EICH aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a la terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos) **(Recomendación en contra de la intervención, basada en una certeza global de la evidencia "muy baja").**

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

La enfermedad de injerto contra huésped aguda (EICH aguda) es una complicación inmunomediada frecuente y potencialmente mortal tras un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Se produce cuando los linfocitos T del injerto del donante reconocen como extraños los tejidos del receptor, generando un proceso inflamatorio que afecta principalmente la piel, el hígado y el tracto gastrointestinal. Las manifestaciones clínicas incluyen erupciones cutáneas que pueden progresar a formas exfoliativas, diarrea profusa, dolor abdominal y elevación de bilirrubina por colestasis hepática. A nivel internacional, se ha reportado una incidencia de EICH aguda que oscila entre 40% y 85% en trasplantes alogénicos con donante emparentado, y hasta 60% de los pacientes desarrollan esta complicación incluso con tratamiento inmunosupresor profiláctico. Además, aproximadamente entre el 50% a 70% de los pacientes con EICH aguda suelen desarrollar refractariedad o dependencia a los corticoides. Sin embargo, no existen datos epidemiológicos en Perú.

Tecnología sanitaria

El ruxolitinib es un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) que actúa sobre las vías de la quinasa Janus (JAK) y del transductor de señales y activador de la transcripción (STAT). En el Perú, a la fecha de la presente evaluación, ruxolitinib cuenta con registro sanitario vigente otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) N° EE00052. Según su ficha técnica, se encuentra aprobado para el tratamiento de pacientes de 12 años o más con enfermedad del injerto contra receptor, aguda o crónica, que tienen una respuesta inadecuada a los corticosteroides u otros tratamientos sistémico. Actualmente, ruxolitinib no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

Justificación de la evaluación

El presente informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se elabora a solicitud del INSN–San Borja, mediante Oficio N.º 240-2025-SIS-FISSAL/DICOE que incluye precisiones de la DGIESP sobre el tratamiento de la EICH. En dicho informe se indica que el CETS, junto con el INSN-SB, debe definir si la población evaluada corresponde a enfermedades oncológicas o no oncológicas. Al tratarse de un caso oncológico, se aplica el artículo 13° del Reglamento de la Ley N.º 31336, que establece la derivación de la solicitud a RENETSA, conforme a lo regulado por el numeral 13.8 y la disposición complementaria décimo quinta del mismo reglamento.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de ruxolitinib para pacientes pediátricos de 12 a 18 años post trasplantados alogénicos consecuente de patología oncológica, que desarrollan Enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda, refractario o dependiente de corticoides, y que hayan recibido la terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos).

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de ruxolitinib en pacientes pediátricos de 12 a 18 años post trasplantados alogénicos consecuente de patología oncológica que desarrollan Enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda, refractario o dependiente de corticoides, y que hayan recibido la terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos).

METODOLOGÍA

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

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y graduó la importancia de los desenlaces con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. Se revisó información sobre la condición de salud de la presente evaluación para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con los valores, preferencias y expectativas de tratamiento de los pacientes pediátricos de 12 a 18 años post trasplantados alogénicos consecuente de patología oncológica, que desarrollan Enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda, refractario o dependiente de corticoides, y que hayan recibido la terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos).

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, y *The Cochrane Library* desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 26 de mayo de 2025. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un evaluador, revisado por otro, y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. En caso de incluir algún estudio, se planificó evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas mediante la herramienta *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-2 (AMSTAR-2)* y el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados mediante la herramienta *Risk of Bias 1.0 (RoB 1.0)* de la colaboración Cochrane. La certeza de la evidencia se determinó mediante la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) y pudo ser: "muy baja", "baja", "moderada", o "alta". Se utilizó una tabla de resumen de evidencia (SoF) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron mediante enunciados establecidos por la metodología GRADE.

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

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

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

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

Para evaluar la necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y se consultaron guías de práctica clínica (GPC) para pacientes

con esta condición. Este análisis tuvo como propósito determinar si las opciones terapéuticas disponibles en el PNUME eran consideradas tratamientos adecuados para esta población.

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

Recursos necesarios (costos)

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

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

Costo-efectividad

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

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un Grupo de Trabajo conformado por representantes del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja (IPRESS SOLICITANTE), la Red Oncológica Nacional (RON), la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) y el Fondo de Salud de la Policía Nacional del Perú (SALUDPOL). El equipo

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

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO validada y la graduación de importancia de desenlaces fue la siguiente, **P:** pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico (consecuente de patología oncológica) con diagnóstico de Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH) aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a la terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos); **I:** Ruxolitinib en adición a terapia convencional (inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos)**; C:** Terapia convencional disponible; **O:** Sobrevida global [mortalidad] (crítico), eventos adversos serios (crítico), calidad de vida (crítico), respuesta completa (importante) y eventos adversos grado 3 y 4 (importante). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

Necesidad clínica: Las guías internacionales y nacionales reconocen múltiples opciones terapéuticas para la EICH aguda refractaria a corticoides, incluyendo ruxolitinib, alemtuzumab, alfa-1 antitripsina, ATG, basiliximab, etanercept, infliximab, fotoféresis extracorpórea, inhibidores de mTOR, micofenolato mofetilo, pentostatina, tocilizumab, vedolizumab y otros inmunosupresores. De lo revisado en listado de PNUME 2023, solo están disponibles dos opciones terapéuticas para este escenario (inhibidores de calcineurina y micofenolato mofetilo). Si bien ambos tratamientos se usan en la profilaxis de la EICH aguda, las guías internacionales y nacionales reconocen que su uso puede mantenerse como parte del tratamiento a la refractariedad, teniendo en cuenta que ya formaban parte del régimen inmunosupresor de base. Por otro lado, en el caso de la fotoféresis extracorpórea con metoxaleno, cuenta con respaldo de ETS-EMC de RENETSA, pero solo para EICH crónica refractaria o dependiente de corticoides. Por lo tanto, dado que la presente evaluación se centra en pacientes pediátricos de 12 a 18 años post trasplantado alogénico (consecuente de patología oncológica) con diagnóstico de Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH) aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos), el grupo de trabajo consideró que **"no existe alternativa"** disponible en el PNUME para dicha población de interés.

Efectos deseables e indeseables: La evidencia de soporte para la evaluación de la eficacia y seguridad de ruxolitinib procede de un ensayo clínico aleatorizado fase III, multicéntrico, y de etiqueta abierta. El estudio proporcionó información para el desenlace de sobrevida global, respuesta completa y eventos adversos. Además, el estudio no evaluó los efectos en la calidad de vida.

Respecto a los desenlaces críticos para la toma de decisiones, se encontró que los efectos deseables (beneficios) del uso de ruxolitinib en la sobrevida global a 24 meses son inciertos ya que la certeza de la evidencia fue "muy baja". Esto debido a la imprecisión de resultados, a la evidencia indirecta y riesgo de sesgo de desempeño. Por lo tanto, el grupo de trabajo consideró por votación ante la ausencia de consenso, que el juicio para los efectos deseables fue **"incierto (no lo sé)"**.

Respecto a los efectos indeseables (daños), los resultados se aplicaron a ambos brazos. Se encontró que el riesgo de eventos adversos serios con el uso de ruxolitinib es incierto ya que la certeza de la evidencia fue "muy baja". Esto debido a la imprecisión de resultados, y evidencia indirecta. Por lo tanto, el grupo de trabajo consideró por votación ante la ausencia de consenso, que el juicio para los efectos indeseables fue **"incierto (no lo sé)"**.

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

Balance de efectos deseables e indeseables: Dado que los beneficios y daños fueron catalogados como "inciertos (no lo sé)", y la certeza global de la evidencia fue "muy baja"; el grupo de trabajo consideró, por votaciones ante la ausencia de consenso, que el balance de efectos es **"incierto (no lo sé)".**

Nivel de innovación: De acuerdo con la definición operativa del documento técnico para la elaboración de este tipo de ETS-EMC, se considera una tecnología sanitaria como innovadora si genera una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, en términos de mayor eficacia o seguridad, en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. En este sentido, se tomó en cuenta que el balance de efectos fue incierto y la certeza global de la evidencia fue "muy baja". Por lo tanto, el grupo de trabajo consideró, por votaciones ante la ausencia de consenso, que ruxolitinib es una "**tecnología sanitaria no innovadora**".

Equidad: No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de ruxolitinib en la equidad en salud en grupos vulnerables de la población de interés. Se tomaron en consideración preguntas orientadoras principalmente relacionadas a comparar el acceso a las terapias, para emitir un juicio. Por votaciones ante la ausencia de consenso, los representantes del grupo de trabajo consideraron que el impacto de ruxolitinib en la equidad es "**desconocida (no lo sé)".**

Recursos necesarios (costos): La diferencia de costos entre el uso de ruxolitinib en adición a la terapia convencional y el micofenolato mofetilo en adición a la terapia convencional, tuvo una diferencia de costos de S/. 75 138.87 por paciente por año. A partir del análisis de costos, los representantes del grupo de trabajo consideraron que la incorporación de ruxolitinib en adición a la terapia convencional en comparación con micofenolato mofetilo en adición a la terapia convencional produce "**costos moderados**".

Costo-efectividad: No se incluyeron estudios que evaluaran la costo-efectividad del uso de ruxolitinib en la población de interés. Los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad que no el juicio para este criterio fue **"ningún estudio incluido"**.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO

En pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico (consecuente de patología oncológica), con diagnóstico de Enfermedad de injerto contra huésped aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos), no se recomienda el uso de Ruxolitinib en adición a la terapia convencional. **(Recomendación en contra de la intervención basada en una certeza general de la evidencia muy baja).**

Comentarios: La decisión final tomada por los representantes del grupo de trabajo se basó en un consenso, por mayoría simple, concluyendo en contra del uso de la TS evaluada debido a la certeza general de la evidencia "muy baja", el balance entre los efectos deseables e indeseables fue "no lo sé" y que no se cuenta con información disponible de costo - efectividad.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es desconocido (Juicio "no lo sé").	En pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico (consecuente de patología oncológica), con diagnóstico de EICH aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos), el balance de los beneficios y daños de brindar ruxolitinib en adición a la terapia convencional (inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos), en comparación con la terapia convencional disponible, es incierto.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global de la evidencia fue calificada como "muy baja".	Se consideró en base de los desenlaces críticos para la toma de decisiones.
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces críticos corresponden a desenlaces finales.	La recomendación se emitió en función de la evaluación de los efectos sobre los desenlaces críticos de sobrevida global y eventos adversos serios, todos ellos considerados desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio fue incluido.	No fue posible determinar el costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación en contra del uso de la intervención, con una certeza global de la evidencia muy baja para esta ETS - EMC.		

PALABRAS CLAVES: Enfermedad de injerto contra huésped aguda, refractario a corticoides, pediátrico, ruxolitinib, evaluación de la Tecnología Biomédica (DeCS).

I INTRODUCCIÓN

I.1 Condición clínica

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda es una complicación multisistémica frecuente y potencialmente mortal tras un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) (1). Ocurre cuando los linfocitos T del injerto del donante atacan los tejidos del receptor, provocando inflamación y daño tisular. Se manifiesta típicamente por afectación de piel (exantema maculopapular que puede progresar a eritrodermia, ampollas y descamación en casos graves) (2), tracto gastrointestinal superior o inferior (diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal) e hígado (hepatitis colestásica con elevación de bilirrubina) (3). Estas manifestaciones son clásicas en EICH aguda, en contraste con la forma crónica que suele comprometer una gama más amplia de órganos y sistemas.

Actualmente no se dispone de estimaciones formales de carga de enfermedad (como años de vida ajustados por discapacidad - AVAD) específicas para la enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda. Sin embargo, a continuación, se presenta información relevante sobre incidencia, mortalidad y calidad de vida, que permiten ilustrar parcialmente el impacto clínico y social de esta condición.

A nivel internacional, la incidencia de EICH aguda varía entre 40% y 85% en trasplantes con donante no emparentado; mientras que, en trasplantes con donante familiar idéntico, la incidencia es cercana al 27% (3). En población pediátrica, se estima que afecta aproximadamente del 30% al 50% de los niños sometidos a un trasplante de un donante alogénico, aunque la tasa exacta varía según factores de riesgo y la compatibilidad del donante (4). La EICH es una de las principales causas de mortalidad no relacionada con recaída en pacientes sometidos a TAPH. Incluso con profilaxis inmunosupresora adecuada, alrededor del 40% al 60% de los pacientes desarrolla EICH aguda dentro de los primeros 100 días posteriores al trasplante (5,6).

Tradicionalmente, la EICH aguda se presenta dentro de los primeros 100 días post trasplante, mientras que la EICH crónica se desarrolla más tarde; sin embargo, este criterio temporal no es absoluto (1). Existen formas de EICH aguda con inicio tardío (aguda ocurrida > 100 días) y EICH crónica de inicio temprano, lo cual genera un solapamiento clínico que requiere diagnóstico diferencial preciso (7,8). El diagnóstico de la EICH aguda se basa en la presentación de signos típicos en la piel, hígado o tracto digestivo, los cuales se suelen presentan aproximadamente en el día 19 (9). La piel

suele ser el primer órgano afectado, presentando un *rash* maculopapular que puede progresar a eritrodermia con ampollas y descamación en casos severo (3). Posteriormente puede comprometerse el tracto gastrointestinal, con náuseas, vómitos, diarrea acuosa (a veces sanguinolenta) asociada a dolor abdominal, íleo o sangrado digestivo, y el hígado, con elevación de bilirrubina e hiperbilirrubinemia (ictericia) de patrón colestásico (3). Otros signos que influyen en el diagnóstico son la fiebre, pérdida de peso, pérdida de apetito, deterioro del estado general, compromiso de mucosas, entre otros.

La evaluación de la gravedad de la EICH aguda se basa en el compromiso de cada órgano diana (piel, hígado, tracto gastrointestinal), asignando un estadio del 0 al 4, que se integra en un grado global de I al IV (10). Actualmente, se utiliza la clasificación MAGIC (*Mount Sinai Acute GVHD International Consortium*) (7,11), donde el Grado I corresponde a afectación cutánea limitada (*rash* en <50% de la superficie corporal), bilirrubina <2 mg/dL y diarrea <10 mL/kg/día o <4 episodios/día); el Grado II implica erupción extensa (*rash* extenso (>50% de la superficie corporal), bilirrubina 2–3 mg/dL y/o diarrea leve (10–30 mL/kg/día), náuseas o vómitos; el Grado III conlleva a una afectación hepática moderada (bilirrubina 6,1–15 mg/dL) o diarrea profusa (20–30 mL/kg/día), incluso sin afectación cutánea marcada; y el Grado IV denota compromiso visceral crítico (*rash* en >50% más formación de ampollas y descamación >5%, bilirrubina >15 mg/dL, dolor abdominal intenso con o sin íleo o heces con abundante sangre, náuseas, vómitos), siendo potencialmente mortal.

Según la guía del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), el tratamiento estándar de primera línea para la EICH aguda grado I incluye corticoides tópicos en adición al régimen inmunosupresor de base (generalmente algún inhibidor de calcineurina) (10,12). En casos de progresión, la EICH aguda grado ≥II se trata con la administración de corticoides sistémicos (usualmente metilprednisolona 2 mg/kg/día o prednisona) (10). Sin embargo, aproximadamente entre el 50% a 70% de estos pacientes suelen desarrollar refractariedad a los corticoides (5,13,14).

Se define EICH aguda refractaria a corticoides cuando hay falta de respuesta adecuada al tratamiento inicial (7). En la práctica clínica, se consideran criterios de refractariedad: progresión de la EICH a pesar de 3 días de corticoides a dosis plena, ausencia de mejoría en 5 a 7 días, o respuesta incompleta tras 14 días de tratamiento corticoides. Adicionalmente, la recurrencia de la EICH al intentar disminuir la dosis (corticodependencia) también se considera una forma de falla al tratamiento de inicial (7). Estos pacientes con EICH aguda refractaria o corticodependiente presentan un pronóstico clínico reservado, cuya mortalidad puede oscilar entre el 15 % y el 20 % (15),

incluso con manejo especializado, reflejando la gravedad del cuadro y la necesidad de iniciar tempranamente terapias inmunosupresoras de segunda línea.

Respecto a la calidad de vida, los pacientes con EICH aguda suelen presentar un deterioro considerable, especialmente cuando existe compromiso cutáneo. Las lesiones en la piel suelen acompañarse de dolor y prurito intenso, causando erosiones y ulceraciones que, además de incrementar el riesgo de infecciones secundarias, generan alteraciones estéticas, estrés psicológico y un impacto negativo en el bienestar emocional y social (16). Un estudio realizado en población adulta, basado en resultados informados por los pacientes, indica que aquellos con EICH aguda grado III-IV presentan un peor funcionamiento físico y mental comparado con los pacientes que tienen grados 0-I, esta diferencia no alcanzó una magnitud clínicamente significativa según los instrumentos empleados; sin embargo, se sugiere que la aplicación de herramientas multidimensionales más precisas podría revelar un mayor impacto en su estado general de salud (6). Adicionalmente, los pacientes con formas graves de EICH aguda suelen presentar una reducción de la calidad de vida, así como aumento significativo de la fatiga y alteraciones del sueño (6).

Por lo tanto, considerando la solicitud del médico tratante, que sugiere que Ruxolitinib podría presentar un mejor perfil de eficacia y seguridad en comparación con la mejor terapia disponible en pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico con diagnóstico de Enfermedad de injerto contra huésped aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible, se justifica llevar a cabo esta evaluación de ETS-EMC.

I.2 Tecnología sanitaria

El ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las quinasas Janus 1 y 2 (JAK1/JAK2) enzimas clave en la señalización de citocinas proinflamatorias. Al bloquear estas vías de JAK-STAT, ruxolitinib reduce la activación y expansión de linfocitos T alogénicos y la producción de citoquinas, atenuando así la reacción de injerto contra huésped. La administración de ruxolitinib se ha asociado a la disminución la inflamación y daño tisular, brindando una mayor probabilidad de reestablecer la tolerancia inmunológica post trasplante(17).

La *Food and Drug Administration* (FDA) en mayo 2019 aprobó el uso de ruxolitinib (comercializada bajo el nombre JAKAVI®) para pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más para el tratamiento de la enfermedad aguda de injerto contra huésped (EICH) resistente a los corticoides (18). Se indica que su aprobación se basó en el

ensayo NCT02953678, el cual es un estudio multicéntrico abierto, de un solo grupo y de ruxolitinib en el que se inscribieron 49 pacientes post trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas con EICH aguda resistente a los esteroides de grados II a IV. Asimismo, indican que las reacciones adversas hematológicas más comunes (> 50 %) son anemia, trombocitopenia y neutropenia. Las reacciones adversas no hematológicas más comunes (> 50%) son infecciones y edema (19).

Según la *European Medicines Agency* (EMA), con información actualizada junio 2025, ruxolitinib está indicado en adultos y niños de 28 días o más de nacidos para el tratamiento de la EICH aguda, y que no hayan respondido adecuadamente a los corticosteroides u otras terapias sistémicas (refractarios a corticoides) (20). Asimismo, indican que los efectos adversos más frecuentes de ruxolitinib en adolescentes y niños (puede afectar 1 de cada 10 personas) incluyen trombocitopenia, anemia, neutropenia, hipercolesterolemia y aumento de los niveles de alanina aminotransferasa; los cuales, según la agencia, se pueden gestionar adecuadamente. Además, se indica que mujeres embarazadas o en período de lactancia no deben tomar ruxolitinib.

En el Perú, el fármaco ruxolitinib cuenta con registro sanitario por parte de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID): N°EE-00052 (21), vigente hasta el 31 de mayo del 2028 bajo la titularidad de la Empresa Droguería Novartis Biosciences Perú S.A., en la forma de ruxolitinib 5 mg y 15mg vía oral (22). Según la ficha técnica, entre sus indicaciones se encuentra el tratamiento de pacientes de 12 años o más con enfermedad del injerto contra receptor, aguda o crónica, que tienen una respuesta inadecuada a los corticosteroides u otros tratamientos sistémicos. El ruxolitinib está contraindicado en casos de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, mujeres embarazadas o en lactancia. Las reacciones adversas notificadas más frecuentes son trombocitopenia, anemia y neutropenia. Las reacciones adversas hematológicas de cualquier grado incluyen anemia, trombocitopenia y neutropenia. Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron la infección por citomegalovirus, la sepsis y las infecciones del tracto urinario.

En la **Tabla 01** se detalla el costo anual por paciente del uso de ruxolitinib a dosis de 10 mg vía oral cada 12 horas diariamente, en pacientes post TAPH con diagnóstico de EICH aguda refractario o dependiente a corticoides. Este costo no incluye gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes.

Tabla 1. Costo anual por paciente de Ruxolitinib en el Perú para la población solicitada

Nombre de la tecnología sanitaria y presentación	Costo unitario (S/) *	Dosis recomendada	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Ruxolitinib/ Tableta 5 mg	167.32	10 mg vía oral cada 12 horas	654	109 427.28

*El precio fue proporcionado por CONOSCE - Portal de datos abiertos de la OSCE con información actualizada al período 07-2024.

I.3 Justificación de la evaluación

El presente informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se elabora a solicitud del INSN–San Borja, mediante Oficio N.º 240-2025-SIS-FISSAL/DICOE que incluye precisiones de la DGIESP sobre el tratamiento de la EICH. En dicho informe se indica que el CETS, junto con el INSN-SB, debe definir si la población evaluada corresponde a enfermedades oncológicas o no oncológicas. Al tratarse de un caso oncológico, se aplica el artículo 13° del Reglamento de la Ley N.º 31336 (23), que establece la derivación de la solicitud a RENETSA, conforme a lo regulado por el numeral 13.8 y la disposición complementaria décimo quinta del mismo reglamento.

II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de ruxolitinib para pacientes pediátricos de 12 a 18 años post trasplantados alogénicos consecuente de patología oncológica que desarrollan Enfermedad de injerto contra huésped aguda, refractario o dependiente a corticoides, y que hayan recibido terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos).

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de ruxolitinib en pacientes pediátricos de 12 a 18 años post trasplantados alogénicos consecuente de patología oncológica que desarrollan Enfermedad de injerto contra huésped aguda, refractario o dependiente de corticoides, y que hayan recibido terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos).

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO (**P:** población, **I:** intervención, **C:** comparador, **O:** *outcomes* o desenlaces) inicial formulada en la solicitud del Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja (INSN-SB) mediante oficio N.º 0240-2025-SIS-FISSAL/DICOE, se presenta en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Pregunta PICO inicial enviada por INSN-SB

Población	Pacientes adultos y pediátricos ≥ 12 años con enfermedad injerto contra huésped (EICH) agudo refractario a corticoides.
Intervención	Ruxolitinib 5 mg 2 veces al día vía oral.
Comparador	Mejor terapia disponible: globulina antitimocítina, fotoféresis extracorpórea, células estromales mesenquimales, metotrexato a bajas dosis, micofenolato mofetilo, inhibidores mTOR (everolimus o sirolimus), etanercept o infliximab.
Desenlaces	• Tasa de respuesta global al día 28 • Tasa global duradera en el día 56 • Sobrevida libre de falla • Sobrevida global

Tras la recepción de la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de la pregunta PICO. Para ello, se revisaron guías nacionales e internacionales con el fin de definir la población beneficiaria de la tecnología en evaluación. Asimismo, se consultaron las fichas técnicas para determinar la dosis e indicaciones de la Tecnología Sanitaria (TS) ruxolitinib, verificando su uso en este grupo de pacientes. Posteriormente, el equipo metodológico realizó una revisión de la literatura para identificar los desenlaces clínicamente relevantes (*core outcome set*). Se identificaron desenlaces subrogados en la solicitud, por lo que se buscó evidencia que respaldara su validez como predictores de desenlaces finales.

