

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

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 07-SDETS/CETS-2025

Julio, 2025

Acalabrutinib en adultos con linfoma de células del manto, que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo

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

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

CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD



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

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

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

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

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) - EsSalud.

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

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

Equipo metodológico

Sandra Noemi Zeña Ñañez. Profesional de la salud de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Lesly Karem Chávez Rimache. Profesional de la salud de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Andrea Isabel Ulloa del Castillo. Economista de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Revisor

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

Grupo de trabajo

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

Dr. José Luis Untama Flores del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - HNERM (IPRESS solicitante)

Dr. Jule Franve Vasquez Chavez de la Red Oncológica Nacional (RON)

Q.F. María Luisa Merma Polanco de la Dirección de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN) del Ministerio de Salud (MINSA).

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

C.D. Adriana Milagros Yataco Calla de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN) del Ministerio de Salud (MINSA).

Lic. Flor Mariela Mirabal Veramendi del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL)

Dr. Marco Tulio Guerrero Correa de la Institución Administradora de Fondo de Aseguramiento en Salud de EsSalud (IAFAS EsSalud)

Dr. German Eduardo Rodriguez Díaz de la Institución Administradora de Fondo de Aseguramiento en Salud de la Fuerza Aérea del Perú (IAFAS FOSFAP)

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). Acalabrutinib en adultos con Linfoma de Células del Manto, que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo. Elaborado por Sandra Noemi Zeña Ñañez, Lesly Karem Chavez Rimache y Andrea Isabel Ulloa del Castillo. Lima: Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud. Instituto Nacional de Salud, julio de 2025. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N°07-SDETS/CETS-2025.

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO	6
MENSAJES CLAVE.....	10
I INTRODUCCIÓN	22
I.1 Cuadro clínico	22
I.2 Tecnología sanitaria	24
I.3 Justificación de la evaluación	26
II OBJETIVOS	26
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC.....	27
III.1 Formulación de pregunta PICO	27
III.1. Graduación de los desenlaces	29
IV METODOLOGÍA.....	29
IV.1 Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)	29
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés.....	34
IV.3 Recursos necesarios (Costos).....	35
IV.4 Costo-efectividad.....	37
IV.5 Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.....	38
V RESULTADOS	39
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD	39
V.2 NECESIDAD CLÍNICA.....	39
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD).....	40
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA.....	44
V.5 BALANCE DE EFECTOS.....	44
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN	46
V.7 EQUIDAD	47
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS).....	47
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD	49
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS.....	50
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN	51

VIII	CONCLUSIONES	52
IX	CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC	54
X	DECLARACIÓN DE INTERESES	55
XI	FINANCIAMIENTO.....	55
XII	REFERENCIAS.....	55
XIII	ANEXOS.....	60
	ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	60
	ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD.....	77
	ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO	78
	ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO.....	83
	ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD.....	84
	ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN	100
	ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS	102
	ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD).....	103

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AMSTAR-2	Una herramienta de medición para evaluar las revisiones sistemáticas (<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-2, por sus siglas en inglés</i>)
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
BTK	Tirosina quinasa de Bruton (<i>Bruton tyrosine kinase, por sus siglas en inglés</i>)
CATPREC	Precios de operación reportado por las Unidades Ejecutoras en el Catálogo de Precios
CDC-Perú	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú
CFT	Comité Farmacoterapéutico
COI	Costos de enfermedad (<i>Cost of Illness, por sus siglas en inglés</i>)
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CONOSCE	Portal de Datos Abiertos del Observatorio Supervisor de las Contrataciones del Estado
DALY	<i>Disability-Adjusted Life Year</i>
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	Agencia Europea de Medicamentos (<i>European Medicines Agency, por sus siglas en inglés</i>)
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica (<i>European Society for Medical Oncology, por sus siglas en inglés</i>)
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (<i>"Evidence to decision/recommendation", por sus siglas en inglés</i>)
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (<i>Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés</i>)
FFAA	Fuerzas Armadas
FISSAL	Fondo Intangible Solidario de Salud

GBD	Global Burden of Disease (<i>Global Burden of Disease, por sus siglas en inglés</i>)
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Calificación de las recomendaciones Valoración, desarrollo y evaluación (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, por sus siglas en inglés</i>)
HNERM	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
IAFAS	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IQWIG	Instituto de Calidad y Eficiencia Sanitarias (<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, por sus siglas en Alemán</i>)
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
LCM	Linfoma de células del manto
LLC	Leucemia Linfocítica Crónica
LLP	Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas
LNH	Linfomas No-Hodgkin
MINSA	Ministerio de Salud
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
NCCN	Red Nacional Integral del Cáncer (<i>National Comprehensive Cancer Network, por sus siglas en inglés</i>)
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PNP	Policía Nacional del Perú
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RoB	Riesgo de sesgo (<i>Risk of Bias, por sus siglas en inglés</i>)
RON	Red Oncológica Nacional
RS	Revisión sistemática
SoF	Tabla de resumen de evidencia (<i>Summary of Findings, por sus siglas en inglés</i>)
TS	Tecnología Sanitaria
UIT	Unidad Impositiva Tributaria

MENSAJES CLAVE

- Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se elaboró a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) mediante el Oficio N° 201-GRPR-ESSALUD-2025.
- El linfoma de células del manto (LCM) representa aproximadamente entre el 3% y el 6% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) a nivel mundial (1-3). En Latinoamérica, el LCM representa el 7% de la carga global de LNH, con una incidencia estimada de 27 000 nuevos casos y 14 000 muertes anuales (4). En el Perú se ha registrado que representa el 3% de todos los linfomas malignos. La mediana de sobrevida global es de 27 meses, con una tasa de sobrevida a cinco años del 24.5% (5).
- El acalabrutinib es un inhibidor de molécula pequeña de la tirosina quinasa de Bruton (*Bruton Tyrosine Kinase, BTK por sus siglas en inglés*). En Perú, cuenta con registro sanitario por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Está indicado para el manejo de pacientes con linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas. Actualmente, acalabrutinib no está incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: **P**: adultos con linfoma células del manto que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo, **I**: acalabrutinib; **C**: GemOx (gemcitabina + oxaliplatino) + rituximab, **O**: sobrevida global (critico), calidad de vida (critico), eventos adversos serios (critico), eventos adversos grado 3 y 4 (importante).
- No se identificaron estudios que evaluaran la eficacia y seguridad de acalabrutinib en comparación con GemOx (gemcitabina + oxaliplatino) y rituximab en la población definida en la pregunta PICO validada. Por lo tanto,

no fue posible determinar los efectos deseables e indeseables de la Tecnología Sanitaria (TS), el balance de efectos, ni la certeza de la evidencia.

- El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo fue el siguiente: necesidad clínica: **existe alternativa**; efectos deseables: desconocidos (opción: **no lo sé**); efectos indeseables (daños): desconocidos (opción: **no lo sé**); certeza de la evidencia: **ningún estudio incluido**; balance de efectos: desconocido (opción: **no lo sé**); nivel de innovación: **tecnología sanitaria no innovadora**; impacto en la equidad: **probablemente aumentada**; recursos necesarios: **costos extensos**; y costo-efectividad: **ningún estudio incluido**.
- Dados los juicios emitidos, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de acalabrutinib en adultos con linfoma células del manto, que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo (**recomendación en contra de la intervención, basada en la ausencia de evidencia para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada**).

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

El linfoma de células del manto (LCM) representa aproximadamente entre el 3% y el 6% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) a nivel mundial (1-3). El LCM tiene una tasa de incidencia estandarizada por sexo de 0.5 a 1.27 por 100 000 personas (6, 7), una mayor prevalencia en hombres (76%) y una mediana de edad al diagnóstico de 65 a 72 años (7, 8). En Latinoamérica, el LCM representa el 7% de la carga global de LNH, con una incidencia estimada de 27 000 nuevos casos y 14 000 muertes anuales (4). En México, el LCM alcanza el 6.7% de los linfomas (9).

Por otro lado, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) reportó que entre 2010 y 2019 hubo 167 casos nuevos de LCM, representando el 3% de todos los linfomas malignos atendidos en dicho centro. La mediana de la supervivencia global fue de 27 meses, con una tasa de supervivencia a cinco años del 24.5%, cifras inferiores a las reportadas en países desarrollados como Taiwán (5) (mediana de supervivencia global de 82 meses y una tasa de supervivencia a los cinco años del 61%).

Tecnología sanitaria

El acalabrutinib originalmente denominado ACP-196 (*Acerta Pharmaceuticals*), y actualmente comercializada bajo el nombre *Calquence*®, es un inhibidor de molécula pequeña de la tirosina quinasa de Bruton (*Bruton Tyrosine Kinase, BTK por sus siglas en inglés*). Este fármaco se une covalentemente al residuo de cisteína (Cys481) en el sitio activo de la *BTK*, bloqueando su actividad enzimática. Esto impide la activación de la *BTK* por fosforilación, interrumpiendo la señalización de receptor de células B mediante NF- κ B, MAPK/ERK, PI3K-AKT. Finalmente, esta inhibición provoca apoptosis (muerte celular programada) y reduce la proliferación, supervivencia y adhesión de células B anómalas (10).

En el Perú, el acalabrutinib se comercializa bajo la denominación *Calquence*® y uenta con los siguientes registros sanitarios por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID): N° EE09559 y EE13086. Según las fichas técnicas aprobadas, acalabrutinib está indicado para linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa, leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas (11, 12).

Justificación de la evaluación

Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se elaboró a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) mediante el Oficio N° 201-GRPR-ESSALUD-2025, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de los efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios, y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de acalabrutinib en adultos con linfoma células del manto que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de acalabrutinib en adultos con linfoma células del manto que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo.

METODOLOGÍA

Se realizó una Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) sobre acalabrutinib, basada en una pregunta clínica específica y considerando diez criterios: carga de la enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, balance de los efectos, certeza de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesario y costo-efectividad.

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

La pregunta clínica fue validada y se asignó una clasificación de importancia a los desenlaces con la participación de los profesionales de la institución solicitante y el equipo metodológico responsable de la ETS-EMC. Se revisó información sobre la condición de salud de la presente evaluación para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con los valores, preferencias y expectativas de tratamiento de pacientes adultos con LCM que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo. Además, se llevó a cabo una entrevista con un paciente que presenta la condición evaluada para recabar su perspectiva sobre los desenlaces considerados en la pregunta formulada en la solicitud.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library*, Scopus, LILACS (Biblioteca Virtual en Salud) desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 05 de mayo del 2025. Además, se realizó una búsqueda según el registro de ensayos clínicos en *ClinicalTrials.gov*, desde la fecha de inserción a la base de datos hasta el 05 de mayo del 2025 y también una revisión de las referencias bibliográficas de los estudios incluidos.

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un evaluador en la plataforma electrónica Rayyan y supervisado por un revisor. En caso de incluir algún estudio, se planificó evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas mediante la herramienta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-2 (AMSTAR-2 por sus siglas en inglés)*, el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados mediante la *Risk of Bias 1.0 (RoB 1.0 por sus siglas en inglés)* de la colaboración Cochrane y el riesgo de sesgo de los estudios observacionales mediante la herramienta *Newcastle-Ottawa Scale (NOS, por sus siglas en inglés)*. La certeza de la evidencia se planificó determinar mediante la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE, por sus siglas en inglés)* y pudo ser “muy baja”, “baja”, “moderada”, o “alta”. Se utilizó una tabla de resumen de evidencia (*Summary of Findings, SoF por sus siglas en inglés*) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron los resultados mediante enunciados establecidos por la metodología GRADE.

En caso de incluir algún estudio, se planificó determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables tomando en cuenta los efectos relativos de los desenlaces críticos y su certeza de evidencia. Para ello, se planificó considerar los umbrales de magnitud de efecto establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, por sus siglas en alemán)*. Los umbrales permiten diferenciar entre magnitudes de efecto “nulo”, “pequeño”, “moderado”, y “grande” siempre que la certeza de la evidencia para el desenlace sea al menos “baja” según la metodología GRADE. Caso contrario, se planificó concluir que el efecto es incierto y por lo tanto no se determinar la magnitud de este.

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

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

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

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

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 26 de mayo del 2025 aplicando filtros para identificar estudios locales o regionales.

Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI) 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.

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

Costo-efectividad

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por 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 26 de mayo de 2025

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un Grupo de Trabajo conformado por representantes de la IPRESS solicitante (Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - HNERM), de la Red Oncológica Nacional (RON), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) EsSalud y de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud de la Fuerza Aérea del Perú (IAFAS FOSFAP). El equipo metodológico de CETS-INS presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. El grupo de trabajo emitió los juicios para los criterios del marco multicriterio y para la recomendación mediante votaciones cuando no hubo consenso. Se eligió la opción que alcanzó al menos el 70% de los votos y cuando ello no fue posible, se realizó una nueva votación y se eligió la opción que alcanzó la mayoría simple de votos.

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: **P:** adultos con linfoma células del manto que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo, **I:** acalabrutinib; **C:** GemOx (gemcitabina + oxaliplatino) con rituximab, **O:** sobrevida global (critico), calidad de vida (critico), eventos adversos serios (critico), eventos adversos grado 3 y 4 (importante).

Necesidad clínica: Considerando que la combinación de gemcitabina, oxaliplatino y rituximab es reconocida como una alternativa de tratamiento en las guías de práctica clínica como una opción terapéutica para pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recaído o progresado tras al menos dos líneas de tratamiento previo. Además, esta combinación cuenta con registros sanitarios vigentes y está incorporada en nuestro sistema de salud. Por lo tanto, el grupo de trabajo concluyó de forma unánime que **“existe alternativa”**.

Efectos deseables e indeseables: No se identificaron ensayos clínicos ni estudios observacionales comparativos que evaluaran la eficacia y seguridad de acalabrutinib en comparación con la combinación de GemOx (gemcitabina + oxaliplatino) y rituximab para la población de interés en la pregunta PICO. Por lo tanto, el juicio para los criterios de los efectos deseables e indeseables fue desconocido (**opción: “no lo sé”**).

Certeza de la evidencia: La certeza de la evidencia no pudo determinarse debido a la ausencia de estudios que respondieran a la pregunta PICO. Por ello, el juicio para este criterio fue **“ningún estudio incluido”**.

Balance de efectos deseables e indeseables: Los efectos deseables e indeseables de la TS son desconocidos debido a la ausencia de evidencia para la pregunta PICO validada. En consecuencia, no fue posible determinar el balance de estos efectos. Por ello, el juicio para este criterio fue desconocido (**opción: “no lo sé”**).

Nivel de innovación: El grupo de trabajo consideró que acalabrutinib no cumple con la definición operacional establecida para una tecnología sanitaria innovadora según lo referido en el documento técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo". Por ello, el juicio para este criterio fue **“tecnología sanitaria no innovadora”**.

Equidad: No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso del acalabrutinib en la equidad en salud para la población de interés. Por mayoría de votos, el grupo de trabajo consideró aspectos como la posología y vía de administración (acalabrutinib se administra por vía oral y la combinación de gemcitabina, oxaliplatino y rituximab, vía endovenosa), concluyendo que el juicio para este criterio fue **“probablemente aumentada”**.

Recursos necesarios (costos): El costo de usar GemOx en la población evaluada fue de S/ 52 037.01 por paciente, con un horizonte temporal de un año; mientras que el costo del uso de acalabrutinib para el mismo periodo fue de S/ 277 688.70. La diferencia de costos entre el uso de acalabrutinib versus gemcitabina, oxaliplatino y rituximab, tuvo una diferencia constante de S/. 225 651.70 por paciente por año. A partir del análisis de costos, el grupo de trabajo consideró que la incorporación de acalabrutinib en comparación con la combinación de gemcitabina, oxaliplatino y rituximab produce **“costos extensos”**.

Costo-efectividad: No se identificaron estudios que evaluaran la costo-efectividad del uso de acalabrutinib en la población de interés a nivel local o regional. Por ello, el grupo de trabajo consideró el juicio de **“ningún estudio incluido”**.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En adultos con linfoma células del manto que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo, **no se recomienda** el uso de acalabrutinib (recomendación en contra de la intervención basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada).

Comentarios: La decisión final tomada por los representantes del grupo de trabajo se basó en un consenso, por unanimidad, concluyendo en contra del uso de la TS evaluada por la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	Se desconoce (No lo sé)	No se pudo determinar el balance de los efectos debido a la ausencia de evidencia que aborde específicamente la pregunta PICO.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	No se pudo determinar	No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la ausencia de estudios que aborden específicamente la pregunta PICO.
Tipo de desenlace evaluado	Ningún desenlace final conto con información	No se contó con información para desenlaces finales debido a la ausencia de evidencia que abordara específicamente la pregunta PICO.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la ausencia de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación en contra del uso de la intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños de la tecnología sanitaria para esta ETS – EMC.		

PALABRAS CLAVES: Linfoma Células del manto, Recaída, Acalabrutinib, Gemcitabina, Oxaliplatino, Rituximab (Fuente: DeCS).

I INTRODUCCIÓN

I.1 Cuadro clínico

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el linfoma de células del manto (LCM) es una neoplasia linfoproliferativa B agresiva e incurable con curso heterogéneo. El LCM está compuesto de células monomórficas de pequeño a mediano tamaño, con núcleos de contornos irregulares y presencia de la translocación cromosómica t(11;14) (q13;q32), que conduce a la sobreexpresión de la ciclina D1, promoviendo la proliferación celular descontrolada (13).

El LCM representa aproximadamente entre el 3% y el 6% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) a nivel mundial (1-3). Se estima que los pacientes con LNH pierden entre 12 a 15 años de vida debido a la muerte prematura (14, 15). El LCM tiene una tasa de incidencia estandarizada por sexo de 0.5 a 1.27 por 100 000 personas (6, 7), una mayor prevalencia en hombres (76%) y una mediana de edad al diagnóstico de 65 a 72 años (7, 8).

En Latinoamérica, el LCM representa el 7% de la carga global de LNH, con una incidencia estimada de 27 000 nuevos casos y 14 000 muertes anuales (4). En México, el LCM alcanza el 6.7% de los linfomas (9).

