

Lima, diciembre de 2023

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO  
Nº 06-2023

# **Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante allogénico**

**Informe de ETS-EMC**

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



**CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud



# INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

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

### **Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico**

Ciudad de Lima / Perú / diciembre de 2023

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

---

*Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda,  
con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante  
alogénico;  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°06-2023*

**Dr. Víctor Javier Suárez Moreno**  
**Jefe**  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**Dra. Lely Solari Zerpa**  
**Responsable**  
**CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD**

**Lic. Karen Huamán Sánchez**  
**Responsable**  
**SUBDIRECCIÓN EVALUACION DE TECNOLOGÍAS EN SALUD**

Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud  
Instituto Nacional de Salud  
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

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

La evaluación de la tecnología sanitaria se ha realizado considerando los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, eficacia, seguridad, balance de efectos, certeza de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. A través de un proceso transparente y colaborativo, los resultados de ésta 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 cuenta con el Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) que es el órgano línea, técnico normativo y de prestación de servicios, responsable de revisar y evaluar tecnologías en salud, y realizar evaluaciones y reportes de políticas de salud para la toma de decisiones con el fin de asegurar una adecuada y plena prestación de los servicios de prevención y atención de salud, a través del acceso y uso racional de tecnologías en salud basadas en evidencias de eficacia, seguridad y costo efectividad, en el marco de las competencias en tecnologías en salud y los ámbitos de salud pública asignados al INS, para que sea utilizadas por todo el Sistema Nacional de Salud. A través de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), formula políticas, estrategias y normas para el desarrollo de Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS).*

---

***Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico;***  
***Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°06-2023***

## Equipo metodológico

Lourdes del Rocío Carrera Acosta. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS)

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

## Revisores

Karen Huamán. Responsable de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS)

Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

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



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

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

### Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). **Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico.** Elaborado por Lourdes Carrera Acosta, Stefany Salvador Salvador. Lima: Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2023. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°06-2023.

---

*Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico;*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°06-2023*

## TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS .....	8
MENSAJES CLAVE.....	9
RESUMEN EJECUTIVO .....	10
I INTRODUCCIÓN .....	14
I.1 Cuadro clínico.....	14
I.2 Tecnología sanitaria.....	15
I.3 Justificación de la evaluación .....	16
II OBJETIVOS .....	16
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC .....	17
III.1 Formulación de pregunta PICO .....	17
III.2 Graduación de los desenlaces .....	18
IV METODOLOGÍA.....	18
IV.1 Efectos deseables e indeseables (Efectividad y seguridad) .....	18
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés.....	20
IV.3 Recursos necesarios (Costos).....	20
IV.4 Costo-efectividad.....	22
IV.5 Identificación de la evidencia para Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad .....	22
V RESULTADOS .....	23
V.1 NECESIDAD CLÍNICA.....	23
V.2 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD).....	23
V.3 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA.....	34
V.4 BALANCE DE EFECTOS .....	34
V.5 NIVEL DE INNOVACIÓN.....	35
V.6 EQUIDAD .....	35
V.7 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS) .....	36
V.8 COSTO-EFECTIVIDAD.....	36
VI CONCLUSIONES .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
VII RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS .....	36
VIII RECOMENDACIÓN .....	37

---

*Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico;*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°06-2023*

IX	CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC.....	38
X	DECLARACIÓN DE INTERESES .....	39
XI	FINANCIAMIENTO.....	39
XII	REFERENCIAS .....	40
XIII	ANEXOS .....	42

## SIGLAS Y ABREVIATURAS

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

## MENSAJES CLAVE

- Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).
- La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es un tipo de neoplasia hematológica maligna que afecta a las células formadoras de linfocitos llamadas linfoblastos, cuyo origen se da en la médula ósea. En la LLA, los linfoblastos se multiplican de manera anormal y no pueden madurar para convertirse en células sanguíneas normales. Progresan rápidamente y agresivamente y requieren tratamiento inmediato. Tanto adultos como niños pueden verse afectados. En 2020, según GLOBOCAN, la tasa de incidencia ajustada por edad de la leucemia en Perú fue de 7.2 por cada 100,000 personas, con un total de 2,522 casos nuevos al año.
- El Tiotepa se utiliza en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, ya sea con o sin Radiación Corporal Total (RCT), para tratar a pacientes adultos con enfermedades hematológicas como parte del tratamiento de acondicionamiento previo a un Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas (TCMH) alogénico o autólogo. También se prescribe en casos donde se requiere quimioterapia en dosis altas con soporte de TCMH para tratar tumores sólidos en pacientes adultos y pediátricos. En el Perú, cuenta con un registro sanitario vigente (EE11402) bajo la titularidad de MSN LABS PERU S.A.C autorizado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** Pacientes mayores de 14 años con diagnóstico de leucemia linfática aguda no tributarios de radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico; **I:** Tiotepa; **C:** Quimioterapia (busulfán, fludarabina, ciclofosfamida o etopósido); **O:** Sobrevida global, mortalidad relacionada al trasplante, calidad de vida, EICH agudo, EICH crónico, sobrevida libre de enfermedad, toxicidad hematológica, disfunción hepática.
- Los resultados sobre la eficacia de la tecnología a evaluar procedieron de evidencia indirecta. Para la sobrevida global se usó un estudio observacional y un ensayo clínico de fase 3. Para el desenlace de mortalidad relacionada al tratamiento se usaron los resultados reportados de 2 estudios observacionales.
- En pacientes adultos con LLA en remisión completa con indicación de trasplante y que no pueden recibir irradiación corporal total, el uso de Tiotepa disminuye la sobrevida global (certeza de evidencia muy baja) y podría aumentar la mortalidad relacionada al tratamiento (certeza de evidencia muy baja). Concluyendo que probablemente el balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención.
- El grupo de trabajo consideró que la incorporación de Tiotepa produce costos extensos, para la población de adultos. No se identificaron estudios de costo-efectividad como tratamiento en tercera línea y no es una tecnología sanitaria innovadora. Sin embargo, su uso probablemente aumente la equidad en salud.
- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso del Tiotepa como tratamiento para el acondicionamiento en pacientes adultos con LLA en remisión completa que no pueden recibir irradiación corporal total con indicación de trasplante alogénico.

---

*Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico;*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°06-2023*

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

#### Cuadro clínico

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

#### Tecnología sanitaria

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

#### Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) mediante oficio N° 000597-2023-GG/INEN, en razón de la Decimoquinta disposición complementaria final del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremos N°004-2022-SA.

### OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico.

### METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una ETS-EMC sobre Tiotepa 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 decision (EtD).

#### Pregunta clínica y graduación de desenlaces

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

---

*Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico;*

*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°06-2023*

incluidos en la pregunta clínica guardan relación con sus valores, preferencias y expectativas de tratamiento.

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

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline, EMBASE, CENTRAL, CDSR y LILACS desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 15 de abril de 2023. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un solo revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta Risk of Bias (RoB) de la colaboración Cochrane. La certeza de la evidencia fue evaluada mediante el enfoque GRADE.

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

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó el Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN), y dos reportes epidemiológicos del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) y la Unidad de Farmacovigilancia del INEN. Para evaluar la necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios realizados en América Latina publicados en Medline hasta el 15 de abril del 2023.

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

Se desarrolló un estudio de costo de enfermedad desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos bottom-up y enfoque epidemiológico de prevalencia. Se definieron 2 variantes clínicas basadas en el esquema de quimioterapia que recibían.

### **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 (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 el 15 de abril de 2023.

### **Elaboración de la recomendación**

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

## **RESULTADOS**

**Pregunta clínica:** La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** Pacientes mayores de 14 años con diagnóstico de Leucemia Linfática Aguda no tributarios de radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico; **I:** Tiotepa; **C:** Quimioterapia (busulfán, fludarabina, ciclofosfamida o etopósido);

---

*Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico;*

*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°06-2023*

**O:** Sobrevida global, mortalidad relacionada al trasplante, calidad de vida, EICH agudo, EICH crónico, sobrevida libre de enfermedad, toxicidad hematológica, disfunción hepática.

**Necesidad clínica:** Los adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda en remisión que tienen indicación de trasplante alogénico y que no pueden recibir irradiación corporal total (RCT), reciben quimioterapia y se añade Tiotepa o irradiación corporal total de no estar disponible alguna de estas dos intervenciones, solo reciben quimioterapia. Los medicamentos que son utilizados dentro de los esquemas de quimioterapia, forman parte del Petitorio Nacional de Medicamentos (PNUME) o listas complementarias son: busulfan, fludarabina, ciclofosfamida y etopósido.

**Efectos deseables e indeseables:** La evidencia de soporte para la evaluación de la eficacia y seguridad de Tiotepa. Se encontró que la evidencia es muy incierta en la sobrevida global a dos años.

**Certeza general de la evidencia:** La certeza de la evidencia fue muy baja para los dos desenlaces críticos evaluados: sobrevida global y mortalidad relacionada al tratamiento. La certeza global de la evidencia fue considerada como muy baja. Es decir 365 menos muertes por cada 1000 personas (IC 95%: de 441 menos a 274 menos). La Certeza global de la evidencia fue muy baja.

Por otra parte, brindar Tiotepa, podría ser que aumente la mortalidad relacionada al tratamiento (RR: 1.89 IC95% = 0.88-4.03), es decir, 152 muertes más por 1000 (IC95%: de 20 menos a 510 más). Certeza de evidencia: muy baja. Si bien en función de los umbrales de magnitud del efecto previamente establecidos, la magnitud del efecto indeseable es moderado, el grupo de trabajo voto por una magnitud de tamaño grande argumentando que los eventos. Luego de la deliberación, no se obtuvo consenso para establecer la magnitud del efecto indeseable con el uso Tiotepa. Finalmente, el grupo de trabajo valoró, por mayoría de votos, que la magnitud de los efectos indeseables (daños) con el uso de Tiotepa en lugar de quimioterapia, fue grande.

En adición, añadir Tiotepa al esquema de quimioterapia, la evidencia es muy incierta sobre la incidencia de Enfermedad de Injerto Contra Huésped Crónico (certeza de evidencia muy baja); sin embargo, podría ser que disminuya de Enfermedad de Injerto Contra Huésped Agudo (certeza de evidencia baja).

**Balance entre efectos deseables e indeseables:** Tomando en cuenta que no se encuentran beneficios, y que los daños se consideran grandes, y la certeza global de la evidencia fue muy baja, se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿El balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o al comparador? Concluyendo que probablemente el balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención.

**Nivel de innovación:** Se considera que una tecnología sanitaria es 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. La decisión del grupo de trabajo fue considerar a Tiotepa como una tecnología no innovadora dada la incertidumbre en el balance de efectos con un nivel de certeza global muy baja

**Equidad:** No se identificaron estudios que evaluaron el impacto de Tiotepa en la equidad en salud: El grupo de trabajo deliberó y tomó en cuenta aspectos como la vía de administración, el manejo de eventos adversos, el acceso al tratamiento como la farmacodinamia del fármaco. Finalmente, la equidad fue valorada como probablemente aumentada.

**Recursos necesarios (costos):** La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año tratamiento de un paciente adultos con leucemia linfoblástica aguda que no pueden recibir irradiación corporal total en remisión completa entre el esquema de Tiotepa vs Quimioterapia es de S/. 130,332.39. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró que Tiotepa generaba costos extensos para uso en la población adulta. Para más detalle revisar el Anexo 5.

**Costo-efectividad:** La búsqueda sistemática no identificó estudios que evaluaran la costo-efectividad del Tiotepa en comparación con quimioterapia para el acondicionamiento previo al trasplante alogénico, por lo que el juicio emitido para este criterio fue de Ningún estudio incluido.

---

*Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico;*

*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°06-2023*

## RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO

Considerando todo lo anteriormente expuesto, el grupo de trabajo formuló la siguiente recomendación clínica:

No se recomienda el uso de Tiotepa en adultos con leucemia linfoblástica aguda en remisión completa con indicación de trasplante alogénico no tributarios de irradiación corporal total en comparación a los esquemas de quimioterapia.

<b>Criterio</b>	<b>Resultado de valoración (juicios emitidos)</b>
Balace entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la comparación
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces evaluados corresponden a desenlaces críticos
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio

**PALABRAS CLAVES:** Tiotepa, Leucemia linfoblástica aguda, Evaluación de Tecnología biomédica.

# I INTRODUCCIÓN

## I.1 Cuadro clínico

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

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

Los factores de riesgo asociados a la LLA son los medioambientales, estilo de vida y factores hereditarios, sin embargo, ninguno de los factores ha sido relacionado de manera concluyente a la LLA. Respecto a los factores medioambientales, hay algunas exposiciones que pudieran facilitar el desarrollo de la enfermedad tales como exposición a campos electromagnéticos o Radiaciones, exposición laboral a productos derivados del benceno (gasolina, bencenos o pesticidas), hábito de fumar. En relación con los estilos de vida, el tabaquismo es un factor de riesgo aún no comprobado. Y respecto a los factores hereditarios, la LLA al parecer no se ve afectado por un componente hereditario significativo, sin embargo, algunos síndromes genéticos parecen aumentar el riesgo tales como: Síndrome de Down, Síndrome Bloom, Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Bruton, Síndrome de Ataxia Telangiectasia, Anemia de Fanconi, neurofibromatosis, entre otros (3, 4).

Los signos y síntomas son el reflejo de la acumulación de células linfoides malignas en la médula ósea, sangre periférica y localización extramedular. La presentación de fiebre puede ser por las citocinas liberadas por células madre tumorales o por una infección. La anemia, trombopenia o neutropenia a causa de la insuficiencia de médula ósea se presenta con fatiga, dificultad para respirar y mareos. Los signos de disfunción hemostática como petequias o púrpura también son comunes y están causados por el mismo proceso que se encuentra en la anemia. La LLA acumulada en los huesos se manifiesta con dolor óseo y articular, este hallazgo se observa con mayor frecuencia en niños. Las complicaciones del Sistema Nervioso Central (SNC) también pueden ser evidentes, aunque no con tanta frecuencia (ocurre entre el 5% a 8% de paciente pediátrico). Los síntomas de afectación del SNC son dolor de cabeza, náuseas y vómitos, letargo y disfunción de los nervios craneales (3, 5).

El pronóstico de la LLA es incierto debido a la heterogeneidad de la enfermedad. Sin tratamiento, la LLA provoca la muerte en unos pocos meses. El pronóstico está determinado por el inmunofenotipo, la citogenética y los marcadores moleculares que influyen en las estrategias terapéuticas. La presencia de anomalías genéticas y, muy en especial la lentitud en la obtención de la remisión completa tras el tratamiento inicial son parámetros predictivos de un pronóstico desfavorable. Los pacientes deben ser tratados en base a protocolos de grupos de estudio internacionales. El objetivo de la terapia en pacientes más jóvenes es curativo. La supervivencia general ha mejorado durante la última década con la introducción de nuevas terapias dirigidas. Además, ha habido desarrollos recientes en la determinación de enfermedad residual mínima medible tras el tratamiento de inducción y el de consolidación, que tiene un fuerte impacto en la decisión de un al trasplante de células madre hematopoyéticas (3, 6).

En 2020, según GLOBOCAN, la tasa de incidencia ajustada por edad de la leucemia en Perú fue de 7.2 por cada 100,000 personas, con un total de 2,522 casos nuevos al año. La tasa de mortalidad ajustada por edad fue de 4.9 por cada 100,000 personas, resultando en 1,776 muertes anuales (7,

8). Según el último estudio de carga de enfermedad publicado por la Dirección General de Epidemiología en 2012, las leucemias fueron el tipo de cáncer con la mayor carga a nivel nacional, con 51,835 años de vida saludable perdidos (AVISA), superando incluso al cáncer gástrico. Además, el departamento de Oncología Médica del INEN informó que atendió un total de 1,107 casos de leucemia linfoblástica aguda entre 2008 y 2011, y el 42% de los pacientes eran mayores de 14 años (9, 10).

## I.2 Tecnología sanitaria

El nombre comercial de Tiotepa es Tepadina. Tiotepa cuenta con aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) desde el año 2017 (11), y de la European Medicines Agency (EMA) desde el año 2010 (12). Las indicaciones aprobatorias de la FDA son más restrictivas que la EMA.