Se contactó al familiar (madre) del paciente pediátrico que motivó la solicitud, quién brindó su consentimiento informado para realizarle una entrevista vía telefónica. Cabe mencionar que al momento de la comunicación (22 de mayo del 2025), la familiar refirió que el paciente se encontraba con respuesta completa del EICH aguda desde hace unos meses. Asimismo, la familiar indicó durante la entrevista que el paciente había sido sometido a un tratamiento nuevo durante aproximadamente un mes (no especificó que tratamiento). Cuando se le preguntó al familiar sobre los beneficios que esperaba obtener antes de conocer que su paciente tendría respuesta completa, mencionó que le interesaba que sobreviva y que pueda tener una mejor calidad de vida. Cuando se le

consultó por los efectos secundarios o desventajas del tratamiento que más le preocupan, indicó que no estaría dispuesto a aceptar recaída o progresión de la enfermedad oncológica.

La evidencia se presentó en una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO con participación de médico especialista en hematología del Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja (INSN-SB) y el equipo metodológico del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS). En base a la revisión de la literatura sobre los desenlaces subrogados válidos, sobre las preferencias de los pacientes por los desenlaces clínicos y la experiencia de los especialistas clínicos, se elaboró la lista final de desenlaces para la presente ETS.

La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 3**.

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

Población	Pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico¥ con diagnóstico de Enfermedad de injerto contra huésped aguda, refractario o dependiente a corticoides*, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible ‡.
Intervención	Ruxolitinib** en adición a la terapia convencional***
Comparador	Terapia convencional disponible ‡
Desenlaces	**Críticos:** ● Sobrevida global ● Eventos adversos serios ● Calidad de vida **Importantes:** ● Respuesta completa (RC)**** ● Eventos adversos grado 3 y 4

¥ Consecuente de patología oncológica.

* Refractario resistencia a los corticoides: Progresión de EICH aguda en 3–5 días desde el inicio de la terapia con ≥ 2 mg/kg/día de prednisona o falta de mejoría en 5–7 días desde el inicio del tratamiento. Dependiente: Incapacidad de reducir la prednisona por debajo de 2 mg/kg/día o recaída de la EICH aguda durante el descenso de esteroides. Según los criterios de refractariedad/dependencia propuestos por *Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment*. BMT 2018.

‡ Micofenolato mofetilo + Terapia inmunosupresora (Inhibidores de calcineurina [tacrolimus/ciclosporina] + corticoides sistémicos [Metilprednisolona/prednisona] ± esteroides tópicos [Triamcinolona/Clobetasol]). Según la Guía del NCCN *"Hematopoietic Cell Transplantation (HCT)"* Version 1.2025 — Febrary 28, 2025.

** Esquema de administración según el inserto: 10 mg por vía oral dos veces al día.

*** Terapia inmunosupresora (Inhibidores de calcineurina [Tacrolimus/Ciclosporina] + corticoides sistémicos [Metilprednisolona/Prednisona] ± esteroides tópicos [Triamcinolona/Clobetasol]). Según la Guía del NCCN *"Hematopoietic Cell Transplantation (HCT)"* Version 1.2025 — Febrary 28, 2025.

**** Puntuación de 0 en la graduación de la EICH aguda (resolución total de signos y síntomas). Definido según Zeiser, R. et al (2020).

III.2 Graduación de los desenlaces

Luego de definir la pregunta PICO, se estableció la graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el grupo de trabajo GRADE (24). Este proceso se llevó a cabo a través de una reunión con quienes participaron en la validación de la pregunta PICO. Así, mediante un proceso de diálogo, los desenlaces se clasificaron en: desenlaces críticos, desenlaces importantes, y desenlaces de importancia limitada.

Para el caso de los potenciales desenlaces subrogados, se indicó que estos debían estar adecuadamente validados para ser considerados como tales, precisando además que los desenlaces intermedios no podían calificar como desenlaces críticos. Para ello, se presentó la mejor evidencia disponible respecto a la validez de los desenlaces subrogados. En ese sentido, no se encontró evidencia para el desenlace propuesto "Sobrevida libre de falla" que muestre que este desenlace subrogado sea válido como sustituto del desenlace "Sobrevida global" (**Anexo 1a**) y por ello no se consideró como desenlace importante.

Para la evaluación de los desenlaces "Tasa de respuesta global al día 28" y "Tasa global duradera en el día 56" (25), se revisó la descripción de cada uno de ellos, encontrándose que el primero representa el porcentaje de pacientes en cada brazo que alcanzan Respuesta completa (RC) o Respuesta parcial (RP) a los 28 días; por su parte, el segundo se refiere al porcentaje de participantes que lograron RC o RP a los 28 días y mantuvieron esa misma respuesta hasta el día 56. Se define RC como una puntuación de 0 en la graduación de la EICH aguda, mientras que RP implica mejoría en un estadio en uno o más órganos afectados por EICH aguda. Por lo tanto, se determina que ambos desenlaces "Tasa de respuesta global al día 28" y "Tasa global duradera en el día 56" se encuentran constituidos por RC y RP; sin embargo, debido a que la RC conlleva una resolución total de signos y síntomas de la EICH aguda, únicamente se ha considerado a este desenlace como uno final con graduación "importante". En ese contexto, se decidió incluir "Respuesta completa" como desenlace importante.

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

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos grado 3 y 4	Importante
Respuesta completa	Importante

IV METODOLOGÍA

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

A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de ruxolitinib para el tratamiento de pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico con diagnóstico de EICH aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos), se elaboró una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), *The Cochrane Library* y EMBASE (Elsevier), que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. Además, se realizó una búsqueda en el registro de ensayos clínicos de *ClinicalTrials.gov*. El periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 26 de mayo de 2025.

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

B. Criterios de elegibilidad

Fueron considerados para su inclusión las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados con o sin metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, y en su ausencia estudios comparativos no aleatorizados incluyendo cohortes y caso – control, conforme a las directrices del Documento Técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo" (26). Se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación. Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, revisiones narrativas, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

El proceso de selección de estudios por título y resumen fue desarrollado por un evaluador, y revisado por otro, en la plataforma electrónica Rayyan (https://www.rayyan.ai/). Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando dicha plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Además, se priorizaron los estudios que evaluaban la eficacia y seguridad de la TS frente a un comparador activo (*head-to head trial*) sobre otras publicaciones que incluían evidencia indirecta. Posteriormente, se extrajo la información de los estudios incluidos tal y como son provistos por los autores.

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

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración de la calidad metodológica o riesgo de sesgo en los estudios considerados para su inclusión en el cuerpo de la evidencia se evaluó según el diseño del estudio y fue realizada por un evaluador, empleando las siguientes herramientas metodológicas según sea el caso: *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR-2) para la evaluación de RS con o sin metaanálisis (27), *Risk of Bias 1.0 Tool* (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (28).

La herramienta RoB 1.0 incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras posibles fuentes de sesgo. Por motivos de esta ETS-EMC y de acuerdo con el enfoque GRADE, se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones.

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (24) y fue supervisada por un revisor metodológico. La certeza de la evidencia según esta

metodología se basó en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser “alta”, “moderada”, “baja” o “muy baja”.

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

Elaboración de tablas de evidencia

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla de resumen de evidencia (*Summary of Findings* - SoF) y los enunciados para comunicar la certeza de los resultados según lo propuesto por el grupo GRADE (28).

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

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

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos tuvo en cuenta la magnitud relativa del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos e importantes y su certeza de evidencia. La magnitud de los efectos se determinó en base a los umbrales clínicos establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG, por sus siglas en alemán), la agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Alemania, los cuales corresponden a umbrales fijos establecidos previamente a la formulación de la recomendación con el fin de evitar cualquier influencia en las decisiones (29).

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

Para revisar en detalle los umbrales fijos establecidos por IQWiG, se puede consultar el **Anexo 1c.**

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

Para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes; así como, la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados, para lo cual se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La fecha de búsqueda fue el 22 de mayo del 2025. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1d**. Se seleccionaron aquellos estudios que presentaron información cualitativa o cuantitativa sobre el valor que le asignan los pacientes (población de la PICO) a los desenlaces de interés. Se seleccionaron RS o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

IV.3 Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación de ruxolitinib para el tratamiento de pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico con diagnóstico de EICH aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de

calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos), 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 1 año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia. No se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Para ello, se realizaron los siguientes pasos:

- **Paso 1:** Se conceptualizó los diferentes estados de la enfermedad de la población de la PICO definida mediante la revisión de las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el Ministerio de Salud (MINSA), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) u otra institución que solicite la ETS y se complementará con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS sobre el mapa conceptual del modelo enfermedad con la finalidad de afinarlo y validarlo.

- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA, INEN u otra institución que solicite la ETS 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, si no se contara con documentos oficiales disponibles se complementará 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 en caso no se tuvieran los costos

disponibles de la IPRESS solicitante, se utilizarán los costos del INEN. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costeada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.

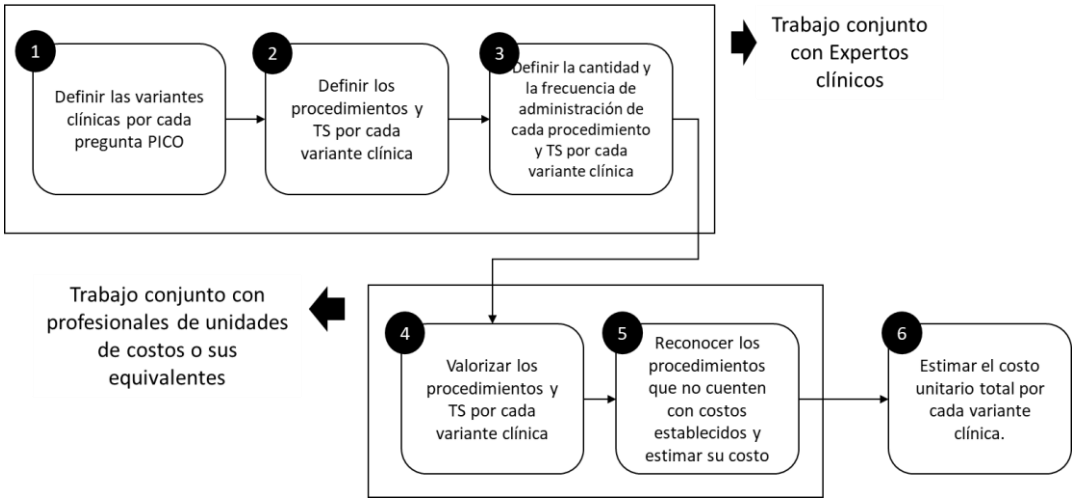
- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costeado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado. Asimismo, si un procedimiento de alta complejidad no se encuentra costeado, es posible que se pueda utilizar como proxy un procedimiento de la misma complejidad.

- **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 procederá a recolectar información de fuentes secundarias de páginas oficiales de MINSA, DIGEMID, SIS-FISSAL, ESSALUD, FFAA, PNP u otro, según corresponda.

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 presentará 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 y un modelo gráfico. Así como, los costos de enfermedad de cada una de las variantes comparativamente entre la tecnología de intervención y el comparador.

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



IV.4 Costo-efectividad

Para informar sobre los resultados de evaluaciones de costo-efectividad a nivel local (Perú) del uso de ruxolitinib para pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico con diagnóstico de EICH aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID.

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

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de ruxolitinib para pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico con diagnóstico de EICH aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más

corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos). La fecha de búsqueda fue el 19 de junio de 2025, se utilizaron términos relacionados a la intervención, población, costo-efectividad y filtros para estudios a nivel latinoamericano. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1e**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación.

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

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de Carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (GBD) (30), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC – Perú) (31). Adicionalmente, se realizó una búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos relacionados con la población y carga de enfermedad ("*burden of disease*", "*burden*", "*DALY*").

Para la evaluación de la necesidad clínica ruxolitinib para pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico con diagnóstico de EICH aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos), se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial 633-2023-MINSA y la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas.

Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por guías de práctica clínica (GPC) internacionales como la de *National Comprehensive Cancer Network (NCCN, versión 2)* del 2025 (10); GPC nacionales elaborados por el INSN-SB y documento técnico nacional elaborado por el INEN, con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes con esta condición.

Para informar el impacto en la equidad en salud de ruxolitinib para pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico con diagnóstico de EICH aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad en PubMed considerando los términos para la población objetivo, la intervención y equidad, aplicando filtros para estudios locales o regionales. La fecha de búsqueda fue el 19 de junio de 2025. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1f.**

V RESULTADOS

Para la valoración multicriterio se llevaron a cabo reuniones de diálogo deliberativo con fecha 24 de junio y 08 de julio del 2025 (en adelante Reunión de Deliberación). En la Reunión de Deliberación, participó el equipo metodológico del CETS-INS y el Grupo de Trabajo conformado por representantes de DIGEMID, el Fondo Intangible de Salud (FISSAL), la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), el Fondo de Aseguramiento en Salud de la Policía Nacional del Perú (SALUDPOL), la Red Oncológica Nacional (RON) y la IPRESS solicitante; quienes formularon una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

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

V.2 NECESIDAD CLÍNICA

La Guía de la NCCN brinda recomendaciones terapéuticas para pacientes con enfermedad injerto contra huésped aguda refractaria a corticoides (10). Entre los tratamientos recomendados, se tienen los siguientes:

- Ruxolitinib
- Alemtuzumab
- Alfa-1 antitripsina
- ATG (globulina antitimocítica)
- Basiliximab
- Inhibidores de calcineurina (ICN) (por ejemplo, tacrolimus, ciclosporina)
- Etanercept
- Fotoaféresis extracorpórea (ECP)
- Infliximab
- Inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus)
- Micofenolato mofetilo
- Pentostatina
- Tocilizumab
- Gonadotropina coriónica humana derivada de orina / factor de crecimiento
- epidérmico (uhCG/EGF)
- Vedolizumab

Respecto a ruxolitinib, es un medicamento se encuentra aprobado por el FDA para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos (edad ≥ 12 años) con EICH aguda refractaria a corticoides.

El Documento técnico "Tratamiento médico oncológico de la enfermedad injerto contra huésped agudo y crónico" desarrollado por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) (9) y la Guía de Práctica Clínica de diagnóstico y tratamiento de enfermedad injerto contra huésped aguda en pediátrica post trasplante de progenitores hematopoyéticos del Instituto Nacional de Salud del Niño- San Borja (INSN-SB) (3), recomiendan opciones de tratamiento para pacientes con EICH aguda refractarias a corticoides o con progresión de la enfermedad. La GPC del INEN (9) recomienda, con un nivel de evidencia II, los siguientes agentes sistémicos, los cuales deben usarse en combinación con la terapia inmunosupresora base: alemtuzumab; alfa-1 antitripsina; globulina antitimocítica (ATG); basiliximab; inhibidores de calcineurina (por ejemplo, tacrolimus, ciclosporina); etanercept; fotoféresis extracorpórea (ECP); infliximab; inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus); micofenolato mofetilo; pentostatina; ruxolitinib; y tocilizumab. Por su parte, la Guía del INSN-SB (3) prioriza ruxolitinib, y en ausencia de este, sugiere alternativas como fotoféresis extracorpórea (ECP), micofenolato mofetilo, globulina antitimocítica y células mesenquimales.

De las alternativas señaladas, en el listado de PNUME 2023 (32), sólo se encuentran dos terapias para pacientes con EICH aguda refractaria a corticoides: los inhibidores de calcineurina y el micofenolato mofetilo. Ambos fármacos pueden brindarse como profilaxis de la EICH. Los inhibidores de calcineurina (33,34) se utilizan para prevenir EICH post-trasplante alogénico, y el micofenolato mofetilo (35) en combinación con ciclosporina y corticosteroides para evitar el rechazo agudo en trasplantes renales, cardiacos o hepáticos). Sin embargo, las guías internacionales y nacionales reconocen que su uso puede mantenerse como parte del tratamiento de EICH aguda refractaria, teniendo en cuenta que ya formaban parte del régimen inmunosupresor de base. En este sentido, su continuidad no implica un cambio terapéutico activo, pero sí es considerado como esquema de tratamiento de soporte inmunosupresor recomendado en las guías. Por otro lado, la fotoféresis extracorpórea con metoxaleno cuenta con recomendación de uso a favor mediante ETS-EMC de RENETSA (36); pero su indicación está determinada para el tratamiento de EICH crónico refractarios o dependientes a corticoides.

Considerando la información anterior, en el cual se encuentran alternativas en el PNUME para el tratamiento de EICH aguda refractario a corticoides, y teniendo en cuenta el comparador de la pregunta PICO, en la Reunión de Deliberación los

representantes del grupo de trabajo valoraron este criterio de forma unánime como “no existe alternativa” (necesidad no cubierta). El panel consideró este juicio teniendo en cuenta que si un paciente desarrolla EICH aguda refractaria mientras se encuentra bajo tratamiento inmunosupresor con micofenolato mofetilo e inhibidores de calcineurina, continuar con ese mismo régimen inmunosupresor no constituye una intervención terapéutica válida para la refractariedad.

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

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 731 artículos procedentes de tres bases de datos en total. Luego de la eliminación de duplicados, se tamizaron 512 artículos. De ellos, 25 artículos fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Finalmente, se seleccionó 1 artículo como cuerpo de evidencia por responder a la pregunta PICO de interés. El estudio seleccionado corresponde a un ensayo clínico aleatorizado (ECA) fase III (25). Adicionalmente, se encontraron 18 artículos en el portal *clinicaltrials.gov*. Sin embargo, ninguno de ellos fue incluido.

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

B. Características de los estudios identificados

REACH2: ECA fase III (Zeiser, et al.) (NCT02913261) (25,37)

El estudio REACH2 (NCT02913261) fue un ensayo clínico aleatorizado, fase III, multicéntrico y de etiqueta abierta, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de ruxolitinib en comparación con la mejor terapia disponible en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda refractaria a los corticosteroides después de un trasplante alogénico de células madre. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos: uno que recibió Ruxolitinib y otro que recibió la mejor terapia disponible (MTD), determinada por el investigador. Esta podía incluir tratamientos como globulina antitimocítica (ATG), fotoféresis extracorpórea (FEC), células estromales mesenquimales, metotrexato en dosis bajas, micofenolato de mofetilo, inhibidores de mTOR (como everolimus o sirolimus), etanercept o infliximab.

El estudio reclutó entre abril de 2017 y mayo de 2019 a pacientes de 12 años a más, con diagnóstico confirmado de EICH-a grado II a IV, tras trasplante alogénico de

células madre hematopoyéticas de cualquier donante (donantes no emparentado compatible, hermanos o haploidénticos) que no respondieron a corticoides sistémicos de alta dosis (metilprednisolona ≥ 2 mg/kg/día o equivalente) solos o asociados a inhibidores de calcineurina. Se consideró refractariedad o dependencia a corticoides como progresión clínica tras al menos tres días de tratamiento, ausencia de respuesta luego de siete días, o recaída durante la reducción de esteroides. Se excluyó a quienes habían recibido más de un tratamiento para EICH refractaria a corticoides, a los que presentaban infecciones activas no controladas y aquellos con neoplasia maligna primaria en recaída posterior al trasplante o con riesgo de requerir una interrupción precoz de la inmunosupresión.

Ambos grupos de tratamiento mantuvieron el soporte estándar tras el trasplante alogénico, incluyendo factores de crecimiento, antimicrobianos, transfusiones y otros cuidados, así como el uso continuo de inhibidores de calcineurina y corticoides sistémicos. El grupo experimental recibió ruxolitinib por vía oral a una dosis de 10 mg dos veces al día durante un máximo de 24 semanas. Por su parte, el grupo control recibió una de las nueve MTD. Se permitió el cruce al grupo de ruxolitinib en aquellos pacientes del grupo control que no mostraron respuesta al día 28 o que perdieron respuesta posteriormente.

El desenlace primario evaluado fue la tasa de respuesta global al día 28; mientras que un desenlace secundario fue la tasa de respuesta global duradera al día 56. Ambos desenlaces se encuentran compuestos por Respuesta Completa y Respuesta Parcial evaluados en diferentes tiempos, los cuales se diferencian en que el primero detalla la resolución completa de signos y síntomas del EICH aguda, mientras que el segundo, se refiere a la graduación de un o más grados en algún órgano comprometido por el EICH aguda. Además, se evaluaron otros desenlaces secundarios como la duración de la respuesta, la mejor respuesta global, supervivencia libre de falla, supervivencia global, el uso acumulado de corticoides hasta el día 56, la muerte no relacionada con recaída, la recaída o progresión de cáncer y eventos adversos. En el protocolo del ensayo se mencionó que también evaluarían cambios en las medidas de calidad de vida; sin embargo, en el artículo no se halló los resultados de esta evaluación.

Se incluyó 309 pacientes, los cuales fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir ruxolitinib (n=154) o mejor terapia disponible (MTD) (n=155). Solo el 3% de los pacientes tenían edades de 12 años a 18 años (n=9). En el grupo MTD, solo el 22% de pacientes recibieron micofenolato mofetilo como control. Un 72% de pacientes discontinuaron el tratamiento con ruxolitinib; mientras que en el grupo MTD, lo

descontinuaron un 85%. La principal razón fue la falta de eficacia (21% en el grupo ruxolitinib y 44% en el grupo MTD). Luego de 28 días de seguimiento, el 31.6% de pacientes pasaron del grupo MTD al grupo de ruxolitinib. Las características principales del estudio se detallan en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Características de los estudios incluidos**.**

	Estudio Zeiser, et al. (25)	
Registro	NCT02913261	
Diseño / fase	Ensayo Clínico Aleatorizado / Fase III	
Lugar / periodo de enrolamiento	Multicéntrico (105 centros en 22 países: Australia, Austria, Bulgaria, Canadá, Chequia, Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, Hong Kong, Israel, Italia, Japón, Corea, Países Bajos, Noruega, Rusia, Arabia Saudita, España, Taiwán, Turquía, Reino Unido). Enrolamiento desde abril 2017 hasta mayo 2019. Se inscribieron 620 pacientes. El análisis final incluyó 309 pacientes.	
Participantes	**Grupo Ruxolitinib (n=154):** Mediana y rango de edad al momento de la inscripción: 52,5 [12-73] • 12 a <18 años: 5 (3%) • >65 años: 21 (14%) **Sexo:** • Femenino: 62/154 (40%) • Masculino: 92/154 (60%) **Peso (kg):** 67,7 [28,5-97,0] **Clasificación de enfermedad primaria:** • Maligna-leucemia/SMD: 129/154 (83,8%) • Maligna-linfoproliferativa: 18/154 (11,7%) • No maligna: 1/154 (0.6%) • Otras: 6/154 (3,9%) **Grado de EICH aguda:** • 0: 4/154 (2,6%) • I: 2/154 (1,3%) • II: 50/154 (32,5%) • III: 68/154 (44,2%) • IV: 30/154 (19,5%)	**Grupo MTD (n=155):** Mediana y rango de edad al momento de la inscripción**:** 54,0 [13-71] • 12 a <18 años: 4 (3%) • >65 años: 25 (16%) **Sexo:** • Femenino: 64/155 (41%) • Masculino: 91/155 (59%) **Peso (kg):** 66,2 [32,0-115,5] **Clasificación de enfermedad primaria:** • Maligna-leucemia/SMD: 121/155 (78,1%) • Maligna-linfoproliferativa: 26/155 (16,8%) • No maligna: 5/155(3,2%) • Otras: 3/155 (1,9%) **Grado de EICH aguda:** • 0: 1/155 (0,6%) • I: 0/155 (0%) • II: 54/155 (34,8%) • III: 68/155 (43,9%) • IV: 32/155 (20,6%)
Intervención	Ruxolitinib por vía oral dos veces al día a una dosis de 10 mg, en dos comprimidos de 5 mg. El ruxolitinib se tomó independientemente de las comidas.	