Por otro lado, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) reportó que entre 2010 y 2019 hubo 167 casos nuevos de LCM, representando el 3% de todos los linfomas malignos atendidos en dicho centro. La mediana de la supervivencia global fue de 27 meses, con una tasa de supervivencia a los cinco años del 24.5%, cifras inferiores a las reportadas en países desarrollados como Taiwán (5) (mediana de supervivencia global de 82 meses y con una tasa de supervivencia a los cinco años del 61%).

Los pacientes con LCM pueden presentar diversas manifestaciones clínicas, la clasificación de la OMS de 2022 de tumores hematolinfoides y la Clasificación Internacional de Consenso (CIC) reflejan su heterogeneidad y reconocen tres subtipos con diferentes características clínico-patológicas y moleculares: LCM clásico (ganglionar o extraganglionar); LCM leucémico y no ganglionar; y neoplasia de células del manto *in situ* (13, 16). El curso clínico puede presentar linfocitosis monoclonal asintomática de tipo LCM, enfermedad ganglionar/extraganglionar no voluminosa con síntomas mínimos, linfadenopatía generalizada progresiva, citopenia, esplenomegalia o enfermedad extraganglionar con afectación sintomática de diversas secciones del tracto gastrointestinal, los riñones, el sistema nervioso central (aunque en raras ocasiones) (17-20).

En cuanto a la terapéutica, las opciones de terapia de inducción se enfocaban en immunoquimioterapias intensivas o, en algunos casos, con trasplante autólogo de médula ósea de consolidación. Sin embargo, estas opciones estaban limitadas por las toxicidades asociadas a la quimioterapia, la aparición de segundos cánceres, y solo podían usarse en pacientes jóvenes y en buena condición de salud (21-23).

Las guías de práctica clínica (GPC) internacionales incluyen flujogramas para el diagnóstico y tratamiento del Linfoma de Células B. La *National Comprehensive Cancer Network (NCCN, por sus siglas en inglés)* en febrero del 2025 recomienda los regímenes para la terapia de inducción inicial en tres categorías: regímenes preferidos, otros regímenes recomendados y útiles en ciertas circunstancias, las cuales se basan en la evidencia disponible, la eficacia, la toxicidad, comorbilidades preexistentes y acceso a ciertos agentes (24).

El fracaso temprano del tratamiento tras la terapia de inducción y la progresión de la enfermedad dentro de los 24 meses posteriores al diagnóstico se asocian con un pronóstico desfavorable (8, 25-28). Se ha observado que la mediana de supervivencia global se acorta cuando ha llevado una, dos o tres líneas de

tratamiento previo a 69.7%, 38.9% y 17.8% a los 5 años, y 49.7%, 17.8%, y 6.7% a los 10 años; respectivamente (8). Considerando ello, la NCCN (24) ha estratificado los regímenes terapéuticos de segunda línea y posteriores en tres categorías: regímenes preferidos, otros regímenes recomendados y útiles en ciertas circunstancias, basándose en la evidencia de ensayos clínicos que han evaluado la eficacia y seguridad de los regímenes.

El desarrollo de inhibidores de tirosina quinasa de Bruton (*BTKi*, por sus siglas en inglés) covalentes (ibrutinib, acalabrutinib y zanubritinib) ha sido considerados como opciones de tratamiento para el LCM recidivante o refractario. Actualmente, acalabrutinib y zanubrutinib son los *BTKi* covalentes que cuentan con una indicación aprobada por la *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*, por sus siglas en inglés) para el tratamiento del LCM recidivante o refractario.

La presente ETS-EMC evaluará el uso de acalabrutinib en pacientes con linfoma células del manto que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo.

I.2 Tecnología sanitaria

Acalabrutinib

Acalabrutinib originalmente denominado ACP-196 (*Acerta Pharmaceuticals*), y actualmente comercializada bajo el nombre *Calquence*®, es un inhibidor de molécula pequeña de la tirosina quinasa de Bruton (*Bruton Tyrosine Kinase, BTK* por sus siglas en inglés). Acalabrutinib se une covalentemente al residuo de cisteína (Cys481) en el sitio activo de la *BTK*, bloqueando su actividad enzimática. Esto impide la activación de la *BTK* por fosforilación, interrumpiendo la señalización de receptor de células B mediante NF- κ B, MAPK/ERK, PI3K-AKT. Finalmente, esta inhibición provoca apoptosis (muerte celular programada) y reduce la proliferación, supervivencia y adhesión de células B anómalas (10).

El 21 de marzo del 2016, la *European Medicines Agency (EMA, por sus siglas en inglés)* designó a acalabrutinib como medicamento huérfano para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) o linfoma linfocítico de células pequeñas (LLP) (29), el linfoma de células del manto (30) y el linfoma linfoplasmocítico (31). Asimismo, el 31 de octubre del 2017, la *U.S. Food and Drug Administration (FDA, por sus siglas en inglés)* otorgó la aprobación acelerada a acalabrutinib para el tratamiento del linfoma de células del manto basándose en datos de un ensayo clínico fase II (32), y en el 2019 para LLC o LLP (33).

En Perú, acalabrutinib se comercializa bajo la denominación de *Calquence®*. Según las fichas técnicas aprobadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), acalabrutinib está indicado para linfoma de células del manto y leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas (11, 12).

Según la ficha técnica de DIGEMID, la dosis recomendada de acalabrutinib es de 100 mg administradas por vía oral dos veces al día con una dosis total de 200 mg diarios. El tratamiento debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de efectos adversos que requieran su interrupción.

Las fichas técnicas reportan como reacciones adversas infecciones serias y oportunistas, hemorragia, citopenias, segundos tumores malignos primarios, fibrilación atrial y aleteo. Asimismo, recomienda monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección o cánceres de piel, signos de sangrado, realizar recuentos sanguíneos completos regularmente durante el tratamiento y controlar los síntomas de arritmia (ejemplo: palpitaciones, mareos, síncope, disnea).

Tabla 1. Costo anual por paciente de acalabrutinib en el Perú como tratamiento en adultos con linfoma células del manto, que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo.

Nombre de la tecnología sanitaria y presentación	Costo unitario (S/) *	Dosis recomendada	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Acalabrutinib (Tableta) 100 mg	355.87	100 mg por vía oral dos veces al día.	730	259,785.1

* El precio se estimó a partir de los valores registrados en el Sistema de Administración Patrimonial (SAP) del Seguro Social de Salud - EsSalud.

I.3 Justificación de la evaluación

Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se elaboró a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) mediante el Oficio N° 201-GRPR-ESSALUD-2025, en el marco del Artículo 13, numeral 13.8, y de la Décimo Quinta Disposición Complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer, aprobada mediante el Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de los efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de acalabrutinib en adultos con linfoma células del manto que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de acalabrutinib en adultos con linfoma células del manto que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo.

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO formulada en la solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) se presenta en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Pregunta PICO inicial enviada por HNERM.

Población	Adultos con Linfoma No Hodgkin Células del Manto, recaída o progresión a primera línea de tratamiento
Intervención	Acalabrutinib 100 mg cada 12h
Comparador	Quimioterapia convencional
Desenlaces	Tasa de respuesta completa, sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

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

Además, se realizó una entrevista telefónica a la paciente identificada con las iniciales E.M.L.M. Durante la comunicación, su familiar G.M.M. informó que había sido diagnosticada con linfoma no Hodgkin células del manto. En el momento de la entrevista, la paciente refirió que actualmente no recibe tratamiento para el cáncer. Respecto a los beneficios esperados de la TS evaluada, expresó interés en “vivir más años”.

Se convocó a una reunión técnica para el ajuste de la pregunta PICO, con la participación de un médico especialista en oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) un representante del Comité Farmacoterapéutico de la misma institución y el equipo metodológico del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS). En esta reunión, y en base a la propuesta, se identificaron desenlaces subrogados que requerían validación para su inclusión en el conjunto de desenlaces priorizados. Sin embargo, no se encontró evidencia que respaldara que la “tasa de respuesta completa” y “sobrevida libre de progresión” eran desenlaces subrogados válidos. La versión final validada se presenta en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Pregunta PICO validada para la ETS-EMC

Población	Adultos con linfoma células del manto que han recaído [‡] o progresado [†] a dos o más líneas de tratamiento previo.
Intervención	Acalabrutinib*
Comparador	GemOx (gemcitabina + oxaliplatino) + rituximab**
Desenlaces	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos serios <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos grado 3 y 4

‡ Recurrencia del linfoma células del manto tras lograr una respuesta completa. Fuente: Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg O, Walewski J, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv62-iv71. doi: 10.1093/annonc/mdx223. PMID: 28881919.

† De acuerdo con los criterios de respuesta de Lugano para el Linfoma No-Hodking. Fuente: Cheson B, Fisher R, Barrington S, et al. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068.

* De acuerdo con la Ficha técnica (EE09559 y EE13086): 100mg dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Fuentes: (1) DIGEMID. Ficha Técnica: Información para el profesional CALQUENCE [Internet]. 2021 [citado 07 de mayo del 2025]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE09559_FT_V01.pdf. (2) DIGEMID. Ficha Técnica: Información para el profesional CALQUENCE [Internet]. 2024 [citado 07 de mayo del 2025]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE09559_FT_V01.pdf.

** Gemcitabina 1000 mg/m², Oxaliplatino 100 mg/m² y Rituximab 375 mg/ m². Fuente: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): B-Cell Lymphomas: National Comprehensive Cancer Network; 2025 Feb 10.

III.1.1 Graduación de los desenlaces

Al definir la pregunta PICO, se estableció la clasificación de los desenlaces según su relevancia para la toma de decisiones, siguiendo las recomendaciones propuestas por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE, por sus siglas en inglés)* (41). Este proceso se llevó a cabo con la participación del grupo de trabajo involucrado en la validación de la pregunta PICO. Los desenlaces fueron categorizados en críticos, importantes, o de importancia limitada.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta ETS-EMC, se seleccionaron desenlaces críticos e importantes. Se realizó una búsqueda (**Anexo 1a**) sobre la evidencia que validara la tasa de respuesta completa y sobrevida libre de progresión como predictores de sobrevida global. Sin embargo, no se encontró evidencia por lo que no se incluyó en la clasificación de desenlaces.

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

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

IV METODOLOGÍA

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

A. Métodos de búsqueda

Para identificar evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de acalabrutinib como terapia en adultos con linfoma células del manto que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo se diseñó una estrategia de búsqueda específica en las bases de datos: MEDLINE (vía

PubMed), EMBASE, *Cochrane Library*, Scopus, y LILACS, utilizando términos en lenguaje controlado y términos libres, adaptados a los tesauros de cada base de datos. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual de ensayos clínicos en la plataforma del *ClinicalTrials.gov*. El período de búsqueda abarcó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 05 de mayo de 2025. Asimismo, se revisaron las listas de referencias de los estudios identificados para incluir aquellas fuentes potencialmente relevantes para la evaluación de la evidencia.

El detalle de las estrategias de búsqueda empleadas para cada criterio de este informe se encuentra disponible en el **Anexo 1b**.

B. Criterios de elegibilidad

Fueron considerados para su inclusión las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, con o sin metaanálisis, y ensayos clínicos aleatorizados de fase III que respondieran a la pregunta PICO de la presente evaluación, conforme a las directrices del Documento Técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo” (42). Se consideraron estudios publicados en inglés o español, sin restricción de fecha de publicación. No obstante, se excluyeron cartas al editor, resúmenes de congresos y otros formatos de reporte breve.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

La selección de estudios se llevó a cabo por pares, de forma independiente, mediante la plataforma electrónica *Rayyan* (<https://www.rayyan.ai/>) y fue supervisada por un revisor. Las referencias obtenidas en cada base de datos fueron transferidas a la plataforma en formato RIS, tras lo cual se realizó la eliminación de duplicados. Posteriormente, se llevó a cabo el tamizaje inicial mediante la revisión de títulos y resúmenes. Los estudios con potencial de inclusión fueron evaluados a texto completo. En caso de identificar

investigaciones que respondieran a la pregunta PICO, los datos fueron extraídos según lo reportado por los autores.

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión en la fase de lectura a texto completo se encuentran en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente.

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La calidad metodológica o riesgo de sesgo en los estudios considerados para su inclusión en el cuerpo de la evidencia se evaluó según el diseño del estudio por el evaluador y supervisada por el revisor. En el caso de las revisiones sistemáticas, se aplicó la herramienta *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-2 (AMSTAR-II, por sus siglas en inglés)* (43), mientras que los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) fueron evaluados mediante la herramienta *Risk of Bias 1.0 Tool (RoB 1.0, por sus siglas en inglés)* de la colaboración Cochrane (44) y, de corresponder, el *Newcastle-Ottawa Scale (NOS, por sus siglas en inglés)* para la evaluación de estudios observacionales (34).

La herramienta RoB 1.0 incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de la evaluación de los resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

La herramienta NOS incluye la evaluación de estudios observacionales de tipo caso-control de acuerdo a los siguientes dominios: selección comparabilidad y exposición; mientras que en la evaluación de estudios observacionales de tipo cohortes evalúa los siguientes dominios: selección, comparabilidad y desenlaces (34).

Para esta ETS-EMC, y en conformidad con el enfoque *GRADE*, la evaluación del riesgo de sesgo se realizó para cada desenlace considerado en la toma de decisiones.

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para cada desenlace considerado en la toma de decisiones fue determinada por pares, de forma independiente, según la metodología *GRADE* (45), con supervisión de un revisor. Siguiendo este enfoque, la evaluación se realizó en función de cinco aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. Tras este análisis, la certeza de la evidencia se clasificó en alguno de los siguientes cuatro niveles: alta, moderada, baja o muy baja.

Además, la valoración de la certeza de la evidencia tuvo en cuenta el tipo de estudio que se consideró como cuerpo de evidencia. Cuando la evidencia correspondía a un ECA, podía iniciar con un nivel alto y podía reducirse en función de las limitaciones identificadas en los siguientes aspectos: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación (45). En cambio, si la evidencia procedía de un estudio observacional, comenzaba con un nivel bajo y podía aumentar si no presentaba limitaciones en los aspectos mencionados y cumplía con al menos uno de los siguientes criterios: magnitud del efecto, gradiente dosis-respuesta o control de factores de confusión (46).

Con el propósito de resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y el efecto de cada desenlace, se empleó la tabla *Summary of Findings (SoF, por sus siglas en inglés)* y el fraseo recomendado para comunicar la certeza de los resultados, conforme a lo indicado por el grupo de trabajo *GRADE* (47).

Al estimar el nivel de certeza de la evidencia para cada desenlace de interés, se procedió a asignar la certeza global de la evidencia para la recomendación. Cuando la certeza de la evidencia fue la misma para todos los desenlaces, esta se consideró como la certeza global de la recomendación. No obstante, si existieron diferencias en la certeza de la evidencia entre los desenlaces, se tomó en cuenta la menor calificación de certeza de cualquier desenlace

relevante para la consideración global de la recomendación. La interpretación de los niveles de certeza de la evidencia de los desenlaces, así como de la recomendación de la ETS-EMC y el fraseo empleado para comunicar los resultados, se presentó en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Significado de los niveles de certeza de la evidencia para los desenlaces y para la recomendación según la metodología GRADE.

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

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

El juicio sobre la magnitud de los efectos consideró la magnitud relativa de cada efecto, tanto en términos de beneficio como de daño, para los desenlaces críticos e importantes, junto con su respectiva certeza de la evidencia. En este contexto, la magnitud de los efectos se determinó con base en los umbrales de magnitud de efecto establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, por sus siglas en alemán)*, la agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Alemania (48).

El tamaño del efecto se determinó utilizando medidas de efecto relativas, como el riesgo relativo (RR), la razón de hazard (HR) o la razón de tasas de incidencia (RTI), con sus respectivos intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %). Se establecieron tres umbrales clínicos para diferenciar las magnitudes del efecto como “nulo”, “pequeño”, “moderado” o “grande” para un desenlace. La inclusión en alguna de estas categorías requirió que el límite superior del intervalo de confianza fuera menor al umbral correspondiente. Además, cada umbral se definió considerando las características de los desenlaces evaluados, diferenciando entre desenlaces críticos e importantes, así como el nivel de certeza de la evidencia. En los casos en los que la certeza de la evidencia fue “muy baja”, no se pudo determinar la magnitud del efecto debido a la incertidumbre en los resultados, por lo que esta se denominó “no cuantificable”.

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

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

Con el propósito de determinar si los desenlaces de la pregunta PICO guardaban relación con los valores y preferencias de los pacientes, además de la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible sobre la importancia relativa que la población de interés asignaba a los desenlaces priorizados para esta evaluación. Para ello, se formuló una estrategia de búsqueda en MEDLINE (*a través de PubMed*). La búsqueda abarcó desde la

fecha de inserción de la base de datos hasta el 25 de abril de 2025. Esta estrategia se registró en el **Anexo 1d**.