Tiotepa fue aprobado por la FDA para reducir el riesgo de rechazo de injerto cuando es usada junto con altas dosis de busulfán y ciclofosfamida, como parte de un régimen preparatorio del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes pediátricos con 3- $\beta$ -talasemia. Por otro lado, Tiotepa fue aprobado por la EMA para ser usada en combinación con quimioterapia con dos objetivos: i) como tratamiento de acondicionamiento previo a trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas y, ii) durante el tratamiento de tumores sólidos cuando se necesita de quimioterapia a alta dosis seguida de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (EMA 2018). En Perú, cuenta con un registro sanitario vigente (EE11402) bajo la titularidad de MSN LABS PERU S.A.C autorizado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (13).

La N,N',N'' -trietilentiofosforamida (Thiotepa) es un agente alquilante polifuncional semejante a las motazas nitrogenadas (ciclofosfamida, ifosfamida, etc) con un amplio espectro de actividad antitumoral desarrollado en la década de 1950, este efecto se debe a la detención del crecimiento tumoral probablemente al entrecruzar la doble hélice de la cadena del ADN lo que hace que las hebras no puedan desenrollarse ni separarse alterando la replicación del ADN, con lo que las suprimen la división de células cancerosas y como consecuencia mueran (14, 15).

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

Su mecanismo de absorción es a través del tracto gastrointestinal por lo que la vía oral no está recomendada, por otro lado la administración a través de la vía intravenosa, por intervalos de 1 a 4 semanas, con una insignificante unión a proteínas (aproximadamente un 10% con la albúmina) puede lograr un amplio tejido de distribución de manera rápida, siendo convertida por las isoformas 3A, 2B 2C del citocromo 450 a su metabolito activo primario el N,N',N'-trietilfosforamida (TEPA) (15).

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

La administración es en dosis diferentes, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en pacientes con enfermedades hematológicas o tumores sólidos antes del TCMH.

---

***Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico;***  
***Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°06-2023***

Tiotepa se presenta en un vial de polvo contiene 15 mg de tiotepa. Tras su reconstitución con 1,5 ml de agua para preparaciones inyectables, cada mililitro de solución contiene 10 mg de tiotepa (10 mg/ml) (16). La posología recomendada en pacientes adultos y pediátricos dependerá del tipo de trasplante (autólogo o alogénico) y la enfermedad. La dosis recomendada varía entre 185 mg/m<sup>2</sup>/día (5 mg/kg/día) y 481 mg/m<sup>2</sup>/día (13 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 1 o 2 días consecutivos antes de un TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros fármacos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 555 mg/m<sup>2</sup> (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Su uso está contraindicado si hay hipersensibilidad al principio activo; embarazo y lactancia (pese a que no existen datos sobre el uso de tiotepa durante el embarazo, en los estudios preclínicos se ha demostrado que la tiotepa, como la mayoría de los compuestos alquilantes, causa letalidad embriofetal y teratogenicidad); y uso simultáneo con vacunas de virus vivos atenuados (excepto fiebre amarilla) por el riesgo de enfermedad sistémica potencialmente mortal, este riesgo aumenta.

Con relación a los eventos adversos, los efectos tóxicos para el sistema hematológico, hepático y respiratorio se ha considerado una consecuencia esperada del tratamiento de acondicionamiento y el proceso de trasplante. Entre esos efectos están las infecciones y la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) que, a pesar de no estar directamente relacionadas, han sido las principales causas de morbilidad y mortalidad, especialmente en el TCMH alogénico. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los diferentes tratamientos de acondicionamiento (entre ellos la tiotepa), son: infecciones, citopenia, EICH agudos y EICH crónicos, trastornos digestivos, cistitis hemorrágica e inflamación de las mucosas (16).

**Tabla 01.** Costo anual del medicamento por paciente adulto con leucemia linfocítica aguda con indicación de trasplante alogénico en fase de acondicionamiento

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

### I.3 Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) mediante oficio N° 000597-2023-GG/INEN, en razón de la decimoquinta disposición complementaria final del Reglamento de la Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremos N°004-2022-SA.

- El producto farmacéutico fue coberturado en el marco de la RM N° 862-2019-MINSA
- El medicamento fue incluido en un GPC o documento normativo (“Documento Técnico: Tratamiento Médico Oncológico de la Leucemia Linfoblástica Aguda en Adolescentes y Adultos”) el 20 de setiembre de 2019.

## II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de Tiotepa como terapia de acondicionamiento en

---

*Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico;  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°06-2023*

pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico.

### III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

#### III.1 Formulación de pregunta PICO

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

<b>Población</b>	Paciente adolescentes y adultos con diagnóstico de Leucemia Linfática aguda y con compromiso del sistema nervioso central, no tributario a radioterapia corporal total y candidato a trasplante alogénico
<b>Intervención</b>	Esquema de acondicionamiento que incluye Tiotepa
<b>Comparador</b>	Busulfán-Fludarabina Busulfan-ciclofosfamina-etopósido Otros esquemas de acondicionamiento (que no incluyan Tiotepa)
<b>Desenlaces</b>	Sobrevida global Sobrevida libre de enfermedad Eventos adversos: disfunción hepática, enfermedad de injerto contra huésped agudo y crónico, toxicidad hematológica Mortalidad relacionada al trasplante

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO (**Tabla 2**) para identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, se realizó una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO con participación de la representante del CFT, médicos especialistas en materia oncológica y el equipo metodológico de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud, integrante de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA). La pregunta PICO ajustada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 3**.

**Tabla 3.** Pregunta PICO validada.

<b>Población</b>	Pacientes mayores de 14 años con diagnóstico de leucemia linfática aguda no tributarios de radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico
<b>Intervención</b>	Tiotepa + quimioterapia
<b>Comparador</b>	Quimioterapia (Busulfán, fludarabina, ciclofosfamida o etopósido)
<b>Desenlaces</b>	Sobrevida global, mortalidad relacionada al trasplante, calidad de vida, EICH agudo, EICH crónico, sobrevida libre de enfermedad, toxicidad hematológica, disfunción hepática

---

*Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico;*

*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°06-2023*

### III.2 Graduación de los desenlaces

Una vez definida la pregunta PICO, se estableció una graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el grupo de trabajo GRADE (17). Cada desenlace fue calificado como crítico, importante o de importancia limitada. (Tabla 4)

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

	Nombre	Importancia
Desenlaces	Sobrevida global	Crítico
	Mortalidad relacionada al trasplante	Crítico
	Calidad de vida	Crítico
	EICH agudo	Crítico
	EICH crónico	Crítico
	Sobrevida libre de enfermedad	Importante
	Toxicidad hematológica	Importante
	Disfunción hepática	Importancia limitada

## IV METODOLOGÍA

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

#### A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de Tiotepa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda no tributarios a radioterapia corporal total se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library y LILACS (Biblioteca virtual en salud), incluyendo términos en lenguaje controlado y términos libres. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados y se consultó estudios considerados en otras revisiones sistemáticas con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

#### B. Criterios de elegibilidad

##### Criterios de inclusión

- Revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados o de estudios observacionales en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda en remisión completa (recibieron quimioterapia y lograron respuesta completa) con indicación de trasplante alogénico (acondicionamiento) en los que se haya evaluado quimioterápicos a base de Tiotepa en comparación con otro esquema de quimioterapia.
- Ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes adultos y pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en remisión completa (recibieron quimioterapia y lograron respuesta completa) con indicación de trasplante alogénico (acondicionamiento). En un inicio se

preferirán ensayos clínicos aleatorizados fase III, en caso no hubiera, se seleccionará ensayos clínicos fase II.

- Estudios observacionales que incluyen un grupo de intervención tratado con quimioterápicos a base de Tiotepa en comparación con un grupo control que recibe otra quimioterapia.
- Estudios publicados en idioma español o inglés.

#### **Criterios de exclusión**

- Publicaciones que informan resultados de análisis de subgrupos.
- Resultados publicados como carta al editor, resúmenes de congreso y otros formatos de reporte breve.

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

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

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

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

- Para la evaluación de las revisiones sistemáticas se empleó la herramienta del AMSTAR-II (18).
- Para la evaluación de los ensayos clínicos aleatorizados se empleó la herramienta del ROB 2.0 (19).
- Para la evaluación de los estudios de intervención no aleatorizados se empleó la herramienta del ROBINS-I (20).
- Para la evaluación de los estudios observacionales se empleará la escala de Newcastle Ottawa (21).

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

Para la evaluación de la certeza de evidencia se empleó el sistema GRADE (Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation). Para la evaluación de la certeza de la evidencia se van a considerar los criterios de riesgo de sesgo, imprecisión, evidencia indirecta, inconsistencia y sospecha de sesgo de publicación. Los ensayos clínicos aleatorizados inician con un nivel de certeza de evidencia alta, y pueden disminuir su nivel de certeza por riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación mientras que los factores que incrementan el nivel de certeza incluyen un gradiente de dosis-respuesta, una magnitud del efecto grande y efecto de potenciales factores de confusión residual. Para los estudios observacionales, se inicia con una certeza de la evidencia baja y se puede aumentar la evidencia por lo factores antes mencionados. Sin embargo, si se le baja la certeza de la evidencia por algún factor como riesgo de sesgo, inconsistencia,

evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación ya no se podrá aumentar la certeza de la evidencia.

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

**Tabla 5.** Niveles de certeza de la evidencia según la metodología GRADE (22).

<b>Nivel de certeza</b>	<b>Definición</b>
⊕⊕⊕⊕ Alto	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios.
⊕⊕⊕○ Moderado	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.
⊕⊕○○ Bajo	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.
⊕○○○ Muy bajo	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.

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

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

## IV.3 Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación del Tiotepa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda no tributarios a irradiación corporal total, se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos (**Figura 1**). Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año con estimación de costos bottom-up y enfoque epidemiológico de prevalencia, y no se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Para evaluar los recursos se siguieron los siguientes pasos:

- **Paso 1:** Se conceptualizó los diferentes estados de la Enfermedad de la población de la PICO definida mediante la revisión de las guías de práctica clínica, procedimientos

clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN y se complementó con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS sobre el mapa conceptual del modelo enfermedad con la finalidad de afinarlo y validarlo.

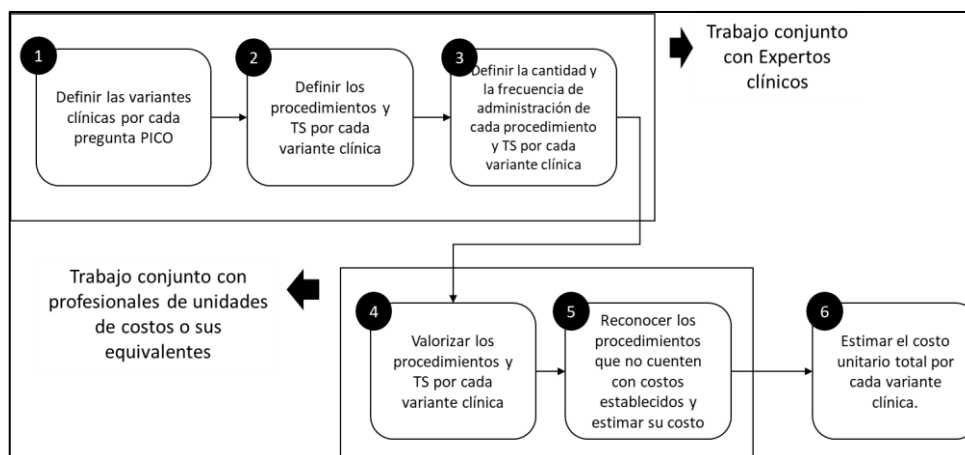
- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, se complementó con el experto que solicitó la ETS sobre los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 3:** En este paso juntamente con el experto que solicitó la ETS de definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 4:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSA, SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS u organización que solicitó la ETS. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costeadada 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 costeadado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado.
- **Paso 6:** En este paso se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

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

Para el procesamiento y análisis de datos, se elaboró el modelo de enfermedad en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel. Cada estado de enfermedad se presentó en una hoja cálculo del programa Microsoft Excel conteniendo las prestaciones, la cantidad consumida, el costo

unitario, el costo subtotal y el costo total por cada estado de enfermedad. Para el análisis de datos se presentaron las características del modelo de enfermedad un modelo gráfico y para los costos de enfermedad de cada una de las variantes comparativamente entre la tecnología de intervención y el comparador.

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



#### IV.4 Costo-efectividad

Para informar sobre 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 el 15 de abril de 2023 (**Anexo 1c**).

#### IV.5 Identificación de la evidencia para Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

Para la identificación y selección de la evidencia respecto a la carga de la enfermedad, se revisó la información del perfil de Perú del Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN) de la Organización Mundial de Salud, Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, Global Burden Disease y un reporte epidemiológico del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC).

Para evaluar la necesidad clínica de realizar la presente ETS-EMC, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) además de la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas vigentes.

Para informar el impacto de la tecnología sanitaria sobre la equidad en salud, se construyó una estrategia de búsqueda en Medline (**Anexo 1d**). La fecha de búsqueda fue el 15 de abril del 2023. Se incluyeron estudios realizados en países de América Latina que identificaran efectos diferenciales de la tecnología sanitaria evaluada en poblaciones en desventaja o con factores que probablemente originen situaciones de desventaja.

## **V RESULTADOS**

### **V.1 CARGA DE ENFERMEDAD**

En 2020, según GLOBOCAN, la tasa de incidencia ajustada por edad de la leucemia en Perú fue de 7.2 por cada 100,000 personas, con un total de 2,522 casos nuevos al año. La tasa de mortalidad ajustada por edad fue de 4.9 por cada 100,000 personas, resultando en 1,776 muertes anuales. (7, 8)

En el 2022, según el National Cancer Institute (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program), la tasa de incidencia de leucemia linfoblástica aguda ajustada por edad fue de 1.8 por 100000 habitantes por año y la tasa de mortalidad fue de 0.4 por 100000 habitantes por año. (23)

Según el último estudio de carga de enfermedad publicado por la Dirección General de Epidemiología en 2012, las leucemias fueron el tipo de cáncer con la mayor carga a nivel nacional, con 51,835 años de vida saludable perdidos (AVISA), superando incluso al cáncer gástrico. Además, el departamento de Oncología Médica del INEN informó que atendió un total de 1,107 casos de leucemia linfoblástica aguda entre 2008 y 2011, y el 42% de los pacientes eran mayores de 14 años. (9, 10)

### **V.2 NECESIDAD CLÍNICA**

La población establecida en la pregunta PICO corresponde a adultos con leucemia linfoblástica aguda en remisión que tienen indicación de trasplante alogénico y que no pueden recibir irradiación corporal total (RCT). Ambos, la intervención a evaluar Tiotepa y RCT, se administran junto con esquemas de quimioterapia. En algunas circunstancias estos pacientes solo reciben el esquema de quimioterapia sin agregar RCT o Tiotepa. Los medicamentos que son utilizados para dentro de los esquemas de quimioterapia y forman parte del Petitorio Nacional de Medicamentos (PNUME) o listas complementarias son: busulfan, fludarabina, ciclofosfamida y etopósido. Los expertos clínicos mencionaron que los fármacos disponibles no penetran el sistema nervioso central. En consecuencia, si existe alternativa terapéutica para la población objetivo y no existe necesidad clínica.

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

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

En la búsqueda de los estudios, se identificó un total de 348 registros, de los cuales se identificaron 78 duplicados. Según la evaluación de los títulos y resúmenes (348 registros), se excluyó 249 estudios y 21 estudios pasaron a la evaluación a texto completo. De estos estudios evaluados a texto completo, 19 estudios se excluyeron y se incluyó a 2 estudios. La revisión de referencias

---

*Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico;*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°06-2023*

bibliográficas de las publicaciones seleccionadas y de la búsqueda en Google Scholar identificamos 2 estudios adicionales por lo que finalmente se incluyeron 4 estudios para la presente ETS-EMC.

El proceso de selección de la evidencia y los motivos de exclusión se indican en los **Anexos 2 y 3**.