Comparador	Mejor terapia disponible (MTD) a criterio del investigador (condición médica del paciente y las directrices institucionales para cualquier ajuste de dosis). Nueve tratamientos disponibles: Globulina antitimocítica (ATG), fotoféresis extracorpórea, células estromales mesenquimales, metotrexato a dosis baja, micofenolato de mofetilo, inhibidores de mTOR (everolimus o sirolimus), etanercept o infliximab. No se permitieron otros tipos ni combinaciones de MTD.
Desenlaces reportados (seguimiento)	**Desenlaces primarios:** • Tasa de respuesta global en el día 28 **Desenlaces secundarios:** • Tasa de respuesta global duradera en el día 56 • Duración de la respuesta • Mejor respuesta global • Supervivencia libre de falla • Supervivencia global • Uso acumulado de glucocorticoides hasta el día 56 • Muerte no relacionada con recaída • Recaída o progresión de cáncer • Eventos adversos
Financiamiento	Novartis

Abreviaturas empleadas: ECA: ensayo controlado aleatorizado, **MTD:** mejor terapia disponible, **EICH:** enfermedad de injerto contra huésped, **SMD**: Síndrome mielodisplásico.

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

El ensayo clínico NCT02913261 corresponde a un estudio aleatorizado de fase III y de etiqueta abierta, que estudia la eficacia y seguridad del ruxolitinib en comparación con la mejor terapia disponible (MTD) para el tratamiento de pacientes con EICH aguda refractaria a corticoides (25). Por ello, para la evaluación de la calidad metodológica y el riesgo de sesgo se empleó la herramienta *Risk of Bias* 1.0.

A pesar de tratarse de un estudio abierto, el protocolo estableció el uso de un sistema validado de aleatorización automatizada mediante IRT (*Interactive Response Technology*), lo cual garantiza una asignación imparcial y adecuada, evitando que los investigadores y pacientes puedan anticipar el grupo de tratamiento asignado (ruxolitinib o MTD). Una vez confirmados los criterios de inclusión y exclusión en el sistema IRT, este genera un número de aleatorización que vincula al paciente con uno de los grupos de tratamiento y define el número de medicación correspondiente, dicho número permanece oculto al usuario hasta la entrega del tratamiento. Por otro lado, los desenlaces evaluados: sobrevida global (mortalidad), respuesta completa (resolución total de síntomas de la EICH aguda), eventos adversos serios (como neoplasia, síndrome de disfunción orgánica múltiple, sepsis, shock séptico), eventos

adversos de grado 3 - 4 (como trombocitopenia, diarrea, descenso de plaquetas, anemia, infección por citomegalovirus, entre otros); se consideran desenlaces duros en esta población (pacientes pediátricos post trasplantados). Esto se debe a que sus resultados se basan en datos de laboratorio o evaluaciones clínicas objetivas de daños específicos, sin depender de valoraciones subjetivas de los participantes. Además, al ser reportados por especialistas en el manejo de la población de interés y registrados en las historias clínicas o sistemas de información de laboratorio, el riesgo de sesgo de interpretación por parte del personal es mínimo. Por lo tanto, se considera que los sesgos de selección, de realización y de detección no se vieron comprometidos, clasificándose como de bajo riesgo para todos los desenlaces evaluados.

En relación con el desenlace de sobrevida global, aunque en el estudio se reportaron interrupciones en el tratamiento en ambos grupos debido principalmente a la falta de eficacia, estas pérdidas representaron menos del 10% de la muestra por cada grupo, por lo cual el riesgo de sesgo por desgaste se clasificó como bajo. Además, el protocolo detalla claramente el seguimiento del desenlace hasta los 24 meses, confirmando un bajo riesgo de sesgo por notificación selectiva de resultados. Sin embargo, se identificó un posible sesgo de desempeño, dado que el personal clínico tuvo conocimiento del tratamiento administrado (después de la aleatorización), lo que pudo influir en el manejo posterior, incluyendo ajustes en el tratamiento concomitante o mayor intensidad en la vigilancia clínica. Esto es especialmente relevante considerando que aproximadamente el 60 % de los participantes presentaban EICH aguda grado III–IV, quienes presentan peor pronóstico de sobrevida. Considerando ello, se disminuyó un nivel de certeza de evidencia en el estimado general.

Para el desenlace de eventos adversos serios, el estudio reportó las incidencias específicas en ambos grupos de tratamiento y las pérdidas fueron menos del 10% la muestra aleatorizados por grupo ruxolitinib y MTD. Por ello, se clasificó el sesgo de desgaste como bajo. No obstante, se identificó una discrepancia entre la evaluación de eventos adversos serios al día 28 reporta en el estudio y el protocolo, que mencionaba una evaluación al día 30 sin detallar el motivo de la diferencia de días. Esta falta de claridad generó incertidumbre, por lo cual el sesgo de notificación selectiva se clasificó como poco claro. A pesar de esto, dado que solo se identificó un sesgo poco claro, el riesgo global de sesgo para el desenlace de eventos adversos serios fue considerado bajo.

En cuanto al desenlace de respuesta completa, no hubo exclusión de datos relevantes ni pérdidas significativas (más del 10% de la muestra en cada grupo de tratamiento), lo que permitió clasificar el sesgo por desgaste como bajo. El reporte de este desenlace en el estudio coincidió plenamente con el protocolo, indicando también un bajo riesgo de sesgo por notificación selectiva de resultados. Por ello, el riesgo global de sesgo para el desenlace de respuesta completa se clasificó como bajo.

Para los desenlaces de eventos adversos grado 3 y 4, y eventos adversos grado 3 – infecciones, se observó que la pérdida de participantes fue limitada (menos del 10% por grupo), resultando en un sesgo de desgaste bajo. No obstante, al igual que en eventos adversos serios, se observó una discrepancia de dos días entre la evaluación reportada (día 28) y la indicada en el protocolo (día 30), sin detalle del motivo en el estudio. Esta discordancia generó incertidumbre, por lo que se clasificó el sesgo de notificación selectiva como poco claro. A pesar de esta consideración, dado que fue el único sesgo identificado como poco claro, el riesgo global para los desenlaces de eventos adversos grado 3 y 4, y eventos adversos grado 3 – infecciones se clasificaron como bajos.

Sobre el desenlace de calidad de vida no se encontró información. Los detalles de la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta RoB 1.0 se encuentran en el **Anexo 4a.**

D. Principales resultados

A continuación, se describen los resultados de eficacia y seguridad del ensayo clínico. Se tomó en cuenta los resultados del mayor periodo de seguimiento con datos publicados hasta la actualidad de acuerdo con los criterios de inclusión. El equipo metodológico utilizó el software Stata v18 para realizar los cálculos necesarios (38). Se utilizó GRADEpro para los cálculos de la diferencia absoluta (39).

1. **Sobrevida global a los 24 meses**

A los 24 meses de seguimiento después de la aleatorización, Zeiser et al. (2020) reportó que la mortalidad en el grupo que recibió ruxolitinib fue de 46.8% (72/154), mientras que en el grupo con terapia convencional fue de 51.0% (79/155). Se reportó un Hazard ratio (HR) de 0.83; (IC 95%: 0.60 a 1.15), no se reportaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Con estos datos se estimó una diferencia absoluta de riesgos de −6.3% (IC 95%: -16.2 % a +5.0%).

En adición, el equipo metodológico calculó la incidencia de sobrevida global: 53.2% (82/154) en quienes recibieron ruxolitinib y 49.0% (76/155) en quienes recibieron la terapia convencional.

La certeza de la evidencia proveniente de un solo ECA fue calificada como “muy baja”, penalizada por imprecisión muy seria (2 niveles), riesgo de sesgo (1 nivel) y evidencia indirecta (2 niveles). Es decir, la evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar ruxolitinib en lugar de la terapia convencional disponible con micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos, sobre la sobrevida global. Esta evidencia fue considerada para la valoración del criterio de efectos deseables.

2. **Eventos adversos serios a los 28 días después de terminar el tratamiento**

Se reportó una incidencia de eventos adversos serios en el 38% (57/150) de los pacientes tratados con ruxolitinib y en el 34% (51/150) de los pacientes que recibieron terapia convencional.

El equipo metodológico calculó el riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) usando el software estadístico Stata v.18 para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 1.12 (IC 95%: 0.83 a 1.51), con una diferencia absoluta de +4.1% (IC 95%: -5.8 % a +17.3%).

La certeza de esta evidencia fue calificada como “muy baja”, penalizada por imprecisión muy seria (2 niveles) y evidencia indirecta (2 niveles). Es decir, el efecto en los eventos adversos serios al brindar ruxolitinib en lugar de la terapia convencional disponible compuesta por micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos, es muy incierta. Esta evidencia fue considerada para la valoración del criterio de efectos indeseables.

3. **Respuesta completa a los 56 días**

Zeiser et al. (2020) reportó que el 26.6% (41/154) de los pacientes que recibieron ruxolitinib alcanzaron respuesta completa frente al 16.1% (25/155) de los que recibieron la terapia convencional.

El equipo metodológico calculó el riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) usando el software estadístico Stata v.18 para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 1.65 (IC 95%: 1.06 a 2.57), con una diferencia absoluta de +10.5% (IC 95%: +1.0% a +25.3%).

La certeza de esta evidencia fue calificada como “muy baja”, penalizada por imprecisión muy seria (2 niveles) e indirecta (2 niveles). Esto quiere decir que la evidencia es muy incierta sobre la respuesta completa al brindar ruxolitinib en lugar de la terapia convencional disponible con micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos.

4. **Eventos adversos grados 3 y 4 a los 28 días después de terminar el tratamiento**

El estudio reportó incidencias muy similares de eventos adversos de grado 3 y 4: 78% (118/152) en el grupo de ruxolitinib y 78% (117/150) en el grupo con terapia convencional.

El equipo metodológico calculó el riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) usando el software estadístico Stata v.18 para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 0.99 (IC 95%: 0.88 a 1.12), con una diferencia absoluta de -0.8% (IC 95%: -9.4% a +9.4%).

La certeza de esta evidencia fue calificada como “muy baja”, penalizada por evidencia indirecta (2 niveles) e imprecisión (1 nivel). Esto quiere decir que la evidencia es muy incierta sobre si ruxolitinib en lugar de la terapia convencional disponible con micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos, aumenta o no el riesgo de eventos adversos grado 3 y 4.

5. **Eventos adversos grado 3 – infecciones a los 28 días después de terminar el tratamiento**

En los archivos suplementarios, el estudio reportó que el 22.4% (34/152) de los pacientes en el grupo ruxolitinib presentó infecciones grado 3 frente al 18.7% (28/150) en el grupo que recibió terapia convencional.

El equipo metodológico calculó el riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) usando el software estadístico Stata v.18 para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 1.20 (IC 95%: 0.77 a 1.87), con una diferencia absoluta de +3.7% (IC 95%: −4.3% a +16.2%).

La certeza de esta evidencia fue calificada como “muy baja”, penalizada por evidencia indirecta (2 niveles) e imprecisión (2 niveles). Esto quiere decir que la evidencia es muy incierta sobre si ruxolitinib en lugar de la terapia convencional disponible con micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos, aumenta o no el riesgo de eventos adversos grado 3 - infecciones.

6. **Calidad de vida**

No se encontró información para este desenlace.

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

Población: Pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico con diagnóstico de Enfermedad de injerto contra huésped aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible [Micofenolato mofetilo + Inhibidores de calcineurina (tacrolimus/ciclosporina) + Corticoides sistémicos (Metilprednisolona/prednisona) +/- Esteroides tópicos (Triamcinolona/Clobetasol)].
Intervención: Ruxolitinib + Inhibidores de calcineurina + Corticoides sistemáticos + Esteroides tópicos
Comparador: Mejor terapia disponible (globulina antitimocítica (ATG), fotoféresis extracorpórea, células estromales mesenquimales, metotrexato en dosis bajas, micofenolato de mofetilo, inhibidores de mTOR como everolimus o sirolimus).
Bibliografía por desenlace:

- **Sobrevida global:** ECA fase III de Zeiser et al. (2020) (25).
- **Calidad de vida:** no se encontró evidencia para este desenlace.
- **Eventos adversos serios:** ECA fase III de Zeiser et al. (2020) (25).
- **Respuesta completa:** ECA fase III de Zeiser et al. (2020) (25).
- **Eventos adversos grado 3 y 4:** ECA fase III de Zeiser et al. (2020) (25).
- **Eventos adversos grado 3 – infecciones:** ECA fase III de Zeiser et al. (2020) (25).

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudios (muestra)**	**Intervención: Ruxolitinib**	**Comparación: MTD (incluyendo MFM)**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia absoluta (IC 95%)**	**Certeza de la evidencia**	**Interpretación****
Sobrevida global [Mortalidad] (hasta 24 meses después de la aleatorización)	CRÍTICO	1 ECA fase III Población aleatorizada total del estudio (n=309)	Incidencia de sobrevida global 82/154 (53.2%) Incidencia de mortalidad 72/154 (46.8%)	Incidencia de sobrevida global 76/155 (49.0%) Incidencia de mortalidad 79/155 (51.0%)	**HR: 0.83** (0.60 a 1.15)	63 menos por 1000 (de 162 menos a 50 más)	⊕◯◯◯ [a,b,g] Muy baja	En pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico con diagnóstico de EICH aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible, la evidencia sobre la sobrevida global es muy incierta en aquellos que recibieron ruxolitinib en comparación con los que recibieron terapia convencional disponible (incluyendo MFM). Es decir, tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio.
Calidad de vida	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Eventos adversos serios (A los 28 días después de terminar el tratamiento)	CRÍTICO	1 ECA fase III Población total del estudio (n=309)	57/150 (38%)	51/150 (34%)	**RR: 1.12** (0.83 a 1.51) (*)	41 más por 1000 (de 58 menos a 173 más)	⊕◯◯◯ [a,c] Muy baja	En pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico con diagnóstico de EICH aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible, la evidencia sobre los eventos adversos serios a los 28 días después de terminar el tratamiento es muy incierta en aquellos que recibieron

								ruxolitinib en comparación con los que recibieron terapia convencional disponible (incluyendo MFM). Es decir, tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio.
Respuesta completa (hasta 56 días)	IMPORTANTE	1 ECA fase III Población total del estudio (n=309)	41/154 (26.6%)	25/155 (16.1%)	**RR: 1.65** (1.06 a 2.57) (*)	105 más por 1000 (de 10 más a 253 más)	⊕◯◯◯ [a,d] Muy baja	En pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico con diagnóstico de EICH aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible, la evidencia sobre los pacientes que tuvieron respuesta completa es muy incierta en aquellos que recibieron ruxolitinib en comparación con los que recibieron terapia convencional disponible (incluyendo MFM). Es decir, tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio.
Eventos adversos grado 3 y 4 (A los 28 días después de terminar el tratamiento)	IMPORTANTE	1 ECA fase III Población total del estudio (n=309)	118/152 (78%)	117/150 (78%)	**RR: 0.99** (0.88 a 1.12) (*)	8 menos por 1000 (de 94 menos a 94 más)	⊕◯◯◯ [e,f] Muy Baja	En pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico con diagnóstico de EICH aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible, la evidencia sobre los pacientes que tuvieron eventos adversos de grado 3 y 4 es muy incierta en aquellos que recibieron ruxolitinib en comparación con los que recibieron terapia convencional disponible (incluyendo MFM). Es decir, tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio.
Eventos adversos grado 3 - Infecciones (A los 28 días después de terminar el tratamiento)	IMPORTANTE	1 ECA fase III Población total del estudio (n=309)	34/152 (22.4%)	28/150 (18.7%)	**RR: 1.20** (0.77 a 1.87) (*)	37 más por 1000 (de 43 menos a 162 más)	⊕◯◯◯ [a,d] Muy baja	En pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico con diagnóstico de EICH aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible, la evidencia sobre los eventos adversos grado 3 relacionado a

								infecciones a los 28 días después de terminar el tratamiento es muy incierta en aquellos que recibieron ruxolitinib en comparación con los que recibieron terapia convencional disponible (incluyendo MFM). Es decir, tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto, lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en el estudio.

Abreviaturas utilizadas: IC: Intervalo de confianza; **HR:** Hazard Ratio; **MTD**: Mejor terapia disponible, **MFM**: Micofenolato mofetilo, **RR**: Riesgo Relativo
*Calculado por el equipo metodológico del CETS
**Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se disminuye dos niveles de evidencia por evidencia indirecta seria: Solo el 22% recibieron Micofenolato Mofetilo (el grupo control recibió otras intervenciones). Asimismo, la población del artículo engloba a pacientes pediátricos y adultos, encontrándose solo 9 (3%) pacientes con edades de 12 años a menores de 18 años. Además, 31.6% de pacientes pasaron del grupo control al grupo de intervención después de 28 días de tratamiento.
b. Se decide disminuir dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza los umbrales de 0.85 y 0.95, preestablecidos por IQWiG.
c. Se decide disminuir dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza los umbrales de 0.75 y 0.90, preestablecido por IQWiG.
d. Se decide disminuir dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza los umbrales de 0.80 y 0.90, preestablecidos por IQWiG.
e. Se disminuye dos niveles de evidencia por evidencia indirecta seria: Solo el 22% recibieron Micofenolato Mofetilo (el grupo control recibió otras intervenciones). Asimismo, la población del artículo engloba a pacientes pediátricos y adultos, encontrándose solo 9 (3%) pacientes con edades de 12 años a menores de 18 años. Además, 31.6% de pacientes pasaron del grupo control al grupo de intervención después de 28 días de tratamiento. En el artículo evaluado, se hace referencia al desenlace de eventos adversos grado $\geq$ 3 (grado 3, 4 y 5), sin detallar la cantidad de eventos de grado 5.
f. Se decide disminuir un nivel de certeza de evidencia por imprecisión debido a que el intervalo de confianza cruza el umbral 0.90, preestablecidos por IQWiG.
g. Se decide disminuir un nivel de certeza de evidencia por el riesgo de sesgo: sesgo de desempeño debido que el personal conocía el tratamiento administrado, el manejo clínico posterior a la administración del medicamento pudo verse influenciado y realizar ajuste del tratamiento concomitante o vigilancias más cercanas (ello considerándose que alrededor de 60% de participantes tenían EICHa grado III-IV, quienes tienen peor pronóstico de sobrevida). Además, un 72% de pacientes abandonaron el tratamiento de intervención por falta de eficacia, por lo que la sobrevida que evaluaron no incluye a los pacientes que usaron Ruxolitinib, sino a aquellos que abandonaron.

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Para valorar la certeza de la evidencia global, se toma en cuenta la menor certeza de la evidencia de los desenlaces críticos, por ende, la certeza de la evidencia global fue considerada **"muy baja"**.

V.5 BALANCE DE EFECTOS

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

Se realizó una búsqueda de la evidencia para identificar desenlaces importantes para los pacientes. No se identificaron estudios sobre las preferencias de la población específica (pacientes pediátricos de 12 a 18 años post trasplantados con EICH aguda refractaria a corticoides). Adicionalmente, se realizó una entrevista telefónica con el familiar (madre) del paciente pediátrico que motivó la solicitud, quien consideró relevante todos los desenlaces presentados en esta evaluación, excepto por los desenlaces eventos adversos grado 3 - 4 y eventos adversos grado 3 – infecciones, los cuales fueron incluidos como desenlaces relevantes para valorar la seguridad del paciente con EICH aguda y de acuerdo con lo referido por el clínico tratante de la IPRESS solicitante. En consecuencia, los desenlaces seleccionados reflejan tanto la perspectiva de los pacientes como de los profesionales de la salud involucrados.

Los resultados de dicha consulta y graduación de los desenlaces se muestran en la **Tabla 4** del presente informe.

B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales propuestos por la metodología del *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) (29).

Los umbrales de relevancia clínica propuesto por la metodología IQWiG son los siguientes:

- Para desenlaces dicotómicos

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

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

La magnitud de efectos deseables e indeseables y la valoración de balance de efectos de ruxolitinib en adición a terapia convencional (inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos) en comparación a la terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos), para el tratamiento de pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico con diagnóstico de EICH aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible, se presentó en la reunión de diálogo deliberativo del 24 de junio.

Teniendo en cuenta el estudio Zeiser et al. (2020) sobre la eficacia y seguridad del ruxolitinib para pacientes pediátricos de 12 a 18 años con EICH aguda refractaria a corticoides, junto a los umbrales clínicos previamente definidos (ver **Anexo 1c**) y a la certeza de evidencia para cada desenlace, se obtuvo las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico (ver **Tabla 7**).

Tabla 7. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables.

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según umbrales clínicos establecidos
Sobrevida global "Mortalidad" (24 meses) [CRÍTICO]	**HR: 0.83 (0.60 a 1.15)** ⊕◯◯◯ Muy baja	Certeza de evidencia **muy baja.** Magnitud de efectos **no cuantificable**
Calidad de vida [CRÍTICO]	No se encontró evidencia para este desenlace	
Eventos adversos serios (28 días) [CRÍTICO]	**RR: 1.12 (0.83 a 1.51)** ⊕◯◯◯ Muy baja	Certeza de evidencia **muy baja.** Magnitud de efectos **no cuantificable**

1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios):

Se realizaron dos rondas de votación debido a que ninguna de las opciones de juicio alcanzó, al menos, el 70% de votos durante la primera votación.

En los pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico con diagnóstico de EICH aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos), se encontró que los efectos deseables (beneficios) en la sobrevida global (mortalidad) del uso de ruxolitinib en adición a la terapia convencional, en comparación con la terapia convencional disponible , tiene una certeza de la evidencia “muy baja”, por lo que no es posible cuantificar la magnitud de dicho efecto. Además, no se encontró evidencia para calidad de vida.

A pesar de lo expuesto, los representantes de la RON e IPRESS solicitante coincidieron en que, pese al nivel de certeza de evidencia (“muy baja”), se debía considerar la magnitud de efecto “grande”. Por otra parte, los representantes de DIGEMID, FISSAL y SALUDPOL optaron por considerar la opción “no lo sé”, debido a la certeza de evidencia “muy baja”. La representante de DPCAN no ejerció su voto al no responder en el momento del llamado.

Finalmente, durante la segunda ronda de votación, por mayoría simple, el grupo de trabajo determinó que el juicio de los efectos deseables fue “**inciertos (no lo sé)**”.

2. Magnitud de los efectos indeseables (daños):

Se realizaron dos rondas de votación debido a que ninguna de las opciones de juicio alcanzó, al menos, el 70% de votos durante la primera votación.

En los pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico con diagnóstico de EICH aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos), se encontró que los efectos indeseables (daños) en los eventos adversos serios del uso de ruxolitinib en adición a la terapia convencional, en comparación con la terapia convencional disponible, tiene una certeza de la evidencia “muy baja”, por lo que no es posible cuantificar la magnitud de dicho efecto.

A pesar de lo expuesto, los representantes de la RON e IPRESS solicitante coincidieron en que, pese al nivel de certeza de evidencia (“muy baja”), se debía considerar la magnitud de efecto “trivial”. El representante de la IPRESS solicitante destaca que los eventos adversos del ruxolitinib son mínimos, pues es un fármaco con uso previo en otras patologías. Además, indicó que su administración es ambulatoria, a diferencia de las alternativas que requieren hospitalización. Por otra parte, los representantes de DIGEMID, FISSAL y SALUDPOL optaron por considerar la opción “no lo sé”, debido a que la confiabilidad del estudio es limitada. La representante de DPCAN no ejerció su voto al no responder en el momento del llamado.

Finalmente, durante la segunda ronda de votación, por mayoría simple, el grupo de trabajo determinó que el juicio de los efectos indeseables fue **“inciertos (no lo sé)”**.

3. Balance entre los efectos deseables e indeseables:

Se realizaron dos rondas de votación debido a que ninguna de las opciones de juicio alcanzó, al menos, el 70% de votos durante la primera votación.