Se incluyeron estudios que proporcionaran información cualitativa o cuantitativa sobre el valor asignado por los pacientes a los desenlaces de interés. Además, se priorizaron revisiones sistemáticas o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

IV.3 Recursos necesarios (Costos)

La estimación de los recursos necesarios para la incorporación de acalabrutinib como terapia en adultos con linfoma células del manto que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo, se desarrolló mediante un estudio de costo de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador, incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos (**Figura 1**). Para ello, se utilizó un modelo estático con un horizonte temporal de 365 días, con estimación de costos “*bottom-up*” y un enfoque epidemiológico de prevalencia. No se aplicaron índices inflacionarios ni tasa de descuento, y tampoco se realizó un análisis de sensibilidad. De manera que, se llevaron a cabo los siguientes pasos:

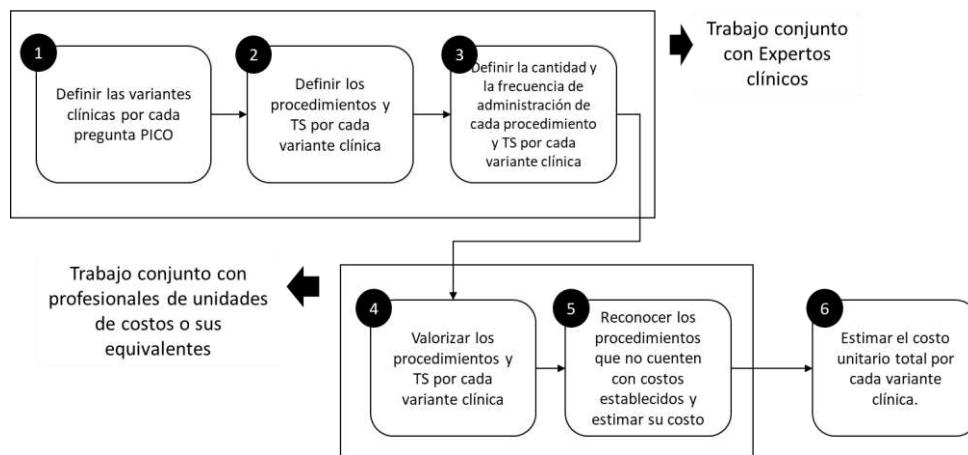
- **Paso 1:** Los distintos estados de la enfermedad en la población de la PICO se conceptualizaron a partir de la revisión de GPC, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias y otros documentos técnicos vigentes emitidos por el Ministerio de Salud (MINSa) y el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), complementándose con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Finalmente, se discutió con el experto que solicitó la ETS el mapa conceptual del modelo de enfermedad con el propósito de ajustarlo y validarlo.
- **Paso 2:** Se revisaron las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias y otros documentos vigentes emitidos por el MINSa y el INEN con el propósito de identificar los procedimientos, insumos y medicamentos necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Finalmente, esta revisión se

complementó con la consulta al experto que solicitó la ETS, a fin de validar y precisar la información sobre los procedimientos, insumos y medicamentos requeridos.

- **Paso 3:** Con el apoyo del experto que solicitó la ETS, se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos y medicamentos necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas establecidas.
- **Paso 4:** Se realizó la valorización de cada procedimiento clínico, insumo o medicamento necesario para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas establecidas. Primero, se llevó a cabo una revisión de los costos en fuentes públicas oficiales, como el MINSA y el Seguro Integral de Salud (SIS), seguida de la consulta de costos en la Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPRESS) u organización que solicitó la ETS. En los casos en los que el modelo de enfermedad incluyó una prestación no costada por la fuente principal consultada, se utilizó el costo de otra fuente oficial pública, según disponibilidad.
- **Paso 5:** En los casos en que el procedimiento médico, insumo o medicamento no estuviera costado, se determinó su costo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA, que aprobó el Documento Técnico “Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud”, y con los precios del mercado.
- **Paso 6:** En esta etapa se estimó el producto de los costos unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, así como la suma de todos los valores obtenidos en la valorización de estos componentes, con el propósito de determinar el costo unitario total estimado para cada variante clínica.

Los datos recopilados para el COI se obtuvieron en cada una de las reuniones planificadas con los expertos clínicos u otros profesionales de la organización que solicitó la ETS. Además, se recopiló información de fuentes secundarias provenientes de páginas oficiales del MINSA, SIS-FISSAL, ESSALUD, FFAA, PNP u otras.

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

Con el propósito de obtener datos sobre los resultados de costo-efectividad a nivel local en Perú para el uso de acalabrutinib como terapia adultos con linfoma células del manto que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo, se llevó a cabo una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por DIGEMID.

Además, se realizó una consulta en las páginas web de agencias regionales dedicadas a la evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)* de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONECTEC) 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).

Como último proceso, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de *PubMed*) para identificar estudios de costo-efectividad de acalabrutinib como terapia en adultos con linfoma células del manto que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo. La búsqueda se realizó el 26 de mayo del 2025 e incluyó términos relacionados con la intervención, la población, la costo-efectividad y filtros para estudios en Latinoamérica. La estrategia de búsqueda respectiva se encuentra en el **Anexo 1e**. Se incluyeron los estudios que cumplían con los criterios de la PICO de esta evaluación.

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

Con el propósito de obtener evidencia sobre el criterio de carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease (GBD, por sus siglas en inglés)* (2), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC-Perú) (49). Adicionalmente, se realizó una búsqueda en MEDLINE (a través de *PubMed*) utilizando términos relacionados con la población y la carga de enfermedad, como "*burden of disease*" y "*DALY*".

Para evaluar la necesidad clínica y la seguridad de acalabrutinib como terapia en adultos con linfoma células del manto que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo, se revisó el PNUME aprobado mediante la Resolución Ministerial 633-2023-MINSA, así como la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Además, se consultaron las guías de práctica clínica (GPC) internacionales, como las de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* (50) y la *European Society for Medical Oncology (ESMO)* (51), así como las GPC nacionales elaboradas por el MINSA, con el objetivo de determinar si las alternativas disponibles en el PNUME eran consideradas opciones de tratamiento para estos pacientes.

Con respecto al impacto en la equidad en salud del uso de acalabrutinib en adultos con linfoma células del manto que han recaído o progresado a dos o más

líneas de tratamiento previo, se llevó a cabo una búsqueda de estudios sobre equidad en MEDLINE (a través de PubMed), considerando términos relacionados con la población objetivo, la intervención y la equidad, y aplicando filtros para estudios locales o regionales. La búsqueda se realizó el 26 de mayo de 2025. La estrategia de búsqueda se encuentra en el **Anexo 1f**.

V RESULTADOS

V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

La información recopilada para este criterio se encuentra en la introducción de este informe, en la sección “1.1 Cuadro clínico”.

V.2 NECESIDAD CLÍNICA

La presente evaluación de ETS-EMC abordó la terapia en adultos con linfoma células del manto que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo.

La guía *NCCN*, en su versión 2.2025, ha estratificado los regímenes terapéuticos de segunda línea y posteriores en tres categorías: regímenes preferidos, otros regímenes recomendados y útiles en ciertas circunstancias. En este contexto clínico, la guía *NCCN* señala como regímenes preferidos: uso de *BTKi* covalentes como acalabrutinib (continuo) y zanabrutinib (continuo), o lenalidomida (continuo) con rituximab. Asimismo, la combinación de GemOx (gemcitabina, oxaliplatino) y rituximab es considerada como una alternativa de tratamiento para los pacientes con linfoma células del manto que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo. Además, el flujograma de elección de línea de tratamiento en quienes han recaído, progresado o han sido refractarios de la guía *NCCN* señala que, los pacientes pueden acceder a distintas líneas de tratamiento siempre y cuando no hayan recibido dicha línea de tratamiento de manera previa.

Por lo tanto, considerando que el comparador en la pregunta PICO fue la combinación de GemOx (gemcitabina, oxaliplatino) y rituximab; y que estos

medicamentos se encuentran en el PNUME (35) y el petitorio de EsSalud, el grupo de trabajo concluyó que “**existía alternativa**”.

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

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

En la búsqueda de Revisiones Sistemáticas (RS), Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) y estudios observacionales comparativos se identificaron 886 artículos en cinco bases de datos: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Scopus y LILACS. Luego de eliminar 323 duplicados, se examinaron 563 artículos por título y resumen, de los cuales 531 fueron excluidos. Posterior a ello, se evaluaron 32 estudios a texto completo, pero ninguno de ellos cumplió los criterios de inclusión. Asimismo, en la búsqueda de estudios mediante otros métodos, se identificaron 37 ensayos clínicos registrados en la plataforma *Clinical trials.gov* y 281 estudios mediante búsqueda manual en las listas de referencias bibliográficas. Se evaluaron 41 estudios a texto completo. Sin embargo, ninguno cumplió los criterios de elegibilidad. (Ver Anexo 2)

A continuación, se explicitan los motivos de exclusión de los estudios revisados a texto completo.

Respecto a las revisiones sistemáticas: el estudio de Talal Hilal et al. (2020) era un resumen y no correspondió al tipo de estudio a incluir (36); Monga N et al. (2021) realizaron una revisión de evaluaciones económicas, costos/uso de recursos, calidad de vida y sobre impacto presupuestario con un comparador distinto (ibrutinib) (37); el estudio de Arustamyan M et al. (2022) tuvo como objetivo comparar los perfiles de seguridad de los inhibidores de BTK de primera y segunda generación. Evaluaron al acalabrutinib en otras patologías (leucemia linfocítica crónica) e incluyó un estudio en población con LCM. Sin embargo, no tenía grupo comparador. (38); finalmente, el estudio de Zuber M

et al. (2024) tuvo como objetivo determinar el riesgo de diversas infecciones asociadas con la monoterapia con inhibidores de BTK en pacientes con linfoma de células B (39)

En esta búsqueda se identificó el estudio “ACP-196”, un ensayo clínico fase 2 de acalabrutinib (40, 41). Sin embargo, no se incluyó en la presente evaluación por el siguiente motivo: El documento técnico normativo “Pautas metodológicas: Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo”, señala que los estudios a incluir deben ser comparativos, es decir, deben contar con un grupo control. El ensayo clínico “ACP-196” era de fase II donde su objetivo principal era determinar la eficacia preliminar, por lo que no tenía un grupo comparador (estudio de un solo brazo de tratamiento con acalabrutinib). Esto impide realizar un análisis comparativo que permita determinar eficacia y seguridad de la PICO validada.

De forma similar y acorde a los establecido en el documento técnico normativo “Pautas metodológicas: Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo”, también se excluyó el ensayo clínico “D8220C00007” (42, 43) dado que era un ensayo fase I/II sin grupo comparador.

Respecto a la elegibilidad de los estudios observacionales identificados en la búsqueda sistemática, estos fueron excluidos en su mayoría porque no tenían el comparador de interés de la PICO validada.

El detalle de las razones y motivos de exclusión de cada publicación revisado a texto completo se encuentran en el **Anexo 3**.

B. Características de los estudios identificados

No se identificaron estudios que respondan a la pregunta PICO de interés para la presente evaluación de tecnología sanitaria.

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

No se identificaron estudios que respondan a la pregunta PICO de interés para la presente evaluación de tecnología sanitaria (**Anexo 3**).

D. Principales resultados

1. **Sobrevida Global:** No se encontró evidencia para este desenlace.
2. **Calidad de vida:** No se encontró evidencia para este desenlace.
3. **Eventos Adversos Serios:** No se encontró evidencia para este desenlace.
4. **Eventos Adversos 3 y 4:** No se encontró evidencia para este desenlace.

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

<p>Población: Adultos con linfoma células del manto que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo. Intervención: Acalabrutinib. Comparador: GemOx (gemcitabina + oxaliplatino) y rituximab. Bibliografía por desenlace: No se incluyó ningún estudio.</p>								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios (muestra)	<u>Intervención:</u> Acalabrutinib	<u>Comparación:</u> GemOx (gemcitabina + oxaliplatino) y rituximab	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación
Sobrevida Global	CRITICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Calidad de Vida	CRITICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Eventos Adversos Serios	CRITICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Eventos adversos 3 y 4	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

No se pudo establecer la certeza global de la evidencia, ya que no se identificaron estudios que respondieran a la pregunta PICO de interés. Por lo tanto, la entidad evaluadora determinó este criterio como **“ningún estudio incluido”**.

V.5 BALANCE DE EFECTOS

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

No se identificaron estudios que reporten información sobre el valor o importancia relativa de los desenlaces priorizados por parte de la población de interés.

B. Determinación de los umbrales

No se evaluaron los umbrales clínicos establecidos por *IQWiG* (44) para ningún desenlace, ya que no se identificaron estudios que reportaran información sobre los efectos en los desenlaces especificados en la pregunta PICO validada.

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

La magnitud de los efectos deseables e indeseables de acalabrutinib en comparación con la combinación de gemcitabina, oxaliplatino y rituximab, así como la evaluación del balance de efectos en el tratamiento de adultos con linfoma células del manto que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo, se analizó en una reunión de dialogo deliberativo el 27 de mayo de 2025 (en adelante, reunión de deliberación). En esta reunión participaron el equipo metodológico del CETS-INS, representantes de IPRESS solicitante, la Red Oncológica Nacional (RON), la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN) del MINSA, la Dirección General de Medicamentos,

Insumos y Drogas (DIGEMID), el Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), las Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud de EsSalud (IAFAS EsSalud), la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud de la Fuerza Aérea del Perú (IAFAS FOSFAP) y de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN)

Si se hubieran identificado estudios sobre la eficacia y seguridad de acalabrutinib en comparación con gemcitabina, oxaliplatino y rituximab que respondieran a la pregunta PICO, dicha evidencia se habría considerado junto con los umbrales clínicos definidos según la metodología *IQWiG* (**Tabla 6**). Sin embargo, en esta evaluación de tecnología sanitaria multicriterio, no se encontraron estudios que abordaran los desenlaces priorizados en la pregunta PICO. Por ello, no se pudo determinar la magnitud del efecto para cada desenlace.

Tabla 6. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables.

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según umbrales clínicos establecidos
Sobrevida global [CRÍTICO]	No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace.	
Calidad de vida [CRÍTICO]	No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace.	
Eventos adversos serios [CRÍTICO]	No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace.	
Eventos adversos grado 3 y 4 [IMPORTANTE]	No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace.	

1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios):

Considerando que no se encontró ningún estudio que evalúe la pregunta PICO, más del 70% del grupo de trabajo (7/8) consideraron que, los efectos deseables eran “desconocidos” (*opción: “no lo sé”*). Sin embargo, un representante del grupo de trabajo (IPRESS solicitante) expresó que existía un efecto grande. Esto debido a que, el estudio “ACE-LY-004” (40, 41)

presenta resultados beneficiosos para la población de interés pese a no tener un comparador.

2. Magnitud de los efectos indeseables (daños):

En la evaluación de los efectos indeseables, el grupo de trabajo decidió, de forma unánime, que los efectos eran desconocidos (**opción “no lo sé”**). Esto debido a que, no se identificaron estudios que analizaran los desenlaces críticos de eventos adversos serios; y eventos adversos grado 3 y 4.

3. Balance entre los efectos deseables e indeseables:

Considerando que, los efectos deseables e indeseables fueron desconocidos (**opción: no lo sé**), el grupo de trabajo consideró que el balance entre los efectos deseables e indeseables era desconocido (**opción “no lo sé”**).

V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Se consideró que una tecnología sanitaria era innovadora si mostraba una mejora significativa en desenlaces finales relevantes para la salud de los pacientes, reflejada en una mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, y respaldada por evidencia de al menos certeza moderada.

El grupo de trabajo decidió, por unanimidad, calificar esta tecnología sanitaria como **“tecnología sanitaria no innovadora”**, dado que no cumplía con la definición operacional establecida en el documento técnico titulado “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo” (45).

V.7 EQUIDAD

Se evaluó el impacto potencial de la tecnología en la equidad en salud, considerando sus efectos diferenciados en poblaciones vulnerables o con características asociadas a desventajas o disparidades (42). Sin embargo, la búsqueda realizada no identificó estudios en Perú ni en otros países de América Latina que analizaran el impacto en la equidad del uso de acalabrutinib en adultos con linfoma células del manto, que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo.

El grupo de trabajo consideró este juicio como “**probablemente aumentada**”. Esto debido a que, la vía de administración de acalabrutinib (vía oral) en comparación a la combinación de gemcitabina, oxaliplatino y rituximab (vía endovenosa) podría conducir a que más pacientes accedan a este tratamiento. Cabe precisar que dos representantes (RON e IPRESS solicitante) del grupo de trabajo, consideraron que, la equidad en salud se encontraba aumentada. Esto debido a que, a pesar de la ausencia de estudios que evaluaran el impacto de la equidad en Perú o en otros países de América Latina, acalabrutinib al ser administrado por vía oral, permitiría que más personas con esta condición accedan al tratamiento.

V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO y de la reunión con expertos clínicos no se planteó variantes clínicas diferentes a la intervención y el comparador (en el **Anexo 5a** se presenta de manera gráfica).

Para el cálculo final del uso de recursos, se siguieron supuestos basados en las guías de práctica clínica y en las reuniones con los expertos clínicos. En el contexto de la intervención y comparador de interés, se ha trabajado bajo la premisa de que el paciente sobreviva un año. Todas las decisiones y planes de tratamiento se han formulado con esta suposición en mente. Este enfoque permite establecer una estructura coherente, garantizando que las

intervenciones médicas evaluadas puedan ser comparadas dentro de un mismo horizonte temporal.

Los detalles de los costos unitarios se pueden consultar en el **Anexo 5b**.

La diferencia de costos con el precio mínimo CONOSCE/CATPREC de un año de tratamiento de un paciente adulto con linfoma células del manto, que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo, es de S/. 225 651.70, al comparar acalabrutinib frente a un esquema de quimioterapia convencional GemOx (gemcitabina + oxaliplatino) y rituximab.

Tabla 7. Costos desglosados por comparador y tecnología sanitaria.

Tecnología Sanitaria	Variante Clínica		Procedimientos	Costos (S/.) Medicamentos e Insumos	Costo total Variante
Comparador: GemOx (gemcitabina + oxaliplatino) + rituximab	Linfoma células del manto, que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo	HNERM	41 145.04	10 891.97	52 037.01
Intervención: Acalabrutinib		HNERM	17 830.19	259 858.51	277 688.70

Tabla 8. Diferencia de costos del comparador y la tecnología sanitaria.

Variante Clínica		Costos Unitarios (S/.)		Diferencia de Costos (S/.)
		Comparador: GemOx (gemcitabina + oxaliplatino) + rituximab	Tecnología Sanitaria: Acalabrutinib	
Linfoma células del manto, que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo	HNERM	52 037.01	277 688.70	225 651.70

El grupo de trabajo decidió por unanimidad considerar que la implementación de la tecnología sanitaria genera “**costos extensos**”.



V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La revisión no identificó estudios que evaluaran la relación costo-efectividad de acalabrutinib en comparación con gemcitabina, oxaliplatino y rituximab en adultos con linfoma células del manto que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo. Considerando ello, el grupo de trabajo consideró por unanimidad el juicio 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 9**.

Tabla 9. Resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo.