## B. Características de los estudios identificados

Se incluyeron cuatro estudios, las características de los estudios incluidos se presentan a continuación:

El estudio de Zhang et al. (24) fue un ensayo clínico abierto, aleatorizado, fase III, prospectivo. El estudio fue desarrollado en 13 hospitales de China, tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de regímenes de acondicionamiento con busulfán versus la Irradiación corporal total. El estudio incluyó pacientes de 14 a 65 años con leucemia linfoblástica aguda, en primera remisión que se someten a trasplante de células madre hematopoyéticas. Los participantes fueron aleatorizados para recibir Busulfán con ciclofosfamida (n=273) o Irradiación corporal total con ciclofosfamida (n=272).

Para esta evaluación se tomó en cuenta los desenlaces del grupo que recibió Busulfán + ciclofosfamida. El estudio presentó 04 desenlaces de interés para la presente ETS - EMC: Sobrevida global, Sobrevida libre de progresión, enfermedad de injerto contra huésped (EICH) agudo (grado 2 – 4) y EICH crónico (grado 2 – 4). Para la evaluación análisis multicriterio se tomó en cuenta los desenlaces de sobrevida global y sobrevida libre de progresión a los 24 meses de seguimiento. Las características principales del estudio se detallan en la **Tabla 06**.

**Tabla 06.** Características de los estudios incluidos

	<b>Haiyan Zhang et al. 2022 / Ensayo clínico</b>
<b>Registro</b>	NCT02670252
<b>Diseño / fase</b>	ECA, fase III, prospectivo
<b>Lugar / periodo de estudio de enrolamiento</b>	Multicéntrico (13 hospitales en China) <b>Periodo de enrolamiento:</b> enero de 2016 a febrero 2020
<b>Participantes (n=545)</b>	<b><u>Características basales (Intervención)</u></b> Todos los pacientes tenían LLA. Recibieron regímenes de acondicionamiento con Busulfán vs o irradiación corporal total.  <b>Intervención con Busulfán (n=273):</b> – <b>Sexo</b> • Sexo masculino: 158 (57.9%) • Sexo femenino: 115 (42.1%) – <b>Edad</b> • 26 años (14 – 59)
<b>Intervención</b>	Régimen con Busulfán: Busulfán EV 0.8mg/kg/4 veces al día o VO 4mg/kg/día, del día -7 al día -4 y ciclofosfamida EV 60mg/kg/día en el día -3 y el día -2.
<b>Comparador</b>	Para este estudio no se tomaron los datos de los grupos que recibieron otros esquemas de acondicionamiento.
<b>Desenlaces reportados</b>	Sobrevida Global (2 años): Busulfán + ciclofosfamida: 209/275 (76%, IC 95%: 71.7 a 81.8),

*Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico;*

*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°06-2023*

<b>Haiyan Zhang et al. 2022 / Ensayo clínico</b>	
	Sorevida libre de enfermedad: Busulfán + ciclofosfamida: 188/275 (68.9%, IC 95%: 63.6 a 74.6)  EICH agudo (grado 3 – 4): 80/273 EICH crónico (grado 3 – 4): 2/273
<b>Financiamiento</b>	Amgen, Jazz Pharmaceuticals, Neovii, Medac, Riemsler y Children's Cancer Research Institute

El estudio de Christopoulos P. et al. 2012 (25) es un estudio de cohorte prospectiva de un solo brazo que incluyó 22 pacientes con leucemia linfoblástica aguda que se sometieron al trasplante alogénico de células hematopoyéticas y que recibieron como acondicionamiento fludarabina (25 mg/m<sup>2</sup>/día en los días -6 a -4), carmustina (400 mg/m<sup>2</sup> en el día -6) y tiotepa (5 mg/kg dos veces al día en los días -5 y -4). Christopoulos P. et al. evaluaron como desenlaces la mortalidad relacionada al tratamiento, la cual se evaluó desde la realización del trasplante hasta que el paciente falleció sin evidencia de recaída o progresión, la presencia de la enfermedad de injerto contra huésped agudo y crónico de forma similar se evaluaron desde la realización del trasplante hasta que se desarrolló la enfermedad de injerto contra huésped agudo o crónico. Ellos encontraron que la mortalidad relacionada al tratamiento fue del 31.8% (IC95%: 17.3 a 58.7), la enfermedad de injerto contra huésped agudo (II - IV); 18.2% (IC95%: 7.5 a 44.1) y la enfermedad de injerto contra huésped crónico; 37.9% (IC95%: 21.8 a 65.9). Las características principales del estudio se detallan en la **Tabla 07**.

**Tabla 07.** Características de los estudios incluidos

<b>Christopoulos P. 2012 / Estudio de cohorte prospectiva</b>	
<b>Registro</b>	-
<b>Diseño/fase</b>	Estudio de cohorte prospectiva
<b>Lugar/periodo de estudio de enrolamiento</b>	30 pacientes se sometieron a un trasplante alogénico de células hematopoyéticas entre 2005 y 2010 en un hospital en Alemania. La recopilación de datos prospectivos y análisis se realizaron en abril de 2011.
<b>Participantes</b>	Total: 30 (de los cuales 22 pacientes tenían Leucemia Linfoblástica Aguda).  Características basales: Edad: 60 (42 - 70) años Sexo: - Mujeres: 12 (40%) - Varones: 18 (60%) Seguimiento: 968 (58 - 1989) días
<b>Intervención</b>	Fludarabina (25 mg/m <sup>2</sup> /día en los días -6 a -4) como una infusión de 1 hora, carmustina (400 mg/m <sup>2</sup> /en el día -6) y tiotepa (5 mg/kg dos veces al día en los días -5 y -4).
<b>Comparador</b>	No tiene
<b>Desenlaces reportados</b>	Mortalidad relacionada al tratamiento: 31.8% (IC95%: 17.3 a 58.7) EICH agudo (II - IV): 18.2% (IC95%: 7.5 a 44.1) EICH crónico: 37.9% (IC95%: 21.8 a 65.9)

*Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico;*  
*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°06-2023*

<b>Christopoulos P. 2012 / Estudio de cohorte prospectiva</b>	
<b>Financiamiento</b>	Autofinanciado

Sandra Eder et al (26) desarrollaron un estudio observacional, de tipo cohorte retrospectiva cuyo objetivo fue comparar, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que recibieron su primer trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, los resultados de distintos regímenes de acondicionamiento basados en Tiotepa.

Los registros clínicos de los participantes se recolectaron del Grupo e trabajo de Leucemia aguda de la Sociedad Europea de Trasplante de sangre y médula. Se reportó resultados de 224 pacientes con LLA que recibieron su primer trasplante alogénico entre el 2000 y julio del 2014. Los donantes fueron hermanos HLA compatible o donantes no emparentados compatibles. Se excluyeron los donantes haploidénticos y los trasplantes de sangre de cordón umbilical. Los regímenes de acondicionamiento fueron catalogados de la siguiente manera:

Tiotepa + Busulfán + Fludarabina (n=136), Tiotepa + Fludarabina (n=63), Tiotepa + Busulfán (n=38), (Tiotepa + Melfalán) ± Fludarabina (n=37) y otros (n=48). Para esta evaluación se tomó en cuenta los desenlaces del grupo que recibió Tiotepa + Busulfán + Fludarabina.

El estudio presentó 02 desenlaces de interés para la presente ETS - EMC: Sobrevida global y Sobrevida libre de progresión. Para la evaluación análisis multicriterio se tomó en cuenta los desenlaces a los 24 meses de seguimiento. Las características principales del estudio se detallan en la **Tabla 08**.

**Tabla 08.** Características de los estudios incluidos

<b>Eder et al. 2016 / Cohorte retrospectiva</b>	
<b>Diseño / fase</b>	Cohorte retrospectiva
<b>Lugar / periodo de estudio de enrolamiento</b>	Europa Periodo de seguimiento de 2010 a 2018.
<b>Participantes (n= 323)</b>	<p><b>Características basales (Intervención)</b> Todos los pacientes tenían LLA y recibieron terapia de acondicionamiento con Tioteta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Sexo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Femenino: 41%</li> <li>• Masculino: 59%</li> </ul> </li> <li>– <b>Edad:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 43 años (18–76)</li> </ul> </li> <li>– <b>Esquemas de acondicionamiento:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiotepa + Busulfán + Fludarabina: n = 136 (42.2%) *</li> <li>• Tiotepa + Fludarabina: n = 63 (19.6%)</li> <li>• Tiotepa + Busulfán: n = 38 (11.8%)</li> <li>• Tiotepa + Melfalán + Fludarabina: n = 37 (11.5%)</li> <li>• Otros: n = 48 (14.9%)</li> </ul> </li> </ul> <p>*Para esta evaluación se consideró solo a los que recibieron el esquema de Tiotepa + Busulfán + Fludarabina</p>
<b>Intervención (n= 136)</b>	Tiotepa, busulfán, Fludarabina

*Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico;*

*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°06-2023*

<b>Eder et al. 2016 / Cohorte retrospectiva</b>	
<b>Comparador</b>	En este estudio no hubo características para el grupo comparador
<b>Desenlaces reportados</b>	- Sobrevida global (2 años): Tiotepa + busulfán + Fludarabina: 54/136 (40%)  Sobrevida libre de enfermedad (2 años): Tiotepa + busulfán + Fludarabina: 24/136 (18%)
<b>Financiamiento</b>	Uno de los autores recibió honorarios por conferencias y apoyo a la investigación de <i>Riemser Pharma</i> , cuyo producto se analiza en este estudio.

Yu-Hung Wang et al. (27) desarrollaron un estudio observacional, de tipo cohorte retrospectiva cuyo objetivo fue comparar, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que recibirían su primer trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, los resultados de regímenes de acondicionamiento basados en Busulfán versus regímenes basados en Irradiación corporal total (ICT).

El estudio se llevó a cabo en un hospital nacional en Taiwan, y la información se obtuvo de las historias clínicas de pacientes. Se reportó resultados de 224 pacientes con LLA que recibieron su primer trasplante alogénico entre enero de 1997 a diciembre del 2016. Los regímenes de acondicionamiento fueron catalogados de la siguiente manera:

Régimen mieloablatoivo con irradiación corporal total (n=83), régimen mieloablatoivo con Busulfán (n=95) y régimen de intensidad reducida con Busulfán (n=46). Para fines de la presente ETS se consideró al grupo que recibió régimen mieloablatoivo con busulfán que consistió en Busulfán EV 3.2mg/kg/día o VO 4mg/kg/día, del día -8 al día -5 consecutivamente y ciclofosfamida EV 60mg/kg/día en el día -3 y el día -2.

El estudio presentó 01 desenlaces de interés para la presente ETS - EMC: Mortalidad relacionada al tratamiento. Para la evaluación análisis multicriterio se tomó en cuenta el desenlace a los 24 meses de seguimiento. Las características principales del estudio se detallan en la **Tabla 09**.

**Tabla 09.** Características de los estudios incluidos

<b>Yu-Hun Wang et al. 2021 / Cohorte retrospectiva</b>	
<b>Diseño / fase</b>	Cohorte retrospectiva
<b>Lugar / periodo de estudio de enrolamiento</b>	Hospital nacional de Taiwán Periodo de seguimiento de enero 1997 a diciembre 2016.
<b>Participantes (n= 224)</b>	<b>Características basales (Intervención)</b> Todos los pacientes tenían LLA. Recibieron regímenes de acondicionamiento con Busulfán, Fludarabina o irradiación corporal total.  <b>Intervención con Busulfán (n=95):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Sexo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Femenino: 47 (49.5%)</li> <li>• Masculino: 48 (50.5%)</li> </ul> </li> <li>- <b>Edad:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30.9 años (15.5 – 52.3)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Intervención</b>	Régimen mieloablatoivo con Busulfán:

*Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, con compromiso del SNC, no tributario a radioterapia corporal total y candidatos a trasplante alogénico;*

*Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°06-2023*

	<b>Yu-Hun Wang et al. 2021 / Cohorte retrospectiva</b>
	Busulfán EV 3.2mg/kg/día o VO 4mg/kg/día, del día 8 al día 5 consecutivamente y ciclofosfamida EV 60mg/kg/día en el día -3 y el día -2.
<b>Comparador</b>	Para este estudio no se tomaron los datos de los grupos que recibieron otros esquemas de acondicionamiento.
<b>Desenlaces reportados</b>	- Mortalidad relacionada al tratamiento (2 años): Busulfán + Ciclofosfamida: 16/95 (17%)
<b>Financiamiento</b>	Los autores no tienen conocimiento de participaciones financieras que podrían percibirse como que afectan la objetividad del estudio.

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

El estudio de Zhang et al fue un ensayo clínico aleatorizado fase III, prospectivo, controlado. El estudio no tuvo enmascaramiento y tuvo como objetivo comparar dos regímenes de tratamiento para el acondicionamiento previo al trasplante alogénico. El brazo experimental fue con quimioterapia combinada que incluía Busulfán con Ciclofosfamida y el brazo control fue irradiación corporal total con ciclofosfamida (ICT). Para la presente ETS – EMC sólo se consideró los datos del grupo experimental.

Los resultados de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad, EICH agudo y EICH crónico fueron analizados por protocolo. El riesgo de sesgo fue considerado de bajo riesgo para los desenlaces de interés, si bien no hubo cegamiento de los participantes si lo hubo para los que realizaron el análisis de datos y la evaluación de los resultados (**Anexo 4a**).

Para la evaluación del riesgo de sesgo del estudio de Christopoulos P. et al. 2012 empleamos la herramienta de Newcastle Ottawa y encontramos que fue un estudio de un solo brazo de tratamiento con una muestra consecutiva pequeña de 22 pacientes con leucemia linfoblástica aguda que fueron evaluados en 5 años (2005 a 2010). Sin embargo, en su metodología no describieron más detalles sobre el lugar como el nombre del hospital o si ese centro de salud atiende a una gran cantidad de la población. En relación con la evaluación de la exposición, se siguió a los pacientes a quienes se les prescribió el acondicionamiento basado en tiotepa a través de registros médicos. Además, se detalla que el desenlace no estuvo presente al inicio del estudio. Por otro lado, en relación con la evaluación de los desenlaces de interés, no se describió cómo se recolectaron esos datos (de dónde se obtuvieron, aunque se podría inferir que también fueron de registros médicos al ser un estudio de seguimiento de pacientes en un entorno hospitalario) y si hubo cegamiento (aunque en este caso no tiene relevancia al ser estudios de un solo brazo de tratamiento), el estudio solo se limitó a la definición de los desenlaces. El seguimiento para los desenlaces tuvo una duración máxima de 2 años.

Para la evaluación de la calidad del estudio de la cohorte de Eder et al. se empleó la herramienta del Newcastle Ottawa para estudios de cohorte y encontramos que presentó una muestra representativa debido a que se incluyeron datos de más de 500 centros de trasplante en Europa.

No se evidenció algún potencial sesgo de selección en el estudio dado que se refiere que el registro de esta gran base de datos es seguro porque se realiza con doble digitación y verificación de la información. Por otro lado, ambos grupos fueron probablemente comparables dado que fueron similares en sus principales características, sin embargo, no se menciona si hacen ajuste por variables confusoras. En relación con los desenlaces, se evaluó la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad a los 2 años, estos datos fueron recolectadas a través de los registros seguros. El seguimiento a 2 años puede que no sea lo suficientemente adecuado para los desenlaces de interés. Por último, no queda claro si hubo pérdidas del seguimiento (**Anexo 4b**).

Para la evaluación de la calidad del estudio de la cohorte de Wang et al. se empleó la herramienta del Newcastle Ottawa para estudios de cohorte y encontramos que presentó una muestra poco representativa debido a que se incluyó datos de un solo hospital en Taiwan. Puede haber un potencial sesgo de selección por el diseño del estudio, dado que es una cohorte histórica y los participantes fueron seleccionados sabiendo la exposición y el desenlace. Asimismo, considerando que los datos fueron extraídos de los registros clínicos, puede haber un sesgo de información.