Tomando en cuenta que la magnitud de los efectos deseables (beneficios) fueron catalogados como “incierto (no lo sé)”, la magnitud de los efectos indeseables (daños) como “inciertos (no lo sé)”, y la certeza global de la evidencia como “muy baja”; durante la primera ronda de votación, los representantes de DIGEMID, SALUDPOL y FISSAL, integrantes del grupo de trabajo, consideraron que el balance de efectos es incierto (“no lo sé”). Por otra parte, las representantes de RON y la IPRESS solicitante votaron por “Favorece la intervención”, pese a la certeza de la evidencia “muy baja”, manifestó que la intervención representa una oportunidad de brindar respuesta completa al EICH aguda refractario a corticoides, no existiendo más alternativas disponibles.

Finalmente, durante la segunda ronda de votación, el grupo de trabajo determinó que el balance entre los efectos deseables e indeseables fue **“incierto (no lo sé)”**.

V.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 (desenlaces finales), ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada.

Se realizó dos votaciones debido a que el resultado de la primera votación fue empate (no alcanzó, al menos, el 70% de los votos): tres integrantes del grupo de trabajo votaron por TS innovadora y dos, por TS no innovadora. El equipo técnico recalcó la definición operacional establecida en el documento técnico titulado "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo" (26). Durante la segunda votación, los representantes de DIGEMID, FISSAL y SALUDPOL ratificaron su voto como "TS no innovadora", en base a que la certeza global de la evidencia no es al menos moderada. Por otra parte, Los representantes de RON e IPRESS solicitante emitieron su voto como "TS innovadora". La representante de DPCAN no ejerció su voto al no responder en el momento del llamado.

Finalmente, durante la segunda votación, el grupo de trabajo determinó que ruxolitinib es una **"tecnología sanitaria no innovadora"**.

V.7 EQUIDAD

Esta dimensión valora el potencial impacto de la tecnología sanitaria sobre la equidad en salud, considerando posibles efectos diferenciales en poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas o desigualdades (26). Respecto a la búsqueda realizada, no se identificaron estudios realizados en Perú o en otro país de América Latina que evalúen el impacto del uso de ruxolitinib en adición a la terapia convencional en pacientes pediátricos de 12 hasta los 18 años post trasplantados alogénicos con diagnóstico de EICH aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos la terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos).

Se realizó dos votaciones debido a que el resultado de la primera votación fue empate (no alcanzó, al menos, el 70% de los votos): cuatro integrantes del grupo de trabajo votaron por "no lo sé" y dos, por "aumentada". Durante la segunda votación, los representantes de DIGEMID, FISSAL y SALUDPOL ratificaron su voto como "no lo sé", argumentando que no se encontraron estudios específicos que evaluaran equidad en la población de interés y posteriormente a la evaluación de las preguntas orientadoras. Por otra parte, Los representantes de RON e IPRESS solicitante emitieron su voto como "aumentada", debido a que indican que existe desigualdades entre los seguros públicos y privados en la cobertura de medicamentos de alto costo. La representante de DPCAN no ejerció su voto al no responder en el momento del llamado.

Finalmente, los representantes del grupo de trabajo decidieron, por mayoría simple, la opción de **"desconocido (no lo sé)"**.

V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Considerando la población de la pregunta PICO y los aportes recogidos en la reunión con expertos clínicos, se identificó una única variante clínica (en el **Anexo 5A** se presenta de manera gráfica). Los detalles de los costos unitarios del comparador y la tecnología sanitaria se pueden consultar en el **Anexo 5B**.

La diferencia de costos con el precio mínimo (CONOSCE/CATPREC) de un año de tratamiento de un paciente pediátrico de 12 hasta 18 años post trasplantados alogénicos con diagnóstico de EICH aguda, refractaria o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos), es de S/. 75 138.87 al comparar ruxolitinib en adición a la terapia convencional (inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos) frente a un esquema de terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos).

Tabla 8: Costos unitarios totales disgregados por comparador y tecnología sanitaria.

Tecnología Sanitaria	Variante Clínica	Costos (S/.)			
			Costo de Procedimientos	Costo de Medicamentos e Insumos	Costo total Variante
Comparador: Micofenolato Mofetilo + INC + corticoide sistemáticos ± esteroides tópicos	EICH aguda, pediátrico de 12 hasta 18 años, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible	**INSN-SB**	75 023.08	12 462.98	87 486.06
Tecnología Sanitaria: Ruxolitinib + INC + Corticoides sistemáticos ± esteroides tópicos		**INSN-SB**	46 315.90	116 309.03	162 624.93

Tabla 9: Diferencia de costos entre el comparador y la tecnología sanitaria

Variante clínica		Costos unitarios (S/.)		Diferencia de costos (S/.)
		Comparador: Micofenolato Mofetilo + INC + corticoide sistemáticos ± esteroides tópicos	**Tecnología Sanitaria: Ruxolitinib + INC + Corticoides sistemáticos ± esteroides tópicos**	
EICH aguda, pediátrico de 12 hasta 18 años, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible	**INSN-SB**	87 486.06	162 624.93	75 138.87

Para este criterio, se estableció un umbral para costos moderados tomando como referencia la normativa vigente sobre tecnología sanitaria oncológica de alto costo definida en 9 UIT. En base a ello, se consideró como costos extensos a 18 UIT (doble de los costos moderados).

Por lo tanto, se realizó dos votaciones debido a que el resultado de la primera votación fue empate (no alcanzó, al menos, el 70% de los votos): tres integrantes del grupo de trabajo votaron por costos moderados; dos, por costos extensos; y uno, por ahorros extensos.

Finalmente, los representantes del grupo de trabajo decidieron, por mayoría simple, la opción de **"costos moderados"** para este criterio.

V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La búsqueda sistemática no identificó ningún estudio local o regional sobre costo-efectividad del uso de ruxolitinib en la población específica de la presente ETS-EMC. Por lo tanto, el grupo de trabajo valoró este criterio como juicio final **"ningún estudio incluido"** por unanimidad.

VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo, se resumen en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo

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

VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO

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

En pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico (consecuente de patología oncológica), con diagnóstico de Enfermedad de injerto contra huésped aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos), no se recomienda el uso de ruxolitinib en adición a la terapia convencional. **(Recomendación en contra de la intervención, basada en una certeza global de la evidencia "muy baja").**

Comentarios: La decisión final tomada por los representantes del grupo de trabajo se basó en votaciones ante la ausencia de consenso. Por mayoría simple, concluyeron una recomendación en contra del uso de la TS evaluada debido a la certeza general de la evidencia "muy baja", el balance entre los efectos deseables e indeseables fue "no lo sé" y que no se cuenta con información disponible de costo - efectividad.

b. Justificación

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

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es incierto (Juicio "no lo sé").	En pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico (consecuente de patología oncológica), con diagnóstico de EICH aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos), el balance de los beneficios y daños de brindar ruxolitinib en adición a la terapia convencional, en comparación con la terapia convencional disponible es incierto.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global de la evidencia fue calificada como "muy baja".	Se consideró en base de los desenlaces críticos para la toma de decisiones.
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces críticos corresponden a desenlaces finales.	La recomendación se emitió en función de la evaluación de los efectos sobre los desenlaces críticos de sobrevida global y eventos adversos serios, todos ellos considerados desenlaces finales.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio fue incluido.	No fue posible determinar el costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación en contra del uso de la intervención, con una certeza global de la evidencia "muy baja".		

VIII CONCLUSIONES

- Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja (INSN-SB), mediante Oficio N.º 240-2025-SIS-FISSAL/DICOE.

- La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda es una complicación inmunológica común y potencialmente mortal posterior al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Se origina cuando los linfocitos T del donante reaccionan contra los tejidos del receptor, causando inflamación principalmente en piel, hígado y tracto gastrointestinal. Clínicamente, se manifiesta por erupciones cutáneas, diarrea intensa, dolor abdominal y colestasis hepática. A nivel mundial, su incidencia varía entre 40% y 85% en trasplantes con donantes emparentados, pese al tratamiento inmunosupresor preventivo. En Perú no se cuenta con datos epidemiológicos sobre esta enfermedad. Como primera línea de tratamiento de la EICH aguda, se emplean esteroides tópicos junto a un inhibidor de calcineurina. Al progresar a grado II o superior, se usan corticoides sistémicos; sin embargo, entre el 50% al 70 % de los pacientes con EICH aguda suelen desarrollar refractariedad o dependencia a estos fármacos.

- El ruxolitinib es un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) que actúa sobre las vías de la quinasa Janus (JAK) y del transductor de señales y activador de la transcripción (STAT). En Perú, cuenta con registro sanitario por parte de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID): N°EE00052 vigente hasta 2028. Según su ficha técnica, se encuentra aprobado para el tratamiento de pacientes de 12 años o más con enfermedad del injerto contra receptor, aguda o crónica, que tienen una respuesta inadecuada a los corticosteroides u otros tratamientos sistémico. Actualmente, este fármaco no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P**: pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico (consecuente de patología oncológica) con diagnóstico de Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH) aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a la terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos); **I**: Ruxolitinib en adición a terapia convencional (inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos); **C**: Terapia convencional disponible; **O**: sobrevida global [mortalidad] (crítico), eventos adversos serios (crítico), calidad de vida (crítico), respuesta completa (importante) y eventos adversos grado 3 y 4 (importante).

- La evidencia para responder a la pregunta PICO se obtuvo de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III y de etiqueta abierta, el cual reportó información para todos los desenlaces priorizados, a excepción de calidad de vida. Respecto a los desenlaces críticos para la toma de decisiones, los resultados del uso de ruxolitinib en adición a la terapia convencional en la sobrevida global fueron inciertos, debido a que la certeza de evidencia fue muy baja. De forma similar, la magnitud de efecto de los eventos adversos serios fue incierto, con una certeza de evidencia muy baja.

- Mediante diálogo deliberativo, se valoraron múltiples criterios para emitir una recomendación. Los juicios fueron los siguientes: necesidad clínica: no existe alternativa; efectos deseables: inciertos (no lo sé); efectos indeseables: inciertos (no lo sé); certeza de la evidencia: muy baja; balance de efectos: inciertos (no lo sé); nivel de innovación: tecnología sanitaria no innovadora; impacto en la equidad: desconocida (no lo sé); recursos necesarios: costos moderados; y costo-efectividad: ningún estudio incluido.

- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación contra del uso de ruxolitinib en adición a la terapia convencional en pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post-trasplante alogénico (consecuente de patología oncológica) con diagnóstico de EICH aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a la terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos) (Recomendación en contra de la intervención, basada en una certeza global de la evidencia “muy baja”).

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Julissa Elvira VENANCIO HUERTA	Equipo metodológico	Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
Joan Sebastián MIRANDA CHILLITUPA	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.
Gilline Daniela CÁCERES PEREZ	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.
Stefany SALVADOR SALVADOR	Equipo metodológico	Coordinación y soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia.
Sergio GOICOCHEA LUGO	Coordinador metodológico	Coordinación y soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia.
Fátima LAINES GONZALES	Coordinadora de gestión	Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC.
Jessy Lu CHANG CHANG	Representante de DPCAN Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Ricardo Junior ABANTO HINOSTROZA	Médico especialista, INSN-SB Grupo de trabajo	Participación y asesoría clínica en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Asesoría clínica en la definición de variantes clínicas en el estudio de costos de enfermedad. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Lourdes LÓPEZ CHAVEZ	Representante de RON Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Sharon CHÁVEZ PAREDES	Representante de RON Grupo de trabajo	Asesoría clínica en la definición de variantes clínicas en el estudio de costos de enfermedad. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
María Emilia LEDEZMA CARBAJAL	Representante de DIGEMID Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Miguel Armando ZUÑIGA OLIVARES	Representante de SALUDPOL Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Flor Mariela MIRABAL VERAMENDI	Representante de FISSAL 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 con relación a los contenidos de este documento técnico.

XI FINANCIAMIENTO

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

XII REFERENCIAS

1. Vaillant AAJ, Modi P, Mohammadi O. Graft-Versus-Host Disease. Harper's Textbook of Pediatric Dermatology [Internet]. el 7 de junio de 2024 [citado el 8 de julio de 2025];2067–77. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538235/
2. Mahabal GD, George L, Peter D, Thomas M, George B, Mathews V, et al. Hyperacute Graft-Versus-Host Disease of the Skin following Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Paediatric Case Series. Indian J Dermatol [Internet]. enero de 2023 [citado el 8 de julio de 2025];68(1):73–7. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37151270/
3. Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedad Injerto Contra Huésped Agudo en Pediatría Post Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. Ministerio de Salud Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja. febrero de 2024;
4. Phan M, Chavan R, Beuttler R, Benipayo N, Magedman G, Buchbinder D, et al. Evaluating risk factors for acute graft versus host disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients receiving tacrolimus. Clin Transl Sci [Internet]. el 1 de julio de 2021 [citado el 8 de julio de 2025];14(4):1303. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8301588/
5. Socié G, Niederwieser D, von Bubnoff N, Mohty M, Szer J, Or R, et al. Prognostic value of blood biomarkers in steroid-refractory or steroid-dependent acute graft-versus-host

disease: a REACH2 analysis. Blood [Internet]. el 1 de junio de 2023 [citado el 8 de julio de 2025];141(22):2771–9. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36827620/

6. Rashid N, Krakow EF, Yeh AC, Oshima MU, Onstad L, Connelly-Smith L, et al. Late effects of severe acute GVHD on quality of life, medical comorbidities and survival. Transplant Cell Ther [Internet]. el 1 de diciembre de 2022 [citado el 14 de julio de 2025];28(12):844.e1. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9743089/
7. Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, Wolff D, Levine JE, Schultz KR, et al. EBMT−NIH−CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. Bone Marrow Transplant [Internet]. el 1 de noviembre de 2018 [citado el 8 de julio de 2025];53(11):1401–15. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41409-018-0204-7
8. Olivieri A, Mancini G. Current Approaches for the Prevention and Treatment of Acute and Chronic GVHD. Cells [Internet]. el 1 de septiembre de 2024 [citado el 8 de julio de 2025];13(18). Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39329708/
9. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Documento Técnico “Tratamiento médico oncológico de la Enfermedad Injerto Contra Huésped Agudo y Crónico”. Lima. Perú: https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2020/04/RJ-135-2020.pdf; 2020.
10. Bolaños-Meade J, Hopkins Kimmel Cancer Center Jonathan Brammer J, Cowden M, Cowden Foundation Antonio Di Stasi MA, El-Jawahri A, Gundabolu K, et al. NCCN Guidelines Version 2.2025 Hematopoietic Cell Transplantation [Internet]. 2025 feb. Disponible en: https://www.nccn.org/home/member-
11. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. Biology of Blood and Marrow Transplantation [Internet]. el 1 de enero de 2016 [citado el 8 de julio de 2025];22(1):4–10. Disponible en: https://www.astctjournal.org/action/showFullText?pii=S1083879115006023
12. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Lancet Haematol [Internet]. el 1 de febrero de 2020 [citado el 8 de julio de 2025];7(2):e157–67. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32004485/
13. Jagasia M, Arora M, Flowers MED, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. Blood [Internet]. el 5 de enero de 2012 [citado el 8 de julio de 2025];119(1):296–307. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22010102/

14. Smallbone P, Mehta RS, Alousi A. Steroid Refractory Acute GVHD: The Hope for a Better Tomorrow. Am J Hematol [Internet]. el 1 de mayo de 2025 [citado el 14 de julio de 2025];100(S3):14–29. Disponible en: /doi/pdf/10.1002/ajh.27592
15. Laisne L, Neven B, Dalle JH, Galambrun C, Esvan M, Renard C, et al. Ruxolitinib in children with steroid-refractory acute graft-versus-host disease: A retrospective multicenter study of the pediatric group of SFGM-TC. Pediatr Blood Cancer [Internet]. el 1 de septiembre de 2020 [citado el 8 de julio de 2025];67(9). Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32614145/
16. Hong J, Fraebel J, Yang Y, Tkacyk E, Kitko C, Kim TK. Understanding and treatment of cutaneous graft-versus-host-disease. Bone Marrow Transplant [Internet]. el 1 de diciembre de 2023 [citado el 14 de julio de 2025];58(12):1298. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11759061/
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Prospecto JAKAVI 15 MG comprimidos [Internet]. [citado el 8 de julio de 2025]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/112773008/P_112773008.html
18. Food and Drug Administration. FDA approves ruxolitinib for acute graft-versus-host disease | FDA [Internet]. 2019 [citado el 8 de julio de 2025]. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ruxolitinib-acute-graft-versus-host-disease
19. Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, Ali H, Shah NN, Chen Y Bin, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): A multicenter, open-label phase 2 trial. Blood. el 14 de mayo de 2020;135(20):1739–49.
20. European Medicines Agency (EMA). Jakavi | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2025 [citado el 8 de julio de 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jakavi
21. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). Consulta Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas: Ruxolitinib. N° Registro Sanitario: EE-00052. [citado el 14 de julio de 2025]. Registro Sanitario Productos Farmacéuticos. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/fichasTecnicas/
22. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). Resolución Directoral N°0013382-2024/DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA. Lima; 2024 ago.
23. Ministerio de Salud (MINSA). Ley Nacional del Cáncer. Decreto Supremo N°004-2022-SA . https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/2879401-004-2022-sa. ; 2022.
24. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol [Internet]. 2011 [citado el 8 de julio de 2025];64(4):395–400. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21194891/

25. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. New England Journal of Medicine [Internet]. el 7 de mayo de 2020 [citado el 8 de julio de 2025];382(19):1800–10. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320566/
26. Instituto Nacional de Salud. Documento Técnico: «Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo» . https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/3728070-documento-tecnicoevaluacion-multicriterio-para-generar-recomendaciones-de-uso-de-tecnologiassanitarias-oncologicas-de-alto-costo; 2022.
27. Ambulatoria P. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. Evidencia, actualizacion en la práctica ambulatoria [Internet]. el 1 de abril de 2018 [citado el 8 de julio de 2025];21(1). Disponible en: https://testing.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6834
28. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ (Online) [Internet]. el 29 de octubre de 2011 [citado el 8 de julio de 2025];343(7829). Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22008217/
29. IQWiG. General Methods - Version 7.0. Gen Methods. 2023.
30. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare [Internet]. [citado el 8 de julio de 2025]. Disponible en: http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare
31. Ministerio de Salud (MINSA). Carga de Enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables perdidos, 2019 [Internet]. Perú; may, 2023. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/CargaEnfermedad/CargaEnfermedad2019.pdf
32. Ministerio de Salud (MINSA). Resolución Ministerial N.° 633-2023-MINSA: Aprobar el Documento Técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud, que como Anexo forma parte integrante de la presente Resolución Ministerial y que se publica en la sede digital del Ministerio de Salud [Internet]. 2023 [citado el 8 de julio de 2025]. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa
33. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). Consulta Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas: Ciclosporina. N° Registro Sanitario: EE07070. [citado el 20 de julio de 2025]. Registro Sanitario Productos Farmacéuticos. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2019/EE07070_FT_V01.pdf
34. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). Consulta Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas: Tracolimus. N° Registro Sanitario:

EE02038. [citado el 20 de julio de 2025]. Registro Sanitario Productos Farmacéuticos. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE02038_FT_V01.pdf

35. Dirección General de Medicamentos I y D (DIGEMID). Consulta Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas: Micofenolato Mofetilo. N° Registro Sanitario: EE-09412. [citado el 14 de julio de 2025]. Registro Sanitario Productos Farmacéuticos. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE09412_FT_V01.pdf
36. Instituto Nacional de Salud (Perú). Fotoféresis extracorpórea con metoxaleno en pacientes que han recibido trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica, refractarios o dependientes de corticoides. Elaborado por Andrea Mercedes Rivera Santillan, Sergio Goicochea Lugo, Miguel Ángel Huamaní Contreras. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. julio de 2023;(Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio Nº11-2023).
37. Study Details | Safety and Efficacy of Ruxolitinib Versus Best Available Therapy in Patients With Corticosteroid-refractory Acute Graft vs. Host Disease After Allogeneic Stem Cell Transplantation | ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado el 9 de julio de 2025]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02913261
38. Statistical software for data science | Stata [Internet]. [citado el 9 de julio de 2025]. Disponible en: https://www.stata.com/
39. GRADEpro [Internet]. [citado el 9 de julio de 2025]. Disponible en: https://www.gradepro.org/

XIII ANEXOS

ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para evaluación de los subrogados

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		21 de mayo del 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos al 21 de mayo del 2025	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	("Graft vs Host Disease"[Mesh] OR "Graft vs Host Disease"[TIAB] OR "Acute graft versus host disease" [TIAB] OR "Runt Diseas*"[TIAB] OR "Graft-Versus-Host Diseas*"[TIAB] OR "Graft-vs-Host Diseas*"[TIAB] OR "Homologous Wasting Disease" [TIAB])	40,275
Objetivo del estudio	2	(correlat*[TIAB] OR validation[TIAB] OR regression[TIAB]) AND (surrogate*[TIAB] OR (surrogac*[TIAB] OR endpoint[TIAB] OR "end point*"[TIAB] OR relation*[TIAB]	2,641,418
Desenlace	3	"Failure-Free Survival"[TIAB] OR "Failure Free Survival"[TIAB] OR FFS [TIAB]	4,853
Estudios	4	("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])	582,532
	5	#1 AND #2 AND #3	7
Final	6	#4 AND #5	0

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		26 de mayo del 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos al 26 de mayo del 2025	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	"Graft vs host disease"[MeSH Terms] OR "acute graft versus host disease"[Title/Abstract] OR "graft versus host disease"[Title/Abstract] OR "graft vs host"[Title/Abstract] OR "graft versus host"[Title/Abstract] OR "graft v host"[Title/Abstract] OR "GVHD"[Title/Abstract]	44,599
Intervención	2	"janus kinase inhibitors"[MeSH Terms] OR "ruxolitinib"[Title/Abstract] OR "rux"[Title/Abstract] OR "jakavi"[Title/Abstract] OR "janus kinase inhibitors"[Title/Abstract] OR "janus kinase 1 inhibitor"[Title/Abstract] OR "janus kinase 2 inhibitor"[Title/Abstract] OR "tyrosine kinase	26,134

		jak"[Title/Abstract] OR "JAK"[Title/Abstract] OR "JAK inhibitor"[Title/Abstract]	
Tipo de estudio: RS	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]))))	661,567
Tipo de estudio: ECA	4	("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	1,569,535
	5	#3 OR #4	2,078,656
Final	6	#1 AND #2 AND #5	63

Base de datos		Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)	
Plataforma		The Cochrane Library	
Fecha de búsqueda		26 de mayo del 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos al 26 de mayo del 2025	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	MeSH descriptor: [Graft vs Host Disease] explode all trees	1035
	2	"acute graft versus host disease":ti,ab,kw	1744
	3	"graft versus host diseases":ti,ab,kw	8
	4	"graft versus host reaction":ti,ab,kw	949
	5	"graft vs host":ti,ab,kw	1743
	6	"graft-versus-host":ti,ab,kw	2607
	7	"graft v host":ti,ab,kw	143
	8	"GVHD":ti,ab,kw	2432
	9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3439
Intervención	10	"ruxolitinib":ti,ab,kw	921
	11	"rux":ti,ab,kw	242
	12	"janus kinase inhibitors":ti,ab,kw	743
	13	"jakavi":ti,ab,kw	21
	14	"janus kinase inhibitors":ti,ab,kw	743
	15	"janus kinase 1 inhibitor":ti,ab,kw	1681
	16	"janus kinase 2 inhibitor":ti,ab,kw	1675
	17	"tyrosine kinase jak":ti,ab,kw	88
	18	"JAK":ti,ab,kw	1658
	19	"JAK inhibitor":ti,ab,kw	1348
	20	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	3352
Final	21	#9 AND #20	152