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

VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y

JUSTIFICACIÓN

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

En adultos con linfoma células del manto que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo, no se recomienda el uso de acalabrutinib (**recomendación en contra de la intervención basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada**).

Comentarios: La decisión final tomada por los representantes del grupo de trabajo se basó en un consenso, unánime, concluyendo en contra del uso de la TS evaluada por la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada.

B. Justificación

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

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balace entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	Se desconoce (No lo sé)	No se pudo determinar el balance de los efectos debido a la ausencia de evidencia que aborde específicamente la pregunta PICO.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	No se pudo determinar	No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la ausencia de estudios que aborden específicamente la pregunta PICO.
Tipo de desenlace evaluado	Ningún desenlace final conto con información	No se contó con información para desenlaces finales debido a la ausencia de evidencia que abordara específicamente la pregunta PICO.

Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la ausencia de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación en contra del uso de la intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños de la tecnología sanitaria para esta ETS – EMC.		

VIII CONCLUSIONES

- Este informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se elaboró a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) mediante el Oficio N° 201-GRPR-ESSALUD-2025.
- El linfoma de células del manto (LCM) representa aproximadamente entre el 3% y el 6% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) a nivel mundial (1-3). En Latinoamérica, el LCM representa el 7% de la carga global de LNH, con una incidencia estimada de 27 000 nuevos casos y 14 000 muertes anuales (4). En el Perú se ha registrado que representa el 3% de todos los linfomas malignos. La mediana de sobrevida global es de 27 meses, con una tasa de sobrevida a cinco años del 24.5% (5).
- El acalabrutinib es un inhibidor de molécula pequeña de la tirosina quinasa de Bruton (*Bruton Tyrosine Kinase, BTK por sus siglas en inglés*). En Perú, cuenta con registro sanitario por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Está indicado para el manejo de pacientes con linfoma de células del manto, leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas. Actualmente, acalabrutinib no está incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente: **P**: adultos con linfoma células del manto que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo, **I**: acalabrutinib; **C**: GemOx (gemcitabina + oxaliplatino) +

rituximab, **O**: sobrevida global (critico), calidad de vida (critico), eventos adversos serios (critico), eventos adversos grado 3 y 4 (importante).

- No se identificaron estudios que evaluaran la eficacia y seguridad de acalabrutinib en comparación con GemOx (gemcitabina + oxaliplatino) y rituximab en la población definida en la pregunta PICO validada. Por lo tanto, no fue posible determinar los efectos deseables e indeseables de la Tecnología Sanitaria (TS), el balance de efectos, ni la certeza de la evidencia.
- El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo fue el siguiente: necesidad clínica: **existe alternativa**; efectos deseables: desconocidos (opción: **no lo sé**); efectos indeseables (daños): desconocidos (opción: **no lo sé**); certeza de la evidencia: **ningún estudio incluido**; balance de efectos: desconocido (opción: **no lo sé**); nivel de innovación: **tecnología sanitaria no innovadora**; impacto en la equidad: **probablemente aumentada**; recursos necesarios: **costos extensos**; y costo-efectividad: **ningún estudio incluido**.
- Dados los juicios emitidos, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de acalabrutinib en adultos con linfoma células del manto, que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo (**recomendación en contra de la intervención, basada en la ausencia de evidencia para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada**).

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Sandra Noemi ZEÑA ÑAÑEZ	Equipo metodológico	Búsqueda, selección y evaluación del riesgo de sesgo, así como síntesis y determinación de la certeza de la evidencia. Apoyo en la elaboración de marcos para la evaluación multicriterio en la formulación de recomendaciones. Redacción del informe ETS-EMC.
Lesly Karem CHÁVEZ RIMACHE	Equipo metodológico	Coordinación y apoyo metodológico en la búsqueda, selección, evaluación del riesgo de sesgo, síntesis y determinación de la certeza de la evidencia.
Andrea Isabel ULLOA DEL CASTILLO	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.
Meyer Life HELIZALDE CCAMA	Coordinador del grupo de trabajo	Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC.
Jule Franve VASQUEZ CHAVEZ	Grupo de trabajo- Representante de RON	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
José Luis UNTAMA FLORES	Grupo de trabajo- Médico especialista, IPRESS solicitante	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
María Luisa MERMA POLANCO	Grupo de trabajo- Representante de DPCAN	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
María Emilia LEDEZMA CARBAJAL	Grupo de trabajo- Representante de DIGEMID	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Flor Mariela MIRABAL VERAMENDI	Grupo de trabajo- Representante de FISSAL	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Marco Tulio GUERRERO CORREA	Grupo de trabajo- Representante de IAFAS ESSALUD	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
German Eduardo RODRIGUEZ DÍAZ	Grupo de trabajo- Representante de IAFAS FOSFAP	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Adriana Milagros YATACO CALLA	Grupo de trabajo- Representante de DGAIN	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.

X DECLARACIÓN DE INTERESES

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

XI FINANCIAMIENTO

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

XII REFERENCIAS

1. Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, Macon WR, Maurer MJ, Go RS. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. *American journal of hematology*. 2015;90(9):790-5.
2. Shah BD, Martin P, Sotomayor EM. Mantle cell lymphoma: a clinically heterogeneous disease in need of tailored approaches. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2012;19(3):227-35.
3. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *British journal of cancer*. 2015;112(9):1575-84.
4. Shen Z, Tan Z, Ge L, Wang Y, Xing X, Sang W, et al. The global burden of lymphoma: estimates from the Global Burden of Disease 2019 study. *Public Health*. 2024;226:199-206.
5. Wang YH, Yu SC, Ko BS, Yang YT, Yao M, Tang JL, et al. Correlative analysis of overall survival with clinical characteristics in 127 patients with mantle cell lymphoma: a multi-institutional cohort in Taiwan. *International journal of hematology*. 2020;112(3):385-94.
6. Wang Y, Ma S. Risk factors for etiology and prognosis of mantle cell lymphoma. *Expert review of hematology*. 2014;7(2):233-43.
7. Smedby KE, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Seminars in cancer biology*. 2011;21(5):293-8.
8. Kumar A, Sha F, Toure A, Dogan A, Ni A, Batlevi CL, et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era:

- progressive shortening in response duration and survival after each relapse. Blood cancer journal. 2019;9(6):50.
9. Carballo-Zarate A, Garcia-Horton A, Palma-Berre L, Ramos-Salazar P, Sanchez-Verin-Lucio R, Valenzuela-Tamariz J, et al. Distribution of lymphomas in Mexico: a multicenter descriptive study. Journal of Hematopathology. 2018;11:99-105.
 10. Acalabrutinib. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
 11. DIGEMID. Ficha Técnica: Información para el profesional CALQUENCE [Internet]. 2021. [citado 07 de mayo del 2025]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE09559_FT_V01.pdf.
 12. DIGEMID. Ficha Técnica: Información para el profesional CALQUENCE [Internet]. 2024 [citado 07 de mayo del 2025]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE09559_FT_V01.pdf.
 13. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-48.
 14. National Cancer Institute. Years of Life Lost. [Internet]. 2025 [citado 13 de junio de 2025]. Disponible en: https://www.progressreport.cancer.gov/end/life_lost.
 15. Pham TM, Shen-Tu G, Nguyen KH, Lu S, Dover DC, Duggan P, et al. Premature Mortality Due to Hodgkin Lymphoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Multiple Myeloma, and Leukemia in Canada: A Nationwide Analysis From 1980 to 2015. American journal of epidemiology. 2021;190(1):59-75.
 16. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022;140(11):1229-53.
 17. Ruskoné-Fourmestaux A, Delmer A, Lavergne A, Molina T, Brousse N, Audouin J, et al. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract: prospective clinicopathologic study of 31 cases. Groupe D'étude des Lymphomes Digestifs. Gastroenterology. 1997;112(1):7-16.
 18. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemester FB, Fayad LE, Rodriguez MA, Pro B, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. Cancer. 2003;97(3):586-91.

19. Gill S, Herbert KE, Prince HM, Wolf MM, Wirth A, Ryan G, et al. Mantle cell lymphoma with central nervous system involvement: frequency and clinical features. *British journal of haematology*. 2009;147(1):83-8.
20. Cheah CY, George A, Giné E, Chiappella A, Kluin-Nelemans HC, Jurczak W, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(8):2119-23.
21. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood*. 2008;112(7):2687-93.
22. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, Petrini M, Visco C, Ambrosetti A, et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *British journal of haematology*. 2012;156(3):346-53.
23. Romaguera JE, Fayad LE, Feng L, Hartig K, Weaver P, Rodriguez MA, et al. Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *British journal of haematology*. 2010;150(2):200-8.
24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): B-Cell Lymphomas: National Comprehensive Cancer Network; 2025 Feb 10.
25. Dietrich S, Boumendil A, Finel H, Avivi I, Volin L, Cornelissen J, et al. Outcome and prognostic factors in patients with mantle-cell lymphoma relapsing after autologous stem-cell transplantation: a retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(5):1053-8.
26. Bond DA, Switchenko JM, Villa D, Maddocks K, Churnetski M, Gerrie AS, et al. Early relapse identifies MCL patients with inferior survival after intensive or less intensive frontline therapy. *Blood advances*. 2021;5(23):5179-89.
27. Visco C, Tisi MC, Evangelista A, Di Rocco A, Zoellner AK, Zilioli VR, et al. Time to progression of mantle cell lymphoma after high-dose cytarabine-based regimens defines patients risk for death. *British journal of haematology*. 2019;185(5):940-4.

28. Eskelund CW, Dimopoulos K, Kolstad A, Glimelius I, Råty R, Gjerdrum LMR, et al. Detailed Long-Term Follow-Up of Patients Who Relapsed After the Nordic Mantle Cell Lymphoma Trials: MCL2 and MCL3. *HemaSphere*. 2021;5(1):e510.
29. EMA. EU/3/16/1624 - orphan designation for treatment of chronic lymphocytic leukaemia / small lymphocytic lymphoma [Internet]. 21 Mar 2016. [citado 07 de mayo del 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-16-1624>.
30. EMA. EU/3/16/1625 - orphan designation for treatment of mantle cell lymphoma [Internet]. 21 Mar 2016. [citado 07 de mayo del 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-16-1625>.
31. EMA. EU/3/16/1626 - designación de medicamento huérfano para el tratamiento del linfoma linfoplasmocítico [Internet]. 21 Mar 2016. [citado 07 de mayo del 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-16-1626>.
32. FDA. FDA approves new treatment for adults with mantle cell lymphoma [Internet]. 31 Oct 2017. [citado 07 de mayo del 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm583076.htm>.
33. FDA. Project Orbis: FDA approves acalabrutinib for CLL and SLL [Internet]. 21 Nov 2019. [citado 07 de mayo del 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm583076.htm>.
34. Ottawa Hospital Research Institute. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. 2000 [citado 23 de mayo del 2025]. Disponible en: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
35. MINSA. Resolución Ministerial N.º 633-2023-MINSA: Aprobar el Documento Técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud, que como Anexo forma parte integrante de la presente Resolución Ministerial y que se publica en la sede digital del Ministerio de Salud [Internet]. 2023 [citado 30 de enero de 2025]. Disponible en: legales/4387054-633-2023-minsa.
36. Hilal T, Hillegass WB, Gonzalez-Velez M, Leis JF, Rosenthal AC. Adverse Events in Clinical Trials of Ibrutinib and Acalabrutinib for B-Cell Lymphoproliferative Disorders: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Blood*. 2020;136:23.

37. Monga N, Garside J, Davids MS, Tam C, Ward K, Fotheringham I, et al. Systematic Literature Review of Economic Evaluations, Costs/Resource Use, and Quality of Life in Patients with Mantle Cell Lymphoma. *PharmacoEconomics - open*. 2021;5(2):175-86.
38. Arustamyan M, Kibrik P, Hatipoglu D, Bungo B, Mentias A, Hill BT, et al. The safety of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in B-cell malignancies: A systematic review. *European journal of haematology*. 2022;109(6):696-710.
39. Zuber M, Borate SN, Gokhale P, Yerubandi A, Alam Bhuiya NMM, Rawal S, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor monotherapy in B-cell lymphoma and risk of infection: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hematological oncology*. 2024;42(5):e3308.
40. Wang M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Casasnovas O, Smith SD, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10121):659-67.
41. Le Gouill S, Długosz-Danecka M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Smith SD, et al. Final results and overall survival data from a phase II study of acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including those with poor prognostic factors. *Haematologica*. 2024;109(1):343-50.
42. Zhu J, Song Y, Li J, Zhou K, Ke X, Cai Z, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Acalabrutinib in Chinese Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma and Other B-Cell Malignancies: An Open-Label, Multicenter Phase 1/2 Trial. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):6496-7.
43. Song Y, Li J, Zhou K, Ke X, Cai Z, Zhang H, et al. Phase 1/2 multicenter trial of acalabrutinib in Chinese patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2024;65(5):647-52.
44. IQWiG. General Methods - Version 7.0. Gen Methods [Internet]. 2023. [citado 02 de junio del 2025] Disponible en: https://www.iqwig.de/methoden/general-methods_version-7-0.pdf.
45. INS. Documento Técnico: «Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo» [Internet]. 2022 [citado 30 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/3728070-documento-tecnicoevaluacion-multicriterio-para-generar-recomendaciones-de-uso-de-tecnologiassanitarias-oncologicas-de-alto-costo>.

XIII ANEXOS

ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

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

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		25 de abril de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos al 25 de abril de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	(“Lymphoma, Non-Hodgkin”[Mesh] OR “Lymphoma*, Non-Hodgkin”[tiab] OR “Lymphoma, Non-Hodgkin*”[tiab] OR “Non-Hodgkin Lymphoma*”[Tiab] OR “Diffuse Lymphoma*”[Tiab] OR “Lymphoma*, Nonhodgkins”[Tiab] OR “Lymphoma, Nonhodgkins*”[Tiab] OR “High-Grade Lymphoma*”[Tiab] OR “Intermediate-Grade Lymphoma*”[Tiab] OR “Low-Grade Lymphoma*”[Tiab] OR “Lymphoma, Mantle Cell”[Mesh] OR “Lymphoma, Mantle Cell”[TIAB] OR “Lymphoma, Mantle Cell*”[TIAB] OR “Mantle-Cell Lymphoma*”[TIAB] OR “Mantle Zone Lymphoma”[TIAB])	128 214
Intervención	2	(correlat*[TIAB] OR validation[TIAB] OR regression[TIAB]) AND (surrogate*[TIAB] OR surrogac*[TIAB] OR endpoint[TIAB] OR “end point*”[TIAB] OR relation*[TIAB])	721 722
Desenlace	3	(“Complete Response”[TIAB] OR CR[TIAB])	162 721
Final		#1 AND #2 AND #3	90

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		25 de abril de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos al 25 de abril de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	(“Lymphoma, Non-Hodgkin”[Mesh] OR “Lymphoma*, Non-Hodgkin”[tiab] OR “Lymphoma, Non-	128 214

		Hodgkin*[tiab] OR "Non-Hodgkin Lymphoma*[Tiab] OR "Diffuse Lymphoma*[Tiab] OR "Lymphoma*, Nonhodgkins"[Tiab] OR "Lymphoma, Nonhodgkins*[Tiab] OR "High-Grade Lymphoma*[Tiab] OR "Intermediate-Grade Lymphoma*[Tiab] OR "Low-Grade Lymphoma*[Tiab] OR "Lymphoma, Mantle Cell"[Mesh] OR "Lymphoma, Mantle Cell"[TIAB] OR "Lymphoma, Mantle Cell*[TIAB] OR "Mantle-Cell Lymphoma*[TIAB] OR "Mantle Zone Lymphoma"[TIAB])	
Intervención	2	(correlat*[TIAB] OR validation[TIAB] OR regression[TIAB]) AND (surrogate*[TIAB] OR surrogac*[TIAB] OR endpoint[TIAB] OR "end point*[TIAB] OR relation*[TIAB])	721 722
Desenlace	3	("Progression-Free Survival"[Mesh] OR "Progression Free Survival"[TIAB] OR PFS [TIAB] OR "Disease-Free Survival"[Mesh] OR "Disease-Free Survival"[TIAB] OR "DFS"[TIAB])	200 589
Final		#1 AND #2 AND #3	249

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		05 de mayo de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 05 de mayo de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Lymphoma, Mantle Cell"[Mesh] OR (Lymphoma*[tiab] AND (((Mantle[tiab] AND (cell[tw] OR zone[tw])) OR "Mantle-Cell"[tiab] OR "Mantle-Zone"[tiab]) OR (Centrocytic[tw] AND ((small[tw] AND cell*[tw]) OR "Small-Cell"[tw]))) OR (Lymphocytic*[tiab] AND (Intermediate[tw] OR (diffuse[tw] AND ((Poorly[tw] AND Different*[tw]) OR "Poorly-Differentiated"[tw])))))))) OR MCL[tiab])	19 059
Intervención	2	("acalabrutinib" [Supplementary Concept] OR "acalabrutinib" [tw] OR "ACP-196"[tiab] OR "Calquence"[tiab])	597
Final	3	#1 AND #2	48

Base de datos		EMBASE	
Plataforma		Embase	
Fecha de búsqueda		05 de mayo de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 05 de mayo de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	('lymphoma, mantle cell'/exp OR (lymphoma*:ti,ab AND (mantle:ti,ab AND (cell OR zone) OR 'mantle cell':ti,ab OR 'mantle zone':ti,ab OR (centrocytic AND (small AND cell* OR 'small cell')) OR (lymphocytic*:ti,ab AND (intermediate OR (diffuse AND (poorly AND different* OR 'poorly differentiated')))))))) OR mcl:ti,ab)	38 821
Intervención	2	(acalabrutinib:ti,ab OR 'acp 196':ti,ab OR calquence:ti,ab)	1 463
Final	3	#1 AND #2	343