Por otro lado, los grupos fueron probablemente comparables dado que fueron similares en sus principales características, sin embargo, no se menciona si hacen ajuste por variables confusoras. En relación con el desenlace de interés, se evaluó la mortalidad relacionada al tratamiento, estos datos fueron recolectadas a través de los registros seguros para este desenlace. El seguimiento a 2 años puede que no sea adecuado para medir el desenlace de interés, sin embargo, se utilizó ese tiempo de corte para que sea comparable con el estudio de Cristopulos (evidencia indirecta). Por último, no hubo pérdidas del seguimiento (**Anexo 4c**).

## **D. Principales resultados**

### **1. Sobrevida global**

Para la evaluación de este desenlace se realizó una comparación indirecta, dado que no se encontró un estudio que comparase pacientes que reciben el régimen de acondicionamiento con Tiotepa versus quimioterapia sin Irradiación corporal total. En ese sentido, el estudio observacional de Sandra Eder et al. (26), con una mediana de seguimiento de 24 meses, reportó un 40% (54/136) de sobrevida global en pacientes que recibieron Tiotepa + Busulfán + Fludarabina. Por otro lado, el ensayo clínico de Zhang et al. (24), con una mediana de seguimiento de 24 meses, reportó un 76% (209/275) de sobrevida global en pacientes que recibieron Busulfán + ciclofosfamida.

Partiendo de una certeza de evidencia baja, toda vez que uno de los estudios fue observacional, se consideró finalmente una certeza de la evidencia muy baja, habiéndose penalizado 1 nivel debido a evidencia indirecta, dado que el comparador se obtuvo de otro estudio.

Tomando en cuenta los efectos relativos y su respectivo intervalo de confianza, se pudo observar que el régimen de acondicionamiento con Tiotepa da lugar a una menor sobrevida en comparación al régimen sin Irradiación corporal total (con Busulfán): 365 menos pacientes sobreviven por cada 1000 pacientes tratados (IC 95%: de 441 menos a 274 menos). Sin embargo, existe incertidumbre en estos resultados dado la certeza de la evidencia muy baja.

### **2. Mortalidad relacionada al trasplante**

Para la evaluación de este desenlace se realizó una comparación indirecta, dado que no se encontró un estudio que comparase pacientes que reciben el régimen de acondicionamiento con Tiotepa versus quimioterapia sin Irradiación corporal total. En ese sentido, el estudio observacional de Petros Christopoulos et al. (25), con una mediana de seguimiento de 24 meses, reportó un 31.8% (7/22) de muertes relacionadas al tratamiento en pacientes que recibieron Tiotepa + Fludarabina + Carmustina. Por otro lado, en el estudio observacional de Wang et al. (27), con una mediana de seguimiento de 24 meses aproximadamente, el porcentaje de fallecidos por causas relacionadas al tratamiento fue de 16.8% (16/95) en pacientes que recibieron Busulfán + ciclofosfamida.

Partiendo de una certeza de evidencia baja, toda vez que ambos estudios fueron observacionales, se consideró finalmente una certeza de la evidencia muy baja, habiéndose penalizado 1 nivel debido a evidencia indirecta, dado que el comparador se obtuvo de otro

estudio, y se penalizó 2 niveles por imprecisión dado que el intervalo de confianza cruza los umbrales de daño mínimamente relevante.

Tomando en cuenta los efectos relativos y su respectivo intervalo de confianza, se pudo observar que el régimen de acondicionamiento con Tiotepa da lugar a un mayor riesgo de muerte relacionada al trasplante en comparación al régimen sin Irradiación corporal total (con Busulfán): 152 muertes más por cada 1000 pacientes tratados (IC 95%: de 20 menos a 510 más). Sin embargo, existe incertidumbre en estos resultados dado la certeza de la evidencia muy baja.

### **3. Sobrevida libre de enfermedad**

Para la evaluación de este desenlace se realizó una comparación indirecta, dado que no se encontró un estudio que comparase pacientes que reciben el régimen de acondicionamiento con Tiotepa versus quimioterapia sin Irradiación corporal total. En ese sentido, el estudio observacional de Sandra Eder et al (26), con una mediana de seguimiento de 24 meses, reportó un 40% (24/136) de sobrevida libre de enfermedad en pacientes que recibieron Tiotepa + Busulfán + Fludarabina. Por otro lado, el ensayo clínico de Zhang et al (24), con una mediana de seguimiento de 24 meses, reportó un 68% (188/275) de sobrevida global en pacientes que recibieron Busulfán + ciclofosfamida.

Partiendo de una certeza de evidencia baja, toda vez que uno de los estudios fue observacional, se consideró finalmente una certeza de la evidencia muy baja, habiéndose penalizado 1 nivel debido a evidencia indirecta, dado que el comparador se obtuvo de otro estudio.

Tomando en cuenta los efectos relativos y su respectivo intervalo de confianza, se pudo observar que el régimen de acondicionamiento con Tiotepa da lugar a una menor sobrevida libre de enfermedad en comparación al régimen sin Irradiación corporal total (con Busulfán): 547 menos pacientes sobreviven sin la enfermedad por cada 1000 pacientes tratados (IC 95%: de 595 menos a 485 menos). Sin embargo, existe incertidumbre en estos resultados dado la certeza de la evidencia muy baja.

### **4. Enfermedad de injerto contra huésped (EICH) agudo**

Para la evaluación de este desenlace se realizó una comparación indirecta, dado que no se encontró un estudio que comparase pacientes que reciben el régimen de acondicionamiento con Tiotepa versus quimioterapia sin Irradiación corporal total. En ese sentido, el estudio observacional de Petros Christopoulos et al. (25), con una mediana de seguimiento de 24 meses, el 9.1% (2/21) de pacientes presentaron EICH agudo grado III – IV, en aquellos que recibieron Tiotepa + Fludarabina + Carmustina. Por otro lado, en el ensayo clínico de Zhang et al. (24), con una mediana de seguimiento de 24 meses, el 29.3% (80/273) de pacientes presentaron EICH agudo grado III – IV, en aquellos que recibieron Busulfán + ciclofosfamida.

Partiendo de una certeza de evidencia baja, toda vez que uno de los estudios fue observacional, se consideró finalmente una certeza de la evidencia muy baja, habiéndose penalizado 1 nivel debido a evidencia indirecta, dado que el comparador se obtuvo de otro estudio.

Tomando en cuenta los efectos relativos y su respectivo intervalo de confianza, se pudo observar que el régimen de acondicionamiento con Tiotepa da lugar a menos eventos de EICH agudo grado III – IV en comparación al régimen sin Irradiación corporal total (con Busulfán): 196 menos pacientes por cada 1000 pacientes tratados (IC 95%: de 267 menos a 67 más). Sin embargo, existe incertidumbre en estos resultados dado la certeza de la evidencia muy baja.

## 5. EICH crónico

Para la evaluación de este desenlace se realizó una comparación indirecta, dado que no se encontró un estudio que comparase pacientes que reciben el régimen de acondicionamiento con Tiotepa versus quimioterapia sin Irradiación corporal total. En ese sentido, el estudio observacional de Petros Christopoulos et al. (25), con una mediana de seguimiento de 24 meses, el 37.9% (8/21) de pacientes presentaron EICH crónico, en aquellos que recibieron Tiotepa + Fludarabina + Carmustina. Por otro lado, en el ensayo clínico de Zhang et al (24), con una mediana de seguimiento de 24 meses, el 0.73% (2/273) de pacientes presentaron EICH crónico, en aquellos que recibieron Busulfán + ciclofosfamida.

Partiendo de una certeza de evidencia baja, toda vez que uno de los estudios fue observacional, se consideró finalmente una certeza de la evidencia muy baja, habiéndose penalizado 1 nivel debido a evidencia indirecta, dado que el comparador se obtuvo de otro estudio.

Tomando en cuenta los efectos relativos y su respectivo intervalo de confianza, se pudo observar que el régimen de acondicionamiento con Tiotepa da lugar a más eventos de EICH crónico en comparación al régimen sin Irradiación corporal total (con Busulfán): 274 más pacientes por cada 1000 pacientes tratados (IC 95%: de 79 más a 1000 más). Sin embargo, existe incertidumbre en estos resultados dado la certeza de la evidencia muy baja.

## 6. Calidad de vida

No se halló evidencia que evaluara este desenlace para la pregunta PICO validada.

## 7. Toxicidad hematológica

No se halló evidencia que evaluara este desenlace para la pregunta PICO validada.

## 8. Disfunción hepática

No se halló evidencia que evaluara este desenlace para la pregunta PICO validada.

### E. Tabla de evidencia GRADE (colocar Tabla de Perfil de evidencia)

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Tiotepa + Busulfán + Fludarabina	Comparación: Busulfán + ciclofosfamida	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza de la evidencia
Sobrevida Global (2 años)	CRÍTICO	1EO/ 1ECA	54/136 <sup>1</sup> (40%)	209/275 <sup>2</sup> (76.0%)	<b>RR: 0.52</b> (0.42 a 0.64)	<b>365 menos por 1000</b> (de 441 menos a 274 menos)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>

**EO:** Estudio observacional, **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado, **IC:** Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo

<sup>1</sup> La incidencia de sobrevida global se obtuvo del estudio retrospectivo de Sandra Eder et al, en quienes realizaron un acondicionamiento con tiotepa, busulfán y fludarabina previo al trasplante en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

<sup>2</sup> La incidencia de sobrevida global se obtuvo del ensayo clínico aleatorizado de Zhang et al., quienes realizaron un acondicionamiento con busulfán y ciclofosfamida previo al trasplante en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que no se sometieron a irradiación corporal total.

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**  
a: Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta debido a que no se encontró un estudio que tuviera el comparador por lo que se consideró la incidencia de sobrevida global de otro estudio.

**Población:** Pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda no aptos para acondicionamiento basado en irradiación corporal total.  
**Intervención:** Tiotepa + Fludarabina + Carmustina  
**Comparador:** Busulfan + Ciclofosfamida  
**Autores:** Stefany Salvador Salvador  
**Bibliografía por desenlace:**

- **Sobrevida libre de enfermedad:** EO Eder 2017 y ECA de Zhang 2023

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Tiotepa + Busulfán + Fludarabina	Comparación: Busulfan + ciclofosfamida	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza de la evidencia
Sobrevida libre de enfermedad (2 años)	IMPORTANTE	1EO/ 1ECA	24/136 <sup>1</sup> (17.6%)	188/275 <sup>2</sup> (68.4%)	<b>RR: 0.20</b> (0.13 a 0.29)	<b>547 menos por 1000</b> (de 595 menos a 485 menos)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>

**EO:** Estudio observacional, **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado, **IC:** Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo

<sup>1</sup> La incidencia de supervivencia libre de enfermedad se obtuvo del estudio retrospectivo de Sandra Eder et al, en quienes realizaron un acondicionamiento con tiotepa, busulfán y fludarabina previo al trasplante en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

<sup>2</sup> La incidencia de supervivencia libre de enfermedad se obtuvo del ensayo clínico aleatorizado de Zhang et al., quienes realizaron un acondicionamiento con busulfan y ciclofosfamida previo al trasplante en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que no se sometieron a irradiación corporal total.

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

a: Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta debido a que no se encontró un estudio que tuviera el comparador por lo que se consideró la incidencia de supervivencia libre de enfermedad de otro estudio.

**Población:** Pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda no aptos para acondicionamiento basado en irradiación corporal total.  
**Intervención:** Tiotepa + Fludarabina + Carmustina  
**Comparador:** Busulfan + Ciclofosfamida  
**Autores:** Stefany Salvador Salvador  
**Bibliografía por desenlace:**

- **Mortalidad relacionada al tratamiento:** EO Christopoulos 2012 y EO Wang 2022

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Tiotepa + Busulfán + Fludarabina	Comparación: Busulfan + ciclofosfamida	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza de la evidencia
Mortalidad relacionada al tratamiento (2 años)	CRÍTICO	1EO/ 1EO	7/22 <sup>1</sup> (31.8%)	16/95 <sup>2</sup> (16.8%)	<b>RR: 1.89</b> (0.88 a 4.03)	<b>152 más por 1000</b> (de 20 menos a 510 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>

**EO:** Estudio observacional, **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado, **IC:** Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo

<sup>1</sup> La incidencia de mortalidad relacionada al tratamiento se obtuvo del estudio prospectivo de Christopoulos et al, quienes realizaron un acondicionamiento con tiotepa, fludarabina y carmustina previo al trasplante en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que no se sometieron a irradiación corporal total.

<sup>2</sup> La incidencia de mortalidad relacionada al tratamiento se obtuvo del estudio retrospectivo de Wang et al., quienes realizaron un acondicionamiento con busulfan y ciclofosfamida previo al trasplante en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que no se sometieron a irradiación corporal total.

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

- Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta debido a que no se encontró un estudio que tuviera el comparador por lo que se consideró la incidencia de mortalidad relacionada al tratamiento de otro estudio.
- Se disminuyó 02 niveles de certeza por imprecisión, debido a que el intervalo de confianza cruza los umbrales de daño mínimamente relevante (trivial, pequeño, moderado).

**Población:** Pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda no aptos para acondicionamiento basado en irradiación corporal total.  
**Intervención:** Tiotepa + Fludarabina + Carmustina  
**Comparador:** Busulfan + Ciclofosfamida  
**Autores:** Stefany Salvador Salvador  
**Bibliografía por desenlace:**

- **EICH agudo:** EO Christopoulos 2012 y EO Zhang 2023
- **EICH crónico:** EO Christopoulos 2012 y EO Zhang 2023

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	Intervención: Tiotepa + Busulfán + Fludarabina	Comparación: Busulfan + ciclofosfamida	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza de la evidencia
------------------------------------	-------------	-------------------------------------	--	--	--------------------------	---------------------	-------------------------

**Tiotepa en pacientes pediátricos y adultos con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°02-2023**

EICH agudo (2 años)	IMPORTANTE	1 EO/ 1 ECA	2/21 <sup>1</sup> (9.1%)	80/273 <sup>2</sup> (29.3%)	<b>RR: 0.33</b> (0.09 a 1.23)	<b>196 menos por 1000</b> (de 267 menos a 67 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>c</sup>
EICH crónico (2 años)	IMPORTANTE	1 EO/ 1 ECA	8/21 <sup>1</sup> (37.9 %)	2/273 <sup>2</sup> (0.73 %)	<b>RR: 52.0</b> (11.8 a 229.5)	<b>374 más por 1000</b> (de 79 más a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA <sup>c</sup>

**EO:** Estudio observacional, **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado, **IC:** Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo

<sup>1</sup> La incidencia de mortalidad relacionada al tratamiento. EICH agudo y crónico se obtuvieron del estudio prospectivo de Christopoulos et al, quienes realizaron un acondicionamiento con tiotepa, fludarabina y carmustina previo al trasplante en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que no se sometieron a irradiación corporal total.

<sup>2</sup> La incidencia de EICH agudo y crónico se obtuvieron del ensayo clínico aleatorizado de Zhang et al., quienes realizaron un acondicionamiento con busulfan y ciclofosfamida previo al trasplante en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que no se sometieron a irradiación corporal total.

**Explicaciones de la certeza de evidencia:**

a. Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta debido a que no se encontró un estudio que tuviera el comparador por lo que se consideró la incidencia de EICH agudo y crónico de otro estudio.

## V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Para determinar la certeza global de la evidencia consideramos la certeza de la evidencia de los desenlaces críticos. Todos los desenlaces críticos (sobrevida global, mortalidad relacionada al tratamiento) en esta evaluación tuvieron una certeza de la evidencia muy baja. Por lo tanto, la certeza global de la evidencia fue considerada como muy baja.

## V.5 BALANCE DE EFECTOS

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

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

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

### B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos deben tener en cuenta la magnitud absoluta del efecto y la importancia del desenlace. Por ello, previo a la formulación de recomendaciones el grupo de trabajo estableció cuatro umbrales clínicos para cada desenlace crítico que permitan diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande. La valoración de umbrales clínicos se realizó antes de la presentación de la evidencia sobre la eficacia y seguridad de tiotepa. Para la definición de los umbrales de supervivencia global se consideró como referencia el estudio Zhang et al 2022 (24), en este estudio se administraba busulfan, la mortalidad en el grupo que recibió busulfan fue 24.4% a los dos años. A partir de este valor se estimó el umbral para considerar un efecto trivial, pequeño, y grande para la intervención en discusión con el grupo de trabajo. Para la mortalidad relacionada al trasplante, el estudio Zhang et al 2022 reportó una mortalidad relacionada al trasplante de 10.3%, e igualmente fueron estimados los umbrales para considerar un efecto trivial, pequeño, y grande, a partir de la apreciación del grupo de trabajo, luego de la discusión y consenso (**Tabla 10**).