Base de datos		EMBASE	
Plataforma		EMBASE	
Fecha de búsqueda		26 de mayo del 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos al 26 de mayo del 2025	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	'graft versus host reaction'/exp OR 'acute graft versus host disease':ti,ab,kw OR 'graft versus host diseases':ti,ab,kw OR 'graft vs host':ti,ab,kw OR 'graft versus host':ti,ab,kw OR 'graft v host':ti,ab,kw OR gvhd:ti,ab,kw	101,800
Intervención	2	'ruxolitinib'/exp OR 'janus kinase inhibitor'/exp OR 'janus kinase 1 inhibitor':ti,ab,kw OR 'janus kinase 2 inhibitor':ti,ab,kw OR 'janus kinase':ti,ab,kw	50,928
Tipo de estudio: RS y ECA	3	('Systematic Review':ti,ab OR Meta-Analysis:ti,ab OR 'Meta-Analysis as Topic'/exp OR 'Network MetaAnalysis'/exp OR 'Meta Analysis':ti,ab OR Metanalysis:ti,ab OR Metaanalysis:ti,ab OR 'Meta Analyses':ti,ab) OR ((clinical:ti,ab AND trial:ti,ab) OR 'clinical trials as topic'/exp OR term:it OR random*:ti,ab OR 'random allocation'/exp OR 'therapeutic use'/exp)	3,333,421
Final		#1 AND #2 AND #3	498

Base de datos		ClinicalTrials	
Plataforma		ClinicalTrials.gov	
Fecha de búsqueda		26 de mayo del 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 26 de mayo de 2025	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	Steroid Refractory Acute Graft Versus Host Disease	72
Intervención	2	Ruxolitinib	425
Final	3	#1 AND #2	18

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

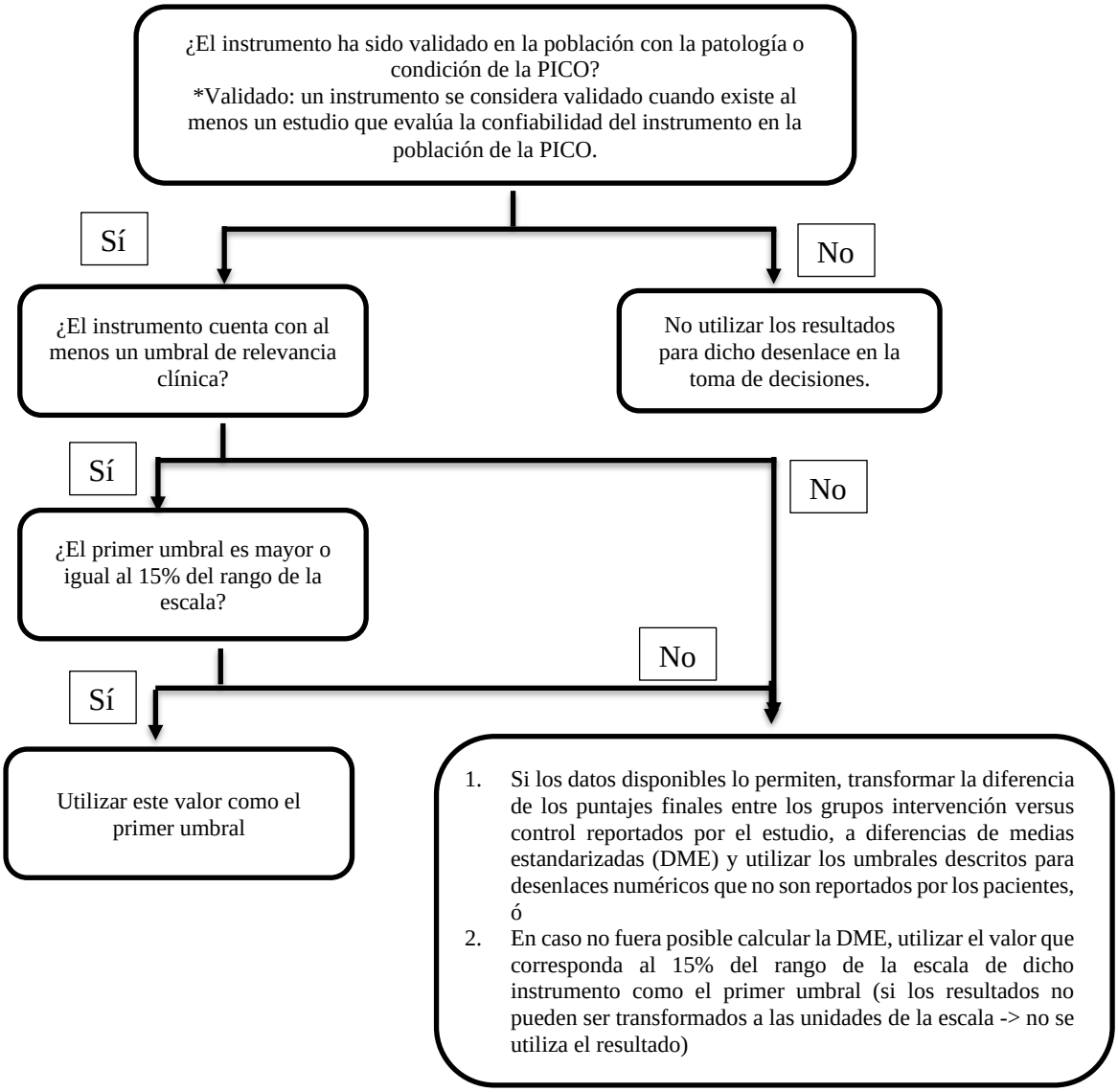
Umbrales clínicos para desenlaces dicotómicos

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

Umbrales clínicos para desenlaces numéricos no reportados por los pacientes

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

Umbrales clínicos para desenlaces numéricos reportados por pacientes:



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

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

Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para valores o preferencias de los pacientes

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		22 de mayo del 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 19 de junio del 2025	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	"Graft vs host disease"[MeSH Terms] OR "acute graft versus host disease"[Title/Abstract] OR "graft versus host disease"[Title/Abstract] OR "graft vs host"[Title/Abstract] OR "graft versus host"[Title/Abstract] OR "graft v host"[Title/Abstract] OR "GVHD"[Title/Abstract]	44,740
Preferencias, valores, medidas de utilidad	2	((((((((((((((((((((((((((((((((("Attitude to Health" [MAJR]) OR ("Patient Participation"[MAJR])) OR ("Patient Preference"[MAJR])) OR (preference*[tiab])) OR (choice[Title])) OR (choices[Title])) OR (value*[Title])) OR (health state values[tiab])) OR (valuation*[ti])) OR (expectation*[tiab])) OR (attitude*[tiab])) OR (acceptab*[tiab])) OR (knowledge[tiab])) OR (point of view[tiab])) OR (user participation[tiab])) OR (users participation[tiab])) OR (users' participation[tiab])) OR (user's participation[tiab])) OR (patient participation[tiab])) OR (patients participation[tiab])) OR (patients' participation[tiab])) OR (patient's participation[tiab])) OR (patient perspective*[tiab])) OR (patients perspective*[tiab])) OR (patients' perspective*[tiab])) OR (patient's perspective*[tiab])) OR (patient perce*[tiab])) OR (patients perce*[tiab])) OR (patients' perce*[tiab])) OR (patient's perce*[tiab])) OR (health perception*[tiab])) OR (user view*[tiab])) OR (users view*[tiab])) OR (users' view*[tiab])) OR (user's view*[tiab])) OR (patient view*[tiab])) OR (patients view*[tiab])) OR (patients' view*[tiab])) OR (patient's view*[tiab])) OR ((("decision making"[Title:~1] OR "decision mak*"[Title/Abstract] OR "decisions mak*"[Title/Abstract]) AND ("patient*"[Title/Abstract] OR "user*"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract])) OR (("discrete choice*"[Title/Abstract] OR "decision board*"[Title/Abstract] OR "decision analy*"[Title/Abstract] OR "decision-support"[Title/Abstract] OR "decision tool*"[Title/Abstract] OR "decision aid*"[Title/Abstract] OR "discrete choice*"[Title/Abstract]) AND ("patient*"[Title/Abstract] OR "user*"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract])))) OR ("Decision Support Techniques"[MeSH Terms] OR ("health"[Title] AND "utilit*"[Title]) OR "gamble*"[Title/Abstract] OR "prospect theory"[Title/Abstract] OR "preference score"[Title/Abstract] OR "preference elicitation"[Title/Abstract] OR "health utilit*"[Title/Abstract] OR "utility value*"[Title/Abstract] OR "utility score*"[Title/Abstract] OR "utility estimate*"[Title/Abstract] OR "health state"[Title/Abstract] OR "feeling thermometer*"[Title/Abstract] OR "best worst scaling"[Title/Abstract] OR "standard gamble"[Title/Abstract] OR "time trade off"[Title/Abstract] OR "TTO"[Title/Abstract] OR "probability trade off"[Title/Abstract] OR "utility score"[Title/Abstract] OR "preference based"[Title/Abstract] OR "preference score*"[Title/Abstract] OR "multiattribute"[Title/Abstract] OR "multi attribute"[Title/Abstract] OR "euroqol 5d"[Title/Abstract] OR	2,462,977

		"EuroQol5D"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "EQ 5D"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "SF 6D"[Title/Abstract] OR "HUI"[Title/Abstract] OR "15D"[Title/Abstract])	
Revisión sistemática	3	(("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH]))))	66,973
Final	4	#1 AND #2 AND #3	63

Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		19 de junio de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 19 de junio de 2025	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	"Graft vs host disease"[MeSH Terms] OR "acute graft versus host disease"[Title/Abstract] OR "graft versus host disease"[Title/Abstract] OR "graft vs host"[Title/Abstract] OR "graft versus host"[Title/Abstract] OR "graft v host"[Title/Abstract] OR "GVHD"[Title/Abstract]	44,474
Intervención	2	"janus kinase inhibitors"[MeSH Terms] OR "ruxolitinib"[Title/Abstract] OR "rux"[Title/Abstract] OR "jakavi"[Title/Abstract] OR "janus kinase inhibitors"[Title/Abstract] OR "janus kinase 1 inhibitor"[Title/Abstract] OR "janus kinase 2 inhibitor"[Title/Abstract] OR "tyrosine kinase jak"[Title/Abstract] OR "JAK"[Title/Abstract] OR "JAK inhibitor"[Title/Abstract]	26,392
Costo-efectividad	3	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmacoeconomic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmacoeconomic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	29,322
Latinoamérica	4	("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All 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	127,308

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

Adicionalmente se buscó en el repositorio de RedETSA evaluaciones económicas de la región. No se encontró ninguna evaluación económica que respondiera a la pregunta PICO de la presente evaluación.

Repositorios, organismos elaboradores de evaluaciones de tecnología sanitaria

Base de datos o repositorio	Enlace	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes-evaluacion-tecnologica/	Ruxolitinib	0
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/home	Ruxolitinib	0
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	https://www.nice.org.uk/	“Ruxolitinib”	2
Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA)	https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	“Ruxolitinib”	0
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&tipoId=1	Ruxolitinib	0
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canada	https://www.cda-amc.ca/search?s=blinatumomab%20AND%20Precursor%20Cell%20Lymphoblastic%20Leukemia-Lymphoma&op=OR	“Ruxolitinib” AND “Acute” AND “Graft vs host disease”	0
Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Alemania	https://www.iqwig.de/en/projects/projects-results/#searchQuery=query=*&page=1&rows=10&sortBy=score&sortOrder=desc&facet.filter.language=en	Ruxolitinib	0
Instituto de Evaluación Tecnológica enSalud (IETS), Colombia	https://www.iets.org.co/documentos-tecnicos/	Ruxolitinib	0
Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud - CONITEC, Brasil	https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec	Ruxolitinib	0
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), Argentina	https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets	Ruxolitinib	0
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	https://ets.iecs.org.ar/home	Ruxolitinib	0
Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la División de Planificación Sanitaria (DIPLAS), Ministerio de Salud de Chile	https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	Ruxolitinib	0

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

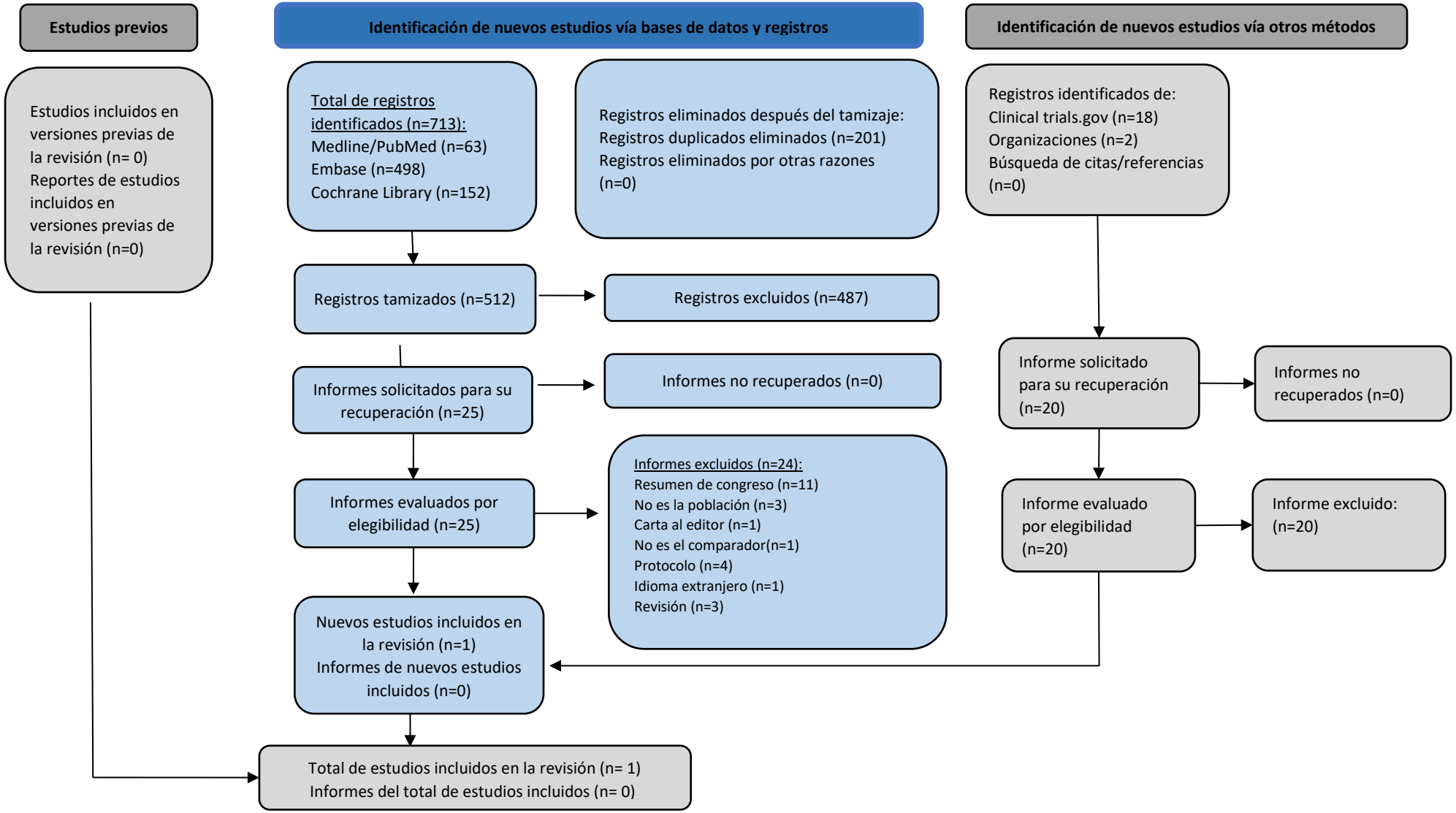
Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		19 de junio de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 19 de junio de 2025	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	"Graft vs host disease"[MeSH Terms] OR "acute graft versus host disease"[Title/Abstract] OR "graft versus host disease"[Title/Abstract] OR "graft vs host"[Title/Abstract] OR "graft versus host"[Title/Abstract] OR "graft v host"[Title/Abstract] OR "GVHD"[Title/Abstract]	44,740
Intervención	2	"janus kinase inhibitors"[MeSH Terms] OR "ruxolitinib"[Title/Abstract] OR "rux"[Title/Abstract] OR "jakavi"[Title/Abstract] OR "janus kinase inhibitors"[Title/Abstract] OR "janus kinase 1 inhibitor"[Title/Abstract] OR "janus kinase 2 inhibitor"[Title/Abstract] OR "tyrosine kinase jak"[Title/Abstract] OR "JAK"[Title/Abstract] OR "JAK inhibitor"[Title/Abstract]	26,395
Equidad	3	((((((((((((((((((((((((((((((("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	2,544,681

		(race[tiab])) OR (ethnic*[tiab])) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab])) OR ("language other than"[tiab])) OR (latino*[tiab])) OR (latina*[tiab])) OR (hispanic*[tiab])) OR (whites[tiab])) OR (caucasian*[tiab])) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab])) OR (aboriginal[tiab])) OR ("first nation*"[tiab])) OR (indigenous[tiab])) OR ("english as a second language"[tiab])) OR ("foreign language"[tiab])) OR ("South American People"[Mesh])) OR ("Caribbean People"[Mesh])) OR ("Central American People"[Mesh]))) OR ((((("Occupations"[Mesh:NoExp]) OR ("Unemployment"[Mesh:NoExp])) OR (occupations[tiab])) OR (unemployment[tiab]))) OR ((((((((((("Gender Identity"[Mesh]) OR ("Women's Health"[Mesh:NoExp])) OR ("gender differences"[tiab])) OR (("sex disparit*"[tiab] OR "sex difference*"[tiab]))) OR ("gender identity"[tiab])) OR ("sex role"[tiab])) OR ("woman role*"[tiab] OR "women role*"[tiab])) OR ("man role*"[tiab] OR "men role*"[tiab])) OR ("gender role*"[tiab])) OR (servicewomen[tiab])) OR ("Sex factors"[Mesh:NoExp]))) OR (((((("Educational status"[Mesh]) OR ("Education"[Mesh:NoExp])) OR (Schooling[tiab])) OR ("educational status"[tiab])) OR ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2] OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational levels"[tiab:~2])) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less educated"[tiab:~0])) OR ("higher level of education "[tiab:~0] OR "better level of education"[tiab:~0] OR "worse level of education"[tiab:~0] OR "less level of education"[tiab:~0]))) OR (("Religion"[Mesh:NoExp]) OR (religi*[tiab]))) OR ((((((((((((((((((((((((((("Social determinants of Health"[Mesh:NoExp]) OR ("Psychosocial Deprivation"[Mesh:NoExp])) OR ("Sociological Factors"[Mesh:NoExp])) OR ("Working Poor"[Mesh:NoExp])) OR ("Hierarchy, Social"[Mesh:NoExp])) OR (disparit*[tiab])) OR (inequalit*[tiab])) OR (inequit*[tiab])) OR (equity[tiab])) OR (deprivation[tiab])) OR (gini[tiab])) OR ("concentration index"[tiab])) OR ("Socioeconomic Factors"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Welfare"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Class"[Mesh])) OR ("Poverty"[Mesh])) OR ("Income"[Mesh:NoExp])) OR ("Social class*"[tiab])) OR ("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] "community participant"[tiab:~3] OR "community participants"[tiab:~3] OR "community participate"[tiab:~3] OR "community participatory"[tiab:~3])) OR ((("neighborhood cohesion"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesiveness"[tiab:~0])) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0]))) OR ("social relationships"[tiab])) OR ("social network*"[tiab])) OR ("collective efficacy"[tiab])) OR ("civil society"[tiab])) OR ("informal social control"[tiab])) OR ("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab])) OR ("social disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab])) OR (anomie[tiab])) OR ("social support"[tiab])) OR ("social participation"[tiab])) OR (trust[tiab])) OR ("emotional support"[tiab])) OR ("psychosocial support"[tiab])) OR ("community capital"[tiab])) OR ("social influence"[tiab])) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab]))))) OR (((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp]) OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp])) OR ("Health Equity"[Mesh:NoExp])) OR ("healthcare disparit*"[tiab] OR "health-care disparit*"[tiab])) OR ("health status disparit*"[tiab])) OR ("health disparit*"[tiab])) OR ("health inequalit*"[tiab])) OR ("health inequit*"[tiab])) OR ("medically underserved"[tiab]))))	
Latinoamérica y el Caribe	4	(("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All 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	1,273,116

		Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields])	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD



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

Motivo de exclusión	Título	Primer autor	Año
Es una revisión sistemática que incluye ECA, estudios observacionales y reporte de casos.	Efficacy and safety of ruxolitinib in steroid-refractory graft-versus-host disease: A meta-analysis.	Fan	2022
Es una revisión sistemática que estudios observacionales. Además, no incluye solo a la población de interés (EICH crónico).	Ruxolitinib for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in children: a systematic review and individual patient data meta-analysis.	Baccelli	2024
Es una síntesis narrativa.	Ruxolitinib for the treatment of graft-versus-host disease	Ali	2020
No es la población de interés (no incluye pacientes pediátricos).	Ruxolitinib in steroid-refractory acute graft-vs-host disease: Japanese subgroup analysis of the randomized REACH2 trial.	Teshima	2024
No es el comparador de interés.	Second-line therapy for patients with steroid-refractory aGVHD: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Luo	2023
No es la población de interés.	Impact of cytopenias and early versus late treatment with ruxolitinib in patients with steroid-refractory acute or chronic graft-versus-host disease.	Mahmoudjafari	2025
No es la población de interés.	Ruxolitinib in GvHD (RIG) study: a multicenter, randomized phase 2 trial to determine the response rate of Ruxolitinib and best available treatment (BAT) versus BAT in steroid-refractory acute graft-versus-host disease (aGvHD) (NCT02396628)	Von Bubnoff	2018
Idioma chino.	Efficacy and safety of ruxolitinib for refractory graft-versus-host disease in Chinese population: a Meta-analysis	Zhan	2024
Es un resumen de congreso.	Oral Ruxolitinib Treatment for Patients With Dermatologic Manifestations of Acute or Chronic Graft-Versus-Host Disease (GVHD): A Post Hoc Analysis of the Phase 3 REACH2 and REACH3 Studies	Choi	2023

Motivo de exclusión	Título	Primer autor	Año
Es un resumen de congreso.	Impact of Cytopenias in Patients Treated with Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease: A REACH2 Post Hoc Analysis	Mahmoudjafari	2023
Es un resumen de congreso.	Early Versus Late Treatment with Ruxolitinib in Patients with Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease: A Post Hoc Analysis from the Randomized Phase 3 REACH2 Study	Socie	2023
Es un resumen de congreso.	Ruxolitinib versus best available therapy in patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a comparison of response by organ class from the randomized, phase 3 REACH2 study	Mohty	2022
Es una carta al editor.	Beyond ruxolitinib in steroid-refractory acute graft-versus-host disease	Lee	2021
Es un resumen de congreso.	Ruxolitinib (RUX) Vs Best Available Therapy (BAT) in Patients with Steroid-refractory Acute GRAFT-VSHOST Disease (SR-AGVHD): 6-Month Follow-up from the Randomized, Phase 3 Reach2 Study	Mohty	2021
Es un resumen de congreso.	Efficacy and safety of ruxolitinib in patients with steroid-refractory acute graft-vs-host disease after crossover in the phase 3 reach2 study	Szer	2021
Es un resumen de congreso.	Safety analysis of Ruxolitinib (RUX) vs Best Available Therapy (BAT) in patients (pts) with Steroid-Refractory (SR) acute Graft-vs-Host Disease (aGVHD) in the randomized phase 3 REACH2 study	Von Bubnoff	2021
Es un resumen de congreso.	Biomarker Analysis in Patients (pts) with Steroid-Refractory Acute Graft-Vs-Host Disease (aGVHD) Treated with Ruxolitinib (RUX) or Best Available Therapy (BAT) in the Randomized, Phase 3 REACH2 Study	Socie	2020
Es un resumen de congreso.	Reach-2 Trial Design: A Phase 3, Randomized, Open Label, Multicenter Study to Evaluate Ruxolitinib Compared to Best Available Therapy in Patients with Corticosteroid-Refractory Acute Graft vs Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation	Socie	2018
Es un resumen de congreso.	Effects of Concomitant Azoles on Ruxolitinib Treatment in Patients with Acute Graft-Versus-Host Disease: A Post Hoc Analysis from the Randomized Phase 3 REACH 2 Study	Mahmoudjafari	2024