Base de datos		CDSR (Cochrane Database of Systematic Reviews) y CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Plataforma		Cochrane Library	
Fecha de búsqueda		05 de mayo de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 05 de mayo de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees	237
	2	Lymphoma*:ti,ab,kw AND (("Mantle" AND (cell:ti,ab,kw OR zone:ti,ab,kw)) OR "Mantle-Cell":ti,ab,kw OR "Mantle-Zone":ti,ab,kw)	869
	3	Lymphoma*:ti,ab,kw AND (Centrocytic:ti,ab,kw AND ((small:ti,ab,kw AND cell*:ti,ab,kw) OR "Small-Cell":ti,ab,kw))	1
	4	Lymphoma*:ti,ab,kw AND (Lymphocytic:ti,ab,kw AND (Intermediate:ti,ab,kw OR (diffuse:ti,ab,kw AND ((Poorly:ti,ab,kw AND Different*:ti,ab,kw) OR "Poorly-Differentiated":ti,ab,kw))))	51
Final	5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	915
Intervención	6	acalabrutinib:ti,ab,kw OR "ACP-196":ti,ab,kw OR Calquence:ti,ab,kw	236
Final	7	#5 AND #6	36

Base de datos		Scopus	
Plataforma		Scopus	
Fecha de búsqueda		05 de mayo de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 05 de mayo de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	(INDEXTERMS ("Lymphoma Mantle Cell")) OR ((TITLE-ABS-KEY ("Lymphoma*")) AND ((TITLE-ABS-KEY (mantle)) AND (((TITLE-ABS-KEY (cell) AND TITLE-ABS-KEY (zone))) OR (TITLE-ABS-KEY (mantle-zone)) OR (TITLE-ABS-KEY (mantle-cell)))) OR (((TITLE-ABS-KEY (small) AND TITLE-ABS-KEY (cell*))) OR (TITLE-ABS-KEY (small-cell))) AND (TITLE-ABS-KEY (centrocytic))))) OR ((TITLE-ABS-KEY ("Lymphocytic*")) AND ((TITLE-ABS-KEY (intermediate)) OR (TITLE-ABS-KEY (diffuse)) AND ((TITLE-ABS-KEY (poorly) AND TITLE-ABS-KEY ("Different*"))) OR (TITLE-ABS-KEY ("Poorly-Differentiated"))))))	14 587
Intervención	2	(INDEXTERMS (acalabrutinib)) OR (TITLE-ABS-KEY (acalabrutinib)) OR (TITLE-ABS-KEY ("ACP-196")) OR (TITLE-ABS-KEY (calquence))	1 866
Final	3	#1 AND #2	363

Base de datos		LILACS	
Plataforma		Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)	
Fecha de búsqueda		05 de mayo de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 05 de mayo de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	(1) (Linfoma de Células del Manto) OR (Linfoma Centrocítico de Células Pequeñas) OR (Linfoma Linfocítico Difuso Pobremente Diferenciado) OR (Linfoma Linfocítico Difuso Poco Diferenciado) OR (Linfoma Linfocítico Difuso de Diferenciación Intermedia) OR (Linfoma Linfocítico Difuso de Diferenciación Pobre) OR (Linfoma Linfocítico Difuso de poca Diferenciación) OR (Linfoma Linfocítico Intermedio) OR (Linfoma de Células Pequeñas Centrocítico) OR (Linfoma de Zona del Manto) OR (Lymphoma, Mantle-Cell)	96
Intervención	2	((acalabrutinib) OR (ACP-196) OR (Calquence))	

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

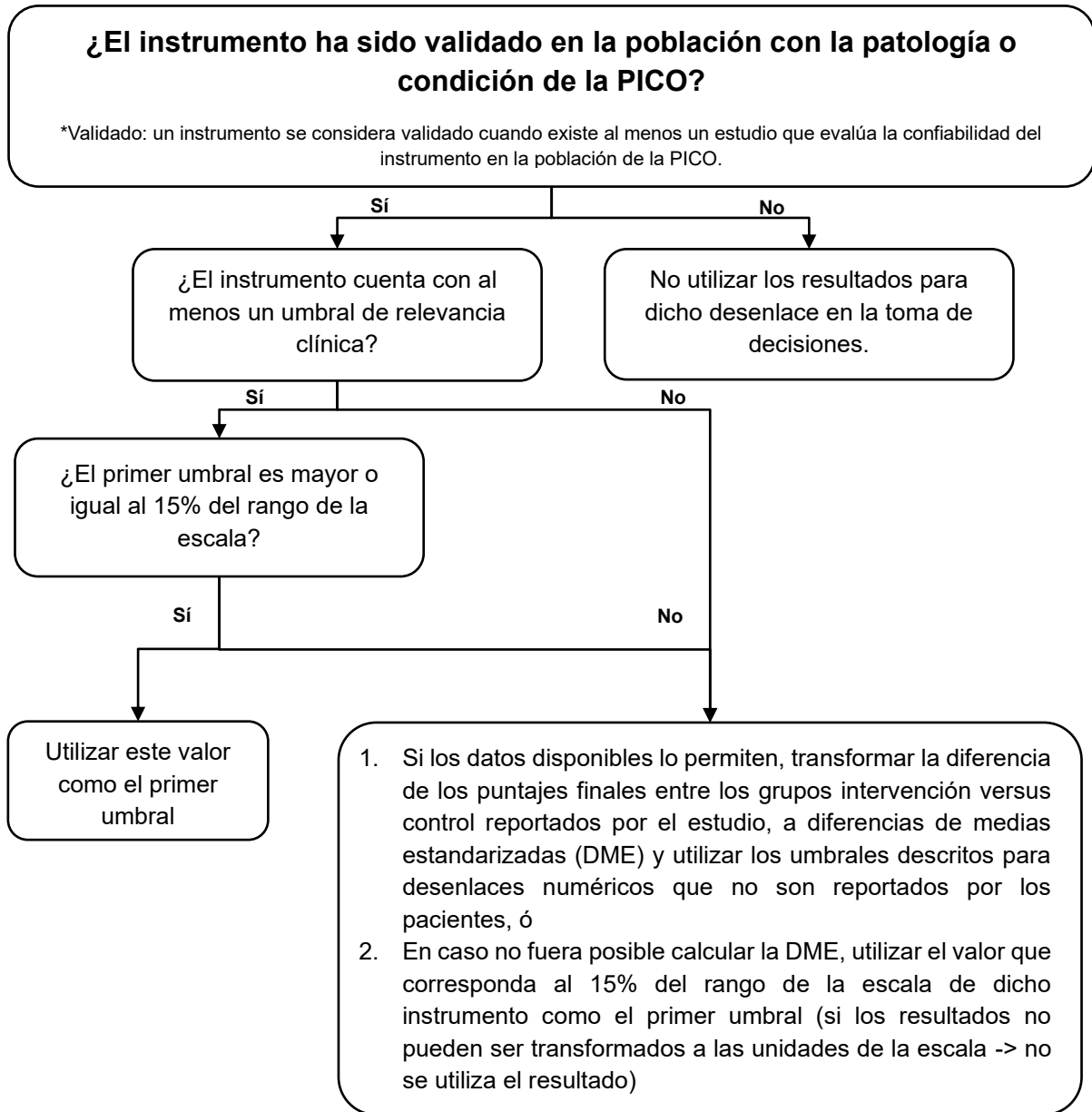
Umbrales clínicos para desenlaces dicotómicos

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

Umbrales clínicos para desenlaces numéricos no reportados por los pacientes

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

Umrales clínicos para desenlaces numéricos reportados por pacientes:



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

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

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

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		26 de mayo del 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta 26 de mayo del 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Lymphoma, Mantle Cell"[Mesh] OR (Lymphoma*[tiab] AND (((Mantle[tiab] AND (cell[tw] OR zone[tw])) OR "Mantle-Cell"[tiab] OR "Mantle-Zone"[tiab] OR (Centrocytic[tw] AND ((small[tw] AND cell*[tw]) OR "Small-Cell"[tw])) OR (Lymphocytic*[tiab] AND (Intermediate[tw] OR (diffuse[tw] AND ((Poorly[tw] AND Different*[tw]) OR "Poorly-Differentiated"[tw])))))))) OR MCL[tiab])	19 059
Intervención	2	("acalabrutinib" [Supplementary Concept] OR "acalabrutinib" [tw] OR "ACP-196"[tiab] OR "Calquence"[tiab])	597
Preferencias, valores, medidas de utilidad	3	(((((((((((((((((("Attitude to Health" [MAJR] OR ("Patient Participation"[MAJR]) OR ("Patient Preference"[MAJR]) OR (preference*[tiab]) OR (choice[Title]) OR (choices[Title]) OR (value*[Title]) OR (health state values[tiab]) OR (valuation*[ti]) OR (expectation*[tiab]) OR (attitude*[tiab]) OR (acceptab*[tiab]) OR (knowledge[tiab]) OR (point of view[tiab]) OR (user participation[tiab]) OR (users participation[tiab]) OR (users' participation[tiab]) OR (user's participation[tiab]) OR (patient participation[tiab]) OR (patients participation[tiab]) OR (patients' participation[tiab]) OR (patient's participation[tiab]) OR (patient perspective*[tiab]) OR (patients perspective*[tiab]) OR (patients' perspective*[tiab]) OR (patient's perspective*[tiab]) OR (patient perce*[tiab]) OR (patients perce*[tiab]) OR (patients' perce*[tiab]) OR (patient's perce*[tiab]) OR (health perception*[tiab]) OR (user view*[tiab]) OR (users view*[tiab]) OR (users' view*[tiab]) OR (user's view*[tiab]) OR (patient view*[tiab]) OR (patients view*[tiab]) OR (patients' view*[tiab]) OR (patient's view*[tiab]) OR (((("decision making"[Title:~1] OR "decision mak**"[Title/Abstract] OR "decisions mak**"[Title/Abstract]) AND ("patient**"[Title/Abstract] OR "user**"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract])) OR ((("discrete choice**"[Title/Abstract] OR "decision board**"[Title/Abstract] OR "decision	2 451 387

		<p>analy*[Title/Abstract] OR "decision-support"[Title/Abstract] OR "decision tool"[Title/Abstract] OR "decision aid"[Title/Abstract] OR "discrete choice"[Title/Abstract]) AND ("patient"[Title/Abstract] OR "user"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract])) OR ("Decision Support Techniques"[MeSH Terms] OR ("health"[Title] AND "utilit"[Title]) OR "gamble"[Title/Abstract] OR "prospect theory"[Title/Abstract] OR "preference score"[Title/Abstract] OR "preference elicitation"[Title/Abstract] OR "health utilit"[Title/Abstract] OR "utility value"[Title/Abstract] OR "utility score"[Title/Abstract] OR "utility estimate"[Title/Abstract] OR "health state"[Title/Abstract] OR "feeling thermometer"[Title/Abstract] OR "best worst scaling"[Title/Abstract] OR "standard gamble"[Title/Abstract] OR "time trade off"[Title/Abstract] OR "TTO"[Title/Abstract] OR "probability trade off"[Title/Abstract] OR "utility score"[Title/Abstract] OR "preference based"[Title/Abstract] OR "preference score"[Title/Abstract] OR "multiattribute"[Title/Abstract] OR "multi attribute"[Title/Abstract] OR "euroqol 5d"[Title/Abstract] OR "EuroQol5D"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "EQ 5D"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "SF 6D"[Title/Abstract] OR "HUI"[Title/Abstract] OR "15D"[Title/Abstract]))</p>	
Revisión sistemática	4	<p>((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR ((("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB]) AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))</p>	661 567
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		26 de mayo de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 26 de mayo de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Lymphoma, Mantle Cell"[Mesh] OR (Lymphoma*[tiab] AND (((Mantle[tiab] AND (cell[tw] OR zone[tw])) OR "Mantle-Cell"[tiab] OR "Mantle-Zone"[tiab]) OR (Centrocytic[tw] AND ((small[tw] AND cell*[tw]) OR "Small-Cell"[tw])) OR (Lymphocytic*[tiab] AND (Intermediate[tw] OR (diffuse[tw] AND ((Poorly[tw] AND Different*[tw]) OR "Poorly-Differentiated"[tw])))))))) OR MCL[tiab])	19 059
Intervención	2	("acalabrutinib" [Supplementary Concept] OR "acalabrutinib" [tw] OR "ACP-196"[tiab] OR "Calquence"[tiab])	597
Costo-efectividad	3	(Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab])))	291 524
Latinoamérica	4	((("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields])	1 267 015

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

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

Repositorios, organismos elaboradores de evaluaciones de tecnología sanitaria

Base de datos o repositorio	Enlace	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes-evaluacion-tecnologica/	"Acalabrutinib"	0
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/home	"Acalabrutinib"	0
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	https://www.nice.org.uk/	"Acalabrutinib"	12
Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA)	https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	"Acalabrutinib"	1
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscaTipos&tipoid=1	"Acalabrutinib"	0
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canada	https://www.cda-amc.ca/	"Acalabrutinib"	7
Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Alemania	https://www.iqwig.de/en/projects/projects-results/#searchQuery=query=*&page=1&rows=10&sortBy=score&sortOrder=desc&facet.filter.language=en	"Acalabrutinib"	0
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	https://www.iets.org.co/documentos-tecnicos/	"Acalabrutinib"	0
Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud - CONITEC, Brasil	https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec	"Acalabrutinib"	13
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), Argentina	https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets	"Acalabrutinib"	1
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	https://ets.iecs.org.ar/home	"Acalabrutinib"	1

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

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

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		26 de mayo de 2025	
Rango de fecha de búsqueda		Desde inicio de los tiempos hasta el 6 de marzo de 2025	
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	("Lymphoma, Mantle Cell"[Mesh] OR (Lymphoma*[tiab] AND (((Mantle[tiab] AND (cell[tw] OR zone[tw])) OR "Mantle-Cell"[tiab] OR "Mantle-Zone"[tiab]) OR (Centrocytic[tw] AND ((small[tw] AND cell*[tw]) OR "Small-Cell"[tw])) OR (Lymphocytic*[tiab] AND (Intermediate[tw] OR (diffuse[tw] AND ((Poorly[tw] AND Different*[tw]) OR "Poorly-Differentiated"[tw])))))))) OR MCL[tiab])	19 059
Intervención	2	("acalabrutinib" [Supplementary Concept] OR "acalabrutinib" [tw] OR "ACP-196"[tiab] OR "Calquence"[tiab])	597
Equidad	3	((((((((((((((((((((((((((((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Environment design"[Mesh:NoExp]) OR ("Marital status"[Mesh])) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbourhoood*[tiab])) OR ("residential environment"*[tiab])) OR (rural*[tiab])) OR (innercity[tiab])) OR ("housing instability"[tiab])) OR ("housing insecurity"[tiab])) OR ("housing strain"[tiab])) OR ("housing security"[tiab])) OR ("mortgage problem"[tiab:~3] OR "mortgage problems"[tiab:~3])) OR (foreclosure[tiab])) OR (eviction*[tiab])) OR ("housing loss"[tiab])) OR ("home ownership"[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab])) OR ("mortgage delinquency"[tiab])) OR ((("mortgage debt"*[tiab] AND ("mortgage debt"*[tiab])) OR (overcrowding[tiab])) OR ("living outside"[tiab:~1] OR "living inside"[tiab:~1] OR "living near"[tiab:~1] OR "living adjacent"[tiab:~1])) OR	2 532 788



	<p>("household size"[tiab:~2])) OR (("marital status"[tiab] OR "marriage status"[tiab])) OR ((widow*[tiab] OR cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR "single parent**"[tiab] OR "live alone"[tiab])) OR (("Cultural Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Acculturation"[Mesh:NoExp]) OR ("Culture"[Mesh:NoExp]) OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp]) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp]) OR ("Language"[Mesh:NoExp]) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp]) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh]) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp]) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp]) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp]) OR ("Racism"[Mesh:NoExp]) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp]) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp]) OR ("Race Relations"[Mesh]) OR ("Ethnicity"[Mesh]) OR ("Racial Groups"[Mesh]) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp]) OR (minorit*[tiab]) OR ("migration background"[tiab]) OR (racial[tiab]) OR (racism[tiab]) OR (ethnology[tiab]) OR (race[tiab]) OR (ethnic*[tiab]) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab]) OR ("language other than"[tiab]) OR (latino*[tiab]) OR (latina*[tiab]) OR (hispanic*[tiab]) OR (whites[tiab]) OR (caucasian*[tiab]) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab]) OR (aboriginal[tiab]) OR ("first nation**"[tiab]) OR (indigenous[tiab]) OR ("english as a second language"[tiab]) OR ("foreign language"[tiab]) OR ("South American People"[Mesh]) OR ("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</p>	
--	--	--