**Tabla 10.** Umbrales clínicos para cada desenlace crítico

Desenlace	Efecto esperado con Tiotepa	Efecto esperado con Tiotepa <sup>2</sup>			
		Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
<b>Sobrevida global</b>	36.5%	Menor a 5%	Mayor o igual a 5%	Mayor o igual a 10%	Mayor o igual a 21%
<b>Mortalidad relacionada al trasplante</b>	10.3%	Menor a 5%	Mayor o igual a 5%	Mayor o igual a 10%	Mayor o igual a 15%

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

En función a los umbrales clínicos previamente definidos (Tabla 10), se consideró que para Tiotepa no se podría concluir que generaba un beneficio o daño sobre la supervivencia global; así como un daño grande respecto al número de pacientes que experimentan mortalidad relacionada con el trasplante. Con dicha información se solicitó al grupo de trabajo determinar la magnitud de los efectos deseables, que fue calificada como no se sabe, así como de los efectos indeseables, que fueron valorados como grande. Finalmente, se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención (tiotepa) o al comparador (radiación corporal total)? Por consenso el grupo de trabajo valoró que el balance de efectos “probablemente favorece al comparador”.

**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, ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. La decisión del grupo de trabajo fue considerar a tiotepa como una tecnología no innovadora para la población objetivo de esta evaluación, basado principalmente en el análisis de su impacto en la supervivencia global, que fue similar al comparador y la certeza de la evidencia muy baja.

**V.7 EQUIDAD**

Esta dimensión valora el potencial impacto de la tecnología sobre la equidad en salud, considerando posibles efectos diferenciales en poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas. La búsqueda sistemática de evidencia en MEDLINE no identificó ningún estudio que haya evaluado el impacto de la adición de tiotepa en la equidad en salud, con respecto al comparador. Por este motivo, al ser el tiotepa un medicamento que se puede administrar de forma intravenosa y este procedimiento se puede realizar a nivel de diferentes de establecimientos de salud del tercer nivel en todo Perú, su uso acortaría los tiempos de espera y mejoraría el acceso de la población, por estos motivos se consideró que la equidad se encontraría aumentada con el uso de del tiotepa. Asimismo, hay una población de pacientes adultos con LLA con compromiso o riesgo de compromiso del SNC que no cuentan con la disponibilidad del medicamento y que debido a la farmacodinamia del medicamento de atravesar la barrera hemato encefálica podría tener mayor eficacia en comparación con la quimioterapia que se encuentra actualmente disponible. La equidad fue valorada por el grupo de trabajo como probablemente aumentada.

---

*Tiotepa en pacientes pediátricos y adultos con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°02-2023*

## V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año tratamiento de un paciente adultos con leucemia linfoblástica aguda que no pueden recibir irradiación corporal total en remisión completa entre el esquema de Tiotepa vs Quimioterapia es de S/. 130,332.39. Tomando en cuenta dicha información, el grupo de trabajo consideró que Tiotepa generaba costos extensos para uso en la población adulta. Para más detalle revisar el **Anexo 5**.

## V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

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

## VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

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

**Tabla 11.** Resumen de juicios

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

Juicio							
Costo-efectividad	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece la intervención ni la comparación	Probablemente favorece la intervención	Favorece la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

## VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

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

No se recomienda el uso de Tiotepa en adultos con leucemia linfoblástica aguda en remisión completa con indicación de trasplante alogénico no tributarios de irradiación corporal total en comparación a los esquemas de quimioterapia.

### 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 probablemente favorece a la comparación	Para el desenlace de sobrevida global el beneficio fue calificado como trivial, para el desenlace de daño de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) fue calificado como trivial. El grupo de trabajo decidió considerar de forma global el tamaño de los beneficios como trivial y los daños fueron calificados como triviales por tal motivo, el balance de los efectos fue calificado, considerando la certeza de la evidencia muy baja, no favorece a la intervención ni al comparador
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	La evidencia para todos los desenlaces críticos fue calificada como certeza de la evidencia muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces evaluados corresponden a desenlaces críticos	La recomendación fue emitida valorando los desenlaces críticos de sobrevida global y eventos adversos como EICH agudo y crónico.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio	No se identificó ningún estudio de costo-efectividad que respondiera a la pregunta PICO de la presente evaluación.

## VIII CONCLUSIONES

- Se desarrolló una ETS-EMC para evaluar Tiotepa en comparación con recibir esquema de quimioterapia para su uso en el acondicionamiento de pacientes mayores de 14 años con leucemia linfoblástica aguda en remisión con indicación de trasplante alogénico, bajo 10 criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.
- No existe necesidad clínica, los medicamentos que se encuentran dentro los esquemas de quimioterapia se encuentran dentro del PNUME o listas complementarias.
- Se evaluó la eficacia y seguridad del tiotepa en el tratamiento en el acondicionamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda en remisión con indicación de trasplante alogénico y que no pueden recibir irradiación corporal total.
- Con relación a los desenlaces críticos para la ETS-EMC, tiotepa, en la población adulta, tiene menor sobrevida global en comparación con los pacientes que solo reciben quimioterapia (certeza de evidencia muy baja) y mayor mortalidad relacionada al tratamiento, aunque la evidencia es muy incierta (certeza de evidencia muy baja). El grupo de trabajo consideró que no existían beneficios y los daños fueron evaluados como grande, por lo que el balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece al comparador.
- Dada la certeza de la evidencia muy baja para los efectos de tiotepa, se le calificó como tecnología sanitaria no innovadora.
- La incorporación de tiotepa produce costos extensos y no se encontraron estudios de costo-efectividad para la pregunta PICO, por lo que la valoración para este criterio fue ningún estudio incluido. Por otro lado, el grupo de trabajo consideró que su incorporación incrementaría la equidad en salud debido a que es un medicamento que se administra de forma intravenosa.
- 
- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso del tiotepa en adultos con leucemia linfoblástica aguda en remisión completa con indicación de trasplante alogénico. (Recomendación en contra de la intervención informada por certeza de evidencia muy baja).

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

<b>Nombres y Apellidos</b>	<b>Rol</b>	<b>Contribución</b>
1. Lourdes del Rocío Carrera Acosta	Equipo metodológico	Responsable de la conducción del proceso de elaboración de la ETS-EMC
2. Stefany Salvador Salvador	Equipo metodológico	Búsqueda y síntesis de evidencias para apoyar la valoración de los diferentes criterios

3. Karina Mayra Aliaga Llerena	Representante del CFT de la entidad solicitante Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la recomendación
4. Vásquez Chávez Jule Franve	Médico especialista solicitante	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la recomendación
5. Christopher Dávila Espinoza	Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
6. Javier Sosa Cabezas	Químico farmacéutico	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
7. David Kevin Calsina Quispe	Médico especialista en Oncología médica	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.

## X DECLARACIÓN DE INTERESES

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

## XI FINANCIAMIENTO

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

## XII REFERENCIAS

1. Swerdlow SH CE HN, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition. International Agency for Research on Cancer (IARC). 2017.
2. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Datos Epidemiológicos 2020. [Citado el 18 de abril del 2023]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>.
3. Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja (INSSB). Guía de Práctica Clínica de diagnóstico y tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda. 2021.
4. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Guía de Práctica Clínica de Leucemia Linfática aguda. 2013.
5. Redaelli A LB, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Eur J Cancer Care (Engl). 2005 Mar;14(1):53-62.
6. Medinger M HD, Lengerke C, Halter JP, Passweg JR. Akute Lymphoblastische Leukämie – Diagnostik und Therapie [Acute lymphoblastic leukemia - diagnosis and therapy]. Ther Umsch. 2019;76(9):510-515. German.
7. Organización Mundial de Salud. Cancer today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. [Citado 18 de abril del 2023]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/homeCommented>.
8. Payet E, Perez P, Poquioma E, et al. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010-2012, Volumen 5. Lima 2016.
9. Dirección General de Epidemiología. Carga de Enfermedad en el Perú. Estimación de los años de vida saludables perdidos 2012 [Internet]. [Citado 19 de marzo del 2023]. Lima-Perú: MINSA; 2014.
10. Plan nacional para la atención integral de la leucemia linfática aguda en pacientes de 1 a 21 años (Plan Salvador: 2017-2021) (R.M. N° 383-2017/MINSA)/ Ministerio de Salud. Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Dirección de Prevención y Control de Cáncer-Lima: Ministerio de Salud; 2017.
11. Food and Drug Administration (FDA). 2017. «Drug Approval Package: TEPADINA (thiotepa)». 2017. [Internet]. [citado 19 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/2082640riglsOOTOOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/2082640riglsOOTOOC.cfm). [Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/2082640riglsOOTOOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/2082640riglsOOTOOC.cfm).
12. EMA, European Medicine Agency. 2018. Tepadina. European Medicines Agency. 17 de septiembre de 2018. [citado 19 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tepadina>.
13. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. [citado 19 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>.
14. M.J.van Maanen CJMS JHB, . Chemistry, pharmacology and pharmacokinetics of N,N',N''-triethylenethiophosphoramidate (ThioTEPA), Cancer Treatment Reviews. 257-26820002000.
15. Ruben Vardanyan VH. Synthesis of Best-Seller Drugs. Press A, editor 2016.
16. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica TEPADINA 15mg polvo para concentrado para solución para perfusión. [Internet]. [citado 19 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10622001/FT\\_10622001.html#3-forma-farmac-](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10622001/FT_10622001.html#3-forma-farmac-)

---

*Tiotepa en pacientes pediátricos y adultos con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meníngeo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°02-2023*

17. Balslem H HM SH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;401 - 6.
18. Shea BJ RB WG, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017.
19. Sterne JAC SJ PM, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019.
20. Sterne JA HM RB, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JP. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016.
21. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal Epidemiology*. 2010;Sep;25(9):603-5.
22. Schünemann H BJ, Guyatt G, Oxman A. *Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación*. 1a Ed. GRADE; 2017.
23. Acute Lymphocytic Leukemia - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [cited 2023 Jun 12]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>
24. Zhang H, Fan Z, Huang F, Han L, Xu Y, Xu N, Deng L, Wang S, Lin D, Luo X, Zhang Q, Liu X, Li X, Liang X, Xie S, Qu H, Yu S, Zhou H, Shi P, Xuan L, Lin R, Liu H, Jin H, Sun J, Liu Q. Busulfan Plus Cyclophosphamide Versus Total Body Irradiation Plus Cyclophosphamide for Adults Acute B Lymphoblastic Leukemia: An Open-Label, Multicenter, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 10;41(2):343-353. doi: 10.1200/JCO.22.00767. .
25. Christopoulos P, Bertz H, Ihorst G, Marks R, Wäsch R, Finke J. Radiation-free allogeneic conditioning with fludarabine, carmustine, and thiotepa for acute lymphoblastic leukemia and other hematologic malignancies necessitating enhanced central nervous system activity. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Sep;18(9):1430-7. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.02.016.
26. Eder S, Beohou E, Labopin M, Sanz J, Finke J, Arcese W, Or R, Bonifazi F, Aljurf M, Socié G, Passweg J, Giebel S, Mohty M, Nagler A. Thiotepa-based conditioning for allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia-A survey from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Am J Hematol*. 2017 Jan;92(1):18-22. doi: 10.1002/ajh.24567.
27. Wang YH, Tien FM, Tsai CH, Huang HH, Liu JH, Liao XW, Tang JL, Yao M, Ko BS. Busulfan-containing conditioning regimens in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: A Taiwan observational study. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2022 Mar;5(3):e1488. doi: 10.1002/cnr2.1488. Epub 2021 Jun 30.

### XIII ANEXOS

#### ANEXO 01. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

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

<b>Base de datos</b>		Medline (a través de Pubmed)	
<b>Plataforma</b>		Pubmed	
<b>Fecha de búsqueda</b>		15 de abril de 2023	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Todos los tiempos (no se aplicó restricción de la búsqueda)	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma"[TIAB] OR "Leukemia, Acute Lymphoblastic"[TIAB] OR "Acute Lymphoblastic Leukemia"[TIAB] OR "Leukemia, Lymphoblastic"[TIAB] OR "Leukemia, Lymphoblastic, Acute"[TIAB] OR "Leukemia, Lymphocytic, Acute"[TIAB] OR "Lymphocytic Leukemia, Acute"[TIAB] OR "Acute Lymphocytic Leukemia"[TIAB] OR "Leukemia, Acute Lymphocytic"[TIAB] OR "Acute Lymphoid Leukemia"[TIAB] OR "Leukemia, Acute Lymphoid"[TIAB] OR "Lymphoid Leukemia, Acute"[TIAB] OR "Lymphocytic Leukemia, L1"[TIAB] OR "L1 Lymphocytic Leukemia" [TIAB] OR "Leukemia, L1 Lymphocytic"[TIAB] OR "Lymphoblastic Leukemia, Acute, L1"[TIAB] OR "ALL, Childhood"[TIAB] OR "Childhood ALL"[TIAB] OR "Lymphocytic Leukemia, L2"[TIAB] OR "L2 Lymphocytic Leukemia"[TIAB] OR "Leukemia, L2 Lymphocytic"[TIAB] OR "Lymphoblastic Leukemia, Acute, Adult"[TIAB] OR "Lymphoblastic Leukemia, Acute, L2"[TIAB] OR "Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L2"[TIAB])	49 155
Intervención	2	("Thiotepa"[Mesh] OR "Thiotepa"[TIAB] OR "Thio-Tepa"[TIAB] OR "Tespamin"[TIAB] OR "Tespamin" [TIAB] OR "Girostan" [TIAB] OR "Thiophosphamide"[TIAB] OR "TPH"[TIAB])	6269
Tipo de estudio (revisiones sistemáticas)	3	((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR	534 352

*Tiotepa en pacientes pediátricos y adultos con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°02-2023*

		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])))	
Tipo de estudio (ensayo clínico aleatorizado)	4	("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	1 804 853
		#1 AND #2	63

<b>Base de datos</b>		Embase	
<b>Plataforma</b>		Embase	
<b>Fecha de búsqueda</b>		15 de abril de 2023	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Todos los tiempos (no se aplicó restricción de la búsqueda)	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	('Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma'/exp OR 'Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma':ti,ab OR 'Leukemia, Acute Lymphoblastic':ti,ab OR 'Acute Lymphoblastic Leukemia':ti,ab OR 'Leukemia, Lymphoblastic':ti,ab OR 'Leukemia, Lymphoblastic, Acute':ti,ab OR 'Leukemia, Lymphocytic, Acute':ti,ab OR 'Lymphocytic Leukemia, Acute':ti,ab OR 'Acute Lymphocytic Leukemia':ti,ab OR 'Leukemia, Acute Lymphocytic':ti,ab OR 'Acute Lymphoid Leukemia':ti,ab OR 'Leukemia, Acute Lymphoid':ti,ab OR 'Lymphoid Leukemia, Acute':ti,ab OR 'Lymphocytic Leukemia, L1':ti,ab OR 'L1 Lymphocytic Leukemia':ti,ab OR 'Leukemia, L1 Lymphocytic':ti,ab OR 'Lymphoblastic Leukemia, Acute, L1':ti,ab OR 'ALL, Childhood':ti,ab OR 'Childhood ALL':ti,ab OR 'Lymphocytic Leukemia, L2':ti,ab OR 'L2 Lymphocytic Leukemia':ti,ab OR 'Leukemia, L2 Lymphocytic':ti,ab OR 'Lymphoblastic Leukemia, Acute, Adult':ti,ab OR 'Lymphoblastic Leukemia, Acute, L2':ti,ab OR 'Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L2':ti,ab)	89 331
Intervención	2	(Thiotepa/exp OR Thiotepa:ti,ab OR Thio-Tepa:ti,ab OR Tespamin:ti,ab OR Tespa:ti,ab OR Girostan:ti,ab OR Thiophosphamide:ti,ab OR TPH:ti,ab)	17 033
Tipo de estudio (revisiones sistemáticas)	3	((('meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis'/exp OR (meta NEXT/1 analy*):ab,ti OR metaanaly*:ab,ti OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review'/exp OR (systematic NEXT/1 review*):ab,ti OR (systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR (cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti) OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti OR bibliograph*:ab,ti OR hand-search*:ab,ti OR (manual NEXT/1 search*):ab,ti OR 'relevant journals':ab,ti) OR (('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND review/it)) NOT (letter/it OR	760 779

		editorial/it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp))	
Tipo de estudio (ensayo clínico aleatorizado)	4	('randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR random*:ab,ti OR placebo*:ab,ti OR factorial*:ab,ti OR crossover*:ab,ti OR 'cross over':ab,ti OR 'cross-over':ab,ti OR volunteer*:ab,ti OR assign*:ab,ti OR allocat*:ab,ti OR (((singl* OR doubl*) NEAR/1 blind*):ab,ti))	2 988 611
		#1 AND #2	260