Motivo de exclusión	Título	Primer autor	Año
Es un resumen de congreso.	Early Versus Late Treatment with Ruxolitinib in Patients with Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease: A Post Hoc Analysis from the Randomized Phase 3 REACH2 Study	Socie	2021
Es un protocolo de ensayo clínico. No es la población de interés.	PTCy and Ruxolitinib vs PTCy, Tacrolimus and MMF in MUD and Haploidentical HSCT	NCT04669210	-
Es un protocolo de ensayo clínico registrado en la Unión Europea.	Safety and efficacy of ruxolitinib versus best available therapy in patients with corticosteroid-refractory acute graft vs. host disease after allogeneic stem cell transplantation	EUCTR2016-002584-33-AT	-
Es un protocolo de ensayo clínico	Safety and Efficacy of Ruxolitinib Versus Best Available Therapy in Patients With Corticosteroid-refractory Acute Graft vs. Host Disease After Allogeneic Stem Cell Transplantation	NCT02913261	-
Es un protocolo de ensayo clínico con estado de reclutamiento.	A Study of Tacrolimus/Methotrexate/Ruxolitinib Versus Post-Transplant Cyclophosphamide/Tacrolimus/Mycophenolate Mofetil in Non-Myeloablative/Reduced Intensity Conditioning Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation (BMT CTN 2203)	NCT06615050	-

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

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

Desenlace	ECA	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
Sobrevida global *(hasta 24 meses)*	**Zeiser et al. (2020)**	+	+	+	+	+	+	- a
Calidad de vida	**Zeiser et al. (2020)**	Desenlace no medido por el ensayo clínico aleatorizado						
Eventos adversos serios *(A los 28 días después de terminar el tratamiento)*	**Zeiser et al. (2020)**	+	+	+	+	+ b	+/- d	+
Respuesta completa (RC) *(Hasta 56 días)*	**Zeiser et al. (2020)**	+	+	+	+	+	+	+
Eventos adversos grado 3 y 4 *(A los 28 días después de terminar el tratamiento)*	**Zeiser et al. (2020)**	+	+	+	+	+ c	+/- d	+

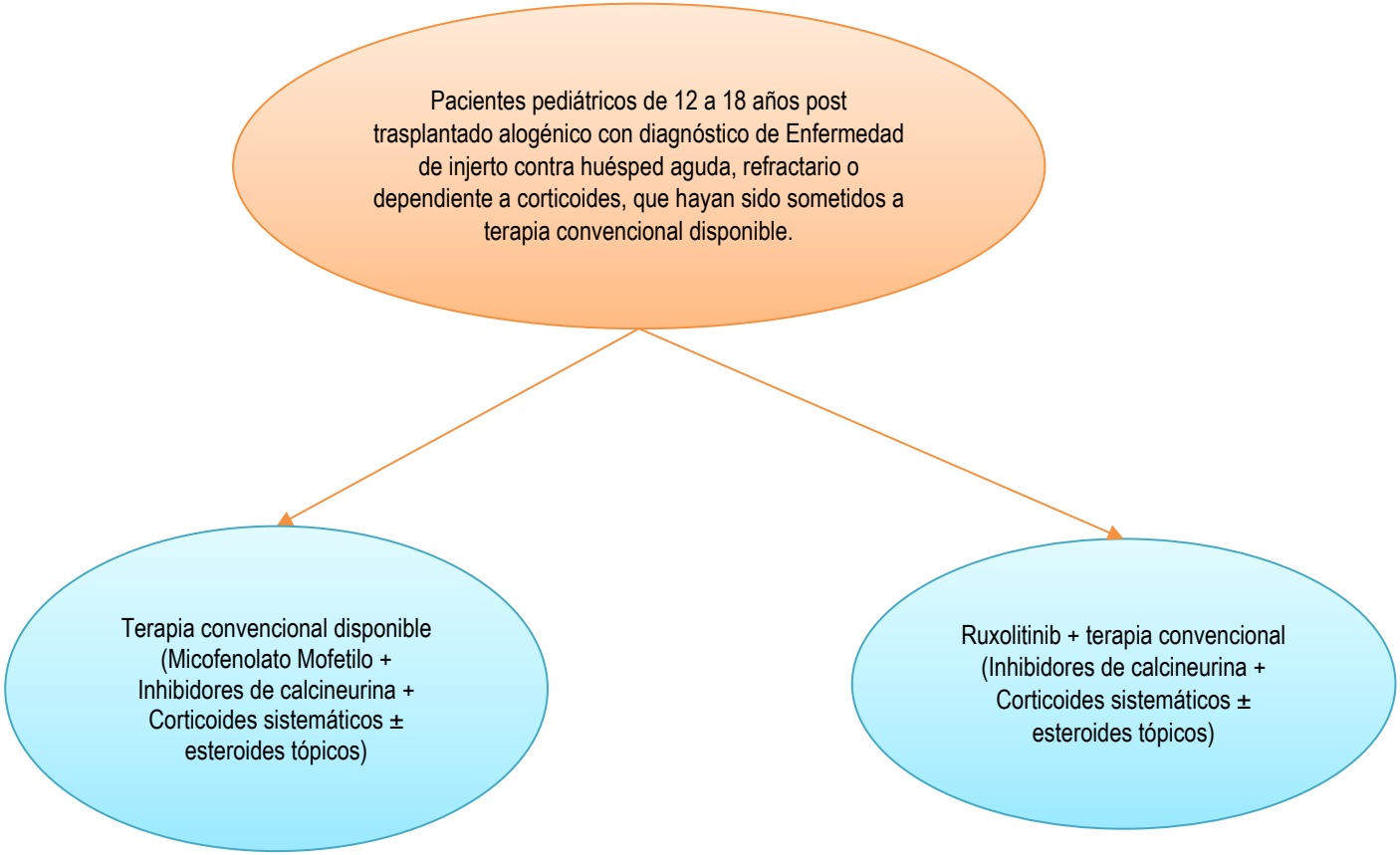
Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Eventos adversos grado 3 – infecciones *(A los 28 días después de terminar el tratamiento)*	**Zeiser et al. (2020)**	+	+	+	+	+ [c]	+/- [d]	+

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado.
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.

a. Sesgo de desempeño: Dado que el personal conocía el tratamiento administrado, el manejo clínico posterior a la administración del medicamento pudo verse influenciado y realizar ajuste del tratamiento concomitante o vigilancias más cercanas (ello considerándose que alrededor de 60% de participantes tenían EICH aguda grado III-IV, quienes tienen peor pronóstico de sobrevida).
b. En el estudio evaluado, hubo una pérdida de aproximadamente 4 pacientes en el brazo de Ruxolitinib y 5 pacientes en el brazo de mejor terapia disponible; sin embargo, esta pérdida representa menos del 10% de pacientes aleatorizados por brazo (N=154 en Ruxolitinib y N=155 en mejor terapia disponible).
c. En el estudio evaluado, hubo una pérdida de aproximadamente 3 pacientes en el brazo de Ruxolitinib y 5 pacientes en el brazo de mejor terapia disponible; sin embargo, esta pérdida representa menos del 10% de pacientes aleatorizados por brazo (N=154 en Ruxolitinib y N=155 en mejor terapia disponible).
d. En el artículo se describe a los eventos adversos serios y grados ≥ 3 al día 28; sin embargo, en el protocolo, el esquema de visitas refiere el día 30 luego de terminar el tratamiento. No se detalla el motivo de perdida de los dos días de seguimiento.

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

A. Variantes clínicas de la PICO



B. Costos Totales por Variante Clínica

PATOLOGIA	
	Terapia convencional disponible: Micofenolato mofetilo + Inhibidores de calcineurina + Corticoides sistemáticos ± esteroides tópicos
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO	
Procedimientos médicos	

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS)	27	100%	7.00	189.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA; SUERO, PLASMA O SANGRE TOTAL	27	100%	7.00	189.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	27	100%	7.00	189.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	27	100%	4.00	108.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA ALCALINA	27	100%	6.00	162.00
82977	DOSAJE DE GLUTAMIL TRANSFERASA, GAMMA (GGT)	27	100%	6.00	162.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	27	100%	12.00	324.00
86140	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	27	100%	8.00	216.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	27	100%	5.00	135.00
84460	TRANSFERASA; AMINO ALANINA (ALT) (SGPT)	27	100%	5.00	135.00
84450	ASPARTATO AMINO TRANSFERASA (AST) (SGOT)	27	100%	5.00	135.00
80051	PERFIL DE ELECTROLITO, ESTE PERFIL DEBE INCLUIR LO SIGUIENTE: DIOXIDO DE CARBONO (82374), CLORURO (82435), POTASIO (84132) Y SODIO (84295)	27	100%	18.00	486.00
85384	MEDICION DE ACTIVIDAD DE FIBRINOGENO	27	100%	13.00	351.00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA	27	100%	7.00	189.00
85002	TIEMPO DE SANGRIA	27	100%	4.00	108.00
85670	TIEMPO DE TROMBINA; PLASMA	27	100%	23.00	621.00
85730	TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL (PTT); EN PLASMA O SANGRE ENTERA	27	100%	12.00	324.00
87305	PRUEBA DE GALACTOMANANO (ANTIGENO DE ASPERGILLUS)	27	100%	177.00	4 779.00
83615	DOSAJE DE LACTATO DESHIDROGENASA (LD), (LDH)	27	100%	8.00	216.00
80158	DOSAJE DE CICLOSPORINA	48	100%	176.00	8 448.00

80197	DOSAJE DE TRACOLIMUS	48	100%	176.00	8 448.00
99247	CONSULTA MEDICA ESPECIALIZADA/SUBESPECIALIZADA DE 30 MINUTOS	12	70%	40.00	336.00
88342	INMUNOHISTOQUIMICA O INMUNOCITOQUIMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, REPARACION CITOLOGICA, O FROTIS HEMATOLOGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LAMINA	3	70%	175.00	367.50
11101	BIOPSIA DE PIEL, TEJIDO SUBCUTANEO Y/O MUCOSA (INCLUYE CIERRE SIMPLE), A MENOS QUE SE REGISTRE EN OTRO LUGAR; CADA LESION ADICIONAL O SEPARADA (REGISTRAR POR SEPARADO ADEMAS DEL PROCEDIMIENTO PRIMARIO)	3	70%	576.00	1 209.60
87800.03	CARGA VIRAL DE CITOMEGALOVIRUS (CMV)-PCR EN TIEMPO REAL	28	70%	509.00	9 976.40
87800.02	CARGA VIRAL DE EPSTEIN-BARR VIRUS (EBV)-PCR EN TIEMPO REAL	28	70%	507.00	9 937.20
87800.05	CARGA VIRAL DE ADENOVIRUS (ADV)-PCR EN TIEMPO REAL	28	70%	577.00	11 309.20
87800.04	CARGA VIRAL DE POLIOMAVIRUS (BKV)-PCR EN TIEMPO REAL	28	70%	507.00	9 937.20
99247	CONSULTA MEDICA ESPECIALIZADA/SUBESPECIALIZADA DE 30 MINUTOS	12	48%	40.00	228.00
74160	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN; CON MATERIALES DE CONTRASTE	1	48%	191.00	90.73
76700	ECOGRAFIA ABDOMINAL COMPLETA, TIEMPO REAL CON DOCUMENTACION DE IMAGEN	6	48%	83.00	236.55
88342	INMUNOHISTOQUIMICA O INMUNOCITOQUIMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, REPARACION CITOLOGICA, O FROTIS HEMATOLOGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LAMINA	1	48%	175.00	83.13
45380	COLONOSCOPIA FLEXIBLE, PROXIMAL A LA FLEXURA ESPLENICA, CON BIOPSIA SIMPLE O MULTIPLE	1	48%	327.00	155.33
43247	ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA FLEXIBLE; CON EXTIRPACION DE CUERPO EXTRANO REALIZADO CON VIDEOENDOSCOPIA	1	48%	335.00	159.13
99247	CONSULTA MEDICA ESPECIALIZADA/SUBESPECIALIZADA DE 30 MINUTOS	12	5%	40.00	24.00
88342	INMUNOHISTOQUIMICA O INMUNOCITOQUIMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, REPARACION CITOLOGICA, O FROTIS HEMATOLOGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LAMINA	1	5%	175.00	8.75
76942	GUIA ULTRASONOGRAFICA PARA COLOCACION DE AGUJA (P. EJ..: BIOPSIA, ASPIRACION, INYECCION, DISPOSITIVO DE LOCALIZACION), SUPERVISION E INTERPRETACION DE IMAGENES	1	5%	217.00	10.85
47100	BIOPSIA HEPATICA, EN CUNA	1	5%	616.00	30.80
99247	CONSULTA MEDICA ESPECIALIZADA/SUBESPECIALIZADA DE 30 MINUTOS	28	70%	40.00	784.00

99282	CONSULTA EN EMERGENCIA PARA EVALUACION Y MANEJO DE UN PACIENTE QUE REQUIERE DE ESTOS TRES COMPONENTES: HISTORIA CLINICA FOCALIZADA-EXTENDIDA DEL PROBLEMA, EXAMEN CLINICO FOCALIZADO-EXTENDIDO DEL PROBLEMA, DECISION MEDICA DE BAJA COMPLEJIDAD, USUALMENTE EL PROBLEMA ES DE BAJA SEVERIDAD (PRIORIDAD III)	1	30%	46.00	13.80
99295.05	ATENCION EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS USUARIO DE SALUD QUEMADO, DIA PACIENTE	7	30%	1 289.00	2,706.90
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	30	30%	85.00	765.00
99255	INTERCONSULTA PARA LA EVALUACION Y MANEJO DE UN USUARIO DE SALUD NUEVO O CONTINUADOR QUE SE ENCUENTRA HOSPITALIZADO O EN UN INSTITUCION DONDE RECIBE CUIDADOS INTENSIVOS	8	30%	41.00	98.40
94799.02	OXIGENOTERAPIA	7	15%	9.00	9.45
94656	AYUDA Y MANEJO DE LA VENTILACION, INICIO DE VENTILADORES DE PRESION O DE VOLUMEN PREFIJADOS PARA LA RESPIRACION ASISTIDA O CONTROLADA	7	15%	40.00	42.00
99299	MONITOREO DE SOPORTE VENTILATORIO INVASIVO/DIA	7	15%	75.00	78.75
99218	MONITOREO DE SOPORTE NUTRICIONAL/DIA	7	15%	13.00	13.65
99562	NUTRICION PARENTERAL POR DIA	7	15%	26.00	27.30
99188	COLOCACION DE SONDA NASO YEYUNAL PARA SOPORTE NUTRICIONAL ENTERAL	1	15%	20.00	3.00
99188.01	COLOCACION DE SONDA OROGASTRICA/NASOGASTRICA	1	15%	15.00	2.25
99218	MONITOREO DE SOPORTE NUTRICIONAL/DIA	7	15%	13.00	13.65
99562.01	NUTRICIÓN ENTERAL	7	15%	26.00	27.30
99247	CONSULTA MEDICA ESPECIALIZADA/SUBESPECIALIZADA DE 30 MINUTOS	1	7%	40.00	2.76
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS)	1	7%	7.00	0.48
36430	TRANSFUSION DE SANGRE O COMPONENTES SANGUINEOS	1	7%	27.00	1.86
99247	CONSULTA MEDICA ESPECIALIZADA/SUBESPECIALIZADA DE 30 MINUTOS	1	5%	40.00	1.88
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS)	1	5%	7.00	0.33
86140	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	1	5%	8.00	0.38
84520	NITROGENO UREICO; CUANTITATIVO	1	5%	5.00	0.23
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	1	5%	7.00	0.33
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	1	5%	4.00	0.19
84075	DOSAJE DE FOSFATASA ALCALINA	1	5%	6.00	0.28

84155.01	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	1	5%	5.00	0.23
82977	DOSAJE DE GLUTAMIL TRANSFERASA, GAMMA (GGT)	1	5%	6.00	0.28
84450	ASPARTATO AMINO TRANSFERASA (AST) (SGOT)	1	5%	5.00	0.23
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	1	5%	5.00	0.23
80051	PERFIL DE ELECTROLITO, ESTE PERFIL DEBE INCLUIR LO SIGUIENTE: DIOXIDO DE CARBONO (82374), CLORURO (82435), POTASIO (84132) Y SODIO (84295)	1	5%	18.00	0.84
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	1	5%	16.00	0.75
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1%	23.00	0.34
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	14	1%	85.00	17.46
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS)	7	1%	7.00	0.72
86140	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	7	1%	8.00	0.82
87040	CULTIVO BACTERIAL, EN SANGRE, AEROBICO, CON AISLAMIENTO E IDENTIFICACION PRESUNTIVA DE CEPAS (INCLUYE CULTIVO ANAEROBICO, SI ES NECESARIO)	7	1%	37.00	3.80
82040	DOSAJE DE ALBUMINA; SUERO, PLASMA O SANGRE TOTAL	7	1%	7.00	0.72
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	7	1%	7.00	0.72
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	7	1%	4.00	0.41
84075	DOSAJE DE FOSFATASA ALCALINA	7	1%	6.00	0.62
84155.01	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	7	1%	5.00	0.51
82977	DOSAJE DE GLUTAMIL TRANSFERASA, GAMMA (GGT)	7	1%	6.00	0.62
84450	ASPARTATO AMINO TRANSFERASA (AST) (SGOT)	7	1%	5.00	0.51
84145	DOSAJE DE PROCALCITONINA (PCT)	3	1%	75.00	3.30
87040.01	HEMOCULTIVO CON MIC	3	1%	65.00	2.86
87800.07	DETECCION MOLECULAR POR PCR EN TIEMPO REAL DE ASPERGILLUS	3	1%	657.00	28.92
83605	DOSAJE DE LACTATO (ACIDO LACTICO)	3	1%	30.00	1.32
82803	DOSAJE DE GASES EN SANGRE, CUALQUIER COMBINACION DE PH, PCO2, PO2, CO2, HCO3 (INCLUYENDO LA SATURACION DE O2 CALCULADA)	3	1%	18.00	0.79
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	3	1%	5.00	0.22
84520	NITROGENO UREICO; CUANTITATIVO	3	1%	5.00	0.22
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	3	1%	16.00	0.70
87177.01	ESTUDIO PARASITOLOGICO EN HECES POR 3	3	1%	12.00	0.53
99295.05	ATENCION EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS USUARIO DE SALUD QUEMADO, DIA PACIENTE	1	1%	1 289.00	18.91
94799.02	OXIGENOTERAPIA	14	1%	9.00	1.85

70482.02	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE SENOS PARANASALES CON MATERIAL DE CONTRASTE	1	1%	191.00	2.80
71260	TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADORIZADA, TORAX; CON MATERIALES DE CONTRASTE	1	1%	191.00	2.80
74160	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN; CON MATERIALES DE CONTRASTE	1	1%	191.00	2.80
87305	DETECCION DE ANTIGENOS DE AGENTE INFECCIOSO MEDIANTE TECNICA DE INMUNOENSAYO ENZIMATICO, CUALITATIVO O SEMICUANTITATIVO, METODO DE VARIOS PASOS; ASPERGILLUS	1	1%	177.00	2.60
71020	EXAMEN RADIOLOGICO DE TORAX, 2 INCIDENCIAS, FRONTAL Y LATERAL	1	1%	63.00	0.92
76700	ECOGRAFIA ABDOMINAL COMPLETA, TIEMPO REAL CON DOCUMENTACION DE IMAGEN	1	1%	83.00	1.22
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1%	23.00	0.27
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	14	1%	85.00	13.95
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS)	7	1%	7.00	0.57
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	7	1%	16.00	1.31
86140	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	7	1%	8.00	0.66
84145	DOSAJE DE PROCALCITONINA (PCT)	7	1%	75.00	6.16
83605	DOSAJE DE LACTATO (ACIDO LACTICO)	7	1%	30.00	2.46
82977	DOSAJE DE GLUTAMIL TRANSFERASA, GAMMA (GGT)	7	1%	6.00	0.49
84450	ASPARTATO AMINO TRANSFERASA (AST) (SGOT)	7	1%	5.00	0.41
87040.01	HEMOCULTIVO CON MIC	3	1%	65.00	2.29
87086	UROCULTIVO CON RECUENTO DE COLONIAS CUANTITATIVO	3	1%	19.00	0.67
87163	CULTIVO DE LIQUIDOS CORPORALES (LCR, PLEURAL, ASCITICO, PERICARDICO, AMNIOTICO, OTROS)	3	1%	18.00	0.63
87800.07	DETECCION MOLECULAR POR PCR EN TIEMPO REAL DE ASPERGILLUS	3	1%	657.00	23.11
82803	DOSAJE DE GASES EN SANGRE, CUALQUIER COMBINACION DE PH, PCO2, PO2, CO2, HCO3 (INCLUYENDO LA SATURACION DE O2 CALCULADA)	3	1%	18.00	0.63
99295.05	ATENCION EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS USUARIO DE SALUD QUEMADO, DIA PACIENTE	5	1%	1 289.00	75.57
99188.01	COLOCACION DE SONDA OROGASTRICA/NASOGASTRICA	1	1%	15.00	0.18
94003	ASISTENCIA Y MANEJO DE VENTILACIÓN, INICIO DE VENTILADORES DE PRESIÓN O DE VOLUMEN PREDEFINIDOS PARA RESPIRACIÓN ASISTIDA O CONTROLADA; EN PACIENTE BAJO OBSERVACIÓN/INTERNAMIENTO, CADA DÍA SUBSIGUIENTE	5	1%	122.13	7.16
70482.02	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE SENOS PARANASALES CON MATERIAL DE CONTRASTE	1	1%	191.00	2.24
71260	TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADORIZADA, TORAX; CON MATERIALES DE CONTRASTE	1	1%	191.00	2.24

74160	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN; CON MATERIALES DE CONTRASTE	1	1%	191.00	2.24
87305	DETECCION DE ANTIGENOS DE AGENTE INFECCIOSO MEDIANTE TECNICA DE INMUNOENSAYO ENZIMATICO, CUALITATIVO O SEMICUANTITATIVO, METODO DE VARIOS PASOS; ASPERGILLUS	7	1%	177.00	14.53
72192	TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA, PELVIS; SIN MATERIAL DE CONTRASTE	1	1%	141.00	1.65
96361	INFUSION INTRAVENOSA, HIDRATACION; INICIAL, CADA HORA ADICIONAL (REGISTRAR POR SEPARADO ADEMAS DEL CODIGO PARA EL PROCEDIMIENTO PRINCIPAL)	14	1%	39.00	6.40
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1%	23.00	0.27
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	14	1%	85.00	13.95
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS)	7	1%	7.00	0.57
86140	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	7	1%	8.00	0.66
82040	DOSAJE DE ALBUMINA; SUERO, PLASMA O SANGRE TOTAL	7	1%	7.00	0.57
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	7	1%	7.00	0.57
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	7	1%	4.00	0.33
84075	DOSAJE DE FOSFATASA ALCALINA	7	1%	6.00	0.49
84155.01	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	7	1%	5.00	0.41
82977	DOSAJE DE GLUTAMIL TRANSFERASA, GAMMA (GGT)	7	1%	6.00	0.49
84450	ASPARTATO AMINO TRANSFERASA (AST) (SGOT)	7	1%	5.00	0.41
87040.01	HEMOCULTIVO CON MIC	3	1%	65.00	2.29
87800.07	DETECCION MOLECULAR POR PCR EN TIEMPO REAL DE ASPERGILLUS	3	1%	657.00	23.11
87040	CULTIVO BACTERIAL, EN SANGRE, AEROBICO, CON AISLAMIENTO E IDENTIFICACION PRESUNTIVA DE CEPAS (INCLUYE CULTIVO ANAEROBICO, SI ES NECESARIO)	3	1%	37.00	1.30
84145	DOSAJE DE PROCALCITONINA (PCT)	3	1%	75.00	2.64
87305	DETECCION DE ANTIGENOS DE AGENTE INFECCIOSO MEDIANTE TECNICA DE INMUNOENSAYO ENZIMATICO, CUALITATIVO O SEMICUANTITATIVO, METODO DE VARIOS PASOS; ASPERGILLUS	3	1%	177.00	6.23
83605	DOSAJE DE LACTATO (ACIDO LACTICO)	3	1%	30.00	1.06
82803	DOSAJE DE GASES EN SANGRE, CUALQUIER COMBINACION DE PH, PCO2, PO2, CO2, HCO3 (INCLUYENDO LA SATURACION DE O2 CALCULADA)	3	1%	18.00	0.63
71250	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE TORAX; SIN MATERIAL DE CONTRASTE	1	1%	140.00	1.64
94750	ESTUDIO DE TOLERANCIA PULMONAR (PEJ: PLETISMOGRAFÍA, MEDICIONES DE VOLUMENES Y PRESIÓNES)	1	1%	179.00	2.10

94010	ESPIROMETRIA, INCLUYENDO REPORTE GRAFICO, CAPACIDAD VITAL TOTAL Y POR TIEMPO, MEDICIONES DE FLUJO ESPIRATORIO, CON O SIN VENTILACION VOLUNTARIA MAXIMA	1	1%	63.00	0.74
87070.01	CULTIVO BACTERIAL EN CUALQUIER FUENTE EXCEPTO ORINA, SANGRE O HECES CON AISLAMIENTO E IDENTIFICACION PRESUNTIVAS DE CEPAS CON MIC	1	1%	18.00	0.21
71020	EXAMEN RADIOLOGICO DE TORAX, 2 INCIDENCIAS, FRONTAL Y LATERAL	1	1%	63.00	0.74
31624	BRONCOSCOPIA, RIGIDA O FLEXIBLE, INCLUYE GUIA FLUOROSCOPICA, CUANDO SE REALICE, CON LAVADO BRONQUIOALVEOLAR	1	1%	281.00	3.30
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1%	23.00	0.20
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	1%	85.00	3.74
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS)	2	1%	7.00	0.12
87040.01	HEMOCULTIVO CON MIC	2	1%	65.00	1.14
86140	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	2	1%	8.00	0.14
71020	EXAMEN RADIOLOGICO DE TORAX, 2 INCIDENCIAS, FRONTAL Y LATERAL	1	1%	63.00	0.55
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1%	23.00	0.20
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	3	1%	85.00	2.24
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS)	2	1%	7.00	0.12
83605	DOSAJE DE LACTATO (ACIDO LACTICO)	1	1%	30.00	0.26
82803	DOSAJE DE GASES EN SANGRE, CUALQUIER COMBINACION DE PH, PCO2, PO2, CO2, HCO3 (INCLUYENDO LA SATURACION DE O2 CALCULADA)	3	1%	18.00	0.48
93320	ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER, CON ONDA DE PULSOS Y/U ONDA CONTINUA CON INDICACION DE ESPECTRO (ANOTAR SEPARADAMENTE ADEMAS DE LOS CODIGOS PARA IMAGENES ECOCARDIOGRAFICAS); COMPLETA	1	1%	58.00	0.51
94799.02	OXIGENOTERAPIA	3	1%	9.00	0.24
94010	ESPIROMETRIA, INCLUYENDO REPORTE GRAFICO, CAPACIDAD VITAL TOTAL Y POR TIEMPO, MEDICIONES DE FLUJO ESPIRATORIO, CON O SIN VENTILACION VOLUNTARIA MAXIMA	1	1%	63.00	0.55
94620	TEST DE CAMINATA (PRUEBA DE ESFUERSO PULMONAR)	1	1%	46.00	0.40
71250	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE TORAX; SIN MATERIAL DE CONTRASTE	1	1%	140.00	1.23
71010	EXAMEN RADIOLOGICO DE TORAX; INCIDENCIA FRONTAL	1	1%	46.00	0.40
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1%	23.00	0.20
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	21	1%	85.00	15.71
87800.03	CARGA VIRAL DE CITOMEGALOVIRUS (CMV)-PCR EN TIEMPO REAL	6	1%	509.00	26.88

85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS)	10	1%	7.00	0.62
84145	DOSAJE DE PROCALCITONINA (PCT)	10	1%	75.00	6.60
86140	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	10	1%	8.00	0.70
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	10	1%	5.00	0.44
84520	NITROGENO UREICO; CUANTITATIVO	10	1%	5.00	0.44
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA	10	1%	7.00	0.62
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	10	1%	7.00	0.62
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	10	1%	4.00	0.35
84075	DOSAJE DE FOSFATASA ALCALINA	10	1%	6.00	0.53
82977	DOSAJE DE GLUTAMIL TRANSFERASA, GAMMA (GGT)	10	1%	6.00	0.53
84450	ASPARTATO AMINO TRANSFERASA (AST) (SGOT)	10	1%	5.00	0.44
84155.01	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	10	1%	5.00	0.44
76700	ECOGRAFIA ABDOMINAL COMPLETA, TIEMPO REAL CON DOCUMENTACION DE IMAGEN	1	1%	83.00	0.73
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1%	23.00	0.17
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	1%	85.00	3.11
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	1	1%	5.00	0.04
82575	DOSAJE DE CREATININA; DEPURACION	1	1%	11.00	0.08
80051	PERFIL DE ELECTROLITO, ESTE PERFIL DEBE INCLUIR LO SIGUIENTE: DIOXIDO DE CARBONO (82374), CLORURO (82435), POTASIO (84132) Y SODIO (84295)	1	1%	18.00	0.13
82310	DOSAJE DE CALCIO; TOTAL	1	1%	5.00	0.04
84180	PROTEINURIA EN ORINA 24 H	1	1%	13.00	0.10
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	1	1%	16.00	0.12
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS)	1	1%	7.00	0.05
76770.01	ECOGRAFIA RENAL	1	1%	69.00	0.51
76700	ECOGRAFIA ABDOMINAL COMPLETA, TIEMPO REAL CON DOCUMENTACION DE IMAGEN	1	1%	83.00	0.61
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1%	23.00	0.14
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	14	1%	85.00	6.99
87040	CULTIVO BACTERIAL, EN SANGRE, AEROBICO, CON AISLAMIENTO E IDENTIFICACION PRESUNTIVA DE CEPAS (INCLUYE CULTIVO ANAEROBICO, SI ES NECESARIO)	3	1%	37.00	0.65
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	3	1%	16.00	0.28
Subtotal					**75 023.08**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
26680	MICOFENOLATO DE MOFETILO	500 mg	TAB	-	2190	100%	0.77	1 681.92
01798	CICLOSPORINA	50 mg	TAB	-	4015	60%	1.43	3 444.87
17768	TACROLIMUS	1 mg	TAB	-	5110	40%	1.03	2 113.50
05590	PREDNISONA	50 mg	TAB	-	365	100%	0.19	69.34
06291	TRIAMCINOLONA	25 mg/100 mL	SOL	60 mL	27	100%	4.67	126.09
01973	CLOBETASOL PROPIONATO	50 mg/ 100 g	CRM	25 g	27	30%	1.62	13.12
01205	BETAMETASONA	50 mg/100 g	CRM	20 g	27	70%	1.37	25.89
00143	ACICLOVIR	200 mg	TAB		2190	41%	0.14	123.91
03515	SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA	800mg + 160 mg	TAB		318	35%	0.12	12.80
05986	SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA	200 mg + 40 mg/5 mL	SUS	60 mL	53	35%	1.59	29.49
36854	POSACONAZOL	100 mg	TAB		1095	6%	59.00	3 876.30
00226	ACIDO URSODESOXICOLICO	250 mg	TAB		1095	5%	0.92	50.37
05443	PIPERACILINA + TAZOBACTAM	4 g+500 mg	INY		12	100%	4.32	51.84
17773	MEROPENEM	1 g	INY		42	18%	12.69	93.27
01642	CEFEPIME	1 g	INY		42	18%	1.24	9.11
00823	AMPICILINA + SULBACTAM	1g + 500mg	INY	100 mL	28	35%	1.35	13.23
23950	POSACONAZOL	200 mg/5 mL	SUS	105 mL	9	1%	2 737.00	211.14
40462	AMFOTERICINA B (AMBL)	50 mg	INY		63	1%	37.20	20.09
18074	VORICONAZOL	200 mg	TAB		88	1%	3.99	3.01
18073	VORICONAZOL	200 mg	INY		96	1%	39.00	32.09
05063	NISTATINA	100000 UI/ mL	SUS	12 mL	20	1%	2.97	0.51
01581	CASPOFUNGINA	50 mg	INY	-	24	1%	111.30	22.90

42442	ISAVUCONAZOL	200 mg/ml	INY		16	1%	557.00	76.39
04831	MIDAZOLAM	5 mg	INY	5 mL	5	30%	0.80	1.20
03501	FENTANILO	50ug/mL	INY	10mL	1	30%	1.58	0.47
10419	CANULA BINASAL PARA OXIGENO PEDIATRICO		UND		1	30%	1.27	0.38
12737	TUBO ENDOTRAQUEAL N°8,0 CON CUFF UNIDAD		UND		1	30%	0.01	0.00
11872	SONDA NASOGASTRICA N 14 F* UNIDAD		UND		1	8%	1.29	0.10
18701	SONDA NAYOSEYUNAL N° 14		UND		1	8%	93.70	7.03
31317	FORMULA POLIMERICA DE BAJA OSMOLARIDAD			1L	41	15%	23.12	142.19
03789	DEXTROSA	5g/ 100mL (5%)	INY	1L	12	15%	4.20	7.56
05873	SODIO CLORURO	900mg/100mL (0,9%)	INY	100mL	410	15%	0.01	0.62
05549	POTASIO CLORURO	149 g/100mL	INY	10mL	2	15%	0.10	0.03
10503	CATETER VENOSO CENTRAL TRIPLE LUMEN N° 7 F X 20 cm UNIDAD		UND		1	15%	49.46	7.42
11872	SONDA NASOGASTRICA N 14 F* UNIDAD		UND		1	8%	1.29	0.10
18701	SONDA NAYOSEYUNAL N° 14		UND		1	8%	93.70	7.03
31317	FORMULA POLIMERICA DE BAJA OSMOLARIDAD		L	1L	41	15%	23.12	142.19
10368	BOLSA PARA NUTRICION ENTERAL		UND	1 L	1	15%	18.50	2.78
05151	OMEPRAZOL (COMO SAL SODICA)	40mg	INY		1	15%	0.77	0.12
02884	DIMENHIDRINATO	50mg	INY	5mL	8	15%	0.27	0.32
03113	EPOETINA ALFA (ERITROPOYETINA)	4000 UI/mL	INY	1 mL	6	7%	25.00	10.34
03710	FUROSEMIDA	10 mg/mL	INY	2 mL	2	5%	0.31	0.03
08140	OXIGENO MEDICINAL 99.5%	0.995	GAS	m3	61	1%	3.49	3.13
23006	MASCARA DE OXIGENO CON RESERVORIO USO PEDIATRICO RECIRCULACION		UND		1	1%	2.47	0.04
10419	CANULA BINASAL PARA OXIGENO PEDIATRICO		UND		1	1%	1.27	0.02
31515	SOLUCION SALINA ESTERIL		SOL	1 L	40	1%	6.00	3.52
01642	CEFEPIME	1 g	INY		24	1%	1.24	0.44

17773	MEROPENEM	1 g	INY		42	1%	12.69	7.82
06471	VANCOMICINA CLORHIDRATO	500 mg	INY		84	1%	3.18	3.13
17773	MEROPENEM	1 g	INY		42	1%	12.69	6.25
05873	SODIO CLORURO	900 mg/100 mL	INY	1 L	14	1%	3.48	0.57
05118	NOREPINEFRINA (COMO ACIDO TARTRATO)	1 mg/ mL	INY	4 mL	24	1%	1.20	0.34
05443	PIPERACILINA + TAZOBACTAM	4 g+500 mg	INY		42	1%	4.32	2.13
05873	SODIO CLORURO	900 mg/100 mL	INY	1 L	14	1%	3.48	0.57
04677	METAMIZOL SODICO	1 g/2 mL	INY		5	1%	0.39	0.02
08140	OXIGENO MEDICINAL 99.5%	0.995	GAS	m3	13	1%	3.49	0.40
23006	MASCARA DE OXIGENO CON RESERVORIO USO PEDIATRICO RECIRCULACION		UND		1	1%	2.47	0.02
10419	CANULA BINASAL PARA OXIGENO PEDIATRICO		UND		1	1%	1.27	0.01
03727	GANCICLOVIR	500 mg	INY		42	1%	6.20	1.91
05873	SODIO CLORURO	900 mg/100 mL	INY	1 L	21	1%	3.48	0.54
05443	PIPERACILINA + TAZOBACTAM	4g+500mg	INY		42	1%	4.32	1.07
Subtotal								**12 462.98**
Total								**87 486.06**

PATOLOGIA					
	Ruxolitinib +Terapia Convencional (Inhibidores de calcineurina + Corticoides sistemáticos ± esteroides tópicos)				
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	**Denominación**	**Nº**	**Porcentaje de indicación**	**Costo unitario**	**Costo total ponderado**
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS)	20	100%	7.00	140.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA; SUERO, PLASMA O SANGRE TOTAL	20	100%	7.00	140.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	20	100%	7.00	140.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	20	100%	4.00	80.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA ALCALINA	20	100%	6.00	120.00
82977	DOSAJE DE GLUTAMIL TRANSFERASA, GAMMA (GGT)	20	100%	6.00	120.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	20	100%	12.00	240.00
86140	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	20	100%	8.00	160.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	20	100%	5.00	100.00
84460	TRANSFERASA; AMINO ALANINA (ALT) (SGPT)	20	100%	5.00	100.00
84450	ASPARTATO AMINO TRANSFERASA (AST) (SGOT)	20	100%	5.00	100.00
80051	PERFIL DE ELECTROLITO, ESTE PERFIL DEBE INCLUIR LO SIGUIENTE: DIOXIDO DE CARBONO (82374), CLORURO (82435), POTASIO (84132) Y SODIO (84295)	20	100%	18.00	360.00
85384	MEDICION DE ACTIVIDAD DE FIBRINOGENO	14	100%	13.00	182.00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA	14	100%	7.00	98.00
85002	TIEMPO DE SANGRIA	14	100%	4.00	56.00
85670	TIEMPO DE TROMBINA; PLASMA	14	100%	23.00	322.00
85730	TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL (PTT); EN PLASMA O SANGRE ENTERA	14	100%	12.00	168.00
87305	PRUEBA DE GALACTOMANANO (ANTIGENO DE ASPERGILLUS)	15	100%	177.00	2 655.00
83615	DOSAJE DE LACTATO DESHIDROGENASA (LD), (LDH)	15	100%	8.00	120.00
80158	DOSAJE DE CICLOSPORINA	19	100%	176.00	3 344.00
80197	DOSAJE DE TRACOLIMUS	19	100%	176.00	3 344.00

99247	CONSULTA MEDICA ESPECIALIZADA/SUBESPECIALIZADA DE 30 MINUTOS	12	70%	40.00	336.00
88342	INMUNOHISTOQUIMICA O INMUNOCITOQUIMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, REPARACION CITOLOGICA, O FROTIS HEMATOLOGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LAMINA	1	70%	175.00	122.50
11101	BIOPSIA DE PIEL, TEJIDO SUBCUTANEO Y/O MUCOSA (INCLUYE CIERRE SIMPLE), A MENOS QUE SE REGISTRE EN OTRO LUGAR; CADA LESION ADICIONAL O SEPARADA (REGISTRAR POR SEPARADO ADEMAS DEL PROCEDIMIENTO PRIMARIO)	1	70%	576.00	403.20
87800.03	CARGA VIRAL DE CITOMEGALOVIRUS (CMV)-PCR EN TIEMPO REAL	20	70%	509.00	7 126.00
87800.02	CARGA VIRAL DE EPSTEIN-BARR VIRUS (EBV)-PCR EN TIEMPO REAL	20	70%	507.00	7 098.00
87800.05	CARGA VIRAL DE ADENOVIRUS (ADV)-PCR EN TIEMPO REAL	20	70%	577.00	8 078.00
87800.04	CARGA VIRAL DE POLIOMAVIRUS (BKV)-PCR EN TIEMPO REAL	20	70%	507.00	7 098.00
99247	CONSULTA MEDICA ESPECIALIZADA/SUBESPECIALIZADA DE 30 MINUTOS	5	48%	40.00	95.00
76700	ECOGRAFIA ABDOMINAL COMPLETA, TIEMPO REAL CON DOCUMENTACION DE IMAGEN	5	48%	83.00	197.13
74160	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN; CON MATERIALES DE CONTRASTE	1	48%	191.00	90.73
88342	INMUNOHISTOQUIMICA O INMUNOCITOQUIMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, REPARACION CITOLOGICA, O FROTIS HEMATOLOGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LAMINA	1	48%	175.00	83.13
45380	COLONOSCOPIA FLEXIBLE, PROXIMAL A LA FLEXURA ESPLENICA, CON BIOPSIA SIMPLE O MULTIPLE	1	48%	327.00	155.33
43247	ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA FLEXIBLE; CON EXTIRPACION DE CUERPO EXTRANO REALIZADO CON VIDEOENDOSCOPIA	1	48%	335.00	159.13
99247	CONSULTA MEDICA ESPECIALIZADA/SUBESPECIALIZADA DE 30 MINUTOS	4	5%	40.00	8.00
88342	INMUNOHISTOQUIMICA O INMUNOCITOQUIMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, REPARACION CITOLOGICA, O FROTIS HEMATOLOGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LAMINA	1	5%	175.00	8.75
76942	GUIA ULTRASONOGRAFICA PARA COLOCACION DE AGUJA (P. EJ..: BIOPSIA, ASPIRACION, INYECCION, DISPOSITIVO DE LOCALIZACION), SUPERVISION E INTERPRETACION DE IMAGENES	1	5%	217.00	10.85
47100	BIOPSIA HEPATICA, EN CUNA	1	5%	616.00	30.80
99247	CONSULTA MEDICA ESPECIALIZADA/SUBESPECIALIZADA DE 30 MINUTOS	16	100%	40.00	640.00
99247	CONSULTA MEDICA ESPECIALIZADA/SUBESPECIALIZADA DE 30 MINUTOS	1	40%	40.00	16.05
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS)	1	40%	7.00	2.81
36430	TRANSFUSION DE SANGRE O COMPONENTES SANGUINEOS	1	40%	27.00	10.84
99247	CONSULTA MEDICA ESPECIALIZADA/SUBESPECIALIZADA DE 30 MINUTOS	1	37%	40.00	14.74

85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS)	1	37%	7.00	2.58
86999.04	PREPARACION DE PLAQUETAS POR AFERESIS (INCLUYE: DESDE LA CAPTACION DE DONANTE HASTA LA ENTREGA DE HEMOCOMPONENTE)	1	37%	182.00	67.05
36430	TRANSFUSION DE SANGRE O COMPONENTES SANGUINEOS	1	37%	27.00	9.95
99247	CONSULTA MEDICA ESPECIALIZADA/SUBESPECIALIZADA DE 30 MINUTOS	4	25%	40.00	40.00
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS)	3	25%	7.00	5.25
87800.03	CARGA VIRAL DE CITOMEGALOVIRUS (CMV)-PCR EN TIEMPO REAL	3	25%	509.00	381.75
84145	DOSAJE DE PROCALCITONINA (PCT)	3	25%	75.00	56.25
86140	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	3	25%	8.00	6.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	3	25%	5.00	3.75
84520	NITROGENO UREICO; CUANTITATIVO	3	25%	5.00	3.75
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA	3	25%	7.00	5.25
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	3	25%	7.00	5.25
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	3	25%	4.00	3.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA ALCALINA	3	25%	6.00	4.50
82977	DOSAJE DE GLUTAMIL TRANSFERASA, GAMMA (GGT)	3	25%	6.00	4.50
84450	ASPARTATO AMINO TRANSFERASA (AST) (SGOT)	3	25%	5.00	3.75
84155.01	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	3	25%	5.00	3.75
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	8%	23.00	1.81
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	14	8%	85.00	93.89
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS)	7	8%	7.00	3.87
86140	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	7	8%	8.00	4.42
87040	CULTIVO BACTERIAL, EN SANGRE, AEROBICO, CON AISLAMIENTO E IDENTIFICACION PRESUNTIVA DE CEPAS (INCLUYE CULTIVO ANAEROBICO, SI ES NECESARIO)	7	8%	37.00	20.44
82040	DOSAJE DE ALBUMINA; SUERO, PLASMA O SANGRE TOTAL	7	8%	7.00	3.87
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	7	8%	7.00	3.87
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	7	8%	4.00	2.21
84075	DOSAJE DE FOSFATASA ALCALINA	7	8%	6.00	3.31
84155.01	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	7	8%	5.00	2.76
82977	DOSAJE DE GLUTAMIL TRANSFERASA, GAMMA (GGT)	7	8%	6.00	3.31
84450	ASPARTATO AMINO TRANSFERASA (AST) (SGOT)	7	8%	5.00	2.76

84145	DOSAJE DE PROCALCITONINA (PCT)	3	8%	75.00	17.75
87040.01	HEMOCULTIVO CON MIC	3	8%	65.00	15.39
87800.07	DETECCION MOLECULAR POR PCR EN TIEMPO REAL DE ASPERGILLUS	3	8%	657.00	155.51
83605	DOSAJE DE LACTATO (ACIDO LACTICO)	3	8%	30.00	7.10
82803	DOSAJE DE GASES EN SANGRE, CUALQUIER COMBINACION DE PH, PCO2, PO2, CO2, HCO3 (INCLUYENDO LA SATURACION DE O2 CALCULADA)	3	8%	18.00	4.26
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	3	8%	5.00	1.18
84520	NITROGENO UREICO; CUANTITATIVO	3	8%	5.00	1.18
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	3	8%	16.00	3.79
87177.01	ESTUDIO PARASITOLOGICO EN HECES POR 3	3	8%	12.00	2.84
99295.05	ATENCION EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS USUARIO DE SALUD QUEMADO, DIA PACIENTE	1	8%	1 289.00	101.70
94799.02	OXIGENOTERAPIA	14	8%	9.00	9.94
70482.02	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE SENOS PARANASALES CON MATERIAL DE CONTRASTE	1	8%	191.00	15.07
71260	TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADORIZADA, TORAX; CON MATERIALES DE CONTRASTE	1	8%	191.00	15.07
74160	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN; CON MATERIALES DE CONTRASTE	1	8%	191.00	15.07
87305	DETECCION DE ANTIGENOS DE AGENTE INFECCIOSO MEDIANTE TECNICA DE INMUNOENSAYO ENZIMATICO, CUALITATIVO O SEMICUANTITATIVO, METODO DE VARIOS PASOS; ASPERGILLUS	1	8%	177.00	13.97
71020	EXAMEN RADIOLOGICO DE TORAX, 2 INCIDENCIAS, FRONTAL Y LATERAL	1	8%	63.00	4.97
76700	ECOGRAFIA ABDOMINAL COMPLETA, TIEMPO REAL CON DOCUMENTACION DE IMAGEN	1	8%	83.00	6.55
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	7%	23.00	1.51
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	7%	85.00	27.97
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS)	2	7%	7.00	0.92
87040.01	HEMOCULTIVO CON MIC	2	7%	65.00	8.55
86140	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	2	7%	8.00	1.05
71020	EXAMEN RADIOLOGICO DE TORAX, 2 INCIDENCIAS, FRONTAL Y LATERAL	1	7%	63.00	4.15
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	7%	23.00	1.51
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	14	7%	85.00	78.30
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS)	7	7%	7.00	3.22
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	7	7%	16.00	7.37

86140	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	7	7%	8.00	3.68
84145	DOSAJE DE PROCALCITONINA (PCT)	7	7%	75.00	34.55
83605	DOSAJE DE LACTATO (ACIDO LACTICO)	7	7%	30.00	13.82
82977	DOSAJE DE GLUTAMIL TRANSFERASA, GAMMA (GGT)	7	7%	6.00	2.76
84450	ASPARTATO AMINO TRANSFERASA (AST) (SGOT)	7	7%	5.00	2.30
87040.01	HEMOCULTIVO CON MIC	3	7%	65.00	12.83
87086	UROCULTIVO CON RECUENTO DE COLONIAS CUANTITATIVO	3	7%	19.00	3.75
87163	CULTIVO DE LIQUIDOS CORPORALES (LCR, PLEURAL, ASCITICO, PERICARDICO, AMNIOTICO, OTROS)	3	7%	18.00	3.55
87800.07	DETECCION MOLECULAR POR PCR EN TIEMPO REAL DE ASPERGILLUS	3	7%	657.00	129.69
82803	DOSAJE DE GASES EN SANGRE, CUALQUIER COMBINACION DE PH, PCO2, PO2, CO2, HCO3 (INCLUYENDO LA SATURACION DE O2 CALCULADA)	3	7%	18.00	3.55
99295.05	ATENCION EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS USUARIO DE SALUD QUEMADO, DIA PACIENTE	5	7%	1 289.00	424.08
99188.01	COLOCACION DE SONDA OROGASTRICA/NASOGASTRICA	1	7%	15.00	0.99
94003	ASISTENCIA Y MANEJO DE VENTILACIÓN, INICIO DE VENTILADORES DE PRESIÓN O DE VOLUMEN PREDEFINIDOS PARA RESPIRACIÓN ASISTIDA O CONTROLADA; EN PACIENTE BAJO OBSERVACIÓN/INTERNAMIENTO, CADA DÍA SUBSIGUIENTE	5	7%	122.13	40.18
70482.02	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE SENOS PARANASALES CON MATERIAL DE CONTRASTE	1	7%	191.00	12.57
71260	TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADORIZADA, TORAX; CON MATERIALES DE CONTRASTE	1	7%	191.00	12.57
74160	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN; CON MATERIALES DE CONTRASTE	1	7%	191.00	12.57
87305	DETECCION DE ANTIGENOS DE AGENTE INFECCIOSO MEDIANTE TECNICA DE INMUNOENSAYO ENZIMATICO, CUALITATIVO O SEMICUANTITATIVO, METODO DE VARIOS PASOS; ASPERGILLUS	7	7%	177.00	81.53
72192	TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA, PELVIS; SIN MATERIAL DE CONTRASTE	1	7%	141.00	9.28
96361	INFUSION INTRAVENOSA, HIDRATACION; INICIAL, CADA HORA ADICIONAL (REGISTRAR POR SEPARADO ADEMAS DEL CODIGO PARA EL PROCEDIMIENTO PRINCIPAL)	14	7%	39.00	35.93
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	5%	23.00	1.21
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	2	5%	85.00	8.94
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS)	1	5%	7.00	0.37
80051	PERFIL DE ELECTROLITO, ESTE PERFIL DEBE INCLUIR LO SIGUIENTE: DIOXIDO DE CARBONO (82374), CLORURO (82435), POTASIO (84132) Y SODIO (84295)	2	5%	18.00	1.89

87045	CULTIVO BACTERIAL, EN HECES, AEROBICO, CON AISLAMIENTO Y EXAMEN PRELIMINAR (P. EJ. KIA, LIA) DE ESPECIES DE SALMONELLA Y SHIGUELLA	1	5%	21.00	1.10
45380	COLONOSCOPIA FLEXIBLE, PROXIMAL A LA FLEXURA ESPLENICA, CON BIOPSIA SIMPLE O MULTIPLE	1	5%	327.00	17.20
74150	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE ABDOMEN SIN CONTRASTE	1	5%	141.00	7.42
89055	EVALUACION DE LEUCOCITOS, EN HECES, CUALITATIVO O SEMICUANTITATIVO	1	5%	3.25	0.17
86140	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	1	5%	8.00	0.42
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	5%	23.00	1.06
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	14	5%	85.00	54.86
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS)	7	5%	7.00	2.26
86140	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	7	5%	8.00	2.58
82040	DOSAJE DE ALBUMINA; SUERO, PLASMA O SANGRE TOTAL	7	5%	7.00	2.26
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	7	5%	7.00	2.26
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	7	5%	4.00	1.29
84075	DOSAJE DE FOSFATASA ALCALINA	7	5%	6.00	1.94
84155.01	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	7	5%	5.00	1.61
82977	DOSAJE DE GLUTAMIL TRANSFERASA, GAMMA (GGT)	7	5%	6.00	1.94
84450	ASPARTATO AMINO TRANSFERASA (AST) (SGOT)	7	5%	5.00	1.61
87040.01	HEMOCULTIVO CON MIC	3	5%	65.00	8.99
87800.07	DETECCION MOLECULAR POR PCR EN TIEMPO REAL DE ASPERGILLUS	3	5%	657.00	90.86
87040	CULTIVO BACTERIAL, EN SANGRE, AEROBICO, CON AISLAMIENTO E IDENTIFICACION PRESUNTIVA DE CEPAS (INCLUYE CULTIVO ANAEROBICO, SI ES NECESARIO)	3	5%	37.00	5.12
84145	DOSAJE DE PROCALCITONINA (PCT)	3	5%	75.00	10.37
87305	DETECCION DE ANTIGENOS DE AGENTE INFECCIOSO MEDIANTE TECNICA DE INMUNOENSAYO ENZIMATICO, CUALITATIVO O SEMICUANTITATIVO, METODO DE VARIOS PASOS; ASPERGILLUS	3	5%	177.00	24.48
83605	DOSAJE DE LACTATO (ACIDO LACTICO)	3	5%	30.00	4.15
82803	DOSAJE DE GASES EN SANGRE, CUALQUIER COMBINACION DE PH, PCO2, PO2, CO2, HCO3 (INCLUYENDO LA SATURACION DE O2 CALCULADA)	3	5%	18.00	2.49
71250	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE TORAX; SIN MATERIAL DE CONTRASTE	1	5%	140.00	6.45
94750	ESTUDIO DE TOLERANCIA PULMONAR (PEJ: PLETISMOGRAFÍA, MEDICIONES DE VOLUMENES Y PRESIÓNES)	1	5%	179.00	8.25

94010	ESPIROMETRIA, INCLUYENDO REPORTE GRAFICO, CAPACIDAD VITAL TOTAL Y POR TIEMPO, MEDICIONES DE FLUJO ESPIRATORIO, CON O SIN VENTILACION VOLUNTARIA MAXIMA	1	5%	63.00	2.90
87070.01	CULTIVO BACTERIAL EN CUALQUIER FUENTE EXCEPTO ORINA, SANGRE O HECES CON AISLAMIENTO E IDENTIFICACION PRESUNTIVAS DE CEPAS CON MIC	1	5%	18.00	0.83
71020	EXAMEN RADIOLOGICO DE TORAX, 2 INCIDENCIAS, FRONTAL Y LATERAL	1	5%	63.00	2.90
31624	BRONCOSCOPIA, RIGIDA O FLEXIBLE, INCLUYE GUIA FLUOROSCOPICA, CUANDO SE REALICE, CON LAVADO BRONQUIOALVEOLAR	1	5%	281.00	12.95
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	4%	23.00	0.91
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	3	4%	85.00	10.07
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO (HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO, ERITROCITOS, LEUCOCITOS Y PLAQUETAS)	2	4%	7.00	0.55
83605	DOSAJE DE LACTATO (ACIDO LACTICO)	1	4%	30.00	1.19
82803	DOSAJE DE GASES EN SANGRE, CUALQUIER COMBINACION DE PH, PCO2, PO2, CO2, HCO3 (INCLUYENDO LA SATURACION DE O2 CALCULADA)	3	4%	18.00	2.13
93320	ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER, CON ONDA DE PULSOS Y/U ONDA CONTINUA CON INDICACION DE ESPECTRO (ANOTAR SEPARADAMENTE ADEMAS DE LOS CODIGOS PARA IMAGENES ECOCARDIOGRAFICAS); COMPLETA	1	4%	58.00	2.29
94799.02	OXIGENOTERAPIA	3	4%	9.00	1.07
94010	ESPIROMETRIA, INCLUYENDO REPORTE GRAFICO, CAPACIDAD VITAL TOTAL Y POR TIEMPO, MEDICIONES DE FLUJO ESPIRATORIO, CON O SIN VENTILACION VOLUNTARIA MAXIMA	1	4%	63.00	2.49
94620	TEST DE CAMINATA (PRUEBA DE ESFUERSO PULMONAR)	1	4%	46.00	1.82
71250	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE TORAX; SIN MATERIAL DE CONTRASTE	1	4%	140.00	5.53
71010	EXAMEN RADIOLOGICO DE TORAX; INCIDENCIA FRONTAL	1	4%	46.00	1.82
Subtotal					**46 315.90**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio unitario	Precio total ponderado
29939	RUXOLITINIB	5 mg	TAB		654	100%	167.32	109 427.28
01798	CICLOSPORINA	50 mg	TAB		2000	60%	1.43	1 716.00

17768	TACROLIMUS	1 mg	TAB		1955	40%	1.03	808.59
05590	PREDNISONA	50 mg	TAB		32	100%	0.19	6.08
05588	PREDNISONA	20 mg	TAB		40	100%	0.09	3.40
05589	PREDNISONA	5 mg	TAB		60	100%	0.03	1.86
06291	TRIAMCINOLONA	25 mg/100 mL	SOL	60 mL	17	100%	4.67	79.39
01973	CLOBETASOL PROPIONATO	50 mg/ 100 g	CRM	25 g	17	30%	1.62	8.26
01205	BETAMETASONA	50 mg/100 g	CRM	20 g	17	70%	1.37	16.30
00143	ACICLOVIR	200 mg	TAB		2190	41%	0.14	123.91
03515	SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA	800mg + 160 mg	TAB		318	35%	0.12	12.80
05986	SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRIMA	200 mg + 40 mg/5 mL	SUS	60 mL	53	35%	1.59	29.49
36854	POSACONAZOL	100 mg	TAB		1095	6%	59.00	3 876.30
03113	EPOETINA ALFA (ERITROPOYETINA)	4000 UI/mL	INY	1 mL	6	40%	25.00	60.20
05590	PREDNISONA	50 mg	TAB		28	37%	0.19	1.96
03727	GANCICLOVIR	500 mg	INY		5	25%	6.20	7.75
05873	SODIO CLORURO	900 mg/100 mL	INY	1 L	1	25%	3.48	0.87
08140	OXIGENO MEDICINAL 99.5%	0.995	GAS	m3	61	8%	3.49	16.81
23006	MASCARA DE OXIGENO CON RESERVORIO USO PEDIATRICO RECIRCULACION		UND		1	8%	2.47	0.19
10419	CANULA BINASAL PARA OXIGENO PEDIATRICO		UND		1	8%	1.27	0.10
31515	SOLUCION SALINA ESTERIL		SOL	1 L	40	8%	6.00	18.94
01642	CEFEPIME	1 g	INY		24	8%	1.24	2.35
17773	MEROPENEM	1 g	INY		60	2%	12.69	18.02
04677	METAMIZOL SODICO	1 g/2 mL	INY		5	7%	0.39	0.14
06471	VANCOMICINA CLORHIDRATO	500 mg	INY		84	7%	3.18	17.55
17773	MEROPENEM	1 g	INY		42	7%	12.69	35.07
05873	SODIO CLORURO	900 mg/100 mL	INY	1 L	14	7%	3.48	3.21
05118	NOREPINEFRINA (COMO ACIDO TARTRATO)	1 mg/ mL	INY	4 mL	24	7%	1.20	1.90
05598	SOLUCIÓN POR ELECTROLÍTICA		SOL	1L	4	5%	8.52	1.79
04478	LOPERAMIDA	2 mg	TAB		7	5%	0.09	0.03
05443	PIPERACILINA + TAZOBACTAM	4g+500mg	INY		42	5%	4.32	8.36
05873	SODIO CLORURO	900 mg/100 mL	INY	1 L	14	5%	3.48	2.25

08140	OXIGENO MEDICINAL 99.5%	m3	-	m3	13	4%	3.49	1.79
23006	MASCARA DE OXIGENO CON RESERVORIO USO PEDIATRICO RECIRCULACION		UND		1	4%	2.47	0.10
10419	CANULA BINASAL PARA OXIGENO PEDIATRICO		UND		1	4%	1.27	0.05
Subtotal								**116 309.03**
Total								**162 624.93**

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

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión / experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Julissa Elvira VENANCIO HUERTA	Ingeniera	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Joan Sebastián MIRANDA CHILLITUPA	Economista	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Daniela CÁCERES PEREZ	Economista	INS/CETS	Equipo metodológico
4	Stefany SALVADOR SALVADOR	Obstetra	INS/CETS	Revisora metodológica
5	Sergio GOICOCHEA LUGO	Médico cirujano	INS/CETS	Coordinador metodológico
6	Fátima LAINES GONZALES	Administradora en salud	INS/CETS	Coordinadora de gestión
7	Jessy Lu CHANG CHANG	Licenciada en obstetricia	DPCAN	Integrante del Grupo de Trabajo
8	Lourdes LÓPEZ CHAVEZ	Médico cirujano, especialista en oncología	RON	Integrante del Grupo de Trabajo
9	Sharon CHÁVEZ PAREDES	Médico cirujano, especialista en oncología	RON	Integrante del Grupo de Trabajo
10	María Emilia LEDEZMA CARBAJAL	Química farmacéutica	DIGEMID	Integrante del Grupo de Trabajo
11	Flor Mariela MIRABAL VERAMENDI	Licenciada en enfermería	FISSAL	Integrante del Grupo de Trabajo
12	Miguel Armando ZUÑIGA OLIVARES	Médico cirujano	IAFAS SALUDPOL	Integrante del Grupo de Trabajo
13	Ricardo Junior ABANTO HINOSTROZA	Médico cirujano, especialista en hematología	Instituto Nacional de Salud del Niño de San Borja (IPRESS solicitante)	Médico especialista solicitante de la ETS. Integrante del Grupo de Trabajo

ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS

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

Nombre	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
Julissa Elvira VENANCIO HUERTA	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Joan Sebastián MIRANDA CHILLITUPA	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Daniela CÁCERES PEREZ	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Stefany SALVADOR SALVADOR	Revisora metodológica	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sergio GOICOCHEA LUGO	Coordinador metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Fátima LAINES GONZALES	Coordinadora de gestión	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Jessy Lu CHANG CHANG	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Lourdes LÓPEZ CHAVEZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sharon CHÁVEZ PAREDES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
María Emilia LEDEZMA CARBAJAL	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Flor Mariela MIRABAL VERAMENDI	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Miguel Armando ZUÑIGA OLIVARES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Ricardo Junior ABANTO HINOSTROZA	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 ruxolitinib en adición a la terapia convencional (inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos) en pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post-trasplante alogénico (consecuente de patología oncológica) con diagnóstico de EICH aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a la terapia convencional disponible con micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos?

Población:	Pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico (consecuente de patología oncológica) con diagnóstico de Enfermedad de injerto contra huésped aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos).
Intervención:	Ruxolitinib en adición a la terapia convencional (inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos).
Comparador:	Terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos).
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	**Críticos:** ● Sobrevida global ● Eventos adversos serios ● Calidad de vida **Importantes:** ● Respuesta completa (RC) ● Eventos adversos grado 3 y 4
Contexto:	Establecimiento 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 - **<u>No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDME (necesidad no cubierta).</u>** - Existe alternativa de tratamiento (necesidad cubierta).	En el PNUME no se cuenta con ningún otro fármaco para cubrir la necesidad de esta población.	Los representantes del grupo de trabajo valoraron, por unanimidad, este criterio como "**no existe alternativa**" considerando que las opciones terapéuticas recomendadas por las guías internacionales no se encuentran disponible en PNUME o sus listas complementarias.
Efectos deseables *¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?* - Trivial - Pequeño - Moderado - Grande - Varía - **<u>No lo sé</u>**	**Sobrevida global (% de muertes)** Certeza muy baja, magnitud no cuantificable. **HR: 0.83 (IC 95%: 0.60 a 1.15)** **Efecto deseable:** no cuantificable	Los representantes de RON e IPRESS SOLICITANTE emitieron el juicio de "grande". El representante de la IPRESS SOLICITANTE refiere que, considerando su experiencia en la práctica clínica, conoce que los pacientes pediátricos se podrían beneficiar mucho con la tecnología sanitaria. Los representantes de DIGEMID, SALUDPOL y FISSAL emitieron el juicio de "no lo sé", ya que la certeza de evidencia fue calificada como "muy baja", por lo que no era posible estimar la magnitud de los efectos deseables. La representante de DPCAN no emitió voto, debido a que no respondió al momento del llamado. Finalmente, el juicio global para el efecto deseable, por mayoría simple, fue el **"no lo sé".**
Efectos indeseables *¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?* - Grande - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía - **<u>No lo sé</u>**	**Eventos adversos serios (% de eventos)** Certeza muy baja, magnitud no cuantificable **RR: 1.12 (IC 95%: 0.83 a 1.51)** **Efecto indeseable:** no cuantificable	Los representantes de RON e IPRESS SOLICITANTE emitieron el juicio de "trivial". El representante de la IPRESS SOLICITANTE destacó que los eventos adversos del ruxolitinib son mínimos, pues es un fármaco con uso previo en otras patologías. Además, indicó que su administración es ambulatoria, a diferencia de las alternativas que requieren hospitalización. La representante de DPCAN no emitió voto, debido a que no respondió al momento del llamado. Por otro lado, los representantes de DIGEMID, SALUDPOL y FISSAL emitieron le juicio de "no lo sé", debido que la confiabilidad del estudio es limitada. Finalmente, el juicio global para el efecto deseable, por mayoría simple, fue el "**no lo sé**".

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Certeza de la evidencia *¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?* - **Muy baja** - Baja - Moderada - Alta - Ningún estudio incluido	La certeza global de la evidencia fue calificada como "muy baja", para los efectos deseables y efectos indeseables. **Certeza global de la evidencia: muy baja**	Ninguna.
Balance de efectos *¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?* - 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 (desconocido) en comparación con la magnitud de los efectos indeseables (desconocido); y la certeza global de la evidencia (muy baja) determinado por el grupo de trabajo fue: **No lo sé**	Los representantes de RON e IPRESS SOLICITANTE emitieron el juicio de "favorece a la intervención", en base a los juicios individuales emitidos previamente. Adicionalmente, se resaltó que la intervención representa una oportunidad de brindar respuesta completa a la EICH aguda refractaria a corticoides, no existiendo más alternativas disponibles. La representante de DPCAN no emitió voto, debido a que no respondió al momento del llamado. Los representantes de IAFAS ESSALUD y DPCAN emitieron el juicio de "no lo sé", en base a los juicios generales para efectos deseables ("no lo sé"), efectos indeseables ("no lo sé") y certeza global de la evidencia ("muy baja"). Finalmente se decidió por mayoría simple que el balance de efectos entre los beneficios y daños era "**no lo sé**".
Nivel de innovación **- TS no innovadora** - TS innovadora	Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción de ***"tecnología sanitaria no innovadora"*** debido a que no cumple con la definición operacional mencionada en el documento técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo".	Los representantes de RON e IPRESS SOLICITANTE emitieron su voto como "TS innovadora", en base a juicios personales. La representante de DPCAN no emitió voto, debido a que no respondió al momento del llamado. Por otro lado, los representantes de DIGEMID, FISSAL y SALUDPOL emitieron su juicio como "TS no innovadora", en base a que la certeza global de la evidencia no es al menos moderada. Finalmente se decidió por mayoría simple que la tecnología sanitaria es "**no innovadora**".
Equidad *¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?* - Reducida	No se hallaron estudios que reporten el impacto del uso de ruxolitinib en la equidad en	Los representantes de la RON e IPRESS SOLICITANTE emitieron su juicio de "aumentado", ya que indican que existe desigualdades entre los seguros públicos y

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
- Probablemente reducida - Probablemente ningún impacto - Probablemente aumentada - Aumentada - Varía **- No lo sé**	salud en la población de interés.	privados en la cobertura de medicamentos de alto costo. La representante de DPCAN no emitió voto, debido a que no respondió al momento del llamado. Por su parte, los representantes de DIGEMID, IAFAS SIS, SALUDPOL y DPCAN emitieron su voto como "no lo sé", debido a que no se encontraron estudios específicos que evaluaran equidad en la población de interés y posteriormente a la evaluación de las preguntas orientadoras. Finalmente se decidió por mayoría simple que el juicio para este criterio es "**no lo sé**".
Recursos necesarios *¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?* - Costos extensos **- Costos moderados** - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé	El análisis de recursos necesarios (costos) determinó que la diferencia de costos entre la intervención (ruxolitinib en adición a la terapia convencional) y el comparador (terapia convencional disponible) fue de S/. 75 138.87.	Para este criterio, se estableció el umbral para costos moderados tomando como referencia la normativa vigente sobre tecnología sanitaria oncológica de alto costo definida en 9 UIT (S/. 46 350). Mientras que, en base a ello, se consideró al segundo umbral (costos extensos) como el doble del primer umbral, definiéndose operacionalmente que el umbral de costos extensos es 18 UIT (S/. 92 700). Por lo tanto, habiendo definido estos parámetros, los representantes del grupo de trabajo valoraron, por unanimidad, este criterio como "**costos moderados**".
Costo-efectividad *¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?* - 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**	El equipo metodológico no encontró evidencia de estudios de costo-efectividad de esta tecnología sanitaria en la región. Considerando ello, el grupo de trabajo decidió por unanimidad calificar este criterio como **"ningún estudio incluido"**	Ninguna.

RESUMEN DE JUICIOS

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

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN EN CONTRA

No se recomienda el uso

REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

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

En pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico (consecuente de patología oncológica), con diagnóstico de Enfermedad de injerto contra huésped aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia convencional disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos), no se recomienda el uso de ruxolitinib en adición a la terapia convencional. **(Recomendación en contra de la intervención, basada en una certeza general de la evidencia muy baja).**

Comentarios: La decisión final tomada por los representantes del grupo de trabajo se basó en un consenso, por mayoría simple, concluyendo en contra del uso de la TS evaluada debido a la certeza general de la evidencia "muy baja", el balance entre los efectos deseables e indeseables fue "no lo sé" y que no se cuenta con información disponible de costo - efectividad.

b. Justificación

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables es incierto (Juicio "no lo sé").	En pacientes pediátricos de 12 hasta 18 años post trasplantado alogénico (consecuente de patología oncológica), con diagnóstico de EICH aguda, refractario o dependiente a corticoides, que hayan sido sometidos a terapia disponible (micofenolato mofetilo más inhibidores de calcineurina más corticoides sistémicos, con o sin esteroides tópicos), el balance de los beneficios y daños de brindar Ruxolitinib en adición a la terapia convencional, en comparación con la terapia convencional disponible es incierto.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global de la evidencia fue calificada como "muy baja".	Se consideró en base de los desenlaces críticos para la toma de decisiones.
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces críticos corresponden a desenlaces finales.	La recomendación se emitió en función de la evaluación de los efectos sobre los desenlaces críticos de sobrevida global y eventos adversos serios, todos ellos considerados desenlaces finales.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio fue incluido.	No fue posible determinar el costo-efectividad debido a la falta de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación en contra del uso de la intervención basada en certeza global de la evidencia muy baja.		