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

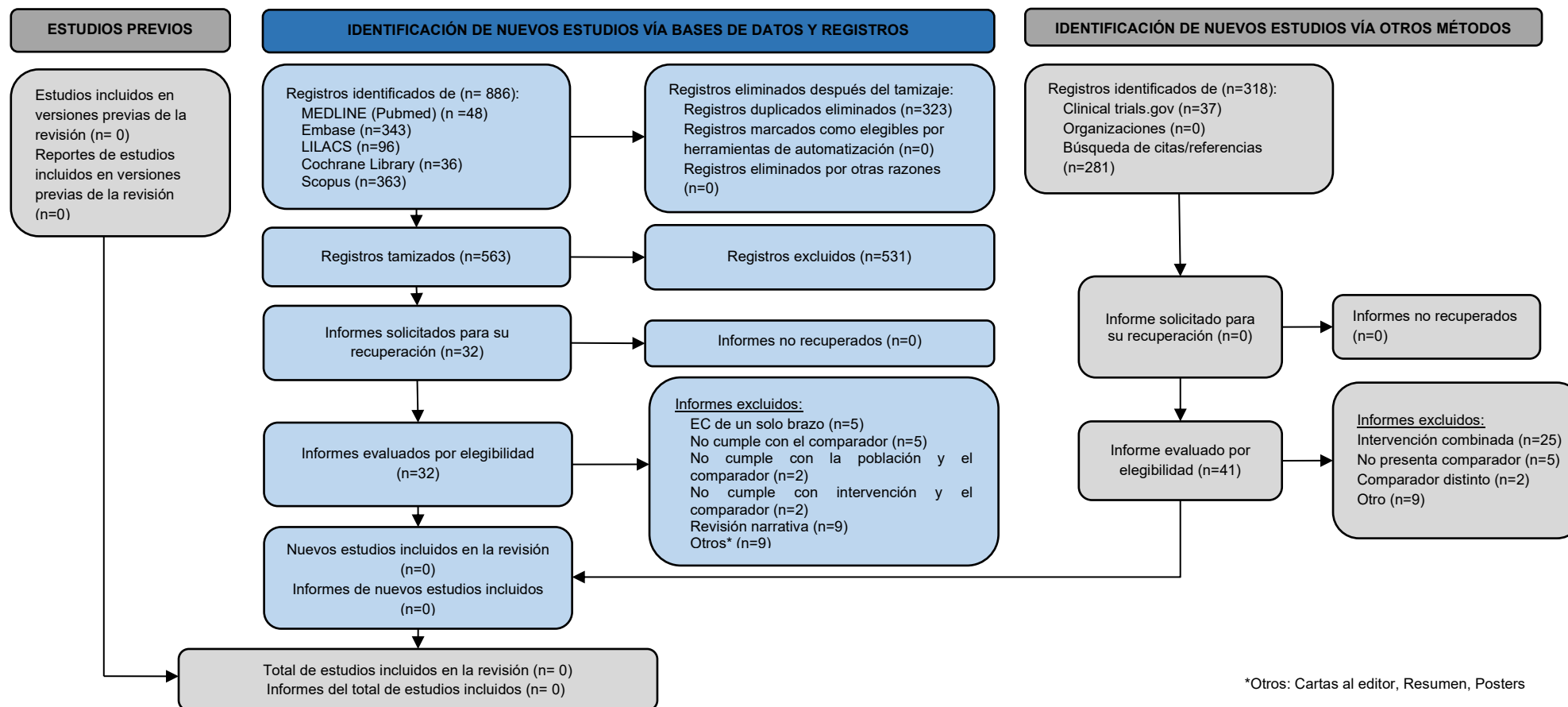
		OR ("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab])) OR ("social disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab])) OR (anomie[tiab])) OR ("social support"[tiab])) OR ("social participation"[tiab])) OR (trust[tiab])) OR ("emotional support"[tiab])) OR ("psychosocial support"[tiab])) OR ("community capital"[tiab])) OR ("social influence"[tiab])) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab]))) OR (((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp] OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp])) OR ("Health Equity"[Mesh:NoExp])) OR ("healthcare disparit**"[tiab] OR "health-care disparit**"[tiab])) OR ("health status disparit**"[tiab])) OR ("health disparit**"[tiab])) OR ("health inequalit**"[tiab])) OR ("health inequit**"[tiab])) OR ("medically underserved"[tiab]))))	
Latinoamérica y el Caribe	4	((("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH 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	1 267 015



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

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

2.1. FLUJOGRAMA DE RS, ECAs Y OBSERVACIONALES COMPARATIVOS.



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

3.1. Motivos de exclusión de RS, ECAs y observacionales comparativos

N°	Primer autor, Año	Título	Tipo de estudio	Descripción	Motivo de exclusión
1.	Talal Hilal et al, 2020	Adverse Events in Clinical Trials of Ibrutinib and Acalabrutinib for B-Cell Lymphoproliferative Disorders: A Systematic Review and Network Meta-Analysis	RS	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Adultos con neoplasias linfoproliferativas de células B, como la leucemia linfocítica crónica (LLC), el linfoma de células del manto (LCM) y la macroglobulinemia de Waldenström - Métodos: Incluyeron ECA - Intervención/Comparador: Uso de Ibrutinib, ibrutinib más anticuerpo anti-CD20 y acalabrutinib, - Resultado: Eventos adversos y tasa de interrupción 	1-Tipo de publicación: Resumen 2-Población: Incluye otras patologías 3-Comparador: Los ECA tienen un comparador distinto
2.	Monga Net al, 2021	Systematic Literature Review of Economic Evaluations, Costs/Resource Use, and Quality of Life in Patients with Mantle Cell Lymphoma	RS	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Adultos con LCM - Intervención/Comparador: Intervenciones farmacológicas (o sin tratamiento, considerando los costos y el uso de recursos, o estudios de CVRS) - Resultado: Evaluaciones económicas, costos y uso de recursos y calidad de vida. 	1-Comparador: Los ECA tienen un comparador distinto
3.	Arustamyan M et al, 2022	The safety of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in B-cell malignancies: A systematic review	RS	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Adultos con Neoplasias malignas de células B - Métodos: Incluyeron ECA y estudios retrospectivos - Intervención/Comparador: Inhibidores de BTK - Resultado: Eventos adversos 	1-Población: Incluye otras patologías 2-Comparador: Los ECA tienen un comparador distinto
4.	Zuber M et al, 2024	Bruton tyrosine kinase inhibitor monotherapy in B-cell lymphoma and risk of infection: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	RS	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Adultos con linfoma de células B - Método: Se incluyó ECA - Intervención: Monoterapia con inhibidores de BTK - Comparador: No tiene comparador - Resultado: Riesgo de Infecciones, interrupción y muerte por infecciones 	1-Población: Incluye otras patologías 2-Comparador: No tiene comparador 3-Desenlace: Ninguno de los ECA incluidos responde a la PICO de la ETS-EMC
5.	Wang M et al, 2018	Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial	EC	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Adultos con LCM que habían recaído o eran refractarios a 1-5 terapias previas. - Intervención: Acalabrutinib 100 mg VO - Comparador: No tiene comparador 	1-Comparador: No tiene comparador

				- Resultado: Tasa de respuesta global (TRO), Eventos adversos 3 y 4	
6.	Furman RR et al, 2021	Pooled analysis of safety data from clinical trials evaluating acalabrutinib monotherapy in mature B-cell malignancies	EC	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Adultos con neoplasias malignas de células B maduras - Métodos: Incluyeron ECA - Intervención: Acalabrutinib 100 mg VO - Comparador: No tiene comparador - Resultado: Tolerabilidad (eventos adversos) 	<p>1-Población: Incluye otras patologías</p> <p>2-Comparador: No tiene comparador</p>
7.	Zhu Jet al, 2022	Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Acabrutinib in Chinese Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma and Other B-Cell Malignancies: An Open-Label, Multicenter Phase 1/2 Trial	EC	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Adultos con neoplasias malignas de células B recidivante/refractario - Intervención: Acabrutinib 100 mg VO en esquema distinto Día 1/ciclo 0 seguida de un período de lavado de 2 días y tratamiento posterior con Acabrutinib dos veces al día en ciclos de 28 días, hasta enfermedad progresiva (PD) o interrupción del tratamiento (TD) por cualquier otro motivo. - Comparador: No tiene comparador - Resultado: Farmacocinética, tasa de respuesta global, Tiempo de respuesta, duración de la respuesta, supervivencia libre de progresión, supervivencia general y eventos adversos 	<p>1-Tipo de publicación: Resumen</p> <p>2-Población: Incluye otras patologías</p> <p>3-Intervención: En esquema distinto</p> <p>4-Comparador: No tiene comparador</p>
8.	Le Gouill S et al, 2024	Final results and overall survival data from a phase II study of acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including those with poor prognostic factors	EC	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Adultos con LCM que habían recaído después o eran refractarios a 1-5 terapias previas. - Intervención: Acabrutinib 100 mg VO - Comparador: No tiene comparador - Resultado: Tasa de respuesta global, duración de respuesta, supervivencia libre de progresión, supervivencia global y seguridad 	<p>1-Tipo de publicación: Carta al editor</p> <p>2- Comparador: No tiene comparador</p>
9.	Song Y et al, 2024	Phase 1/2 multicenter trial of acalabrutinib in Chinese patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma	EC	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Adultos con Neoplasias malignas de células B R/R: linfoma difuso de células B grandes similar a células B de centro no germinal, linfoma folicular, LCM y LLC. - Intervención: Acabrutinib 100 mg VO - Comparador: No tiene comparador - Resultado: Eventos adversos, supervivencia global. 	<p>1-Población: Incluye otras patologías</p> <p>2-Comparador: No tiene comparador</p>

10.	Kumar PS et al, 2021	Evaluation of the incidence and risk factors associated with bleeding events in patients receiving acalabrutinib therapy	EO	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Adultos con Neoplasia hematológica maligna - Intervención: Acalabrutinib (monoterapia o terapia combinada) - Comparador: No tiene comparador - Resultado: grado y la clase de los eventos hemorrágicos. 	1-Tipo de publicación: Poster 2-Población: Incluye otras patologías 3-Intervención: Combina con otras tecnologías 4-Comparador: No tiene comparador
11.	Di Met al, 2022	Real-World Practice Patterns and Outcomes Following Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors (BTKi) in Older Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL): A Population-Based Analysis	EO	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Adultos con LCM - Intervención: Recibieron su primer BTKi (ibrutinib o acalabrutinib como agente único o combinado con otra quimioinmunoterapia) durante la 2ª a 4ª línea de terapia. - Comparador: No realizan comparaciones. - Resultado: Duración de uso, tasa de continuación, supervivencia global, 	1-Tipo de publicación: Resumen 2-Intervención: Combina con otras tecnologías 3-Comparador: No tiene comparador
12.	Hess LMet al, 2022	Outcomes among Patients with Mantle Cell Lymphoma Post-Covalent BTK Inhibitor Therapy in the United States: A Real-World Electronic Medical Records Study	EO	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Adultos con LCM - Intervención: BTKi (ibrutinib, acalabrutinib o zanubrutinib) - Comparador: No realizan comparaciones. - Resultado: características de los pacientes, los patrones de tratamiento y los resultados (duración de la terapia, tiempo hasta la interrupción del tratamiento y supervivencia general) 	1-Comparador: No tiene comparador
13.	Arawashdh N et al, 2022	Cost-effectiveness and value of information analyses of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma in the United States	EO	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Adultos con LCM refractario o recidivante (R/R). - Intervención: Acalabrutinib - Comparador: Ibrutinib y zanubrutinib Acalabrutinib vs Ibrutinib Acalabrutinib vs zanubrutinib Ibrutinib vs Zanubrutinib - Resultado: Relación costo-efectividad incremental y relación costo-utilidad de, respectivamente, los años de vida de supervivencia libre de progresión (SLP) y los años de vida ajustados por calidad de la SLP ganados (g) en horizontes temporales de 3 y 5 años. 	1-Comparador: Tiene un comparador distinto
14.	Bijal D. Shah et al, 2023	Real-world treatment patterns of bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKi) in patients with mantle cell lymphoma (MCL) in community oncology practices in the United States (US)	EO	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Adultos con LCM - Intervención: acalabrutinib - Comparador: zanubrutinib e ibrutinib - Resultado: Duración del tratamiento y datos de interrupción 	1-Tipo de publicación: Resumen 2-Comparador: Tiene un comparador distinto

15.	Crawford S et al, 2023	Real-World Treatment Outcomes Among Relapsed/Refractory Patients with Mantle Cell Lymphoma Treated with Ibrutinib or Acalabrutinib	EO	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Adultos con LCM en terapia de segunda línea o posterior (2L+) - Intervención: Acalabrutinib - Comparador: Ibrutinib - Resultado: Persistencia del tratamiento, comparación entre cohortes 	<p>1-Tipo de publicación: Resumen</p> <p>2-Comparador: Tiene un comparador distinto</p>
16.	Villa D et al, 2023	Time to progression of disease and outcomes with second-line BTK inhibitors in relapsed/refractory mantle cell lymphoma	EO	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Adultos con LCM recidivante/refractario (R/R) - Intervención: BTKi en segunda línea - Comparador: No tiene comparador - Resultado: Factores asociados 	<p>1-Intervención: No indican de manera precisa sobre acalabrutinib</p> <p>2-Comparador: No tiene comparador</p> <p>3-Resultado: No responde al de la PICO de la ETS-EMC</p>
17.	Squires P et al, 2024	Real-World Treatment Patterns, Survival, and Economic Burden Among Elderly MCL Patients Previously Treated With cBTKis	EO	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Adultos con LCM recidivante/refractario (R/R) - Intervención: BTKi en primera o segunda línea - Comparador: No tiene comparador - Resultado: Patrones de tratamiento, supervivencia global, HRU 	<p>1-Intervención: No precisa que el BTKi sea acalabrutinib</p> <p>2-Comparador: No tiene comparador</p>
18.	Zyryanov SK et al, 2024	Cost-effectiveness analysis of acalabrutinib in treatment of patients with relapsed/refractory form of mantle cell lymphoma who previously received at least one line of therapy	EO	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Adultos con LCM recidivante/refractario (R/R) - Intervención: Acalabrutinib - Comparador: Ibrutinib - Resultado: Costos, supervivencia distribuida 	<p>1-Idioma: Ruso</p> <p>2-Comparador: Tiene un comparador distinto</p>
19.	Phillips T et al, 2024	MCL-528 Real-World (RW) Comparative Effectiveness of Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors (cBTKis) Among Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (R/R MCL)	EO	<ul style="list-style-type: none"> - Población: Adultos con LCM recidivante/refractario (R/R) - Intervención: Acalabrutinib - Comparador: Ibrutinib, zanubrutinib 	<p>1-Tipo de publicación: Resumen</p> <p>2-Comparador: Tiene un comparador distinto</p>
20.	Thomas E. Witzig 2019	Acalabrutinib for mantle cell lymphoma	RN	<ul style="list-style-type: none"> - Informan sobre Inhibidores de BTK con especial atención al acalabrutinib y estudios de acalabrutinib en el LCM recidivante 	<p>1-Tipo de publicación: Resumen</p> <p>2-Diseño de estudio: Revisión narrativa</p>
21.	Owen C et al, 2019	Review of bruton tyrosine kinase inhibitors for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma	RN	<ul style="list-style-type: none"> - Informan sobre Inhibidores de BTK. Se observa que los ECA reportados sobre acalabrutinib en LCM son de un brazo 	<p>1-Diseño de estudio: Revisión narrativa</p> <p>2-Comparador: Los ECA tienen un comparador distinto</p>
22.	Girard J et al, 2019	Evaluating acalabrutinib in the treatment of mantle cell lymphoma: Design, development, and place in therapy	RN	<ul style="list-style-type: none"> - Informan sobre Inhibidores de BTK. Se observa que los ECA reportados sobre acalabrutinib en LCM son de un brazo 	<p>1-Diseño de estudio: Revisión narrativa</p> <p>2-Comparador: Los ECA tienen un comparador distinto</p>
23.	Bonda DA et al, 2021	Relapsed Mantle Cell Lymphoma: Current Management, Recent	RN	<ul style="list-style-type: none"> - Informan sobre Inhibidores de BTK. Se observa que los ECA 	<p>1-Diseño de estudio: Revisión narrativa</p>

		Progress, and Future Directions		reportados sobre acalabrutinib en LCM son de un brazo	2-Comparador: Los ECA tienen un comparador distinto
24.	Anqi LOU et al, 2021	Bruton tyrosine kinase inhibitors and refractory mantle cell lymphoma	RN		1-Idioma: chino 2-Tipo de publicación: Resumen
25.	Abbas HA et al, 2021	Acalabrutinib: A Selective Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of B-Cell Malignancies	RN	- Informan sobre Inhibidores de BTK. Cuando informan sobre acalabrutinib señalan resultados en poblaciones con otra patología.	1-Diseño de estudio: Revisión narrativa 2-Población: Los ECA incluyen otras patologías 3-Comparador: Los ECA tienen un comparador distinto
26.	Maddocks K et al, 2021	Novel Treatment Approaches in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma	RN		1-Tipo de publicación: Nota de artículo
27.	Al-Mansour M, 2022	Treatment Landscape of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: An Updated Review	RN	- Informan sobre distintos tipos de tratamiento en población con LCM. En cuanto a los inhibidores de BTK: los estudios señalados sobre acalabrutinib son en poblaciones con otra patología.	1- Diseño de estudio: Revisión narrativa 2-Comparador: Los ECA tienen un comparador distinto
28.	Nayak RK et al, 2023	SOHO State of the Art Updates and Next Questions Immunotherapeutic Options for Patients With Mantle Cell Lymphoma Who Progress on BTK Inhibitors	RN	- Informan sobre distintos tipos de tratamiento en población con LCM. En cuanto a los inhibidores de BTK: los estudios señalados sobre acalabrutinib son en poblaciones con otra patología (LLC y macroglobulinemia de Waldenström).	1- Diseño de estudio: Revisión narrativa 2- Población: Los ECA incluyen otras patologías 3-Comparación: Los ECA tienen un comparador distinto
29.	Raghan NR et al, 2023	Combating relapsed and refractory Mantle cell lymphoma with novel therapeutic armamentarium: Recent advances and clinical prospects	RN	- Informan sobre Inhibidores de BTK. Cuando informan sobre acalabrutinib señalan resultados en poblaciones con otra patología.	1- Diseño de estudio: Revisión narrativa 2- Población: Los ECA incluyen otras patologías 3-Comparador: Los ECA tienen un comparador distinto
30.	Kumar AS et al, 2023	The shifting therapeutic paradigm for relapsed/refractory mantle cell lymphoma	RN	- Informan sobre Inhibidores de BTK. Cuando informan sobre acalabrutinib señalan resultados en LCM R/R de ensayos clínicos de un solo brazo	1- Diseño de estudio: Revisión narrativa 2- Población: Los ECA incluyen otras patologías 3-Comparador: Los ECA tienen un comparador distinto
31.	Roskoski R et al, 2024	Cost in the United States of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors used in the treatment of neoplastic and non-neoplastic diseases	RN	- Informan sobre inhibidores de proteínas quinasas y sus costos	1-Diseño de estudio: Revisión narrativa 2-No está alineado a ninguno de los aspectos de la PICO de la ETS-EMC
32.	Portell CA et al, 2024	Sequencing Therapies in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma	RN		1-Tipo de publicación: Carta al editor

RS: Revisión sistemática; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; EO: Estudio observacional; RN: revisión narrativa; LCM: linfoma células del manto; LLC: leucemia linfocítica crónica; BTK: Bruton's tyrosine kinase en inglés; PICO: Población, intervención, comparador y outcome (resultado); ETS-EMC: Evaluación de tecnología sanitaria – Evaluación multicriterio.

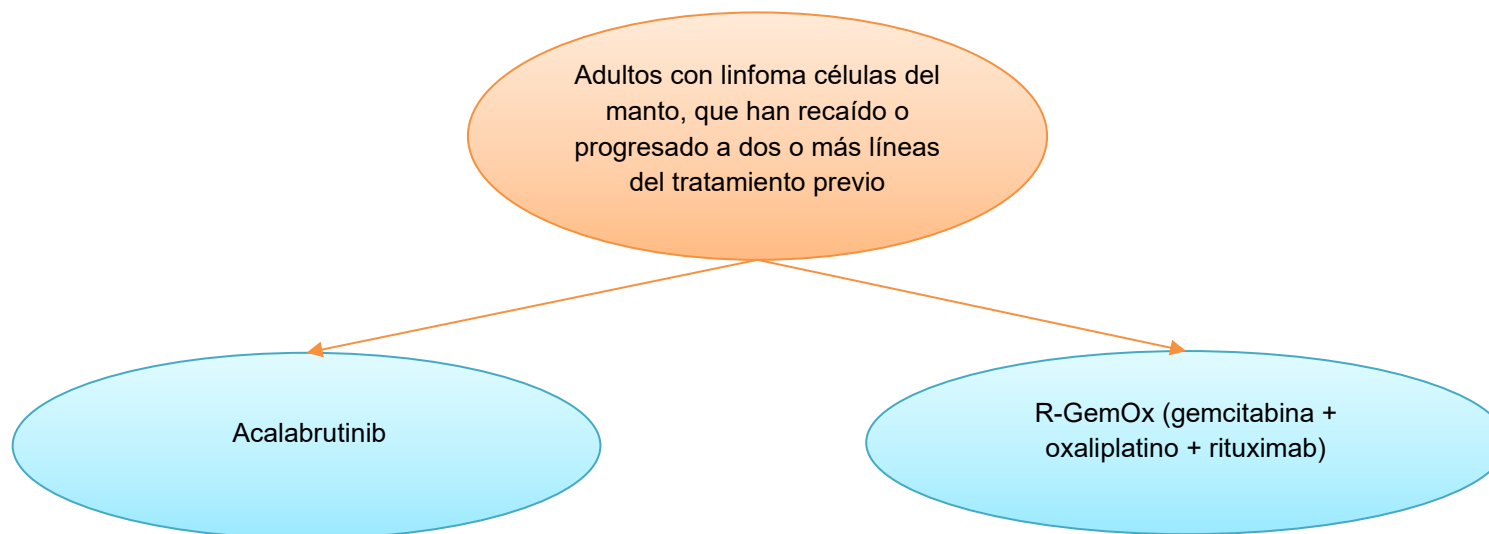
ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

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

Desenlace	ECA y/o estudio de ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Sobrevida global	No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace.							
Calidad de vida	No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace.							
Eventos adversos serios	No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace.							
Eventos adversos 3 y 4	No se encontraron estudios que evaluaran este desenlace.							

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

Anexo 5a. Variantes Clínicas de la PICO



Anexo 5b: Costos por cada variante clínica

PATOLOGIA					
Adultos con linfoma células del manto, que han recaído o progresado a dos o más líneas del tratamiento previo					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	16	100%	42.00	672.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	80%	42.00	33.60
403051	HEPATITIS B	1	100%	71.00	71.00
403048	HEPATITIS ANTI HVC-AG - IGM	1	100%	138.00	138.00
501002	HIV	1	100%	51.00	51.00
403062	HTLV 1 PRUEBA CONFIRMATORIA (WESTER BLOTT)	1	100%	168.00	168.00
503028	RPR	1	100%	40.00	40.00
402090	GONADOTROFINAS CORIONICAS	1	20%	85.00	17.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	13	100%	27.00	351.00
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	13	100%	18.00	234.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	13	100%	29.00	377.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	13	100%	17.00	221.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	13	100%	17.00	221.00
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPÉPTIDASA (G-GT)	13	100%	62.00	806.00
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	13	100%	17.00	221.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	13	100%	39.00	507.00
402031	CALCIO SERICO (CA)	13	100%	13.00	169.00

402082	FOSFORO	13	100%	8.00	104.00
402147	SODIO. (NA)	13	100%	19.00	247.00
402132	POTASIO. (K)	13	100%	19.00	247.00
402038	COLORO. (CL)	13	100%	19.00	247.00
402050	CREATININA	13	100%	15.00	195.00
402164	UREA	13	100%	15.00	195.00
402087	GLUCOSA	13	100%	15.00	195.00
401039	FIBRINOGENO	1	100%	22.00	22.00
401093	TIEMPO DE CONCENTRACION DE PROTOMBINA (PT)	1	100%	19.00	19.00
401096	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTIA (PTT)	1	100%	31.00	31.00
401103	B2 MICROGLOBULINA	1	100%	31.00	31.00
403063	INMUNOELECTROFERESIS - SUERO	1	100%	124.00	124.00
401085	TEST DE COOMBS DIRECTO	1	100%	23.00	23.00
901001	ABDOMEN COMPLETO	1	100%	189.00	189.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	1	100%	368.00	368.00
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	1	100%	440.00	440.00
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	1	100%	374.00	374.00
810016	TAC DE CUELLO CON CONTRASTE	1	100%	401.00	401.00
810012	TAC DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	349.00	349.00
78816	TOMOGRFIA DE EMISION DE POSITRONES (TEP) CON TOMOGRFIA AXIAL COMPUTARIZADA PARA LA CORRECCION POR ATENUACION Y LOCALIZACION ANATOMICA, CUERPO COMPLETO (**)	1	100%	1 674.00	1 674.00
1101019	ELECTROCARDIOGRAMA (E.K.G)	1	100%	46.00	46.00
1101017	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORAXICA (ADULTO)	1	100%	109.00	109.00
805011	TORAX FRENTE LATERAL	1	100%	81.00	81.00
301007	PUNCION LUMBAR.	1	100%	116.00	116.00
402115	LIQUIDO CEFALORAQUIDEO COMPLETO	1	100%	62.00	62.00
1115003	ESTUDIO MEDULA OSEA	1	100%	122.00	122.00
1115009	PUNCION MEDULA OSEA	1	100%	122.00	122.00

403036	CITOMETRIA DE FLUJO	1	100%	565.00	565.00
1118013	CARIOTIPO DE MEDULA OSEA	1	100%	343.00	343.00
1004003	BIOPSIA DE GAMGLIOS LINFATICOS	1	50%	637.00	318.50
810001	BIOPSIA CON GUIA TAC.	1	50%	950.00	475.00
701015	INMUNO HISTOQUIMICA (MARDADORES)	8	100%	276.00	2 208.00
1119023	ENDOSCOPIA ALTA (VIDEOENDOSCOPICA)	1	100%	325.00	325.00
1119012	COLONOSCOPIA LARGA DERECHA	1	100%	511.00	511.00
403074	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	14	15%	37.00	77.70
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	7	15%	43.00	45.15
201001	CUARTO INDIVIDUAL	7	15%	297.00	311.85
201007	SALA DE OBSERVACION EMERGENCIA. (DIA ESTANCIA)	7	15%	250.00	262.50
103001	DIURNA	7	15%	53.00	55.65
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	14	15%	27.00	56.70
402031	CALCIO SERICO (CA)	14	15%	13.00	27.30
402082	FOSFORO	14	15%	8.00	16.80
402147	SODIO. (NA)	14	15%	19.00	39.90
402132	POTASIO. (K)	14	15%	19.00	39.90
402038	COLORO. (CL)	14	15%	19.00	39.90
402050	CREATININA	14	15%	15.00	31.50
402164	UREA	14	15%	15.00	31.50
402087	GLUCOSA	14	15%	15.00	31.50
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	14	15%	18.00	37.80
402081	FOSFATASA ALCALINA	14	15%	29.00	60.90
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	14	15%	17.00	35.70
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	14	15%	17.00	35.70
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (G-GT)	14	15%	62.00	130.20
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	14	15%	17.00	35.70
501014	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE PLAQUETAS DE UN SOLO DONADOR	3	12%	1 198.00	431.28
501007	PRUEBAS DE SANGRE DONADA	3	12%	120.00	43.20

401040	FILTRO PARA PLAQUETAS POBRES EN LEUCOCITOS.	3	12%	335.00	120.60
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	14	12%	27.00	45.36
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	3	12%	42.00	15.12
402031	CALCIO SERICO (CA)	3	12%	13.00	4.68
402082	FOSFORO	3	12%	8.00	2.88
402147	SODIO. (NA)	3	12%	19.00	6.84
402132	POTASIO. (K)	3	12%	19.00	6.84
402038	COLORO. (CL)	3	12%	19.00	6.84
402050	CREATININA	3	12%	15.00	5.40
402164	UREA	3	12%	15.00	5.40
402087	GLUCOSA	3	12%	15.00	5.40
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	3	12%	18.00	6.48
402081	FOSFATASA ALCALINA	3	12%	29.00	10.44
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	3	12%	17.00	6.12
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	3	12%	17.00	6.12
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (G-GT)	3	12%	62.00	22.32
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	3	12%	17.00	6.12
501013	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE GLOBULOS ROJOS	3	10%	157.00	47.10
501006	PRUEBAS CRUZADAS.	3	10%	124.00	37.20
501007	PRUEBAS DE SANGRE DONADA	3	10%	120.00	36.00
401040	FILTRO PARA PLAQUETAS POBRES EN LEUCOCITOS.	3	10%	335.00	100.50
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	3	10%	27.00	8.10
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	3	10%	42.00	12.60
402031	CALCIO SERICO (CA)	3	10%	13.00	3.90
402082	FOSFORO	3	10%	8.00	2.40
402147	SODIO. (NA)	3	10%	19.00	5.70
402132	POTASIO. (K)	3	10%	19.00	5.70
402038	COLORO. (CL)	3	10%	19.00	5.70
402050	CREATININA	3	10%	15.00	4.50

402164	UREA	3	10%	15.00	4.50
402087	GLUCOSA	3	10%	15.00	4.50
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	3	10%	18.00	5.40
402081	FOSFATASA ALCALINA	3	10%	29.00	8.70
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	3	10%	17.00	5.10
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	3	10%	17.00	5.10
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPITIDASA (G-GT)	3	10%	62.00	18.60
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	3	10%	17.00	5.10
201007	SALA DE OBSERVACION EMERGENCIA. (DIA ESTANCIA)	7	3%	250.00	56.00
103001	DIURNA	7	3%	53.00	11.87
96360	INFUSION LARGA	4	3%	24.00	3.07
404010	COPROCULTIVO.	2	3%	55.00	3.52
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	3	3%	27.00	2.59
404032	LEUCOCITOS EN HECES REACCION INFLAMATOR	3	3%	31.00	2.98
402069	ELECTROLITOS (NA-K-CL)	3	3%	76.00	7.30
402031	CALCIO SERICO (CA)	1	2%	13.00	0.21
402082	FOSFORO	1	2%	8.00	0.13
402147	SODIO. (NA)	1	2%	19.00	0.30
402132	POTASIO. (K)	1	2%	19.00	0.30
402038	COLORO. (CL)	1	2%	19.00	0.30
402050	CREATININA	1	2%	15.00	0.24
402164	UREA	1	2%	15.00	0.24
402087	GLUCOSA	1	2%	15.00	0.24
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	1	2%	18.00	0.29
402081	FOSFATASA ALCALINA	1	2%	29.00	0.46
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	1	2%	17.00	0.27
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	1	2%	17.00	0.27
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPITIDASA (G-GT)	1	2%	62.00	0.99
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	1	2%	17.00	0.27

201007	SALA DE OBSERVACION EMERGENCIA. (DIA ESTANCIA)	1	2%	250.00	4.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	1	2%	27.00	0.43
901001	ABDOMEN COMPLETO	1	2%	189.00	3.02
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	1	2%	368.00	5.89
201007	SALA DE OBSERVACION EMERGENCIA. (DIA ESTANCIA)	3	2%	250.00	12.00
103001	DIURNA	5	2%	53.00	4.24
201007	SALA DE OBSERVACION EMERGENCIA. (DIA ESTANCIA)	3	2%	250.00	12.00
103001	DIURNA	5	2%	53.00	4.24
810012	TAC DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	2%	349.00	5.58
201007	SALA DE OBSERVACION EMERGENCIA. (DIA ESTANCIA)	3	2%	250.00	12.00
103001	DIURNA	7	2%	53.00	5.94
1119023	ENDOSCOPIA ALTA (VIDEOENDOSCOPICA)	1	2%	325.00	5.20
Subtotal					17 830.19

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPRE C	Precio total ponderado
-	Acalabrutinib	100 mg			730	100%	355.87	259 785.10
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	7	39%	25.60	69.89
03201	Escopolamina n-butilbromuro trihidrato	20 mg/mL	INY	1 mL	9	2%	0.55	0.08
05335	Paracetamol	500 mg	TAB		9	2%	0.02	0.00
06231	Tramadol clorhidrato	50 mg/mL	INY	1 mL	1	2%	0.06	0.00
04677	Metamizol sodico	1 g	INY	2 mL	1	2%	0.39	0.01
04478	Loperamida	2 mg	TAB		42	3%	0.09	0.12
05598	Solución polielectrolítica	1 L	SOL		12	3%	8.33	3.20
05161	Ondansetron (Como Clorhidrato)	8mg	TAB		12	2%	0.39	0.07
04752	Metoclopramida Clorhidrato	10mg	TAB		9	2%	0.01	0.00
02884	Dimenhidrinato	50mg	INY	5mL	9	2%	0.27	0.04

Subtotal	259 858.51
Total	277 688.70

PATOLOGIA	
Adultos con linfoma células del manto, que han recaído o progresado a dos o más líneas del tratamiento previo	

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	25	100%	42.00	1 050.00
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	1	80%	42.00	33.60
403051	HEPATITIS B	1	100%	71.00	71.00
403048	HEPATITIS ANTI HVC-AG - IGM	1	100%	138.00	138.00
501002	HIV	1	100%	51.00	51.00
403062	HTLV 1 PRUEBA CONFIRMATORIA (WESTER BLOTT)	1	100%	168.00	168.00
503028	RPR	1	100%	40.00	40.00
402090	GONADOTROFINAS CORIONICAS	1	20%	85.00	17.00
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	22	100%	27.00	594.00
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	22	100%	18.00	396.00
402081	FOSFATASA ALCALINA	22	100%	29.00	638.00
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	22	100%	17.00	374.00
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	22	100%	17.00	374.00
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (G-GT)	22	100%	62.00	1 364.00
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	22	100%	17.00	374.00
402055	DESHIDROGENASA LACTICA (DHL)	22	100%	39.00	858.00
402031	CALCIO SERICO (CA)	22	100%	13.00	286.00
402082	FOSFORO	22	100%	8.00	176.00
402147	SODIO. (NA)	22	100%	19.00	418.00

402132	POTASIO. (K)	22	100%	19.00	418.00
402038	COLOR. (CL)	22	100%	19.00	418.00
402050	CREATININA	22	100%	15.00	330.00
402164	UREA	22	100%	15.00	330.00
402087	GLUCOSA	22	100%	15.00	330.00
401039	FIBRINOGENO	1	100%	22.00	22.00
401093	TIEMPO DE CONCENTRACION DE PROTOMBINA (PT)	1	100%	19.00	19.00
401096	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTIA (PTT)	1	100%	31.00	31.00
401103	B2 MICROGLOBULINA	1	100%	31.00	31.00
403063	INMUNOELECTROFERESIS - SUERO	1	100%	124.00	124.00
401085	TEST DE COOMBS DIRECTO	1	100%	23.00	23.00
901001	ABDOMEN COMPLETO	1	100%	189.00	189.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	2	100%	368.00	736.00
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	2	100%	440.00	880.00
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE	2	100%	374.00	748.00
810016	TAC DE CUELLO CON CONTRASTE	2	100%	401.00	802.00
810012	TAC DE CEREBRO CON CONTRASTE	2	100%	349.00	698.00
78816	TOMOGRAFIA DE EMISION DE POSITRONES (TEP) CON TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA PARA LA CORRECCION POR ATENUACION Y LOCALIZACION ANATOMICA, CUERPO COMPLETO (**)	2	100%	1 674.00	3 348.00
1101019	ELECTROCARDIOGRAMA (E.K.G)	1	100%	46.00	46.00
1101017	ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORAXICA (ADULTO)	1	100%	109.00	109.00
805011	TORAX FRENTE LATERAL	1	100%	81.00	81.00
301007	PUNCION LUMBAR.	1	100%	116.00	116.00
402115	LIQUIDO CEFALORAQUIDEO COMPLETO	1	100%	62.00	62.00
1115003	ESTUDIO MEDULA OSEA	2	100%	122.00	244.00
1115009	PUNCION MEDULA OSEA	2	100%	122.00	244.00
403036	CITOMETRIA DE FLUJO	1	100%	565.00	565.00
1118013	CARIOTIPO DE MEDULA OSEA	1	100%	343.00	343.00

1004003	BIOPSIA DE GAMGLIOS LINFATICOS	1	50%	637.00	318.50
810001	BIOPSIA CON GUIA TAC.	1	50%	950.00	475.00
701015	INMUNO HISTOQUIMICA (MARDADORES)	8	100%	276.00	2 208.00
1119023	ENDOSCOPIA ALTA (VIDEOENDOSCOPICA)	1	100%	325.00	325.00
1119012	COLONOSCOPIA LARGA DERECHA	1	100%	511.00	511.00
36563	COLOCACIÓN DE CATÉTER VENOSO CENTRAL TUNELIZADO INSERTADO CENTRALMENTE CON BOMBA DE INFUSIÓN SUBCUTÁNEA	1	100%	219.00	219.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA, INFUSIÓN CORTA	24	100%	45.00	1 080.00
402074	EXAMEN COMPLETO DE ORINA	21	100%	14.00	294.00
402123	MAGNESIO.	21	100%	15.00	315.00
404023	HEMOCULTIVO	8	5%	55.00	22.00
402074	EXAMEN COMPLETO DE ORINA	4	5%	14.00	2.80
404054	UROCULTIVO.	4	5%	55.00	11.00
810010	TAC DE ABDOMEN CON CONTRASTE	4	5%	368.00	73.60
810024	TAC DE TORAX CON CONTRASTE	4	5%	440.00	88.00
805011	TORAX FRENTE LATERAL	4	5%	81.00	16.20
403074	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	28	5%	37.00	51.80
1107008	GASES ARTERIALES (A.G.A)	4	5%	47.00	9.40
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	28	5%	27.00	37.80
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	14	5%	43.00	30.10
201001	CUARTO INDIVIDUAL	14	5%	297.00	207.90
201007	SALA DE OBSERVACION EMERGENCIA. (DIA ESTANCIA)	14	5%	250.00	175.00
103001	DIURNA	14	5%	53.00	37.10
402031	CALCIO SERICO (CA)	28	5%	13.00	18.20
402082	FOSFORO	28	5%	8.00	11.20
402147	SODIO. (NA)	28	5%	19.00	26.60
402132	POTASIO. (K)	28	5%	19.00	26.60
402038	COLORO. (CL)	28	5%	19.00	26.60
402050	CREATININA	28	5%	15.00	21.00

402164	UREA	28	5%	15.00	21.00
402087	GLUCOSA	28	5%	15.00	21.00
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	28	5%	18.00	25.20
402081	FOSFATASA ALCALINA	28	5%	29.00	40.60
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	28	5%	17.00	23.80
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	28	5%	17.00	23.80
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (G-GT)	28	5%	62.00	86.80
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	28	5%	17.00	23.80
403074	PROTEINA C REACTIVA (PCR)	28	39%	37.00	404.04
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	14	39%	43.00	234.78
201001	CUARTO INDIVIDUAL	14	39%	297.00	1 621.62
201007	SALA DE OBSERVACION EMERGENCIA. (DIA ESTANCIA)	14	39%	250.00	1 365.00
103001	DIURNA	14	39%	53.00	289.38
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	28	39%	27.00	294.84
402031	CALCIO SERICO (CA)	28	39%	13.00	141.96
402082	FOSFORO	28	39%	8.00	87.36
402147	SODIO. (NA)	28	39%	19.00	207.48
402132	POTASIO. (K)	28	39%	19.00	207.48
402038	COLORO. (CL)	28	39%	19.00	207.48
402050	CREATININA	28	39%	15.00	163.80
402164	UREA	28	39%	15.00	163.80
402087	GLUCOSA	28	39%	15.00	163.80
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	28	39%	18.00	196.56
402081	FOSFATASA ALCALINA	28	39%	29.00	316.68
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	28	39%	17.00	185.64
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	28	39%	17.00	185.64
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (G-GT)	28	39%	62.00	677.04
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	28	39%	17.00	185.64
501014	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE PLAQUETAS DE UN SOLO DONADOR	6	36%	1 198.00	2 587.68

501007	PRUEBAS DE SANGRE DONADA	6	36%	120.00	259.20
401040	FILTRO PARA PLAQUETAS POBRES EN LEUCOCITOS.	6	36%	335.00	723.60
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	28	36%	27.00	272.16
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	6	36%	42.00	90.72
402031	CALCIO SERICO (CA)	6	36%	13.00	28.08
402082	FOSFORO	6	36%	8.00	17.28
402147	SODIO. (NA)	6	36%	19.00	41.04
402132	POTASIO. (K)	6	36%	19.00	41.04
402038	COLOR. (CL)	6	36%	19.00	41.04
402050	CREATININA	6	36%	15.00	32.40
402164	UREA	6	36%	15.00	32.40
402087	GLUCOSA	6	36%	15.00	32.40
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	6	36%	18.00	38.88
402081	FOSFATASA ALCALINA	6	36%	29.00	62.64
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	6	36%	17.00	36.72
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	6	36%	17.00	36.72
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (G-GT)	6	36%	62.00	133.92
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	6	36%	17.00	36.72
501013	TRANSFUSION DE UNA UNIDAD DE GLOBULOS ROJOS	6	27%	157.00	254.34
501006	PRUEBAS CRUZADAS.	6	27%	124.00	200.88
501007	PRUEBAS DE SANGRE DONADA	6	27%	120.00	194.40
401040	FILTRO PARA PLAQUETAS POBRES EN LEUCOCITOS.	6	27%	335.00	542.70
401054	HEMOGRAMA COMPLETO	6	27%	27.00	43.74
101001	CONSULTA AMBULATORIA POR MÉDICO ESPECIALISTA	6	27%	42.00	68.04
402031	CALCIO SERICO (CA)	6	27%	13.00	21.06
402082	FOSFORO	6	27%	8.00	12.96
402147	SODIO. (NA)	6	27%	19.00	30.78
402132	POTASIO. (K)	6	27%	19.00	30.78
402038	COLOR. (CL)	6	27%	19.00	30.78

402050	CREATININA	6	27%	15.00	24.30
402164	UREA	6	27%	15.00	24.30
402087	GLUCOSA	6	27%	15.00	24.30
402026	BILIRRUBINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	6	27%	18.00	29.16
402081	FOSFATASA ALCALINA	6	27%	29.00	46.98
402159	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	6	27%	17.00	27.54
402158	TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALECETICA (TGO)	6	27%	17.00	27.54
402086	GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (G-GT)	6	27%	62.00	100.44
402140	PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS	6	27%	17.00	27.54
201007	SALA DE OBSERVACION EMERGENCIA. (DIA ESTANCIA)	14	3%	250.00	105.00
103001	DIURNA	28	3%	53.00	44.52
202001	UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (ADULTO Y NEONATAL)	14	3%	1 280.00	537.60
104001	INTERCONSULTA DIURNA,	126	3%	43.00	162.54
201001	CUARTO INDIVIDUAL	28	3%	297.00	249.48
96116	EMG Y NEUROCONDUCCION	14	3%	120.00	50.40
810012	TAC DE CEREBRO CON CONTRASTE	6	3%	349.00	62.82
810077	RESONANCIA MAGNETICA DE CEREBRO CON CONTRASTE	8	3%	551.00	132.24
301007	PUNCION LUMBAR.	4	3%	116.00	13.92
402115	LIQUIDO CEFALORAQUIDEO COMPLETO	4	3%	62.00	7.44
404014	CULTIVO DE LIQUIDOS DE PUNCION	4	3%	55.00	6.60
402106	LCR ADA	4	3%	62.00	7.44
402107	LCR PANDY	4	3%	62.00	7.44
404030	LCR BK DIRECTO - CULTIVO	4	3%	62.00	7.44
404033	LIQUIDO CEFALORAQUIDEO - CON TINTA CHINA	4	3%	59.00	7.08
1118019	DETECCION PCR	4	3%	208.00	24.96
201007	SALA DE OBSERVACION EMERGENCIA. (DIA ESTANCIA)	6	3%	250.00	45.00
103001	DIURNA	14	3%	53.00	22.26
1119023	ENDOSCOPIA ALTA (VIDEOENDOSCOPICA)	2	3%	325.00	19.50
201007	SALA DE OBSERVACION EMERGENCIA. (DIA ESTANCIA)	14	3%	250.00	105.00

103001	DIURNA				14	3%	53.00	22.26
201001	CUARTO INDIVIDUAL				14	3%	297.00	124.74
104001	INTERCONSULTA DIURNA,				14	3%	43.00	18.06
1113005	NUTRICION ENTERAL TOTAL				28	3%	87.00	73.08
810019	TAC DE PELVIS CON CONTRASTE				2	3%	374.00	22.44
404023	HEMOCULTIVO				8	3%	55.00	13.20
404054	UROCULTIVO.				8	3%	55.00	13.20
96360	INFUSION LARGA				28	3%	24.00	20.16
Subtotal								41 145.04
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
05701	Rituximab	500 mg/50 mL	INY	50 mL	16	100%	402.00	6 432.00
18051	Gemcitabina (como clorhidrato)	1 g	INY		16	100%	26.77	428.39
05214	Oxaliplatino	100 mg	INY		16	100%	39.00	624.00
05335	Paracetamol	500 mg	TAB		16	100%	0.02	0.37
02128	Clorfenamina	10 mg / mL	INY	1 mL	8	100%	0.13	1.03
02641	Dexametasona Fosfato	4mg/mL	INY		24	100%	0.31	7.44
03789	Dextrosa (5%)	5 g/100 mL	INY	1 L	8	100%	0.13	1.00
05873	Sodio Cloruro (0.9 %)	900 mg/100 mL	INY	1 L	16	100%	3.48	55.68
31891	Ondansetron (como Clorhidrato)	2 mg / mL	INY	4 mL	32	100%	0.35	11.20
02641	Dexametasona Fosfato	4mg/mL	INY		24	100%	0.31	7.44
18034	Aprepitant + Aprepitant	125mg + 80mg	TAB		8	100%	185.00	1 480.00
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	56	100%	25.60	1 433.60
03515	Sulfametoxazol + trimetoprima	800 mg + 160 mg	TAB		288	100%	0.12	33.12
00145	Aciclovir	400 mg	TAB		730	100%	0.22	162.79
17773	Meropenem	500 mg	INY		84	5%	12.69	53.30



05443	Piperacilina+Tazobactam	4g+500mg	INY		56	5%	4.32	12.09
06471	Vancomicina Clorhidrato	500mg	INY		40	5%	1.98	3.96
03570	Filgrastim	300 Ug/ 1mL	INY	1 mL	14	39%	25.60	139.78
05161	Ondansetron (Como Clorhidrato)	8mg	TAB		24	3%	0.39	0.28
04752	Metoclopramida Clorhidrato	10mg	TAB		18	3%	0.01	0.01
02884	Dimenhidrinato	50mg	INY	5mL	18	3%	0.27	0.14
04420	Lidocaina clorhidrato	2 g/ 100 g	GEL	30 g	6	3%	4.95	0.89
05934	Sucralfato	1 g/5 mL	SUS	200 mL	6	3%	7.40	1.33
05063	Nistatina	100000 UI/ mL	SUS	12 mL	6	3%	0.30	0.05
05982	Sulfametoxazol + Trimetropina	200 mg + 40 mg/5 mL	SUS	60 mL	6	3%	1.59	0.29
02188	Clorhexidina	4g/100mL	SOL	120mL	4	3%	4.50	0.54
04901	Morfina (clorhidrato)	20 mg	INY	1 mL	168	3%	0.25	1.26
Subtotal								10 891.97
Total								52 037.01

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

N°	Nombres y Apellidos	Profesión/experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Sandra Noemi ZEÑA ÑAÑEZ	Licenciada en enfermería, metodóloga	INS/CETS	Líder Metodológico
2	Andrea Isabel ULLOA DEL CASTILLO	Economista	INS/CETS	Equipo Metodológico
3	Lesly Karem CHÁVEZ RIMACHE	Cirujano Dentista, metodóloga	INS/CETS	Revisora Metodológica
4	Sergio André GOICOHEA LUGO	Médico cirujano, Metodólogo	INS/CETS	Coordinador Metodológico
5	Meyer Life HELIZALDE CCAMA	Médico cirujano, coordinador de gestión	INS/CETS	Coordinador de Gestión
6	José Luis UNTAMA FLORES	Médico cirujano, especialista en Hematología	IPRESS solicitante	Representante del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - HNERM
7	Jule Franve VÁSQUEZ CHÁVEZ	Médico, especialista en Medicina General y Oncología	RON	Representante de la Red Oncológica Nacional (RON)
8	María Luisa MERMA POLANCO	Químico Farmacéutico	DPCAN	Representante de la Dirección de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN)
9	María Emilia LEDEZMA CARBAJAL	Químico Farmacéutico, Maestra en Farmacia y Bioquímica Mención: Farmacia Clínica	DIGEMID	Representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)
10	Adriana Milagros YATACO CALLA	Cirujano dentista	DGAIN	Representante de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN)
11	Flor Mariela MIRABAL VERAMENDI	Licenciada en enfermería, especialista en Enfermería en Cuidado Enfermero en Oncología	FISSAL	Representante del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL)

N°	Nombres y Apellidos	Profesión/experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
12	Marco Tulio GUERRERO CORREA	Médico cirujano, especialista en medicina ocupacional y medio ambiente y maestro en prevención y protección de riesgos laborales	IAFAS ESSALUD	Representante de las Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud EsSalud (IAFAS ESSALUD)
13	German Eduardo RODRIGUEZ DÍAZ	Médico, especialista en cirugía pediátrica	IAFAS FOSFAP	Representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud de la Fuerza Aérea del Perú (IAFAS FOSFAP)

ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS

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

Nombre	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
Sandra Noemi ZEÑA ÑAÑEZ	Líder metodológico	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
Andrea Isabel ULLOA DEL CASTILLO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
Lesly Karem CHÁVEZ RIMACHE	Coordinadora metodológica	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
Sergio André GOICOCHEA LUGO	Coordinador Metodológico	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
Meyer Life HELIZALDE CCAMA	Coordinador de gestión del proceso de desarrollo de la ETS-EMC	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
José Luis UNTAMA FLORES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
Jule Franve VÁSQUEZ CHÁVEZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
María Luisa MERMA POLANCO	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
María Emilia LEDEZMA CARBAJAL	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
Adriana Milagros YATACO CALLA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
Flor Mariela MIRABAL VERAMENDI	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
Marco Tulio GUERRERO CORREA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna
German Eduardo RODRIGUEZ DÍAZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de interés	Ninguna

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

¿Debería usarse acalabrutinib en lugar de la combinación de GemOx (gemcitabina + oxaliplatino) y rituximab en adultos con linfoma células del manto, que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo?

Población:	Adultos con linfoma células del manto, que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo.
Intervención:	Acalabrutinib
Comparador:	GemOx (gemcitabina + oxaliplatino) y rituximab
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	Críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos serios Importantes: <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos grado 3 y 4
Contexto:	Establecimiento de salud del sector público del país.
Perspectiva:	Sistema de salud público.
Conflictos de interés:	Los miembros del grupo de trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Necesidad clínica - No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDME (necesidad no cubierta). - Existe alternativa de tratamiento (necesidad cubierta).	- En el PNUME se dispone de la terapia con GemOx (gemcitabina + oxaliplatino) + rituximab para la población de interés. - Esta terapia con GemOx (gemcitabina + oxaliplatino) + rituximab es una alternativa de tratamiento por las guías internacionales.	El grupo de trabajo consideró por mayoría simple que existía alternativa de tratamiento para esta población.
Efectos deseables <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?</i> - Trivial - Pequeño - Moderado	Más del 70% del grupo de trabajo consideraron que los efectos deseables de la intervención eran desconocidos (opción de “no lo sé”). Esto debido a que no se encontraron estudios para los desenlaces de	Ninguno.

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - Grande - Varía - No lo sé 	sobrevida global y calidad de vida.	
<p>Efectos indeseables <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grande - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía - No lo sé 	El grupo de trabajo consideró por unanimidad la opción de “no lo sé” debido a que no se encontraron estudios.	Ninguno.
<p>Certeza de la evidencia <i>¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Muy baja - Baja - Moderada - Alta - Ningún estudio incluido 	La certeza global de la evidencia fue calificada como “ningún estudio incluido” debido a que no se encontraron estudios.	Ninguno.
<p>Balance de efectos <i>¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía - No lo sé 	El grupo de trabajo consideró por unanimidad, la opción de “no lo sé” debido a que no se encontraron estudios.	Ninguno.
<p>Nivel de innovación</p> <ul style="list-style-type: none"> - TS no innovadora - TS innovadora 	El grupo de trabajo consideró por unanimidad la opción “tecnología no innovadora” debido a que no cumple con la definición operacional mencionada en el documento técnico “evaluación multicriterio	Ninguno.

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
	para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo”.	
Equidad <i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i> - Reducida - Probablemente reducida - Probablemente ningún impacto - Probablemente aumentada - Aumentada - Varía - No lo sé	El grupo de trabajo consideró la opción de “Probablemente aumentada”. A pesar de que no había estudios que pudieran evaluar la equidad de brindar la intervención en esta población específica, el grupo de trabajo consideró que la vía de administración de acalabrutinib (vía oral) en comparación a la combinación de gemcitabina, oxaliplatino y rituximab (vía endovenosa) podría conducir a que más pacientes accedan a este tratamiento.	Ninguno.
Recursos necesarios <i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i> - Costos extensos - Costos moderados - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé	El análisis de recursos necesarios (costos) fue valorado por el grupo de trabajo como “costos extensos”.	Ninguno.
Costo-efectividad <i>¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</i> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece ni a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Varía - Ningún estudio incluido	No se identificaron estudios nacionales o regionales sobre la costo-efectividad del uso de acalabrutinib en la población específica de la presente ETS-EMC. Por lo tanto, la costo-efectividad se valoró como “ningún estudio incluido”.	Ninguno.

RESUMEN DE JUICIOS

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

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN EN CONTRA DEL USO
--

REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN**A. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC**

En adultos con linfoma células del manto que han recaído o progresado a dos o más líneas de tratamiento previo, no se recomienda el uso de acalabrutinib (recomendación en contra de la intervención basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada).

Comentarios: La decisión final tomada por los representantes del grupo de trabajo se basó en un consenso, por unanimidad, concluyendo en contra del uso de la TS evaluada por la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada.

B. Justificación

criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balace entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	Se desconoce (No lo sé)	No se pudo determinar el balance de los efectos debido a la ausencia de evidencia que aborde específicamente la pregunta PICO.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	No se pudo determinar	No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la ausencia de evidencia que aborden específicamente la pregunta PICO.
Tipo de desenlace evaluado	Ningún desenlace final conto con información	No se contó con información para desenlaces finales debido a la ausencia de evidencia que abordara específicamente la pregunta PICO.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la ausencia de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación en contra del uso de la intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños de la tecnología sanitaria para esta ETS – EMC.		