<b>Base de datos</b>		Cochrane Library	
<b>Plataforma</b>		Cochrane Library	
<b>Fecha de búsqueda</b>		15 de abril de 2023	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Todos los tiempos (no se aplicó restricción de la búsqueda)	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	#1 MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees #2 ("Acute lymphoblastic leukemia"):ti,ab,kw #3 ("Acute Lymphocytic Leukemia"):ti,ab,kw	
Intervención	2	#4 ("thiotepa"):ti,ab,kw #5 ("thio-tepa"):ti,ab,kw #6 ("tespasmin"):ti,ab,kw #7 ("tespa"):ti,ab,kw #8 ("girostan"):ti,ab,kw #9 ("Tph"):ti,ab,kw #10 ("thiophosphamide"):ti,ab,kw	
		(#1 OR #2 OR #3) AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)	25

<b>Base de datos</b>		LILACS	
<b>Plataforma</b>		LILACS	
<b>Fecha de búsqueda</b>		15 de abril de 2023	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Todos los tiempos (no se aplicó restricción de la búsqueda)	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	((("LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA") OR "LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA DE CELULAS T") or "LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA" ) or "LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CELULAS T" ) or "LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DEL ADULTO"	684
Intervención	2	Tiotepa	15
		#1 AND #2	0

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

<b>Base de datos</b>		Medline (a través de Pubmed)	
<b>Plataforma</b>		Pubmed	
<b>Fecha de búsqueda</b>		15 de abril de 2023	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Todos los tiempos (no se aplicó restricción de la búsqueda)	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	(("transplantation, autologous"[MeSH] AND "Stem Cell Transplantation"[MeSH]) OR "autologous stem cell rescue"[TIAB] OR "autologous stem cell transplant*"[TIAB] OR "auto stem cell transplant*"[TIAB] OR "ASCT"[TIAB] OR "allogeneic"[TIAB] OR "HSCT"[TIAB])	90 675
Intervención	2	("Thiotepa" [TIAB] OR "thio-tepa"[TIAB] OR "Tespamin"[TIAB] OR "Tesda" [TIAB] OR "Girostan" [TIAB] OR "Thiophosphamide"[TIAB] OR "TPH"[TIAB])	5 142
Población e Intervención	3	# 1 AND #2	536
Valores	4	("Attitude to Health"[MeSH Major Topic] OR "Patient Participation"[MeSH Major Topic] OR "Patient Preference"[MeSH Major Topic] OR "preference*"[Title/Abstract] OR "choice"[Title] OR "choices"[Title] OR "value*"[Title] OR "health state values"[Title/Abstract] OR "valuation*"[Title] OR "expectation*"[Title/Abstract] OR "attitude*"[Title/Abstract] OR "acceptab*"[Title/Abstract] OR "knowledge"[Title/Abstract] OR "point of view"[Title/Abstract] OR "user participation"[Title/Abstract] OR "users participation"[Title/Abstract] OR "users participation"[Title/Abstract] OR "user s participation"[Title/Abstract] OR "Patient Participation"[Title/Abstract] OR "patients participation"[Title/Abstract] OR "patients participation"[Title/Abstract] OR "patient s participation"[Title/Abstract] OR "patient perspective*"[Title/Abstract] OR "patients perspective*"[Title/Abstract] OR "patients perspective*"[Title/Abstract] OR "patient s perspective*"[Title/Abstract] OR "patient	1,916,761

*Tiotepa en pacientes pediátricos y adultos con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°02-2023*

		perce*"[Title/Abstract] OR "patients perce*"[Title/Abstract] OR "patients perce*"[Title/Abstract] OR "patient s perce*"[Title/Abstract] OR "health perception*"[Title/Abstract] OR "user view*"[Title/Abstract] OR "users view*"[Title/Abstract] OR "users view*"[Title/Abstract] OR "user s view*"[Title/Abstract] OR "patient view*"[Title/Abstract] OR "patients view*"[Title/Abstract] OR "patients view*"[Title/Abstract] OR "patient s view*"[Title/Abstract])	
	5	# 3 AND #4	40

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

<b>Base de datos</b>		Medline (a través de Pubmed)	
<b>Plataforma</b>		Pubmed	
<b>Fecha de búsqueda</b>		15 de abril de 2023	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Todos los tiempos (no se aplicó restricción de la búsqueda)	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	((("transplantation, autologous"[MeSH] AND "Stem Cell Transplantation"[MeSH]) OR "autologous stem cell rescue"[TIAB] OR "autologous stem cell transplant*"[TIAB] OR "auto stem cell transplant*"[TIAB] OR "ASCT"[TIAB] OR "allogeneic"[TIAB] OR "HSCT"[TIAB])	90 627
Intervención	2	("Thiotepa" [TIAB] OR "thio-tepa"[TIAB] OR "Tespamin"[TIAB] OR "Tespá" [TIAB] OR "Girostan" [TIAB] OR "Thiophosphamide"[TIAB] OR "TPH"[TIAB])	5 142
Población e intervención	3	# 1 AND #2	536
Latinoamérica y El Caribe		((("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH	11 562

*Tiotepa en pacientes pediátricos y adultos con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°02-2023*

	<p>Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh]</p>	
--	--	--

		OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields])	
		(Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab])))	250 443
		#4 AND # 5	11 652
		#3 AND #6	0

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

<b>Base de datos</b>		Medline (a través de Pubmed)	
<b>Plataforma</b>		Pubmed	
<b>Fecha de búsqueda</b>		15 de abril de 2023	
<b>Rango de fecha de búsqueda</b>		Todos los tiempos (no se aplicó restricción de la búsqueda)	
<b>Concepto</b>	<b>Nº</b>	<b>Estrategia de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>
Población	1	(("transplantation, autologous"[MeSH] AND "Stem Cell Transplantation"[MeSH]) OR "autologous stem cell rescue"[TIAB] OR "autologous stem cell transplant*"[TIAB] OR "auto stem cell transplant*"[TIAB] OR "ASCT"[TIAB] OR "allogeneic"[TIAB] OR "HSCT"[TIAB])	90 627
Intervención	2	("Thiotepa" [TIAB] OR "thio-tepa"[TIAB] OR "Tespamin"[TIAB] OR "Tespam" [TIAB] OR "Girostan" [TIAB] OR "Thiophosphamide"[TIAB] OR "TPH"[TIAB])	5 142
	3	# 1 AND# 2	536
Valores y preferencias de los pacientes	4	(((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp] OR ("Environment design"[Mesh:NoExp]) OR ("Marital status"[Mesh])) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbourhood*[tiab])) OR ("residential environment*"[tiab])) OR (rural*[tiab]) OR (innercity[tiab])) OR ("housing instability"[tiab]) OR ("housing insecurity"[tiab]) OR ("housing strain"[tiab]) OR ("housing security"[tiab]) OR ("mortgage problem"[tiab:~3] OR "mortgage problems"[tiab:~3])) OR (foreclosure[tiab]) OR (eviction*[tiab]) OR ("housing loss"[tiab]) OR ("home ownership"[tiab]) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab])) OR ("mortgage delinquency"[tiab]) OR ("mortgage debt*"[tiab]) AND ("mortgage debt*"[tiab])) OR (overcrowding[tiab]) OR ("living outside"[tiab:~1] OR "living inside"[tiab:~1] OR "living near"[tiab:~1] OR "living adjacent"[tiab:~1])) OR ("household size"[tiab:~2])) OR ((("marital status"[tiab] OR "marriage status"[tiab])) OR ((widow*[tiab] OR cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR "single parent*"[tiab] OR "live alone"[tiab])))) OR (((("Cultural Deprivation"[Mesh:NoExp] OR ("Acculturation"[Mesh:NoExp])) OR ("Culture"[Mesh:NoExp])) OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural	2 210 561

*Tiotepa en pacientes pediátricos y adultos con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°02-2023*

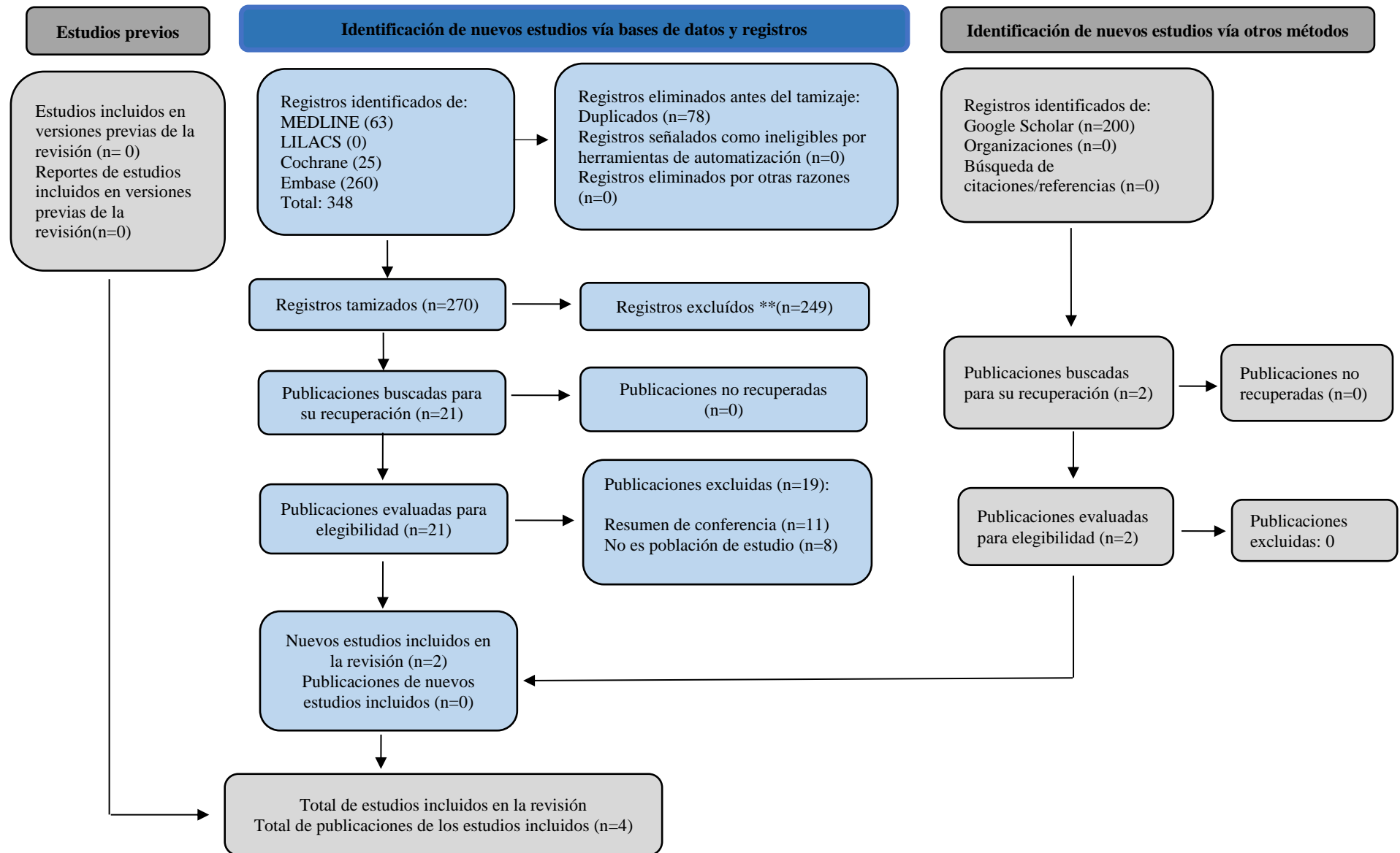
	<p>Characteristics"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp])) OR ("Language"[Mesh:NoExp])) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp])) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh])) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp])) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp])) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp])) OR ("Racism"[Mesh:NoExp])) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp])) OR ("Race Relations"[Mesh])) OR ("Ethnicity"[Mesh])) OR ("Racial Groups"[Mesh])) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp])) OR (minorit*[tiab])) OR ("migration background"[tiab])) OR (racial[tiab])) OR (racism[tiab])) OR (ethnology[tiab])) OR (race[tiab])) OR (ethnic*[tiab])) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab])) OR ("language other than"[tiab])) OR (latino*[tiab])) OR (latina*[tiab])) OR (hispanic*[tiab])) OR (whites[tiab])) OR (caucasian*[tiab])) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab])) OR (aboriginal[tiab])) OR ("first nation*" [tiab])) OR (indigenous[tiab])) OR ("english as a second language"[tiab])) OR ("foreign language"[tiab])) OR ("South American People"[Mesh])) OR ("Caribbean People"[Mesh])) OR ("Central American People"[Mesh])) OR (((("Occupations"[Mesh:NoExp] OR ("Unemployment"[Mesh:NoExp] OR (occupations[tiab])) OR (unemployment[tiab])) OR (((((((("Gender Identity"[Mesh] OR ("Women's Health"[Mesh:NoExp])) OR ("gender differences"[tiab])) OR ("sex disparit*" [tiab] OR "sex difference*" [tiab])) OR ("gender identity"[tiab])) OR ("sex role"[tiab])) OR ("woman role*" [tiab] OR "women role*" [tiab])) OR ("man role*" [tiab] OR "men role*" [tiab])) OR ("gender role*" [tiab])) OR (servicewomen[tiab])) OR ("Sex factors"[Mesh:NoExp])) OR (((((((("Educational status"[Mesh] OR ("Education"[Mesh:NoExp] OR (Schooling[tiab])) OR ("educational status"[tiab])) OR ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2] OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational levels"[tiab:~2])) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less educated"[tiab:~0])) OR ("higher level of education "[tiab:~0] OR "better level of education"[tiab:~0] OR "worse level of education"[tiab:~0] OR "less level of education"[tiab:~0]))))))) OR</p>	
--	---	--

	<p>(("Religion"[Mesh:NoExp]) OR (religi*[tiab]))  OR (((((((((((((((((((((((((((((((("Social  determinants of Health"[Mesh:NoExp]) OR  ("Psychosocial Deprivation"[Mesh:NoExp])) OR  ("Sociological Factors"[Mesh:NoExp])) OR  ("Working Poor"[Mesh:NoExp])) OR ("Hierarchy,  Social"[Mesh:NoExp])) OR (disparit*[tiab])) OR  (inequalit*[tiab])) OR (inequit*[tiab])) OR  (equity[tiab])) OR (deprivation[tiab])) OR  (gini[tiab])) OR ("concentration index"[tiab])) OR  ("Socioeconomic Factors"[Mesh:NoExp])) OR  ("Social Welfare"[Mesh:NoExp])) OR ("Social  Class"[Mesh])) OR ("Poverty"[Mesh])) OR  ("Income"[Mesh:NoExp])) OR ("Social  class*" [tiab])) OR ("social determinants"[tiab]))  OR ("social status"[tiab])) OR ("social  position"[tiab])) OR ("social background"[tiab]))  OR ("social circumstance*" [tiab])) OR (socio-  economic[tiab])) OR (socioeconomic[tiab])) OR  (sociodemographic[tiab])) OR (socio-  demographic[tiab])) OR (SES[tiab])) OR  (disadvantaged[tiab])) OR (impoverished[tiab]))  OR (poverty[tiab])) OR ("economic level"[tiab]))  OR ("assets index"[tiab])) OR (income*[tiab]))  OR (((((((((((((((((((((((((((((((("Social  Stigma"[Mesh:NoExp]) OR ("social  capital"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Control,  Informal"[Mesh:NoExp])) OR ("Social  Support"[Mesh])) OR ("Social  Environment"[Mesh])) OR  ("Trust"[Mesh:NoExp])) OR ("Social  conditions"[Mesh:NoExp])) OR ("Social  isolation"[Mesh:NoExp])) OR ("Social  marginalization"[Mesh:NoExp])) OR  ("Anomie"[Mesh:NoExp])) OR ("social  participation"[Mesh:NoExp])) OR ("social  exclusion"[tiab])) OR ("social capital"[tiab:~0])  OR "social cohesion"[tiab:~0]) OR "social  cohesiveness"[tiab:~0]) OR "social  cohesive"[tiab:~0]) OR "social  organization"[tiab:~0]) OR "social  organism"[tiab:~0]) OR "social  organizational"[tiab:~0]) OR "social  organized"[tiab:~0]) OR "social  organisation"[tiab:~0]) OR "social  organisational"[tiab:~0]) OR "social  organised"[tiab:~0])) OR ("community  cohesion"[tiab:~3]) OR "community  cohesiveness"[tiab:~3]) OR "community  cohesive"[tiab:~3]) OR "community  participation"[tiab:~3]) OR "community  participative"[tiab:~3]) OR "community  participant"[tiab:~3]) OR "community</p>	
--	---	--

		<p> participants"[tiab:~3] OR "community  participate"[tiab:~3] OR "community  participatory"[tiab:~3])) OR ((("neighborhood  cohesion"[tiab:~0]) OR ("neighborhood  cohesiveness"[tiab:~0])) OR ("neighborhood  cohesive"[tiab:~0])) OR ("social  relationships"[tiab])) OR ("social  network*"[tiab])) OR ("collective efficacy"[tiab]))  OR ("civil society"[tiab])) OR ("informal social  control"[tiab])) OR ("neighborhood disorder"[tiab]  OR "neighbourhood disorder"[tiab])) OR ("social  disorganization"[tiab] OR "social  disorganisation"[tiab])) OR (anomie[tiab])) OR  ("social support"[tiab])) OR ("social  participation"[tiab])) OR (trust[tiab])) OR  ("emotional support"[tiab])) OR ("psychosocial  support"[tiab])) OR ("community capital"[tiab]))  OR ("social influence"[tiab])) OR ((social  context*[tiab] OR social-context*[tiab])))) OR  ((((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp])  OR ("Health Services  Accessibility"[Mesh:NoExp])) OR ("Health  Equity"[Mesh:NoExp])) OR ("healthcare  disparit*"[tiab] OR "health-care disparit*"[tiab]))  OR ("health status disparit*"[tiab])) OR ("health  disparit*"[tiab])) OR ("health inequalit*"[tiab]))  OR ("health inequit*"[tiab])) OR ("medically  underserved"[tiab])) </p>	
	5	# 3 AND # 4	5

## ANEXO 02. SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA

Figura 1. Flujograma de selección de artículos



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

### ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Texto completo: 22

Excluidos: 19

Nº	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Alessandra Picardi et al. (2018) TBF conditioning regimen for allogeneic transplant in high risk acute lymphoblastic leukemia: Results of Rome Transplant Network. The 44th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation: Physicians Poster Sessions.	El artículo es de una presentación de un poster en un congreso
2	Odelia Amit, MD, Yael Bar-On, MD, Irit Avivi, Tsila Zuckerman, MD, Galit Perets, MD, Israel Henig, MD, Itai Levi, MD, Dana Yehudai-Ofir, MD, Shimrit Ringelstein Harlev, MD, Ron Ram, MD. Radiation-Free Protocol for Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia and Mixed Phenotype Acute Leukemia Undergoing Induction Chemotherapy and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation - a Multicenter Historical Prospective Study. Blood (2019) 134 (Supplement_1): 5654.	Pocos pacientes con régimen de acondicionamiento con tiotepa. El artículo es de una presentación de un poster en un congreso y no ofrece información completa
3	Peric, Z., Mohty, R., Bastos, J. et al. Thiotepa and antithymocyte globulin-based conditioning prior to haploidentical transplantation with posttransplant cyclophosphamide in high-risk hematological malignancies. Bone Marrow Transplant 55, 763–772 (2020). <a href="https://doi.org/10.1038/s41409-019-0726-7">https://doi.org/10.1038/s41409-019-0726-7</a>	Pocos pacientes con régimen de acondicionamiento con tiotepa
4	Lisbeth Ramirez, MD, Juan Manuel Herrera, MD, Angela María Peña, MD, Maria Luna-Gonzalez, Claudia Marcela Chalela, MD, Luis Antonio Salazar, MD, Sara Ines Jimenez, MD, Manuel Rosales, MD, Alvaro Guerrero, MD, Margarita Velasco, MD MSc, Robinson Pacheco, MD MSc, Jose Sandoval-Sus, MD, Claudia Lucia Sossa (2020). Survival in Patients Who Underwent HLA-Haploidentical Stem Cell Transplantation in Two Centers in Colombia. Blood (2020) 136 (Supplement 1): 32.	No ofrece información para el subgrupo de LLA tratado con Tiotepa
5	Batiplagia et al. (2022) Thiotepa-based reduced-intensity conditioning are a valid alternative to total-body irradiation-based regimens in patients with acute lymphoblastic leukemia: A study of the alwp of the ebmt. The 48th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation: Physicians – Poster Session (P001 – P578)	No es la comparación de interés, el artículo es de una presentación de un poster en un congreso
6	Malkan, Ümit Yavuz; Göker, Hakan; Demiroğlu, Haluk; Tekin, Fatma; Akdemir, Nadire Buket; Karakulak, Elifcan Aladağ; Sayinalp, Nilgün; Haznedaroğlu, Ibrahim Celalettin; Özcebe, Osman İlhami; and Büyükaşık, Yahya (2023) "A single-center experience of haploidentical stem cell transplantation in hematological malignancies," Turkish Journal of Medical Sciences: Vol. 53: No. 1, Article 41. <a href="https://doi.org/10.55730/1300-0144.5591">https://doi.org/10.55730/1300-0144.5591</a>	Pocos pacientes con régimen de acondicionamiento con tiotepa
7	Peters C, Sedlacek P, Dalle JH, Bader P. Non-TBI-containing conditioning in children with acute lymphoblastic Leukemia. An analysis on behalf of the paediatric diseases working party. Bone Marrow Transplant. 2015 Mar 1;50(S1):S97–116.	Es un resumen de una conferencia publicado en una revista.
8	Peters C, Dalle JH, Graphakos S, Sedlacek P, Campos A, Yesilipek MA et al. Myeloablative chemo-conditioning for first hematopoietic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia in first or second remission - Record details - Embase [Internet]. [cited 2023 Jun 11].	Es un resumen de una conferencia publicado en una revista.
9	Baronciani D, Cristina D, Clara T, Usai SV, Pilo F, Derudas D. Treosulfan-fludarabine-thiotepa combination as preparative regimen for allogeneic hemopoietic stem cell transplantation in high-risk lymphoproliferative disease patients - Record details - Embase [Internet]. [cited 2023 Jun 12].	No es la población de estudio.
10	Zubarovskaya N, Diaz De Heredia C et al. Non-TBI conditioning for children with all before first allogeneic HSCT. Bone Marrow Transplant. 2014 Mar 1;49(S1):S101–385.	Es un resumen de una conferencia publicado en una revista.

11	Forlenza CJ, Kobos R, Kernan NA et al. Busulfan, melphalan, and thiotepa conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) of pediatric patients with acute leukemia and central nervous system (CNS) disease. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 2014 20:2 (S169) SUPPL. 1	Es un resumen de una conferencia publicado en una revista.
12	Zhiy P, Chunfu L, Xuedong W, Xiaoqin F, Yuelin, H. HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplant with high-dose, post-transplant cyclophosphamide for children hematologic malignancies. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> 2013 60 (148) SUPPL. 3	Es un resumen de una conferencia publicado en una revista.
13	Federmann B, Bornhauser M, Meisner C, Kordelas L, Beelen DW, Stuhler G, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: a phase II study. <i>Haematologica</i> . 2012 Oct 1;97(10):1523–31.	Estudio que no tiene el comparador e incluye principalmente pacientes con segunda remisión.
14	Gonzalez-Vicent M, Ruiz J, Molina B, Herrero B, Carceller F, Sevilla J, et al. Outcome Using Non-TBI Conditioning for 127 Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 2012 Feb;18(2):S305.	Es un resumen de una conferencia publicado en una revista.
15	Goussetis et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using an intravenous busulfan based myeloablative conditioning without total body irradiation for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood</i> 2010 116:21	Es un resumen de una conferencia publicado en una revista.
16	Bethge W.A., Faul C. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: An update. <i>Blood Cells, Molecules, and Diseases</i> 2008 40:1 (13-19)	No brinda un estimado para los pacientes con leucemia linfoblástica aguda.
17	Rosales F, Naparstek E, Varadi G, Or R, Slavin S, Nagler A. The role of thiotepa in allogeneic stem cell transplantation in patients with leukemia. <i>Leuk Res</i> . 1999 Oct;23(10):947-52. doi: 10.1016/s0145-2126(99)00112-5.	Estudio de un solo brazo de tratamiento, solo incluyó a 10 pacientes con LLA.
18	Umeda K, Lin YW, Watanabe K, Adachi S, Usami I, Akiyama Y, Kubota M, Nakahata T. [Hematopoietic stem cell transplantation with busulfan-thiotepa-cyclophosphamide conditioning for pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia]. <i>Rinsho Ketsueki</i> . 2001 Sep;42(9):685-90. Japanese.	No es la población de estudio.
19	Piñana JL, Sanz J, Picardi, et al. Umbilical cord blood transplantation from unrelated donors in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood Cells, Molecules, and Diseases</i> 2008 40:1 (13-19).	Estudio que no tiene el comparador e incluye principalmente pacientes con segunda remisión.

## ANEXO 04. 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

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

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Sobrevida global	Zhang (2022)	+	+	-	+	+	+	+
Sobrevida libre de enfermedad	Zhang (2022)	+	+	-	+	+	+	+
EICH agudo	Zhang (2022)	+	+	-	+	+	+	+
EICH crónico	Zhang (2022)	+	+	-	+	+	+	+

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

**ECA:** Ensayo clínico aleatorizado

## ANEXO 4b. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la Escala de Newcastle-Ottawa para estudios de Cohorte

Datos previos	
Estudio	EDER
Población objetivo	Pacientes adultos que recibieron un primer trasplante de células madre alohematopoyéticas para la Leucemia linfoblástica aguda (LLA) entre 2000 y 2014 después de un régimen mieloablativo basado en tiotepa.
Desenlaces evaluados por la ETS - EMC	Sobrevida global Supervivencia libre de enfermedad

Dimensión	Ítem	Alternativas (marcar)	Puntaje (estrellas)
<b>Dimensión I: Selección (máximo 4 estrellas)</b>	1) Representatividad del grupo de expuestos	<input type="checkbox"/> En el grupo de expuestos: la muestra fue verdaderamente representativa de la población objetivo (incluyó a todos los sujetos, o realizó un muestreo aleatorio).	
		<input checked="" type="checkbox"/> En el grupo de expuestos: La muestra fue probablemente representativa de la población objetivo (muestreo no aleatorio pero representativo).	☆
		<input type="checkbox"/> En el grupo de expuestos: La muestra no fue representativa de la población objetivo (ejm: grupo seleccionado con características peculiares).	
		<input type="checkbox"/> No se describió.	
	2) Selección del grupo de no expuestos	<input checked="" type="checkbox"/> Los no expuestos fueron seleccionados de la misma fuente (grupo, zona, tiempo, etc) que los expuestos. O en su defecto tienen características muy similares a los expuestos.	☆
		<input type="checkbox"/> Los no expuestos fueron extraídos con características diferentes, las cuales puedan impactar en el desenlace (ejm: otro hospital, donde el manejo sea distinto).	
		<input type="checkbox"/> No se describió de donde derivan los no expuestos.	
	3) Evaluación de la variable de exposición	<input checked="" type="checkbox"/> La variable exposición fue recolectada de un registro seguro (ejm: registros quirúrgicos, registros de farmacia), entrevistas repetidas, o se validó la consistencia de la respuesta.	☆
		<input type="checkbox"/> La variable exposición fue recolectada usando una entrevista estructurada.	
		<input type="checkbox"/> La variable exposición fue recolectada usando otros métodos que puedan llevar a mediciones erróneas.	
<input type="checkbox"/> No se describió.			
4) El desenlace no estuvo presente al inicio del estudio	<input checked="" type="checkbox"/> Sí.	☆	
	<input type="checkbox"/> No.		
<b>Dimensión II: Comparabilidad (máximo 2 estrellas)</b>	5) Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis	<input type="checkbox"/> El estudio controla por todas las variables confusoras más importantes (ajuste, pareo, etc).	
		<input type="checkbox"/> El estudio controla por algunas de las variables confusoras más importantes (ajuste, pareo, etc).	
		<input checked="" type="checkbox"/> Ninguna de las anteriores.	
<b>Dimensión III: Resultado (Máximo 3 estrellas)</b>	6) Evaluación del desenlace	<input type="checkbox"/> El desenlace fue recolectado correctamente (instrumentos validados, calibrados, etc) y además fue evaluado de manera cegada.	
		<input checked="" type="checkbox"/> El desenlace fue recolectado de un registro seguro (hubo vinculación de registros a través de una identificación segura), y además fue evaluado de manera cegada.	☆
		<input type="checkbox"/> Ninguna de las anteriores.	

		<input type="checkbox"/> No se describió.	
7) Seguimiento lo suficientemente prolongado para que se produjeran los desenlaces		<input type="checkbox"/> Sí.	
		<input checked="" type="checkbox"/> No.	
8) Seguimiento de las cohortes		<input type="checkbox"/> Seguimiento completo - todos los sujetos contabilizados.	
		<input type="checkbox"/> Las pérdidas fueron menores a _____. Además, el número de pérdidas estuvo equilibrado entre los grupos (expuestos vs no expuestos).	
		<input type="checkbox"/> Las pérdidas fueron mayores a _____ o el número de pérdidas tuvo desequilibrios importantes entre los grupos (expuestos vs no expuestos).	
		<input checked="" type="checkbox"/> No queda claro cuánto fue la pérdida.	

**ANEXO 4c. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la Escala de Newcastle-Ottawa para estudios de Cohorte**

Datos previos	
<b>Estudio</b>	Christopoulos P, Bertz H, Ihorst G, Marks R, Wäsch R, Finke J. Radiation-free allogeneic conditioning with fludarabine, carmustine, and thiotepe for acute lymphoblastic leukemia and other hematologic malignancies necessitating enhanced central nervous system activity. Biol Blood Marrow Transplant. 2012 Sep;18(9):1430-7.
<b>Población objetivo</b>	Pacientes con leucemia linfoblástica aguda y otras neoplasias hematológicas que se sometieron a un trasplante alogénico de células hematopoyéticas y que no recibieron como acondicionamiento irradiación corporal total.
<b>Muestra</b>	Pacientes con leucemia linfoblástica aguda y otras neoplasias hematológicas que se sometieron a un trasplante alogénico de células hematopoyéticas y que no recibieron como acondicionamiento irradiación corporal total sino recibieron fludarabina, carmustina y tiotepa.
<b>Desenlace principal del estudio</b>	Mortalidad relacionada al tratamiento, EICH agudo y EICH crónico

Dimensión	Ítem	Alternativas (marcar)	Puntaje (estrellas)
<b>Dimensión I: Selección (máximo 4 estrellas)</b>	1) Representatividad del grupo de expuestos	<input type="checkbox"/> En el grupo de expuestos: la muestra fue verdaderamente representativa de la población objetivo (incluyó a todos los sujetos, o realizó un muestreo aleatorio).	
		<input checked="" type="checkbox"/> En el grupo de expuestos: La muestra fue probablemente representativa de la población objetivo (muestreo no aleatorio pero representativo).	
		<input type="checkbox"/> En el grupo de expuestos: La muestra no fue representativa de la población objetivo (ejm: grupo seleccionado con características peculiares).	
		<input checked="" type="checkbox"/> No se describió.	☆
	2) Selección del grupo de no expuestos	<input checked="" type="checkbox"/> Los no expuestos fueron seleccionados de la misma fuente (grupo, zona, tiempo, etc) que los expuestos. O en su defecto tienen características muy similares a los expuestos.	No aplica (estudio de un solo brazo de tratamiento)
		<input type="checkbox"/> Los no expuestos fueron extraídos con características diferentes, las cuales puedan impactar en el desenlace (ejm: otro hospital, donde el manejo sea distinto).	
		<input type="checkbox"/> No se describió de donde derivan los no expuestos.	
3) Evaluación de la variable de exposición	<input checked="" type="checkbox"/> La variable exposición fue recolectada de un registro seguro (ejm: registros quirúrgicos, registros de farmacia), entrevistas repetidas, o se validó la consistencia de la respuesta.	☆	

*Tiotepa en pacientes pediátricos y adultos con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°02-2023*

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

## ANEXO 4d. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la Escala de Newcastle-Ottawa para estudios de Cohorte

Datos previos	
Estudio	WANG
Población objetivo	Pacientes adultos que recibieron un primer trasplante de células madre alohematopoyéticas para la Leucemia linfoblástica aguda (LLA) entre 1997 y 2016 después de un régimen mieloablatoivo basado con Irradiación corporal total o Busulfán con ciclofosfamida o de intensidad reducida con Busulfán.
Desenlaces evaluados por la ETS - EMC	Mortalidad relacionada al tratamiento

Dimensión	Ítem	Alternativas (marcar)	Puntaje (estrellas)
Dimensión I: Selección (máximo 4 estrellas)	1) Representatividad del grupo de expuestos	<input type="checkbox"/> En el grupo de expuestos: la muestra fue verdaderamente representativa de la población objetivo (incluyó a todos los sujetos, o realizó un muestreo aleatorio).	
		<input checked="" type="checkbox"/> En el grupo de expuestos: La muestra fue probablemente representativa de la población objetivo (muestreo no aleatorio pero representativo).	☆
		<input type="checkbox"/> En el grupo de expuestos: La muestra no fue representativa de la población objetivo (ejm: grupo seleccionado con características peculiares).	
		<input type="checkbox"/> No se describió.	
	2) Selección del grupo de no expuestos	<input checked="" type="checkbox"/> Los no expuestos fueron seleccionados de la misma fuente (grupo, zona, tiempo, etc) que los expuestos. O en su defecto tienen características muy similares a los expuestos.	☆
		<input type="checkbox"/> Los no expuestos fueron extraídos con características diferentes, las cuales puedan impactar en el desenlace (ejm: otro hospital, donde el manejo sea distinto).	
		<input type="checkbox"/> No se describió de donde derivan los no expuestos.	
	3) Evaluación de la variable exposición	<input checked="" type="checkbox"/> La variable exposición fue recolectada de un registro seguro (ejm: registros quirúrgicos, registros de farmacia), entrevistas repetidas, o se validó la consistencia de la respuesta.	☆
		<input type="checkbox"/> La variable exposición fue recolectada usando una entrevista estructurada.	
		<input type="checkbox"/> La variable exposición fue recolectada usando otros métodos que puedan llevar a mediciones erróneas.	
<input type="checkbox"/> No se describió.			
4) El desenlace no estuvo presente al inicio del estudio	<input checked="" type="checkbox"/> Sí.	☆	
	<input type="checkbox"/> No.		
Dimensión II: Comparabilidad (máximo 2 estrellas)	5) Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis	<input type="checkbox"/> El estudio controla por todas las variables confusoras más importantes (ajuste, pareo, etc).	
		<input type="checkbox"/> El estudio controla por algunas de las variables confusoras más importantes (ajuste, pareo, etc).	
		<input checked="" type="checkbox"/> Ninguna de las anteriores.	

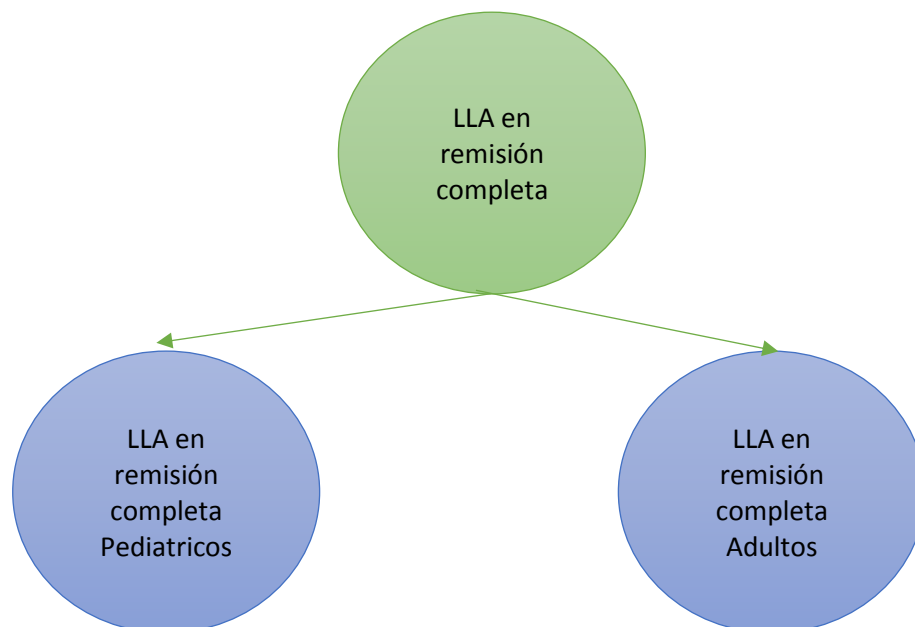
*Tiotepa en pacientes pediátricos y adultos con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°02-2023*

<b>Dimensión III: Resultado (Máximo 3 estrellas)</b>	6) Evaluación del desenlace	<input type="checkbox"/> El desenlace fue recolectado correctamente (instrumentos validados, calibrados, etc) y además fue evaluado de manera cegada.	
		<input checked="" type="checkbox"/> El desenlace fue recolectado de un registro seguro (hubo vinculación de registros a través de una identificación segura), y además fue evaluado de manera cegada.	☆
		<input type="checkbox"/> Ninguna de las anteriores.	
		<input type="checkbox"/> No se describió.	
	7) Seguimiento lo suficientemente prolongado para que se produjeran los desenlaces	<input checked="" type="checkbox"/> Sí.	☆
		<input type="checkbox"/> No.	
	8) Seguimiento de las cohortes	<input checked="" type="checkbox"/> Seguimiento completo - todos los sujetos contabilizados.	☆
		<input type="checkbox"/> Las pérdidas fueron menores a _____. Además, el número de pérdidas estuvo equilibrado entre los grupos (expuestos vs no expuestos).	
		<input type="checkbox"/> Las pérdidas fueron mayores a _____ o el número de pérdidas tuvo desequilibrios importantes entre los grupos (expuestos vs no expuestos).	
		<input type="checkbox"/> No queda claro cuánto fue la pérdida.	

## ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

### A. Variantes clínicas de la PICO

#### 5.1 MODELO



### B. Costos Totales por Variante Clínica

PATOLOGIA					
LLA en remisión completa 3 a 14 años + ICT y QT					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99223	ATENCIÓN PACIENTE DÍA TAMO	7	100%	600.00	4,200.00
85014	HEMATOCRIT O	7	100%	6.00	42.00
85018	HEMOGLOBIN A	7	100%	6.00	42.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	7	100%	17.00	119.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	7	100%	6.00	42.00

*Tiotepa en pacientes pediátricos y adultos con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meníngeo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°02-2023*

85045	RECUESTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	7	100%	12.00	84.00
85590	RECUESTO DE PLAQUETAS	7	100%	6.00	42.00
88205	CITOMETRÍA POBLACION LINFOCITARIA T, B, NK	7	100%	6.00	42.00
86359	RECUESTO TOTAL, LINFOCITOS T	7	100%	21.00	147.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	7	100%	12.00	84.00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	7	100%	11.00	77.00
85002	TIEMPO DE SANGRIA (TS)	7	100%	7.00	49.00
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	7	100%	12.00	84.00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	7	100%	12.00	84.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	7	100%	11.00	77.00
84520	UREA	7	100%	12.00	84.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	7	100%	12.00	84.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	7	100%	12.00	84.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	7	100%	12.00	84.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	7	100%	14.00	98.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	7	100%	12.00	84.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	7	100%	11.00	77.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	7	100%	12.00	84.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	7	100%	12.00	84.00
84132	POTASIO	5	100%	12.00	60.00
84295	SODIO	5	100%	12.00	60.00
82310	DOSAJE DE CALCIO SERICO TOTAL	5	100%	13.00	65.00
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	5	100%	13.00	65.00
82435	DOSAJE DE CLORO	5	100%	12.00	60.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	5	100%	12.00	60.00
83735	DOSAJE DE MAGNESIO	5	100%	13.00	65.00
80158	CICLOSPORIN A	1	100%	241.00	241.00
86644.0 1	PCR CUANTITATIVO CITOMEGALOVIRUS	1	100%	685.00	685.00

*Tiotepa en pacientes pediátricos y adultos con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meníngea en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°02-2023*

86141	PROTEINAS C REACTIVA (CUANTITATIVA)	3	100%	47.00	141.00
88185.0 2	CITOMETRIA DE FLUJO PARA LIQUIDOS CORPORALES	1	100%	335.00	335.00
70552	RM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	729.00	729.00
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	445.00	445.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	1	100%	389.00	389.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	1	100%	434.00	434.00
70482.0 2	TEM DE SENOS PARANASALES CON CONTRASTE	1	100%	395.00	395.00
93542	CATETERISMO VENOSO CENTRAL	1	100%	1,870.00	1,870.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	1	100%	48.00	48.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	4	100%	45.00	180.00
96416	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA, INFUSIÓN LARGA (> 8 HORAS)	1	100%	55.00	55.00
77321.0 1	TRATAMIENTO ESPECIAL; IRRADIACION DE CUERPO COMPLETO	6	100%	2,770.00	16,620.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	6	35.8%	20.00	42.96
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	6	35.8%	12.00	25.78
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	6	35.8%	14.00	30.07
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	6	35.8%	12.00	25.78
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	6	35.8%	11.00	23.63
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	6	35.8%	12.00	25.78
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	6	35.8%	12.00	25.78
<b>Subtotal I</b>					<b>29,179.76</b>

#### Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentraci ón	Forma farmacéuti ca	Presentació n	Unidade s	Porcentaj e de indicaci ón	Precio CATPRE C	Precio total ponderad o
03353	Etoposido	100 mg	INY	5 mL	9	100%	40.92	368.28
01776	Ciclofosfamida	1000 mg	INY	-	3	100%	105.40	316.20
01778	Ciclofosfamida	200 mg	INY	-	3	100%	8.56	25.68
01789	Ciclosporina	50 mg	INY	1 mL	2	100%	36.10	72.20
21667	Trolamina	670 mg	EMUL	93 g	3	100%	107.50	322.50

*Tiotepa en pacientes pediátricos y adultos con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°02-2023*

05873	Sodio Cloruro	0.009	INY	1L	21	100%	3.44	72.24
05551	Potasio cloruro (20 %)	20 g/100mL	INY	10 mL	7	100%	0.37	2.59
03710	Furosemida	10 mg/mL	INY	2 mL	14	100%	0.74	10.36
05157	Ondansetron	2mg/mL	INY	4mL	14	100%	2.60	36.40
04743	Metoclopramida clorhidrato	5 mg/mL	INY	2 mL	14	100%	0.74	10.36
02642	Dexametasona	2 mg/ml	INY	2 mL	14	100%	0.20	2.80
04365	Levofloxacino	500 mg	TAB	-	2	100%	0.44	0.88
26356	Aciclovir	250 mg	INY	-	12	100%	5.46	65.52
36854	Posaconazol	100 mg	TAB	-	12	100%	152.14	1,825.68
01973	Clobetasol propionato	50 mg/100 g	CRM	25 g	50	35.8%	3.59	64.26
05586	Prednisona	5 mg/5mL	JBE	120 mL	10	35.8%	2.99	10.70
05588	Prednisona	20 mg	TAB	-	50	35.8%	0.10	1.79
05590	Prednisona	50 mg	TAB	-	365	16.0%	0.37	21.61
04717	Metilprednisolona	500 mg	INY	4 mL	50	16.0%	23.41	187.28
<b>Subtotal</b>								<b>3,417.33</b>
<b>Total</b>								<b>32,597.10</b>

"Documento Técnico: Tratamiento Médico Oncológico Leucemia Linfoblástica Aguda en Niños" y "Documento Técnico: Tratamiento Médico Oncológico de la Leucemia Linfoblástica Aguda en Adolescentes y Adultos", aprobados por Resolución Jefatural N°364-2019-J/INEN  
"Documento Técnico Tratamiento Médico Oncológico de la Enfermedad de Injerto contra Huésped Agudo y Crónico" aprobado por Resolución Jefatural N° 135-2020-J/INEN.  
"Guía de Práctica Clínica para el Trasplante de Precursores Hematopoyéticos del Departamento de Oncología Médica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas" aprobada por Resolución Jefatural N° 22-2016-J/INEN.

**ANEXO 06. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN  
DE LA ETS Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN**

<b>N°</b>	<b>Nombres y Apellidos</b>	<b>Profesión/Experticia</b>	<b>Institución de procedencia</b>	<b>Rol en el proceso</b>
1	Lourdes del Rocío Carrera Acosta	Médico, líder de la ETS EMC	INS/UNAGESP	Equipo metodológico
2	Stefany Salvador Salvador	Obstetra, Mg. (c) en Salud Pública, metodóloga	INS/UNAGESP	Equipo metodológico
3	Karina Mayra Aliaga Llerena	Médica especialista en Oncología médica	INEN	Representante del CFT Integrante del Grupo de trabajo
4	Vásquez Chávez Jule Franve	Médico especialista en Medicina general y Oncológica	INEN	Médico especialista solicitante de la ETS-EMC
5	Cristopher Dávila Espinoza	Químico farmacéutico	DIGEMID	Integrante del grupo de trabajo
6	Javier Sosa Cabezas	Químico farmacéutico	Dirección Ejecutiva de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN)	Integrante del grupo de trabajo
7	David Kevin Calsina Quispe	Médico especialista en Oncología médica	Dirección Ejecutiva de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN)	Integrante del grupo de trabajo

## ANEXO 07. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS

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

<b>Nombres y apellidos</b>	<b>Rol en la GPC</b>	<b>Tipo de interés(es) declarados</b>	<b>Limitación en la participación</b>
Lourdes del Rocío Carrera Acosta	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Stefany Salvador Salvador	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Karina Mayra Aliaga Llerena	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Vásquez Chávez Jule Franve	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Cristopher Dávila Espinoza	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Javier Sosa Cabezas	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
David Kevin Calsina Quispe	Integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

## RESUMEN DE JUICIOS

### Resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo

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

### TIPO DE RECOMENDACIÓN

#### RECOMENDACIÓN EN CONTRA

No se recomienda el uso

### Redacción de la recomendación

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

No se recomienda el uso de Tiotepa en adultos con leucemia linfoblástica aguda en remisión completa con indicación de trasplante alogénico no tributarios de irradiación corporal total en comparación a los esquemas de quimioterapia.

*Tiotepa en pacientes pediátricos y adultos con Leucemia Linfoblástica aguda con infiltración meningo encefálica en remisión completa y con indicación de trasplante alogénico Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°02-2023*

**b. Justificación**

<b>Criterio</b>	<b>Resultado de valoración (juicios emitidos)</b>
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece a la comparación
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces evaluados corresponden a desenlaces críticos
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio