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

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 01-2024

Febrero, 2024

Ruxolitinib en pacientes que recibieron trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica, refractarios o dependientes de corticoides

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. Víctor Javier Suárez Moreno
Presidente Ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

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

Dr. Raúl Alonso Timaná Ruiz
Responsable
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) 748 1111 Anexo 1909

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

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

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Técnico Especializado del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud cuenta con el Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) que es el órgano línea, técnico normativo y de prestación de servicios, responsable de revisar y evaluar tecnologías en salud, y realizar evaluaciones y reportes de políticas de salud para la toma de decisiones con el fin de asegurar una adecuada y plena prestación de los servicios de prevención y atención de salud, a través del acceso y uso racional de tecnologías en salud basadas en evidencias de eficacia, seguridad y costo efectividad, en el marco de las competencias en tecnologías en salud y los ámbitos de salud pública asignados al INS, para que sea utilizadas por todo el Sistema Nacional de Salud. A través de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), formula políticas, estrategias y normas para el desarrollo de Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS).

Equipo metodológico

Stefany Salvador Salvador. Equipo metodológico de la ETS-EMC para informar la valoración y recomendación del grupo de trabajo convocado para la ETS-EMC.
Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Jhoselyn Milagros de Jesús Cavero O'Higgins. Equipo metodológico de la ETS-EMC (Estudio de costos). Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Revisores

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

Karen Huamán Sánchez. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:
https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa

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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:
Instituto Nacional de Salud (Perú). **Ruxolitinib en pacientes que han recibido trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica, refractarios o dependientes de corticoides**. Elaborado por Stefany Salvador Salvador, Jhoselyn Milagros de Jesús Cavero O'Higgins. Lima: Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS). Instituto Nacional de Salud, febrero de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio Nº01-2024.

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS 7
MENSAJES CLAVE 8
RESUMEN EJECUTIVO 10
I INTRODUCCIÓN 17
I.1 Cuadro clínico 17
I.2 Tecnología sanitaria 19
I.3 Justificación de la evaluación 20
II OBJETIVOS 20
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC 21
III.1 Formulación de pregunta PICO 21
III.2 Graduación de los desenlaces 22
IV METODOLOGÍA 23
IV.1 Efectos deseables e indeseables (Efectividad y seguridad) 23
IV.2 Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés 27
IV.3 Recursos necesarios (Costos) 28
IV.4 Costo-efectividad 30
IV.5 Identificación de la evidencia para Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad. 31
V. RESULTADOS 32
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD 32
V.2 NECESIDAD CLÍNICA 32
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD) 32
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA 44
V.5 BALANCE DE EFECTOS 44
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN 49
V.7 EQUIDAD 49
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS) 50
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD 51
VI. RESUMEN DE JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS 52
VII. FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN 52
VIII. CONCLUSIONES 54
IX. CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC 55

X. DECLARACIÓN DE INTERESES 56
XI. FINANCIAMIENTO 56
XII. REFERENCIAS 56
XIII. ANEXOS 59

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
CDC - Perú	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú
CFT	Comité Farmacoterapéutico
DALY	Disability Adjusted Life Years
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
EICH	Enfermedad de Injerto Contra Huésped
EMA	European Medicines Agency
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés “Evidence to decisión / recommendation”)
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
FDA	Food and Drug Administration
FEC	Fotoféresis extracorpórea
GBD	Global burden of disease
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IAFAS	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de Confianza
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
MINSA	Ministerio de Salud
NIH	National Institutes of Health
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RoB	Risk of bias
RS	Revisión sistemática
TACPH	Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas
TS	Tecnología Sanitaria

MENSAJES CLAVE

- Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

- La Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH) es una complicación multisistémica frecuente y potencialmente mortal del Trasplante Alogénico de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TACPH). Las complicaciones están influenciadas por factores relacionados con el paciente como la edad, el estado funcional, comorbilidades, y pueden afectar la piel, boca, ojos, pulmón, hígado e intestinos. La EICH crónica se presenta entre el 30% - 70% de pacientes post TACPH. Aproximadamente la mitad de estos pacientes se vuelven refractarios a los esteroides, incrementando el riesgo de empeorar la progresión de la enfermedad.

- El Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las quinasas JAK 1 y JAK 2 previniendo la activación de la vía de señalización JAK-STAT (la desregulación de la vía JAK-STAT se ha asociado con diversas neoplasias malignas y una mayor proliferación y sobrevida de células malignas. En el Perú, a la fecha de la presente evaluación, ruxolitinib cuenta con registro sanitario vigente otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). Es importante mencionar que el uso de ruxolitinib como tratamiento de pacientes con EICH crónico no se encuentra dentro de las indicaciones de la ficha técnica para el que fue aprobado en registros sanitarios anteriores (uso fuera de etiqueta).

- La pregunta PICO fue la siguiente, **P:** Pacientes que han recibido trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH) crónica, refractarios o dependientes de corticoides; **I:** Ruxolitinib 10 mg Vía Oral 2 veces al día, **C:** Fotoféresis extracorpórea (FEC) con metoxaleno con o sin corticoides; **O:** Sobrevida global, mortalidad sin recaída, calidad de vida, eventos adversos serios, respuesta completa o resolución de síntomas de la EICH, eventos adversos grado 3 a 4, infecciones.

- Los resultados sobre eficacia y seguridad procedieron de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III con un total de 329 participantes aleatorizados y cuyo grupo control fue alguna de las 10 mejores terapias disponibles, las cuales incluyeron fotoféresis extracorpórea, micofenolato mofelito, ibrutinib, baja dosis de metrotexato, imatinib, sirolimus, infliximab y rituximab.

- La certeza de evidencia fue muy baja para todos los desenlaces. Los beneficios fueron pequeños dado que la tecnología podría resultar en una reducción de los eventos adversos a los 6 meses de seguimiento, pero la evidencia es muy incierta; se desconocen los efectos en la calidad de vida. Además, los daños fueron pequeños dado que ruxolitinib podría resultar en un incremento en el riesgo de mortalidad y mortalidad sin recaída a los 12 meses de seguimiento, pero la evidencia es muy incierta. El grupo de trabajo (por mayoría de votos) consideró que el balance "no favorece a la intervención ni al comparador".

- El grupo de trabajo consideró que ruxolitinib no es una tecnología innovadora y se desconoce su costo-efectividad; asimismo, consideró que los costos podrían implicar ahorros moderados, y su uso probablemente no tendría ningún impacto en la equidad en salud. Además, existe una alternativa de tratamiento, por lo que se considera una "necesidad clínica cubierta" en este grupo de pacientes.

- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de ruxolitinib en lugar de fotoféresis extracorpórea con metoxaleno, con o sin corticoides para el tratamiento de pacientes que han recibido TACPH y desarrollan EICH crónica, refractarios o dependientes de corticoides,

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

La Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH) es una complicación multisistémica frecuente y potencialmente mortal del Trasplante Alogénico de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TACPH). Las complicaciones están influenciadas por factores relacionados con el paciente como la edad, el estado funcional, comorbilidades, y pueden afectar la piel, boca, ojos, pulmón, hígado e intestinos. La EICH crónica se presenta entre el 30% - 70% de pacientes post TACPH.

Entre los factores de riesgo se ha descrito el aumento de la edad del huésped, el estado del citomegalovirus (CMV) del donante y del huésped, la seropositividad del virus de Epstein-Barr (VEB) del donante, el trasplante de células madre de sangre periférica versus trasplante de médula ósea, EICH aguda previa, la presencia de un ambiente estéril (incluida la descontaminación intestinal), y el desajuste inmunitario.

Según la gravedad, la EICH crónica puede ser leve, moderada o severa. La clasificación orientará el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad. La clasificación se basa en el sistema de puntuación del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH por *sus siglas en inglés*) modificado el cual incluye evaluación de la piel, la boca, los ojos, el tracto gastrointestinal, el hígado, los pulmones, las articulaciones/fascia y el tracto genital.

En casos de EICH crónica leve, generalmente se puede manejar con tratamiento localizado o tópico, a menos que la manifestación clínica sea extensa. En pacientes en las que la EICH crónica leve, moderada o grave, se suele iniciar un tratamiento sistémico con corticoides (prednisona o sus equivalentes). Sin embargo, aproximadamente la mitad de estos pacientes con EICH crónica se vuelven refractarios a los esteroides, incrementando el riesgo de empeorar la progresión de la enfermedad. Para aquellos pacientes refractarios o dependientes a corticoides, las guías de práctica clínica (GPC) recomiendan el uso de ruxolitinib, ibrutinib, fotoféresis extracorpórea (FEC) con metoxaleno, dosis bajas de metotrexato, entre otros; sin embargo, aún no está definido cuál es la mejor opción de tratamiento de segunda línea.

Tecnología sanitaria

El ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las quinasas JAK 1 y JAK 2 previniendo la activación de la vía de señalización JAK-STAT (la desregulación de la vía JAK-STAT se ha asociado con diversas neoplasias malignas y una mayor proliferación y sobrevida de células malignas.

El ruxolitinib cuenta con la aprobación para comercialización en Europa por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y en Estados Unidos por la Food and Drug Administration

(FDA). En el Perú, cuenta con aprobación de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) en la forma de Jakavi 5 mg y 15mg vía oral para el tratamiento de: 1) mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria a policitemia vera y mielofibrosis secundaria a trombocitopenia esencial; 2) Policitemia vera resistente o intolerante a hidroxiurea. El uso de ruxolitinib como tratamiento de pacientes con EICH crónico no se encuentra dentro de las indicaciones de la ficha técnica para el que fue aprobado en registros sanitarios anteriores (uso fuera de etiqueta).

Justificación de la evaluación

Este documento técnico se realiza a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), en el marco de la Décimo quinta disposición complementaria final del reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N 044-2022-SA.

OBJETIVO

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de ruxolitinib en paciente post trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas que desarrollan Enfermedad de injerto contra huésped crónico, refractario o dependiente a corticoides.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de ruxolitinib en paciente post trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas que desarrollan Enfermedad de injerto contra huésped crónico, refractario o dependiente a corticoides.

METODOLOGÍA

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

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y se graduó la importancia de los desenlaces con participación de profesionales de la institución solicitante, médicos especialistas invitados de Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) públicas, y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC. Se entrevistó al apoderado de una paciente menor de edad con la condición de salud de la presente evaluación para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con sus valores, preferencias y expectativas de tratamiento.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) y LILACS (Biblioteca virtual en salud) desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 24 de enero del 2024. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evaluó el riesgo de sesgo mediante la herramienta Risk of Bias 1.0 (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane. La certeza de la evidencia se determinó mediante la metodología Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE) y pudo ser muy baja, baja, moderada, o alta. Se utilizó una tabla de resumen de evidencia (SoF) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron de acuerdo con lo establecido por la metodología GRADE.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables se tomó en cuenta los efectos absolutos de los desenlaces críticos y su certeza de evidencia. Para ello, previo a la formulación de recomendaciones, el grupo de trabajo estableció tres umbrales clínicos para cada desenlace crítico a partir de diferencias mínimas importantes reportadas en la literatura y la opinión de expertos. Los umbrales permitieron diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande.

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

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de Global Burden of Disease (GBD), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del CDC - Perú. Para evaluar la necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y se consultaron guías de práctica clínica (GPC) para pacientes

con esta condición, con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en el del PNUME son consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes. Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios a través de la plataforma EVID@Easy y en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 01 de febrero del 2024.

Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un estudio de costo de enfermedad desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos bottom-up y enfoque epidemiológico de prevalencia. Se definieron 3 variantes clínicas considerando un escenario con respuesta clínica al ruxolitinib y un escenario estable.

Costo-efectividad

Se elaboró una estrategia de búsqueda en Medline (PubMed) para identificar estudios económicos procedentes de América Latina. La fecha de búsqueda fue el 01 de febrero de 2024. Adicionalmente, se hizo una búsqueda en el repositorio de evaluaciones económicas de la DIGEMID, la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y las páginas institucionales de organismos evaluadores de tecnología sanitaria de Colombia, Brasil, Argentina y Chile.

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un grupo de trabajo conformado por representantes de la entidad solicitante (INEN), de la Red Oncológica Nacional a cargo del INEN, 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), y del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) como una de las Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) públicas. El equipo metodológico de CETS/INS presentó la evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Los juicios para cada uno de los criterios fueron tomados por el grupo de trabajo mediante consenso o mayoría simple obtenida por votación a mano alzada.

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO fue la siguiente, **P:** Pacientes que han recibido trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH) crónica, refractarios o dependientes de corticoides; **I:** Ruxolitinib 10 mg VO 2 veces al día, **C:** Fotoféresis extracorpórea con metoxaleno con o sin corticoides; **O:** Sobrevida global (crítico), mortalidad sin recaída (crítico), calidad de vida (crítico), eventos

adversos serios (crítico), respuesta completa o resolución de síntomas de la EICH (importante), eventos adversos grado 3 a 4 (importante) e infecciones (importante).

Necesidad clínica: Actualmente, los pacientes que recibieron TACPH y desarrollan EICH crónica, refractarios o dependientes de corticoides tienen como opción de tratamiento disponible la Fotoféresis extracorpórea con Metoxaleno, dicha tecnología sanitaria fue aprobada mediante ETS - EMC. En ese sentido, el grupo de trabajo, por mayoría, estuvo de acuerdo en que si se dispone de una alternativa de tratamiento y por lo tanto "existe alternativa (necesidad cubierta)".

Efectos deseables e indeseables: La evidencia de soporte para la evaluación de la eficacia y seguridad de ruxolitinib procede de un ECA de fase III que presenta los resultados a un tiempo de seguimiento de 12 meses. Zeiser et al 2021 reportó que el uso de ruxolitinib podría disminuir los eventos adversos serios a los 6 meses de seguimiento con 37 casos por 1000 personas (intervalo de confianza [IC] 95%: 121 menos a 81 más) (certeza de evidencia muy baja). Por otro lado, a los 12 meses de seguimiento, el uso de ruxolitinib podría empeorar la sobrevida global con 23 muertes más por 1000 personas (IC 95%: 48 menos a 135 más) (certeza de evidencia muy baja). Asimismo, a los 12 meses de seguimiento, el uso de Ruxolitinib podría empeorar la mortalidad sin recaída con 48 muertes más por 1000 personas (IC 95%: 6 menos a 171 más) (certeza de evidencia muy baja).

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

Certeza general de la evidencia: La certeza global de la evidencia fue considerada "muy baja" entre todos los desenlaces críticos.

Nivel de innovación: Se considera que una tecnología sanitaria es innovadora si genera una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada. La decisión del grupo de trabajo fue considerar a ruxolitinib como una tecnología "no innovadora" dada la certeza de evidencia muy baja de sus efectos en los desenlaces evaluados.

Equidad: No se identificaron estudios que evaluaron el impacto de Ruxolitinib en la equidad en salud; sin embargo, a la fecha sólo hay un centro acreditado de trasplante que cuenta con el quipo y personal para realizar la FEC con metoxaleno. En ese sentido, ruxolitinib podría

disminuir la inequidad existente puesto que es un medicamento de administración oral que no implicaría mayor uso de los recursos o seguimiento que el que se necesita para recibir la terapia de soporte; por lo que su uso en otras instituciones de salud del país brindaría mayor acceso a poblaciones con más desventajas de acceso. Sin embargo, la evidencia no es clara respecto a los beneficios y daños ocasionados por la TS. Por lo tanto, se consideró que el uso de ruxolitinib "probablemente no tengan ningún impacto en la equidad".

Recursos necesarios (costos):

El estudio de costos de enfermedad reportó que adicionar ruxolitinib, en lugar de FEC con metoxaleno, en un paciente post TACPH con EICH crónico refractario o dependiente a corticoides, genera un ahorro anual de S/85, 140.21 en el escenario de remisión del EICH; y un incremento anual de S/43,653.42 en el escenario de control de la progresión del EICH. Tomando en cuenta dicha información, y por mayoría de votos, el grupo de trabajo consideró que ruxolitinib genera "ahorros moderados".

Costo-Efectividad: No se identificaron estudios nacionales o regionales que evaluaron la costo-efectividad de ruxolitinib en comparación con FEC con metoxaleno con o sin corticoides. Por lo tanto, el equipo de trabajo valoró este criterio como "ningún estudio incluido".

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO

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

En pacientes que recibieron trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica, refractarios o dependientes a los corticoides, el grupo de trabajo no recomienda el uso de ruxolitinib en lugar de fotoféresis extracorpórea con metoxaleno con o sin corticoides (recomendación en contra de la intervención

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables no favorece a la intervención ni al comparador.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales

Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido

Recomendación en contra del uso de la TS

El Grupo de trabajo emitió esta recomendación considerando que, la evidencia es muy incierta para determinar la magnitud de beneficio/daño. Además, se consideró un contexto de necesidad clínica cubierta, ahorros moderados y que probablemente no tenga ningún impacto en la equidad, con lo cual no se justificaría su uso.

Recomendación en contra del uso de la TS. De acuerdo a lo previsto en el numeral 13.14 de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo B° 004-2022-SA, ruxolitinib no se recomienda para ser adquirido para esta población para esta patología.

PALABRAS CLAVES: Ruxolitinib, EICH crónica, Evaluación de Tecnología Sanitaria.

I INTRODUCCIÓN

I.1 Cuadro clínico

La Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH) es una complicación multisistémica frecuente y potencialmente mortal del Trasplante Alogénico de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TACPH). Las complicaciones están influenciadas por factores relacionados con el paciente como la edad, el estado funcional, comorbilidades, y pueden afectar la piel, boca, ojos, pulmón, hígado e intestinos (1).

Existen dos tipos de EICH: aguda y crónica. Tradicionalmente, la EICH aguda generalmente ocurre en primeros 100 días post trasplante, mientras que la EICH crónica inicia después de los 100 días. Sin embargo, este punto de corte de 100 días no es absoluto y es posible la presentación de síntomas de EICH agudo y crónico independientemente del tiempo de manifestación (2, 3).

La EICH crónica se presenta entre el 30% - 70% de pacientes post TACPH. Se diagnostica dentro del primer año post, con una mediana de 4 a 6 meses después del trasplante, pero entre el 5% y el 10% de los casos se diagnostican inicialmente más allá del primer año posterior al trasplante (4, 5). La EICH crónica presenta una amplia serie de síntomas y puede afectar a casi cualquier órgano, incluye síntomas como alopecia (pérdida de cabello), engrosamiento de la piel y erupción/eritema grave de la piel, pérdida de uñas, sequedad de boca y lesiones orales, ojos secos, dolor en músculos y articulaciones, enzimas hepáticas elevadas, cicatrización del tejido pulmonar con función pulmonar reducida, pericarditis y pérdida de células sanguíneas (rojas, blancas y plaquetas) (1). Por lo anterior mencionado, hay un impacto considerable en la calidad de vida de los pacientes (2).

Entre los factores de riesgo se ha descrito el aumento de la edad del huésped, infección por citomegalovirus (CMV) del donante y de receptor (infección primaria o reactivación viral), la seropositividad del virus de Epstein-Barr (VEB) del donante, el trasplante de células madre de sangre periférica versus trasplante de médula ósea, EICH aguda previa, la presencia de un ambiente estéril (incluida la descontaminación intestinal), y el estado de inmunosupresión (6).

Según la gravedad, la EICH crónica puede ser leve, moderada o severa. Esta clasificación guiará el tratamiento y orientará el pronóstico de la enfermedad. La clasificación se basa en el sistema de puntuación del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH *por sus siglas en inglés*) modificado, el cual incluye evaluación de la piel, la boca, los ojos, el tracto gastrointestinal, el hígado, los pulmones, las

articulaciones/fascia y el tracto genital. Este sistema clasifica la gravedad de los órganos afectados de 0 a 3 (puntuaciones más altas que reflejan una enfermedad más grave). Adicionalmente, se incluye el criterio adicional de < 100 000 plaquetas/µL para enfermedad grave. La enfermedad leve se define como la afectación de uno o dos órganos con puntuación ≤ 1 más puntuación pulmonar 0 y sin deterioro funcional significativo (por ejemplo, ECOG ≤ 2). La enfermedad moderada se define como (cualquiera de las siguientes): afectación de ≥ 3 órganos con puntuación ≤ 1; puntaje pulmonar 1; cualquier órgano no pulmonar puntuación 2; deterioro funcional (por ejemplo, ECOG ≥ 3). La enfermedad grave se define como (cualquiera de las siguientes): puntuación pulmonar ≥ 2; cualquier puntuación no pulmonar 3; recuento de plaquetas < 100.000/ µL (2).

El tratamiento de primera línea del EICH crónico inicia con tratamiento sistémico con corticoides (prednisona o sus equivalentes). Sin embargo, aproximadamente la mitad de los pacientes con EICH crónica se vuelven refractarios o dependientes a los corticoides, incrementando el riesgo de empeorar la progresión de la enfermedad (7). Los criterios para definir refractariedad a los corticoides son los siguientes: 1) progresión de la EICH crónica mientras se brinda prednisona a ≥ 1 mg/kg/día por 1 a 2 semanas, o 2) EICH crónica estable mientras se brinda ≥ 0.5 mg/kg/día de prednisona por 4 a 6 semanas; y el criterio para definir dependencia a los corticoides es el siguiente: 1) incapacidad para reducir gradualmente la dosis de prednisona por debajo de 0.25 mg/kg/día (o >0.5 mg/kg en días alternos) en al menos dos intentos fallidos separados por al menos 8 semanas (2). Para aquellos pacientes refractarios o dependientes a corticoides, las guías de práctica clínica (GPC) recomiendan el uso de ruxolitinib, ibrutinib, fotoféresis extracorpórea (FEC) con metoxaleno, dosis bajas de metrotexato, entre otros. Sin embargo, aún no está definido cuál es la mejor opción de tratamiento de segunda línea (2, 3).

Respecto a la carga de la enfermedad del EICH crónica, actualmente no se ha encontrado estudios que reporten la carga en términos de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), los cuales representan una medida de carga de la enfermedad global expresado como el número de años perdidos debido a enfermedad, discapacidad o muerte prematura. Sin embargo, un estudio en EE. UU. presentó las limitaciones reportadas por los pacientes con EICH crónico respecto a la sintomatología y su efecto en su actividad diaria. Los participantes informaron del impacto perjudicial de los síntomas del EICH en sus actividades cotidianas, incluyendo actividades básicas como alimentarse, vestir e higiene personal. En particular, los participantes con EICH crónica grave reportaron un mayor deterioro de sus actividades de la vida diaria, en comparación con los encuestados con enfermedad leve o moderada (8).

I.2 Tecnología sanitaria

El ruxolitinib (Jakavi, Novartis) es un inhibidor selectivo de las quinasas Janus (JAK) JAK 1 y JAK 2 previniendo la activación de la vía de señalización JAK-STAT (la desregulación de la vía JAK-STAT se ha asociado con diversas neoplasias malignas y una mayor proliferación y sobrevida de células malignas). JAK 1 juega un rol importante en la señalización de varias citosinas pro inflamatoria, y JAK 2 es usado principalmente por receptores de factores de crecimiento hematopoyético. Sus principales efectos celulares y sistémicos son la inhibición de la proliferación, inducción de apoptosis y reducción de los niveles plasmáticos de citosinas (9).

El ruxolitinib tiene autorización de la Agencia de Medicamentos de Europa para el tratamiento de: 1) Enfermedad de injerto contra huésped aguda o crónica en quienes los corticoesteroides no funcionaron; 2) esplenomegalia o síntomas relacionados a mielofibrosis primaria; y 3) Pacientes con policitemia vera resistentes o no tolerantes a hidroxiurea (10). Por otro lado, la Administración de Alimentos y Medicamentos autorizó el uso de ruxolitinib para la enfermedad de injerto contra huésped crónica después del fracaso de una o dos líneas de terapia sistémica en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más (11).

En el Perú, el ruxolitinib cuenta con aprobación de comercialización por la Dirección General de
medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) con registro sanitario vigente (EE00104) hasta el 20 de setiembre del 2023 bajo la titularidad de Novartis Biosciences Perú S.A. en la forma de ruxolitinib 15 mg vía oral. También cuenta con registro sanitario vigente (EE0052) hasta el 31 de mayo del 2023 bajo la titularidad de Novartis Biosciences Perú S.A. en la forma de ruxolitinib 5 mg vía oral. Ambos con autorización para: 1) el tratamiento de mielofibrosis primaria; 2) tratamiento de mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitopenia esencial; 3) tratamiento de policitemia vera resistentes a hidroxiurea.

El ruxolitinib está contraindicado en casos de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Las reacciones adversas notificadas más frecuentes son trombocitopenia y anemia. Las reacciones adversas hematológicas de cualquier grado incluyen anemia, trombocitopenia y neutropenia. No se dispone de información sobre el uso de ruxolitinib en mujeres embarazadas. Se desconoce si ruxolitinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna, sin embargo, considerando estudios toxicológicos disponibles en animales, se debe interrumpir su uso durante la lactancia (12).

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

Tabla 01. Costo anual por paciente de ruxolitinib para la población solicitada en el Perú

Nombre de la Tecnología sanitaria/ presentación	Costo unitario* (S/)	Dosis recomendada	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Ruxolitinib/ Tableta 5mg	167.32	10 mg vía oral cada 12 horas	*Escenario con respuesta:* 900 tabletas	150,588.00
			Escenario estable: 1460 tabletas	244,287.20

I.3 Justificación de la evaluación

Este documento técnico se realiza a solicitud de Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), en el marco de la Décimo quinta disposición complementaria final del reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N 044-2022-SA.

II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de ruxolitinib en paciente post trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas que desarrollan Enfermedad de injerto contra huésped crónico, refractario o dependiente a corticoides.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de ruxolitinib en paciente post trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas que desarrollan Enfermedad de injerto contra huésped crónico, refractario o dependiente a corticoides.

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1 Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO inicial formulada en la solicitud del CFT del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) se presenta en la **Tabla 02.**

Tabla 02. Pregunta PICO inicial enviada por el CFT del INEN

Población	Paciente post trasplantado alogénico con diagnóstico de Enfermedad de injerto contra huésped crónico refractario a corticoides
Intervención	Ruxolitinib 10mg cada 12 horas
Comparador	Mejor terapia disponible (Fotoféresis extracorpórea, micofenolato, rituximab,imatinib y metrotexate)
Desenlaces	Respuesta global (RC + RP), sobrevida libre de falla, score modificado de síntomas de Lee.

Luego de recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de la pregunta PICO a fin de identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre el conjunto de desenlaces importantes (*core outcome set*) que pudiesen ser considerados para la toma de decisiones en pacientes con la mencionada condición clínica. Asimismo, se recopiló información sobre los desenlaces importantes para los pacientes mediante una entrevista al apoderado de un paciente menor de edad con la condición clínica de interés y se evaluó si los desenlaces intermedios inicialmente propuestos calificaron como desenlaces subrogados válidos.

Se sostuvo una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO con participación de representantes del CFT del INEN (IPRESS solicitante), la médica especialista tratante de la IPRESS solicitante y el equipo metodológico del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS). En base a la revisión de la literatura, las opiniones del cuidador del paciente, y la experiencia de los especialistas clínicos, se elaboró la lista final de desenlaces para la presente ETS. La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 03**.

Tabla 03. Pregunta PICO validada.

Población	Pacientes post trasplantado alogénico con diagnóstico de Enfermedad de Injerto contra huésped crónico refractario o dependiente a corticoides*****
Intervención	Ruxolitinib **
Comparador	Fotoféresis extracorpórea con metoxaleno***
Desenlaces	• Supervivencia global • Mortalidad sin recaída • Calidad de vida • Eventos adversos serios • Respuesta completa o resolución de síntomas de EICH • Eventos adversos de grado 3 a 4 • Infecciones

* Según los criterios de refractariedad propuestos por *Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. BMT 2018.*
** Esquema de administración según el inserto: 10 mg por vía oral dos veces al día (acompañado de corticoides o Inhibidores de calcineurina).
*** Terapia con o sin corticoides.

III.2 Graduación de los desenlaces

Una vez definida la pregunta PICO, se realizó una reunión con el grupo de trabajo que participó en el ajuste y validación de la pregunta PICO a fin de establecer la graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el Grupo de trabajo GRADE (13). En la reunión se definieron las posibles categorías de los desenlaces, además de presentar los resultados de una revisión preliminar de la literatura. Así, cada desenlace fue calificado como crítico, importante o de importancia limitada (**Tabla 04**).

Para el caso de los potenciales desenlaces subrogados, se indicó que estos debían estar adecuadamente validados para ser considerados como tales, precisando además que los desenlaces intermedios no podían calificar como desenlaces críticos. Para esto último se presentó la mejor evidencia disponible respecto a la validez de los desenlaces subrogados planteados en la solicitud inicial.

Tabla 04. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Mortalidad sin recaída	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Respuesta completa o resolución de síntomas de EICH	Importante
Eventos adversos grado 3 a 4	Importante
Infecciones	Importante

IV METODOLOGÍA

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

I. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de ruxolitinib para el tratamiento de pacientes post TACPH y que desarrollan EICH crónica, refractarios o dependientes a corticoides, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos Medline (PubMed), The Cochrane Library (Cochrane reviews) y LILACS (Biblioteca virtual en salud). Para responder a la pregunta PICO planteada, se utilizaron términos de lenguaje controlado y términos libres relacionados a la patología e intervención de interés. El periodo de búsqueda se realizó hasta el 24 de enero del 2024 sin restricción por fecha de publicación o idioma. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Las estrategias de búsqueda para las diferentes bases de datos consultadas se detallan en el **Anexo 1a**.

II. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis y ECA de fase III o II, que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación. Se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación. Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve.

III. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

El proceso de selección de estudios por título y resumen fue desarrollado por dos revisores de forma independiente y conducida en la plataforma electrónica Rayyan (https://www.rayyan.ai/). Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando la plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes. Luego, un revisor se encargó de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Posteriormente, se extrajo la información de los estudios incluidos tal y como son provistos por los autores.

Para evaluar la eficacia y seguridad de la tecnología sanitaria se emplearon los siguientes criterios según sea el caso: la selección se limitó a RS con metaanálisis de ECA de fase III y ECA de fase III que permitan responder a la pregunta PICO. En ausencia de este diseño de estudios, se optó por incluir estudios comparativos no aleatorizados incluyendo cohortes y casos-control. En caso las RS incluyan un solo ECA que responda a la pregunta PICO, se extraerá y evaluará el estudio identificado en dicha RS de forma independiente. Si la RS seleccionada no realiza un metaanálisis o realiza uno que a consideración del equipo metodológico no haya sido correcto, se optará por realizar un metaanálisis. En caso no ser metodológicamente correcto realizarlo, se sintetizará la evidencia a partir de los estudios primarios.

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente. Asimismo, la síntesis de los datos se muestra más adelante en la **sección 5.3**. Efectos deseables y efectos indeseables (eficacia y seguridad).

IV. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el presente informe fue realizada y revisada por un evaluador, empleando las siguientes herramientas metodológicas según sea el caso:

- Para la evaluación de las revisiones sistemáticas se empleó la herramienta del AMSTAR-II (14).
- Para la evaluación de los ensayos clínicos aleatorizados se empleó la herramienta Risk of Bias 1.0 Tool (*RoB 1.0*) (15).*
- Para la evaluación de los estudios de intervención no aleatorizados se empleó la herramienta del ROBINS-I (16).
- Para la evaluación de los estudios observacionales se empleará la escala de Newcastle Otawa (17).

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

V. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces que fueron considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (18) y revisada por un segundo evaluador. La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja o muy baja.

Si la evidencia para un desenlace proviene de ECA, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia alto, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en estos cinco aspectos: 1) riesgo de sesgo, 2) inconsistencia, 3) evidencia indirecta, 4) imprecisión, y 5) sesgo de publicación. Por otro lado, si la evidencia para un desenlace proviene de estudios observacionales, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia bajo, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en los cinco aspectos mencionados previamente. Sin embargo, en caso no se presenten limitaciones en dicha evaluación, la certeza de evidencia puede aumentar dependiendo de la valoración de los aspectos de: 1) tamaño de efecto de gran magnitud, 2) gradiente dosis-respuesta, y 3) efecto de los potenciales factores de confusión residual.

Elaboración de tablas de evidencia

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla Summary of Findings (SoF) y el fraseo para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (19).

Calificación de la certeza global de la evidencia

La calificación de la certeza global de la evidencia se consideró como la calificación combinada de la certeza de la evidencia a lo largo de todos los desenlaces considerados para responder la pregunta clínica. Se consideraron los siguientes criterios, de acuerdo al enfoque GRADE:

• Si la certeza de la evidencia fue la misma para todos los desenlaces, entonces ésta fue la certeza global de la evidencia para apoyar una recomendación.

• Si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determinó la certeza global de la evidencia.

La interpretación de los niveles de certeza de evidencia tanto para los desenlaces como para la recomendación de la ETS-EMC y el fraseo para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 05.**

Tabla 05. Significado de los niveles de certeza de evidencia para los desenlaces y para la recomendación según la metodología GRADE

Certeza de evidencia	Significado y fraseo
Certeza del resultado de un desenlace	
⊕⊕⊕⊕ Alta	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. “Al dar la intervención en lugar del comparador, estamos seguros de que …”
⊕⊕⊕◯ Moderada	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente. “Al dar la intervención en lugar del comparador, probablemente…”
⊕⊕◯◯ Baja	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. “Al dar la intervención en lugar del comparador, podría ser que …”
⊕◯◯◯ Muy baja	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios.
Certeza de evidencia para la 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.

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

Para determinar los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos, se tuvo en cuenta la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos y su certeza de evidencia. Por ello, previo a la formulación de recomendaciones el grupo de trabajo estableció tres umbrales clínicos para cada desenlace crítico con el fin de

diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande. Los umbrales fueron en base a diferencias mínimas importantes y la determinación de estos se realizó antes de la presentación de la evidencia sobre la eficacia y seguridad de ruxolitinib, para evitar cualquier influencia sobre sus decisiones.

Para identificar las diferencias mínimas importantes se realizó una búsqueda sistemática de estudios en MEDLINE (a través de PubMed) que determinan estas diferencias para los desenlaces críticos en la población de interés para la presente ETS o en poblaciones similares. La estrategia se presenta en el **Anexo 1b**.

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

Para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes; así como, para la graduación de dichos desenlaces, se tomó en consideración la consulta a los pacientes, sus familiares o cuidadores y/o la experiencia del grupo de trabajo derivada de la interacción con los pacientes que presentan la condición de interés para la presente evaluación. Para ello, se entrevistó al cuidador (hermano) de un paciente menor de edad que recibió trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrolló enfermedad injerta contra huésped refractario a corticoides, identificado por la institución solicitante de la ETS-EMC. La entrevista contó con la participación del equipo metodológico. Posterior al consentimiento del cuidador del paciente, el equipo metodológico inició la entrevista en donde se indagó respecto a los puntos de vista y perspectivas sobre su condición médica, así como los valores y preferencias de los resultados esperados con el tratamiento.

Por otro lado, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados, para lo cual se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La fecha de búsqueda fue el 01 de febrero del 2024. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1c**.

Los resultados obtenidos se exportaron a la plataforma electrónica Rayyan para realizar la extracción inicial a título y resumen considerando criterios de elegibilidad previamente definidos siguiendo el enfoque GRADE (20). Los estudios seleccionados se revisaron a texto completo. Los criterios de elegibilidad fueron:

- Estudios que describan la condición específica de pacientes post TACPH con EICH crónico refractario o dependiente a corticoides.

- Estudios que obtuvieron utilidades de los resultados a través de técnicas de medición directa.
- Estudios que expresaron las preferencias a través de la disposición a pagar, compensación de probabilidad, ejercicio de elección discreta, clasificación y comparación pareada.
- Estudios que usaron otros cuestionarios y escalas, a veces desarrollados por ellos mismos para preguntar preferencia por los resultados.
- Estudios que midieron la importancia de los resultados en estudios cualitativos.
- De preferencia, estudios locales o realizados en América Latina.

IV.3 Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación del ruxolitinib como tratamiento en pacientes que han recibido trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped refractario o dependiente a corticoides, se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos **(Figura 1)**. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año con estimación de costos bottom-up y enfoque epidemiológico de prevalencia, y no se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Para evaluar los recursos se siguieron los siguientes pasos:

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

- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, se complementó con el experto que solicitó la ETS sobre los procedimientos

clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.

- **Paso 3:** En este paso juntamente con el experto que solicitó la ETS de definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.

- **Paso 4:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSA, SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS u organización que solicitó la ETS. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costeada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.

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

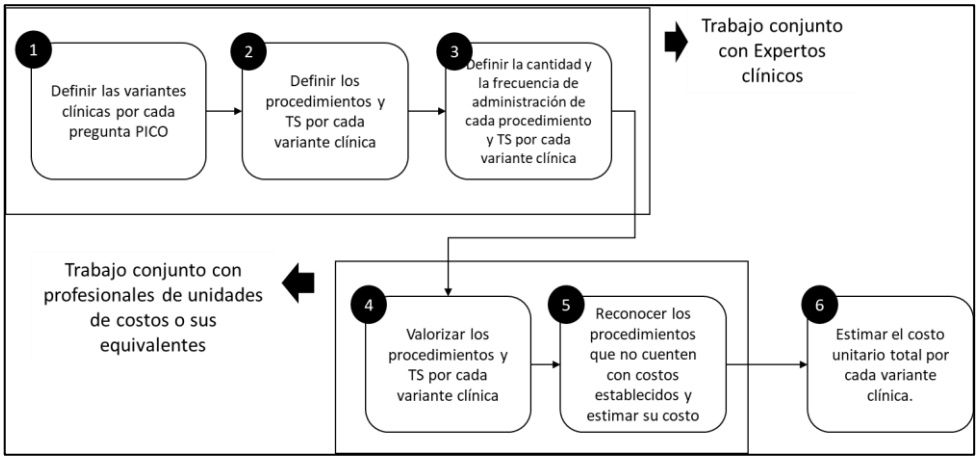
- **Paso 6:** En este paso se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

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

Para el procesamiento y análisis de datos, se elaboró el modelo de enfermedad en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel. Cada estado de enfermedad se presentó en

una hoja cálculo del programa Microsoft Excel conteniendo las prestaciones, la cantidad consumida, el costo unitario, el costo subtotal y el costo total por cada estado de enfermedad. Para el análisis de datos se presentaron las características del modelo de enfermedad un modelo gráfico y para los costos de enfermedad de cada una de las variantes comparativamente entre la tecnología de intervención y el comparador.

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



IV.4 Costo-efectividad

Para informar sobre los resultados de evaluaciones de costo-efectividad del uso de ruxolitinib como tratamiento en pacientes que han recibido trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped refractario o dependiente a corticoides (población objetivo), a nivel local (Perú), se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID.

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

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de ruxolitinib para la población objetivo, en

un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 01 de febrero de 2024. Se utilizaron términos relacionados a la intervención, población y costo-efectividad, con filtros para estudios a nivel Latinoamericano. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1d**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación. Los estudios encontrados fueron evaluados considerando los criterios del *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) (21).

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

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de Carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de Global Burden of Disease (GBD) (22), la Organización Mundial de la Salud (23) (OMS) y el reporte epidemiológico del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) – Perú (24).

Para la evaluación de la necesidad clínica de ruxolitinib en pacientes que recibieron TACPH y desarrollan EICH crónica, refractarios o dependientes de corticoides, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial N°1361-2018-MINSA, la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas aprobado mediante RM N° 945-2022/MINSA, y dictámenes de ETS-EMC emitidos por RENETSA para identificar alternativas terapéuticas para la condición clínica abordada en la pregunta PICO. Asimismo, se consultaron sobre las alternativas terapéuticas recomendadas por guías de práctica clínica (GPC) internacionales como la de *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (3) para pacientes que han recibido TACPH y desarrollan EICH, y la *British Society for Bone Marrow Transplantation* (BSBMT) (25) para pacientes que desarrollaron EICH crónico y del INEN para el manejo de pacientes con EICH agudo y crónico (2), con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto en la equidad en salud de ruxolitinib, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios desde el aspecto de equidad o aspectos éticos para la implementación de las opciones de tratamiento.

Asimismo, se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) considerando los términos para la población objetivo, la intervención y equidad, aplicando filtros para estudios locales o regionales. La fecha de búsqueda fue el 01 de

febrero del 2024. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1e**.

V. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados de cada criterio para la evaluación de ruxolitinib en pacientes post trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas que desarrollan EICH crónico refractario o dependiente a corticoides.

V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

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

V.2 NECESIDAD CLÍNICA

Actualmente, los pacientes peruanos que recibieron TACPH y desarrollan EICH crónica, refractarios o dependientes de corticoides tienen como opción de tratamiento disponible la fotoféresis extracorpórea con metoxaleno. Dicha tecnología sanitaria fue aprobada en julio 2023 mediante ETS - EMC (26) y es mencionada como alternativa de tratamiento en escenarios de refractariedad a los esteroides según dos GPC para el manejo de pacientes con esta condición (2, 3). En ese sentido, el grupo de trabajo, por mayoría, estuvo de acuerdo en que sí se dispone de una alternativa de tratamiento y por lo tanto existe alternativa (necesidad cubierta).

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

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 324 artículos procedentes de 3 bases de datos, de los cuales 21 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Luego de evaluar estos 21 artículos, 1 de ellos fue incluido como parte del cuerpo de evidencia por brindar información que permite responder a la pregunta PICO de interés. Este documento corresponde a un ECA fase III (27). Para ver a detalle el flujo de selección de estudios y las razones de exclusión de estos consultar el **Anexo 2 y 3**.

B. Características de los estudios identificados

El estudio identificado se trata de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III, multicéntrico y abierto (sin cegamiento). Su objetivo principal fue evaluar la eficacia y seguridad de ruxolitinib en pacientes con EICH crónica refractaria o dependiente a corticoides moderada o grave.

El estudio incluyó pacientes mayores de 12 años que habían recibido previamente TACPH de un donante emparentado o no emparentado y que desarrollaron EICH crónica refractaria o dependiente a corticoides moderada o grave. La EICH crónica refractaria o dependiente a los corticoides se definió como la falta de respuesta o progresión de la enfermedad después de la administración de prednisona ≥ 1 mg/kg/día durante al menos 1 semana; o persistencia de la enfermedad sin mejoría a pesar del tratamiento continuo con prednisona a > 0.5 mg/kg/día o 1 mg/kg/día por medio durante al menos 4 semanas; o la necesidad de incrementar la dosis de prednisolona a > 0.25 mg/kg/día después de dos intentos fallidos de disminuir la dosis.

Se incluyeron pacientes que habían sido tratados previamente con inhibidores de la Janus Kinasa (JAK) para el antecedente de EICH aguda, si el tratamiento había resultado en una respuesta completa o parcial, y el tratamiento con inhibidores de la JAK se interrumpió al menos 8 semanas antes de recibir la primera dosis de ruxolitinib o la terapia de control.

Asimismo, indicaron que los pacientes tratados previamente con 2 o más terapias sistémicas para la EICH crónica además de glucocorticoides con o sin inhibidores de la calcineurina (ICN) no fueron elegibles. Se excluyó a aquellos que tuvieron una recaída del cáncer primario o tuvieron pérdida del injerto dentro de los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento o si tenían una infección activa no controlada.

Los participantes incluidos fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir ruxolitinib vía oral 10 mg dos veces al día o la mejor terapia disponible (MTD) elegida por el investigador. La MTD que el investigador eligió en función del cuadro del paciente consistió en fotoféresis extracorpórea con metoxaleno, metotrexato en dosis bajas, micofenolato mofetilo, inhibidores de mTOR (everólimus o sirólimus), infliximab, rituximab, pentostatina, imatinib, o ibrutinib.

Los participantes podían continuar recibiendo el tratamiento de apoyo habitual del trasplante de células madre hematopoyéticas, que incluyese anti infecciosos, así como los medicamentos para la profilaxis y el tratamiento habitual de la EICH crónica iniciados antes de la aleatorización, lo que incluye corticoesteroides sistémicos con

o sin ICN (ciclosporina o tacrolimus). El tratamiento asignado fue indicado por al menos 6 ciclos (28 días por ciclo) a menos que los participantes hayan presentado efectos secundarios o progresión de la EICH crónica. Aquellos asignados aleatoriamente al grupo del MTD y que no tuvieron o mantuvieron la repuesta completa o parcial, o presentaron efectos secundarios inaceptables o progresión del EICH crónico, se les permitió intercambiar al grupo Ruxolitinib en la semana 24 (día 1 del ciclo 7) o después. Asimismo, se permitió reducir gradualmente los ICN o la dosis de ruxolitinib a partir del día 1 del ciclo 7 luego de presentar respuesta completa o parcial.

El desenlace principal fue la tasa de respuesta global al día 1 del ciclo 7, definida como la proporción de pacientes de cada grupo que presentaban una respuesta completa o respuesta parcial, según la evaluación del investigador de acuerdo con los criterios del NIH.

Los desenlaces secundarios clave fueron la Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE) y la proporción de pacientes que mostraron una mejoría en la puntuación de síntomas de Lee modificada el día 1 del ciclo 7. La SLE fue definida como la ocurrencia de alguno de los siguientes eventos, el que ocurriese primero: i) recaída o recurrencia de la enfermedad subyacente o muerte debida a la enfermedad subyacente; ii) muerte no asociada a una recaída, o iii) adición o inicio de otro tratamiento sistémico para la EICH crónica.

La respuesta en la escala de Síntomas de Lee fue definida como una reducción de ≥ 7 puntos desde el inicio en la puntuación total de los síntomas en la escala, que mide los síntomas de la EICH crónica en una escala de 0 a 100, donde las puntuaciones más altas indicaban peores síntomas, en la semana 24.

Otros desenlaces secundarios incluyeron el análisis de subgrupos de respuesta general, respuestas de órganos individuales, mejor respuesta general en cualquier momento hasta la semana 24, duración de la respuesta, cambio en dosis de glucocorticoides a lo largo del tiempo y supervivencia general. Los autores mencionaron que también evaluarían cambios en las medidas de calidad de vida, sin embargo, no se halló datos del instrumento con el que evaluarían este desenlace ni los resultados de esta evaluación.

Se incluyó 329 pacientes, los cuales fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir ruxolitinib (n=165) o la mejor terapia disponible (n=164). Luego de una mediana de seguimiento de 57.3 semanas, 125 (38%) participantes continuaron recibiendo el tratamiento al cual fueron inicialmente asignados. Un 49% de

participantes del grupo ruxolitinib descontinuaron el tratamiento, mientras que en el grupo de MTD fue de 74%. Entre las razones para descontinuar el tratamiento fue principalmente por falta de eficacia (14.5% en el grupo ruxolitinib y 42.7% en el grupo control), eventos adversos (17% en el grupo ruxolitinib y 4.9% en el grupo control) y recaída de enfermedad subyacente (5.5% en el grupo ruxolitinib y 4.3% en el grupo control). El 37.2% de participantes del grupo control cruzaron al grupo ruxolitinib después de las 24 semanas (día 1 del ciclo 7). Las características principales del estudio se detallan en la **Tabla 06.**

Tabla 06. Características de los estudios incluidos

	Zeiser et al. 2021 / REACH 3
Registro	NCT03112603
Diseño / fase	Ensayo clínico aleatorizado abierto/ Fase III
Lugar / periodo de estudio de enrolamiento	Multicéntrico (149 centros de Europa, Asia, Estados Unidos, Canadá y Australia) / Desde julio 2017 hasta noviembre 2019
Participantes	Total de pacientes aleatorizados (n = 329) **<u>Características basales (Intervención n=165/ Control n=164)</u>** **Mediana de edad (rango):** 49 (13 - 73) / 50 (12 - 16) **Sexo masculino, n (%):** 109 (66.1) /92 (56.1) **Severidad del EICH crónico, n (%):** • Leve: 1 (0.6) / 1 (0.6) • Moderado: 67 (40.6) / 74 (45.1) • Severo: 97 (58.8) / 89 (54.3) **EICH agudo previo, n (%):** 92 (55.8) / 88 (53.7) **Donante de células madre, n (%)** • Relacionado: 91 (54.5) / 87 (52.1) • No relacionado: 76 (45.5) / 80 (47.9) **Mediana de semanas desde el trasplante hasta la aleatorización (rango):** 69.4 (4 - 372) / 63.2 (7 - 1427) **Mediana de semanas desde el inicio del EICH crónico hasta la aleatorización (rango):** 24.9 (1 – 288) / 21.4 (1 – 278) **Afectación de la EICH crónica, n (%)** • Piel: 121 (73.3) / 113 (68.9) • Boca: 97 (58.8) / 103 (62.8) • Ojos: 97 (58.8) / 92 (56.1) • Pulmón: 74 (44.8) / 67 (40.9) • Articulaciones y fascia: 48 (29.1) / 42(25.6) • Hígado: 42 (25.5) / 40 (24.4) • Gastrointestinal: 39 (23.6) / 36 (22) • Tracto genital: 14 (8.5) / 17 (10.4) **Terapia sistémica previa al EICH crónico, n (%):**

	Zeiser et al. 2021 / REACH 3
	• Glucocorticoides: 70 (42.4) / 81 (49.4) • Glucocorticoides + ICN: 68 (41.2) / 69 (42.1) • Glucocorticoides + ICN + otra terapia sistémica: 10 (6.1) / 4 (2.4) • Glucocorticoides + otra terapia sistémica: 14 (8.5) / 9 (5.5)
Intervención	Ruxolitinib 10 mg 2 v/día (n = 165)
Comparador	Mejor terapia disponible (n = 164): • Fotoforesis extracorpórea (34.8%) • Micofenotalo mofetilo (22%) • Ibrutinib (17.1%) • Baja dosis metrotexato (6.3%) • Imatinib (5.1%) • Sirolimus (4.4%) • Rituximab (3.8%) • Everolimus (3.2%) • Infliximab (3.2%) • Pentostatin (0%)
Desenlaces reportados	– Sobrevida global (12 meses) – Mortalidad sin recaída (12 meses) – Calidad de vida – Eventos adversos serios (24 semanas) – Respuesta completa o resolución de síntomas de EICH (24 semanas) – Eventos adversos grado 3 o 4 (24 semanas) – Infecciones (24 semanas)
Financiamiento	NOVARTIS

ECA: ensayo controlado aleatorizado; ICN: Inhibidores de calcineurina

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

Para la evaluación de la calidad metodológica y el riesgo de sesgo del ensayo clínico fase III de Zeiser et al. (27) se empleó la herramienta Risk of Bias 1.0. Este estudio fue diseñado como un ensayo abierto, es decir, los investigadores, los evaluadores y los participantes tenían conocimiento de la asignación al brazo de estudio. Esta situación representa el riesgo de brindar cuidados diferenciados entre los participantes y que además perciban de forma diferencia el impacto en desenlaces relacionados a la sintomatología. Por consiguiente, el diseño del estudio introduce riesgo de sesgo de realización y de detección.

Por otro lado, las pérdidas fueron desiguales en ambos grupos dado que abandonaron el tratamiento durante el ensayo en el grupo ruxolitinib (49.7%) y en el grupo control (74.4%) principalmente por ausencia de eficacia y presencia de eventos adversos. Esto podría conllevar a un desbalance entre las características de los grupos. Finalmente, el riesgo de sesgo es poco claro en el desenlace de sobrevida global ya que el tiempo de seguimiento estimado inicialmente planificado en el protocolo (5 años) no fue el reportado en el estudio (solo reporta resultados a

12 meses). Los detalles de la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta RoB 1.0 se encuentran en el **Anexo 4**.

D. Principales resultados

Los resultados presentados nos permiten poder comparar el efecto de ruxolitinib con o sin corticoides frente a 10 terapias disponibles, entre ellas la fotoféresis extracorpórea con metoxaleno.

1. Sobrevida global a los 12 meses

A los 12 meses de seguimiento, Zeiser et al 2021 reportó que la sobrevida en el grupo que recibió ruxolitinib fue de 81.4% (IC 95%: 74.1 a 86.8) y en el grupo de la MTD fue de 83.8% (IC 95%: 76.5 a 89.0). Solo se reportó la tasa de sobrevida global pero no se reportó mediana de sobrevida, ni estimados de diferencias entre los grupos para este desenlace como *hazard ratio* (HR) de muerte.

El grupo metodológico calculó la incidencia de mortalidad de 18.8% (31/165) en quienes recibieron ruxolitinib y 16.5% (27/164) en quienes recibieron la MTD. Asimismo, se estimó el riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) usando el software estadístico Stata v.14 para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 1.14 (IC 95%: 0.71 a 1.82) y la diferencia absoluta de riesgos fue de +2.3% (IC 95%: -4.8% a +13.5%). La certeza de evidencia proveniente de un ECA fue considerada muy baja, habiendo penalizado 2 niveles por imprecisión muy seria, 1 nivel por riesgo de sesgo serio y 1 nivel por evidencia indirecta seria. Esto quiere decir que al brindar ruxolitinib en lugar de FEC con metoxaleno con o sin corticoides, la evidencia es muy incierta sobre el efecto en la sobrevida global a 12 meses de seguimiento. Esta evidencia fue considerada para la valoración del criterio de efectos indeseables.

2. <u>Mortalidad sin recaída a los 12 meses</u>

A los 12 meses de seguimiento, Zeiser et al 2021 reportó el desenlace de supervivencia libre de falla que comprendía las recaídas, tasa de mortalidad sin recaída y cambio de tratamiento. A partir de ellos, el equipo metodológico

calculó que la incidencia de mortalidad sin recaída que fue de 10% (16/165) en quienes recibieron ruxolitinib y 5.2% (8/164) en quienes recibieron la MTD.

Asimismo, se estimó el riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) usando el software estadístico Stata v.14 para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 1.99 (IC 95%: 0.87 a 4.52) y la diferencia absoluta de riesgos fue de +4.8% (IC 95%: -0.6% a +17.1%). La certeza de evidencia proveniente de un ECA fue considerada muy baja, habiendo penalizado 1 nivel de por imprecisión seria, 1 nivel por riesgo de sesgo serio y 1 nivel por evidencia indirecta seria. Esto quiere decir que al brindar ruxolitinib en lugar de FEC con metoxaleno con o sin corticoides, la evidencia es muy incierta sobre el efecto en la mortalidad sin recaída a 12 meses de seguimiento. Esta evidencia fue considerada para la valoración del criterio de efectos indeseables.

3. Eventos adversos serios a los 6 meses

A los 6 meses de seguimiento, la incidencia de eventos adversos serios fue 33.3% (55/165) en quienes recibieron ruxolitinib y 36.7% (58/158) en quienes recibieron la terapia estándar. El equipo metodológico de la presente ETS-EMC estimó el riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 0.90 (IC 95%: 0.67 a 1.22) y la diferencia absoluta de riesgos fue de -3.7% (IC 95%: -12.1 % a +8.1 %). La certeza de evidencia fue considerada muy baja, habiendo penalizado 2 niveles por imprecisión muy seria, 1 nivel por riesgo de sesgo serio y 1 nivel por evidencia indirecta seria. Esto quiere decir que al brindar ruxolitinib en lugar de FEC con metoxaleno con o sin corticoides, la evidencia es muy incierta sobre el efecto en los eventos adversos serios a 6 meses de seguimiento. Esta evidencia fue considerada para la valoración del criterio de efectos deseables.

4. Calidad de vida

A la fecha de la presente evaluación, no se cuenta con algún instrumento validado para medir calidad de vida en la población objetivo (pacientes que recibieron TACPH y desarrollan EICH crónico). El estudio de Zeiser et al. no presenta resultados de puntajes en calidad de vida, ni tampoco se ha determinado la diferencia mínima clínicamente relevante con dicho instrumento.

5. **Respuesta completa o resolución de síntomas del EICH a los 6 meses**

A los 6 meses de seguimiento, Zeiser et al 2021 reportó que la incidencia de respuesta completa o resolución de síntomas del EICH fue de 6.7% (11/165) en quienes recibieron ruxolitinib y 3% (5/164) en quienes recibieron la terapia estándar. El equipo metodológico estimó el riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) usando el software estadístico Stata v.14 para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 2.19 (IC 95%: 0.78 a 6.15) y la diferencia absoluta de riesgos fue de +3.6% (IC 95%: -0.7 % a +15.7%). La certeza de evidencia proveniente de un ECA fue considerada muy baja, habiendo penalizado 2 niveles por imprecisión muy seria, 1 nivel por riesgo de sesgo serio y 1 nivel por evidencia indirecta seria. Esto quiere decir que la evidencia es muy incierta sobre el efecto de ruxolitinib en la respuesta completa a los síntomas de EICH crónico a 6 meses de seguimiento, en comparación con FEC con metoxaleno con o sin corticoides.

Asimismo, Zeiser et al 2021 brindó datos para el análisis por subgrupo en el cual el comparador fue FEC con metoxaleno. La incidencia de respuesta completa o resolución de síntomas del EICH fue de 6.7% (11/165) en quienes recibieron ruxolitinib y 1.8% (1/55) en quienes recibieron la terapia estándar. El equipo metodológico calculó el riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para poder determinar las diferencias absolutas entre ambos grupos de intervención. El RR estimado fue de 3.67 (IC 95%: 0.48 a 27.76) y la diferencia absoluta de riesgos fue de +4.9% (IC 95%: -0.9 % a +48.7%). La certeza de evidencia proveniente de un ECA fue considerada muy baja, habiendo penalizado 1 nivel por riesgo de sesgo serio y 2 niveles por imprecisión muy seria. Esto quiere decir que la evidencia es muy incierta sobre el efecto de ruxolitinib en la respuesta completa a los síntomas de EICH crónico a 6 meses de seguimiento, en comparación con FEC con metoxaleno con o sin corticoides.

6. **Eventos adversos grado 3 – 4 a los 6 meses**

A los 6 meses de seguimiento, Zeiser et al 2021 reportó que la incidencia de eventos adversos grado 3 - 4 fue de 57% (94/165) en quienes recibieron ruxolitinib y 57.6% (94/164) en quienes recibieron la terapia estándar. El equipo metodológico estimó el riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). El RR estimado fue de 0.99 (IC 95%: 0.82 a 1.19) y la diferencia

absoluta de riesgos fue de +0.6% (IC 95%: -10.3 % a +10.9%). La certeza de evidencia proveniente de un ECA fue considerada muy baja, habiendo penalizado 1 nivel por imprecisión seria, 1 nivel por riesgo de sesgo serio y 1 nivel por evidencia indirecta seria. Esto quiere decir que la evidencia es muy incierta sobre el efecto de ruxolitinib en los eventos adversos grado 3 – 4 a 6 meses de seguimiento, en comparación con FEC con metoxaleno con o sin corticoides.

7. **Infecciones a los 6 meses**

A los 6 meses de seguimiento, Zeiser et al 2021 reportó que la incidencia de las infecciones de cualquier grado fue de 43% (71/165) en quienes recibieron ruxolitinib y 35.7% (59/164) en quienes recibieron la terapia estándar. El equipo metodológico estimó el riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). El RR estimado fue de 1.20 (IC 95%: 0.91 a 1.57) y la diferencia absoluta de riesgos fue de +7.2% (IC 95%: -3.2 % a +20.5%). La certeza de evidencia proveniente de un ECA fue considerada muy baja, habiendo penalizado 2 niveles por imprecisión muy seria, 1 nivel por riesgo de sesgo serio y 1 nivel por evidencia indirecta sera. Esto quiere decir que la evidencia es muy incierta sobre el efecto de ruxolitinib en las infecciones de cualquier grado a 6 meses de seguimiento, en comparación con FEC con metoxaleno con o sin corticoides.

Asimismo, a los 6 meses de seguimiento, Zeiser et al 2021 reportó que la incidencia de las infecciones Grado ≥ 3 fue de 10.9% (18/165) en quienes recibieron ruxolitinib y 11.5% (19/164) en quienes recibieron la terapia estándar. El equipo metodológico estimó el riesgo relativo (RR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). El RR estimado fue de 0.94 (IC 95%: 0.51 a 1.73) y la diferencia absoluta de riesgos fue de -0.7% (IC 95%: -5.7 % a +8.5%). La certeza de evidencia proveniente de un ECA fue considerada muy baja, habiendo penalizado 1 nivel por imprecisión seria, 1 nivel por riesgo de sesgo serio y 1 nivel por evidencia indirecta seria. Esto quiere decir que la evidencia es muy incierta sobre el efecto de ruxolitinib en las infecciones Grado ≥ 3 a 6 meses de seguimiento, en comparación con FEC con metoxaleno con o sin corticoides.

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

Población: Pacientes post trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y que desarrollan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica, refractarios o dependientes a corticoides.
Intervención: Ruxolitinib
Comparador: Mejor terapia disponible (Fotoféresis extracorpórea con metoxaleno, micofenolato mofetilo, ibrutinib, baja dosis metrotexato, imatinib, sirolimus, rituximab, everolimus o infliximab)
Bibliografía por desenlace:

- **Sobrevida global a los 12 meses**: ECA fase III de Zeiser et al 2021.
- **Mortalidad sin recaída a los 12 meses**: ECA fase III de Zeiser et al 2021.
- **Eventos adversos serios a los 6 meses:** ECA fase III de Zeiser et al 2021.
- **Respuesta completa o Resolución de síntomas de la EICH a los 6 meses:** ECA fase III de Zeiser et al 2021.
- **Eventos adversos grado 3 – 4 a los 6 meses:** ECA fase III de Zeiser et al 2021.
- **Infecciones a los 6 meses:** ECA fase III de Zeiser et al 2021.

Desenlace (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y tipo de estudios (muestra)	Intervención: Ruxolitinib (n=165)	Comparación: MTD (incluyendo FEC con metoxaleno) (n=164)	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación*
Sobrevida global [Porcentaje de mortalidad] (12 meses)	CRÍTICO	1 ECA fase III (n=329)	31/165 (18.8%)	27/164 (16.5%)	RR: 1.14 (0.71 a 1.82)	+2.3% (-4.8% a +13.5%) [23 más por cada 1000 (de 48 menos a 135 más)]	⊕◯◯◯ MUY BAJA a,b,c	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de ruxolitinib, en lugar de la mejor terapia disponible (incluyendo FEC con metoxaleno), en la *sobrevida global,* de pacientes que recibieron trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica, refractarios o dependientes de corticoides a los 12 meses.
Mortalidad sin recaída (12 meses)	CRÍTICO	1 ECA fase III (n=329)	16/165 (10%)	8/164 (5.2%)	RR: 1.99 (0.87 a 4.52)	+4.8% (-0.6% a +17.1%) [48 más por cada 1000 (de 6 menos a 171 más)]	⊕◯◯◯ MUY BAJA b,c,d	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de ruxolitinib en lugar de la mejor terapia disponible (incluyendo FEC con metoxaleno), en la *mortalidad sin recaída,* en los pacientes que recibieron trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica, refractarios o dependientes de corticoides a los 12 meses.

Eventos adversos serios (6 meses)	CRÍTICO	1 ECA fase III (n=329)	55/165 (33.3%)	58/158 (36.7%)	RR: 0.90 (0.67 a 1.22)	-3.7% (-12.1% a +8.1%) [37 menos por cada 1000 (de 121 menos a 81 más)]	⊕◯◯◯ MUY BAJA a,b,c	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de ruxolitinib, en lugar de la mejor terapia disponible (incluyendo FEC con metoxaleno), en los *eventos adversos serios,* en los pacientes que recibieron trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica, refractarios o dependientes de corticoides a los 6 meses.
Calidad de vida	CRÍTICO	Este desenlace no fue reportado en el estudio. Asimismo, a la fecha de la presente evaluación, no se cuenta con algún instrumento validado para medir calidad de vida en la población objetivo (pacientes que recibieron TACPH y desarrollan EICH crónico).						
Respuesta completa o resolución de síntomas del EICH (6 meses)	IMPORTANTE	1 ECA fase III (n=329)	11/165 (6.7%)	5/164 (3%)	RR: 2.19 (0.78 a 6.15)	+3.6% (-0.7% a +15.7%) [36 más por cada 1000 (de 7 menos a 157 más)]	⊕◯◯◯ MUY BAJA b,c,e	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de ruxolitinib, en lugar de la mejor terapia disponible (incluyendo FEC con metoxaleno), en la *respuesta completa o resolución de los síntomas del EICH,* en los pacientes que recibieron trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica, refractarios o dependientes de corticoides a los 6 meses.
Respuesta completa o resolución de síntomas del EICH (6 meses) – Comparador FEC con metoxaleno	IMPORTANTE	1 ECA fase III (n=329)	11/165 (6.7%)	1/55 (1.8)	RR: 3.67 (0.48 a 27.76)	+4.9% (-0.9% a +48.7%) [49 más por cada 1000 (de 9 menos a 487 más)]	⊕◯◯◯ MUY BAJA b,f	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de ruxolitinib, en lugar de FEC con metoxaleno, en la *respuesta completa o resolución de los síntomas del EICH*, en los pacientes que recibieron trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica, refractarios o dependientes de corticoides a los 6 meses.
Eventos adversos grado 3 – 4 (6 meses)	IMPORTANTE	1 ECA fase III (n=329)	94/165 (57%)	94/164 (57.6%)	RR: 0.99 (0.82 a 1.19)	+0.6% (-10.3% a +10.9%) [6 menos por cada 1000 (de 103 menos a 109 más)]	⊕◯◯◯ MUY BAJA b,c,g	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de ruxolitinib, en lugar de la mejor terapia disponible (incluyendo FEC con metoxaleno), en los *eventos adversos de grado 3 a 4,* en los pacientes que recibieron trasplante alogénico de

								células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica, refractarios o dependientes de corticoides a los 6 meses.
Infecciones de cualquier grado (6 meses)	IMPORTANTE	1 ECA fase III (n=329)	71/165 (43%)	59/164 (35.7%)	RR: 1.20 (0.91 a 1.57)	+7.2% (-3.2% a +20.5%) [72 más por cada 1000 (de 32 menos a 205 más)]	⊕◯◯◯ MUY BAJA b,c,e	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de ruxolitinib, en lugar de la mejor terapia disponible (incluyendo FEC con metoxaleno), en las *infecciones de cualquier grado,* en los pacientes que recibieron trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica, refractarios o dependientes de corticoides a los 6 meses.
Infecciones Grado ≥ 3 (6 meses)	IMPORTANTE	1 ECA fase III (n=329)	18/165 (10.9%)	19/164 (11.5%)	RR: 0.94 (0.51 a 1.73)	-0.7% (-5.7% a +8.5%) [7 menos por cada 1000 (de 57 menos a 85 más)]	⊕◯◯◯ MUY BAJA b,c,h	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de ruxolitinib, en lugar de la mejor terapia disponible (incluyendo FEC con metoxaleno), en las *infecciones de grado 3 a más,* en los pacientes que recibieron trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica, refractarios o dependientes de corticoides a los 6 meses.

Abreviaturas utilizadas: **IC:** Intervalo de confianza; **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado; **FEC:** Fotoféresis extracorpórea.
*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.
a. Se disminuye dos niveles de evidencia por imprecisión debido a que el IC atraviesa los umbrales de beneficio y daño importantes.
b. Se disminuye un nivel de evidencia por riesgo de sesgo serio por la falta de cegamiento de los participantes, personal del estudio y evaluadores. Hubo cuidados diferenciados dado que 61 (37%) participantes del grupo control pasaron al brazo de Ruxolitinib después de 24 semanas.
c. Se disminuye 1 nivel de evidencia por evidencia indirecta seria: el grupo control estuvo compuesto por otras terapias además de la FEC con metoxaleno.
d. Se disminuye 1 nivel de evidencia por imprecisión debido a que el IC atraviesa un umbral de diferencia mínima clínicamente relevante.
e. Se disminuye dos niveles de evidencia por imprecisión debido a que el IC de confianza atraviesa los umbrales estadísticos de 0.75 y 1.25.
f. Se disminuye un nivel de evidencia por imprecisión debido a que el IC de confianza atraviesa el umbral estadístico de 1.25 y es muy amplio
g. Se disminuye un nivel de evidencia por imprecisión debido a que el IC de confianza atraviesa el umbral estadístico de 0.75.
h. Se disminuye un nivel de evidencia por imprecisión debido a que el IC de confianza atraviesa el umbral estadístico de 1.25.

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Todos los desenlaces críticos (sobrevida global, mortalidad sin recaída y eventos adversos serios) tuvieron una certeza de evidencia muy baja. En tal sentido, según el Documento Técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de alto costo" (28), cuando la certeza de evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces esta se vuelve la certeza global de la evidencia. Por lo tanto, la certeza global de la evidencia fue considerada como "**muy baja**".

V.5 BALANCE DE EFECTOS

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

Durante la entrevista con el apoderado del paciente, se logró percibir que dentro de los beneficios que espera de obtener el tratamiento, para ellos era muy relevante mejorar la calidad de vida de modo que el paciente pueda tener independencia para realizar sus actividades diarias básicas (como alimentarse, vestirse), menor debilidad. Esta información fue considerada para la priorización y graduación de los desenlaces de la presente ETS - EMC.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda de la evidencia para identificar desenlaces importantes para pacientes y se identificó un estudio. Csanádi et al. 2020 realizaron una revisión sistemática con el objetivo de compilar los resultados de estudios que investigan sobre la carga de síntomas informada por los pacientes con EICH crónica y evaluar la asociación de esta carga con desenlaces potencialmente relevantes en pacientes con EICH crónica. Se identificaron 38 estudios, los instrumentos más utilizados para para medir la carga de síntomas fueron el de la escala de síntomas de Lee para EICH crónica (n = 28), seguido de las puntuaciones de los síntomas informados por los pacientes del NIH (n = 11).

Los autores concluyeron, que la medición de síntomas y los factores que influyen en estos síntomas (otras condiciones de salud, estado funcional o nivel socioeconómico) pueden ayudar a comprender mejor las percepciones de los pacientes y mejorar el tratamiento. Sin embargo, estos factores son muy diversos e implica incorporar preguntas específicas en futuros ensayos clínicos; por tanto, con los estudios identificados por esta RS no fue posible evaluar la asociación de la carga de síntomas con desenlaces clínicos como mortalidad y calidad de vida (29).

B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos deben tener en cuenta la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos y su certeza de evidencia. Por ello, previo a la formulación de recomendaciones el grupo de trabajo estableció tres umbrales clínicos para cada desenlace crítico con el fin de diferenciar entre magnitudes de efecto trivial, pequeño, moderado y grande. Los umbrales estuvieron en base a diferencias mínimas importantes y la determinación de estos se realizó antes de la presentación de la evidencia sobre la eficacia y seguridad de Ruxolitinib para evitar cualquier influencia sobre sus decisiones.

Para identificar las diferencias mínimas importantes (DMI) se realizó una búsqueda sistemática de estudios que determinen estas diferencias para los desenlaces críticos en la población de interés para la presente ETS o en poblaciones similares. No obstante, no se identificó ningún estudio que proporcione información de las diferencias mínimas importantes para los desenlaces de sobrevida global, eventos adversos serios o calidad de vida. Ante la ausencia de estudios que determinen la DMI se consideró la frecuencia de los desenlaces en el “grupo control” de la población de interés; FEC con metoxaleno con o sin corticoides.

El 30 de enero del 2024 se llevó a cabo la reunión para la determinación de los umbrales de significancia clínica para cada desenlace crítico. En dicha reunión participó el equipo metodológico del INS y el equipo de trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON) a cargo del INEN, la Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPRESS) solicitante (INEN), la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), la Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN) y Representante del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL). Luego de discusión y consenso, y teniendo en consideración que hubo una ETS – EMC previa para la misma población, en la cual se evaluó la Fotoféresis extracorpórea con Metoxaleno, el grupo de trabajo decidió usar los mismos umbrales para los desenlaces críticos de Sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos serios. Para el desenlace de mortalidad sin recaída, se determinó el primer umbral de diferencias mínimas importantes (U1), que delimitó el umbral entre un efecto trivial y pequeño, se estimaron los dos umbrales siguientes (U2 y U3) multiplicando el umbral 1 (U1) por un factor de 2 o 3, respectivamente. De esta forma, luego de la reunión se establecieron los siguientes umbrales:

Tabla 07. Determinación de umbrales para cada desenlace clínico

Desenlace	Dirección del efecto	Efecto esperado con Ruxolitinib*			
		Trivial	Pequeño	Moderado	Grande
Sobrevida global (% de mortalidad)	Beneficio	Disminución absoluta de mortalidad < 2%	Disminución absoluta de mortalidad ≥2%	Disminución absoluta de mortalidad ≥4%	Disminución absoluta de mortalidad ≥6%
	Daño	Incremento absoluto de mortalidad < 2%	Incremento absoluto de mortalidad ≥2%	Incremento absoluto de mortalidad ≥4%	Incremento absoluto de mortalidad ≥6%
Sobrevida global (Tiempo de sobrevida)	Beneficio	Incremento de la sobrevida < 4 meses	Incremento de la sobrevida ≥4 meses	Incremento de la sobrevida ≥8 meses	Incremento de la sobrevida ≥12 meses
	Daño	Disminución de la sobrevida < 4 meses	Incremento de la sobrevida ≥4 meses	Incremento de la sobrevida ≥8 meses	Incremento de la sobrevida ≥12 meses
Mortalidad sin recaída	Beneficio	Disminución de mortalidad sin recaída < 4.2%	Disminución de mortalidad sin recaída ≥4.2%	Disminución de mortalidad sin recaída ≥8.4%	Disminución de mortalidad sin recaída ≥12.6%
	Daño	Incremento de mortalidad sin recaída < 4.2%	Incremento de mortalidad sin recaída ≥4.2%	Incremento de mortalidad sin recaída ≥8.4%	Incremento de mortalidad sin recaída ≥12.6%
Calidad de vida	No se establecieron umbrales para este desenlace				
Eventos adversos serios	Beneficio	Disminución absoluta de eventos adversos serios < 5%	Disminución absoluta de eventos adversos serios ≥5%	Disminución absoluta de eventos adversos serios ≥10%	Disminución absoluta de eventos adversos serios ≥15%
	Daño	Incremento absoluto de eventos adversos serios < 5%	Incremento absoluto de eventos adversos serios ≥5%	Incremento absoluto de eventos adversos serios ≥10%	Incremento absoluto de eventos adversos serios ≥15%

*Corresponde a la diferencia esperada con ruxolitinib en base a valores absolutos.

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

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables y la valoración del balance de efectos de ruxolitinib en comparación con la FEC con metoxaleno como tratamiento para pacientes que recibieron TACPH y desarrollan EICH crónica, refractarios o dependientes de corticoides, se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el 13 de febrero de 2024 (en adelante Reunión de Deliberación). En dicha reunión participó el equipo metodológico del INS y el equipo de trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional a cargo del INEN, de la IPRESS solicitante (INEN), de DPCAN, de FISSAL, de la Dirección General de

Aseguramiento e Intercambio prestacional del ministerio de salud (DGAIN) y de la DIGEMID.

En función de la evidencia sobre la eficacia y seguridad de Ruxolitinib en pacientes que recibieron TACPH y desarrollan EICH crónica, refractarios o dependientes de corticoides, presentado de manera detallada en la Tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE, a los umbrales clínicos previamente definidos para las magnitudes de efecto (Tabla 9), y a la certeza de evidencia para cada desenlace, se obtuvieron las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico (**Tabla 08**).

Tabla 08. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Desenlace (tiempo de seguimiento) [Importancia]	Efecto absoluto (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
Sobrevida global (12 meses) [Crítico]	+2.3% (-4.8% a +13.5%) [23 más por cada 1000 (de 48 menos a 135 más)] ⊕◯◯◯ MUY BAJA	La evidencia es muy incierta para determinar la magnitud de un efecto
Mortalidad sin recaída (12 meses) [Crítico]	+4.8% (-0.6% a +17.1%) [48 más por cada 1000 (de 6 menos a 171 más)] ⊕◯◯◯ MUY BAJA	La evidencia es muy incierta para determinar la magnitud de un efecto
Eventos adversos serios (6 meses) [Crítico]	-3.7% (-12.1% a 8.1%) [37 menos por cada 1000 (de 121 menos a 81 más)] ⊕◯◯◯ MUY BAJA	La evidencia es muy incierta para determinar la magnitud de un efecto

1. **Magnitud de efectos deseables (beneficios)**

En pacientes que recibieron ruxolitinib y desarrollan EICH crónica, refractarios o dependientes de corticoides, la evidencia es muy incierta sobre el efecto de ruxolitinib en los eventos adversos serios en comparación con la FEC con metoxaleno. Se encontró una disminución absoluta de eventos adversos serios en -3.7% con IC 95% de -12.1 % a +8.1 %. Es decir, 37 casos menos por cada 1000 personas con IC 95%: de 121 menos a 81 más (Certeza de evidencia muy baja). La magnitud del efecto es trivial y la certeza de evidencia es muy baja. Este muy bajo nivel de evidencia se atribuye, en parte, al estimado puntual que es altamente impreciso, dado que el IC al 95% de dicha diferencia atraviesa umbrales de benéfico y daño importantes e incluye el valor de no diferencia. Por otro lado, se desconoce los efectos en la calidad de vida.

En base a ello, se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados? No se obtuvo consenso debido a que dos miembros del panel opinaron que los efectos deseables "se desconocen". Finalmente, por mayoría, el grupo de trabajo valoró que la magnitud de los efectos deseables (beneficios) con el uso de ruxolitinib en lugar de FEC con metoxaleno fue "**trivial**".

2. Magnitud de efectos indeseables (daños)

En pacientes que recibieron Ruxolitinib y desarrollan EICH crónica, refractarios o dependientes de corticoides, la evidencia es muy incierta sobre el efecto de ruxolitinib en la sobrevida global en comparación con la FEC con metoxaleno. Se encontró un incremento absoluto de la mortalidad en +2.3% con IC 95% de -4.8 % a +13.5 %. Es decir, 23 muertes más por cada 1000 personas con IC 95%: de 48 menos a 135 más (Certeza de evidencia muy baja). Si bien la magnitud se encuentra en el punto que delimita un daño pequeño, la certeza de evidencia es muy baja. Este muy bajo nivel de evidencia se atribuye a que el estimado es altamente impreciso, dado que el IC al 95% de dicha diferencia atraviesa umbrales de beneficio y daños importantes e incluye el valor de no diferencia.

Por otro lado, se encontró un incremento absoluto de la mortalidad sin recaída en +4.8% con IC 95% de -0.6 % a +17.1 %. Es decir, 48 muertes más por cada 1000 personas con IC 95%: de 6 menos a 1 más (Certeza de evidencia muy baja). Si bien la magnitud se encuentra en el punto que delimita un daño pequeño, la certeza de evidencia es muy baja. Este muy bajo nivel de evidencia se atribuye, en parte, a que el estimado es altamente impreciso dado que el IC al 95% de dicha diferencia atraviesa el valor de no diferencia y umbrales de daño moderado y grande.

En base a ello, se solicitó al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados? No se obtuvo consenso debido a que dos miembros del panel opinaron que los efectos indeseables son "triviales" y un miembro del panel opinó que los daños "se desconocen". Finalmente, por mayoría, el grupo de trabajo valoró que la magnitud de los efectos indeseables (daños) con el uso de Ruxolitinib en lugar de FEC con metoxaleno fue "**pequeño**".

D. Balance entre los efectos deseables e indeseables

Por lo tanto, tomando en cuenta que los efectos deseables (beneficios) se consideraron triviales, los efectos indeseables (daños) se consideraron pequeños, y la certeza global de la evidencia fue muy baja, se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿El balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención o al comparador? No se obtuvo un consenso, dado que dos miembros del panel opinaron que el balance de efectos "probablemente favorece a la intervención", un miembro del panel opinó "no lo sé", mientras que la mayoría del grupo de trabajo opinó que el balance de los efectos “no favorece a la intervención ni al comparador”.

Finalmente, por mayoría, se concluyó que el balance de efectos "**no favorece a la intervención ni al comparador**".

V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Una tecnología sanitaria se considera innovadora si genera una mejora significativa en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes (desenlaces), ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada (28). La decisión del grupo de trabajo fue considerar a ruxolitinib como una tecnología “**no innovadora**” basado en una certeza de la evidencia muy baja.

V.7 EQUIDAD

Esta dimensión valora el potencial impacto de la tecnología sobre la equidad en salud, considerando posibles efectos diferenciales en poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas.

No se identificaron estudios que evaluasen el impacto del uso de Ruxolitinib en la equidad en salud para los pacientes que recibieron TACPH y desarrollan EICH crónica, refractarios o dependientes de corticoides. Durante la reunión de deliberación, se consultó al grupo de trabajo si ¿La incorporación de Ruxolitinib disminuye las brechas existentes para acceder a la salud (tratamiento, seguimiento) de los pacientes que recibieron TACPH y desarrollan EICH crónico, refractarios o dependientes de corticoides en comparación con la FEC con metoxaleno?

El grupo de trabajo consideró que a la fecha sólo hay un centro acreditado de trasplante que cuenta con el quipo y personal para realizar la FEC con metoxaleno. En ese sentido, ruxolitinib podría disminuir la inequidad existente puesto que es un medicamento de administración oral que no implicaría mayor uso de los recursos o seguimiento que el

que se necesita para recibir la terapia de soporte; por lo que su uso en otras instituciones de salud del país brindaría mayor acceso a poblaciones con más desventajas de acceso. Sin embargo, la evidencia no es clara respecto a los beneficios y daños ocasionados por la TS.

Por lo tanto, se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud? No se obtuvo un consenso, dado que dos miembros del panel opinaron que la equidad estaría "aumentada", mientras que la mayoría del grupo de trabajo opinó que "probablemente no tenga ningún impacto" en la equidad. Por mayoría se concluyó que el uso de ruxolitinib "**probablemente no tenga ningún impacto**" en la equidad.

V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO se plantearon 3 variantes clínicas (**Anexo 5**). Para cada una de las variantes clínicas se estimaron los costos unitarios siguiendo la metodología propuesta e incorporando los datos de cada de las fuentes establecidas, tanto para el comparador como para la tecnología sanitaria que se evalúa. A continuación, se presentan los resultados (consultar el **Anexo 5** para ver el costeo detallado de cada una de las variantes clínicas).

Tabla 09. Costos unitarios de las variantes clínicas para el manejo de EICH refractario o dependiente de corticoides.

Tecnología Sanitaria	Variante clínica	Costos (S/.)		
		Procedimientos	Medicamentos e insumos	Costo total variante
Comparador: FEC con metoxaleno	EICHc refractario o dependiente a corticoides > 12 AÑOS + FEC metoxaleno	60,637.03	207,318.17	267,955.20
Tecnología sanitaria: Ruxolitinib	EICHc refractario o dependiente a corticoides > 12 AÑOS + Ruxolitinib Escenario con respuesta	26,334.90	156,480.09	182,814.99
	EICHc refractario o dependiente a corticoides > 12 AÑOS + Ruxolitinib Escenario estable	26,342.12	285,266.50	311,608.63

Tabla 10. Diferencia de costos entre Ruxolitinib y el tratamiento comparador

Variante clínica	Costos unitarios		Diferencia de costos (S/.) Ruxolitinib – FEC con metoxaleno
	Comparador: FEC con metoxaleno	Tecnología sanitaria: Ruxolitinib	
EICHc refractario o dependiente a corticoides > 12 AÑOS + Ruxolitinib Escenario con respuesta	267,955.20	182,814.99	- 85,140.21
EICHc refractario o dependiente a corticoides > 12 AÑOS + Ruxolitinib Escenario estable	267,955.20	311,608.63	43,653.42

La diferencia de los costos unitarios de cada una de las variantes clínicas con el uso de la tecnología sanitaria que será evaluada versus el comparador se muestra en la Tabla 11 y 12. La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año de tratamiento de un paciente con EICH crónico refractario o dependiente de corticoide mayor de 12 años, en un escenario de respuesta clínica (es decir, remisión del EICH) entre el esquema de ruxolitinib vs comparador es de S/. 85,140.21 menos. Asimismo, la diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año de tratamiento de un paciente con EICH crónico refractario o dependiente de corticoide mayor de 12 años, en un escenario estable (es decir, control de la progresión del EICH) entre el esquema de ruxolitinib vs comparador es de S/. 43,653.42 más.

Teniendo en cuenta ello, se sometió a votación el uso de recursos. No se obtuvo un consenso inicial, dado que tres miembros del panel opinaron que brindar ruxolitinib implica “ahorros moderados”, y otros 3 miembros del panel opinaron “Varía”. Se sometió a reconsideración y finalmente, por mayoría, el equipo de trabajo valoró que el uso de ruxolitinib implica "**ahorros moderados**".

V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

Luego de la búsqueda de información sobre la costo-efectividad de ruxolitinib en comparación con FEC con metoxaleno para los pacientes que recibieron TACPH y desarrollan EICH crónica, refractarios o dependientes de corticoides, no se identificaron estudios. Asimismo, no se identificaron ETS que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación y presentaron resultados de costo-efectividad para FEC con

metoxaleno con o sin corticoides. Por lo tanto, el grupo de trabajo determinó que la costo-efectividad de ruxolitinib con o sin corticoides no contó con ningún estudio incluido.

VI. RESUMEN DE JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

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

Tabla 11. Resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo.

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

VII. FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

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

En pacientes que recibieron trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica, refractarios o dependientes a los corticoides, el grupo de trabajo no recomienda el uso de ruxolitinib en lugar de fotoféresis extracorpórea con metoxaleno con o sin corticoides (recomendación en contra de la intervención basada en una certeza global de la evidencia muy baja).

b. Justificación

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

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables no favorece a la intervención ni al comparador.	En base a los umbrales determinados, el grupo de trabajo consideró que los efectos deseables eran triviales y los efectos indeseables eran pequeños con una certeza de la evidencia muy baja. El grupo de trabajo consideró que el balance no favorecía la intervención ni el comparador
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	En los diferentes desenlaces críticos evaluados la certeza de la evidencia fue muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales	La recomendación fue emitida valorando los desenlaces críticos que para la presente ETS-EMC correspondieron a sobrevida global, mortalidad sin recaída, calidad de vida y eventos adversos serios. Los desenlaces importantes también se presentaron al grupo de trabajo, pero no se tomaron en cuenta para la decisión.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	A la fecha de la presente evaluación no se dispone de ningún estudio que evalúe la costo-efectividad de ruxolitinib para la población objetivo de interés.
Recomendación en contra del uso de la TS El Grupo de trabajo emitió esta recomendación considerando que, la evidencia es muy incierta para determinar la magnitud de beneficio/daño. Además, se consideró un contexto de necesidad clínica cubierta, ahorros moderados y que probablemente no tenga ningún impacto en la equidad, con lo cual no se justificaría su uso. Recomendación en contra del uso de la TS. De acuerdo a lo previsto en el numeral 13.14 de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo B° 004-2022-SA, ruxolitinib no se recomienda para ser adquirido para esta población para esta patología.		

VIII. CONCLUSIONES

- Se desarrolló una ETS-EMC con el fin de evaluar el uso de ruxolitinib, en comparación con FEC con metoxaleno con o sin corticoides, como tratamiento para los pacientes que recibieron TACPH y desarrollan EICH crónico, refractarios o dependientes de corticoides (población objetivo), bajo 10 criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.
- No se identificó evidencia nacional o mundial que evalúe la carga de enfermedad en términos de DALY para la población objetivo.
- Se evaluó la eficacia y seguridad del uso de ruxolitinib comparado con la FEC con metoxaleno. Se identificó un ECA de fase III realizado por Zeiser et al 2021. El estudio incluyó en el grupo control a 10 alternativas terapéuticas entre ellas la FEC con metoxaleno. Los beneficios fueron triviales dado que la podría resultar en una pequeña reducción de los eventos adversos serios a los 6 meses de seguimiento, pero la evidencia es muy incierta (certeza de evidencia muy baja), además se desconocen los efectos en la calidad de vida. Los daños fueron pequeños dado que la indicación de ruxolitinib podría resultar en un pequeño incremento del porcentaje de mortalidad y en un pequeño incremento de la mortalidad sin recaída a los 12 meses de seguimiento (certeza de evidencia muy baja). Considerando que la certeza global de la evidencia fue muy baja, se concluyó, por mayoría de votos, que el balance de efectos *no favorece a la intervención ni al comparador*.
- Dado que el posible beneficio de ruxolitinib estuvo basado en evidencia con certeza muy baja, fue calificada como *TS no innovadora*.
- Para el criterio de equidad, no se identificaron estudios que evaluaron el impacto de ruxolitinib en la equidad en salud, pero el grupo de trabajó tomó en cuenta sólo 1 centro acreditado de trasplante a nivel nacional cuenta con el equipo y personal calificado para la FEC con metoxaleno. Asimismo, se mencionó que ruxolitinib podría disminuir la inequidad existente puesto que es un medicamento de administración oral que no implicaría mayor uso de los recursos o seguimiento que el que se necesita para recibir la terapia de soporte. Sin embargo, la evidencia no es clara respecto a los beneficios y daños ocasionados por la TS. Por lo tanto, al evaluar la equidad en salud se valoró como que "*probablemente no tenga ningún impacto*".

- El análisis de recursos necesarios (costos) reportó que el uso de ruxolitinib en lugar de FEC con metoxaleno, en la población objetivo genera un ahorro anual en los costos por paciente en un escenario con respuesta de 85,140.21 soles, así como un incremento de costo por paciente en un escenario estable de 43,653.42 soles; valorándose el uso de ruxolitinib *ahorros moderados*.
- No se identificó ningún estudio nacional o regional sobre la costo-efectividad de ruxolitinib en comparación con FEC con metoxaleno para la población objetivo. Así, la costo-efectividad de ruxolitinib se valoró como *ningún estudio incluido*.
- Finalmente, el Grupo de trabajo emitió una recomendación en contra del uso de ruxolitinib en pacientes que recibieron trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica, refractarios o dependientes a los corticoides.

IX. CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
1. Stefany SALVADOR SALVADOR	Equipo metodológico	Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
2. Jhoselyn Milagros de Jesús CAVERO O'HIGGINS	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.
3. Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Representante del CFT de la entidad solicitante Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en la determinación de los umbrales clínicos. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
4. Lourdes Isabel LÓPEZ CHÁVEZ	Médico especialista solicitante	Participación en el ajuste de la pregunta PICO.
5. A. E. H. como apoderado del paciente de iniciales RAEH	Representante de paciente	Brindar información sobre su perspectiva, preferencias y expectativas para validación de desenlaces incluidos en la pregunta PICO
6. Naty Karina LÓPEZ CÓRDOVA	Médico especialista en Medicina general y Oncología	Participación en la graduación de desenlaces. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.

7. Mercedes Helga EGÜES TAPIA	Representante de DPCAN Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
8. Milagros Rosmery ZAPATA SEQUEIROS	Representante de FISSAL Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
9. Jhon Ricardo ESPINOZA LIPA	Representante de DGAIN Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
10. Cristopher DÁVILA ESPINOZA	Representante de DIGEMID Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
11. Diana GONZALES ZURITA	Coordinadora del grupo de trabajo	Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC

X. DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación con 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. NHS England. Clinical Commissioning Policy: Treatments for Graft versus Host Disease (GvHD) following Haematopoietic Stem Cell Transplantation. Marzo 2017.
2. INEN. RJ N°135-2020-J/INEN. Documento Técnico Oncológico de la enfermedad injerto contra huésped agudo y crónico. [Internet]. 2020. Disponible en: https://portal.inen.sld.pe/wpcontent/uploads/2020/04/RJ-135-2020.pdf.
3. NCCN. Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) Version 3.2022 — January 24, 2023 [Internet]. 2023. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hct.pdf.
4. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, Palmer J, Weisdorf D, Treister NS, Cheng GS, Kerr H, Stratton P, Duarte RF, McDonald GB, Inamoto Y, Vigorito A, Arai S, Datiles MB, Jacobsohn D, Heller T, Kitko CL, Mitchell SA, Martin PJ, Shulman H, Wu RS, Cutler CS, Vogelsang GB, Lee SJ, Pavletic SZ, Flowers ME. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Mar;21(3):389-401.e1. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001. Epub 2014 Dec 18.

5. Lee SJ, Flowers ME. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:134-41. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.134. PMID: 19074071. .
6. Styczynski J, Tridello G, Gil L, Ljungman P, Hoek J, Iacobelli S, Ward KN, Cordonnier C, Einsele H, Socie G, Milpied N, Veelken H, Chevallier P, Yakoub-Agha I, Maertens J, Blaise D, Cornelissen J, Michallet M, Daguindau E, Petersen E, Passweg J, Greinix H, Duarte RF, Kröger N, Dreger P, Mohty M, Nagler A, Cesaro S. Impact of Donor Epstein-Barr Virus Serostatus on the Incidence of Graft-Versus-Host Disease in Patients With Acute Leukemia After Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: A Study From the Acute Leukemia and Infectious Diseases Working Parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol. 2016 Jul 1;34(19):2212-20. doi: 10.1200/JCO.2015.64.2405. Epub 2016 Apr 18.
7. Axt L, Naumann A, Toennies J, Haen SP, Vogel W, Schneidawind D, Wirths S, Moehle R, Faul C, Kanz L, Axt S, Bethge WA. Retrospective single center analysis of outcome, risk factors and therapy in steroid refractory graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2019 Nov;54(11):1805-1814. doi: 10.1038/s41409-019-0544-y. Epub 2019 May 14.
8. Yu, J. et al. Patient-reported symptom burden and impact on daily activities in chronic graft-versus-host disease. Cancer Med. 12, 3623–3633. https://doi.org/10.1002/cam4.5209 (2023).
9. Dylan J Martini, Yi-Bin Chen, Zachariah DeFilipp, Recent FDA Approvals in the Treatment of Graft-versus-Host Disease, The Oncologist, Volume 27, Issue 8, August 2022, Pages 685–693, https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac076.
10. European Medicines Agency. (2016). Jakavi: European public assessment report. Retrieved from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jakavi.
11. U.S. Food and Drug Administration. (2021). Jakafi (ruxolitinib). Retrieved from: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ruxolitinib-chronic-graft-versus-host-disease.
12. Dirección General de medicamentos, Insumos y Drogas. Ficha técnica-Ruxolitinib. 2018.
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. abril de 2011;64(4):395-400.
14. Shea BJ RB WG, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017.
15. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 18 de octubre de 2011;343:d5928.
16. Sterne JA HM RB, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JP. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016.

17. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. European Journal Epidemiology. 2010:Sep;25(9):603-5.
18. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. abril de 2011;64(4):401-6.
19. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. J Clin Epidemiol. marzo de 2020;119:126-35.
20. Zhang Y, Coello PA, Brożek J, Wiercioch W, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Akl EA, et al. Using patient values and preferences to inform the importance of health outcomes in practice guideline development following the GRADE approach. Health Qual Life Outcomes. enero de 2017;15(1):52
21. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: Updated reporting guidance for health economic evaluations. Health Policy OPEN. diciembre de 2022;3:100063. .
22. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease (GBD). Global Health Data Exchange (GHDx). Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.healthdata.org/data-visualization/gbd-results.
23. World Health Organization. Global Cancer Observatory [Internet]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/.
24. CDC MINSA. Carga de enfermedad en el Perú: Estimación de los años de vida saludables perdidos 2016. 2018.
25. Dignan FL, Amrolia P, Clark A, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. Br J Haematol. julio de 2012;158(1):46-61.
26. Instituto Nacional de Salud (Perú). Fotoféresis extracorpórea con metoxaleno en pacientes que han recibido trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica, refractarios o dependientes de corticoides. Elaborado por Andrea Mercedes Rivera Santillan, Sergio Goicochea Lugo, Miguel Ángel Huamaní Contreras. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, julio de 2023. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio Nº11-2023. .
27. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, Musso M, Giebel S, Uzay A, Langmuir P, Hollaender N, Gowda M, Stefanelli T, Lee SJ, Teshima T, Locatelli F; REACH3 Investigators. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. N Engl J Med. 2021 Jul 15;385(3):228-238.
28. Instituto Nacional de Salud-Perú. Documento Técnico: «Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo». 2022. .
29. Csanádi M, Ágh T, Farkas-Ráduly S, Gros B, Tapprich C, Trudeau JJ, Lipton JH, Mattsson J. Patient-reported symptom burden of chronic graft versus host disease: a systematic literature review. Expert Rev Hematol. 2020

Oct;13(10):1119-1130. doi: 10.1080/17474086.2020.1818065. Epub 2020 Sep 16.

XIII. ANEXOS

ANEXO 01. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		24 de enero del 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos a 24 de enero del 2024	
Concepto	**N°**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	"graft vs host disease"[MeSH Terms] OR "graft-versus-host disease"[Title/Abstract] OR "Graft vs Host"[Title/Abstract] OR "Graft versus Host"[Title/Abstract] OR "Graft v Host"[Title/Abstract] OR "GVHD"[Title/Abstract] OR "GVHD"[Title/Abstract]	42,602
Intervención	2	"Janus kinase inhibitors"[MeSH Terms] OR "ruxolitinib"[Title/Abstract] OR "jakavi"[Title/Abstract] OR "Janus kinase inhibitors"[Title/Abstract] OR "rux"[Title/Abstract] OR "janus kinase 1 inhibitor"[Title/Abstract] OR "janus kinase 2 inhibitor"[Title/Abstract] OR "Tyrosine kinase JAK"[Title/Abstract] OR "JAK"[Title/Abstract]	21,834
Tipo de estudio: RS de ECA	3	((“Meta-Analysis as Topic”[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR “Meta-Analysis”[PT] OR “Systematic Review”[PT] OR “Systematic Reviews as Topic”[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR “Review Literature as Topic”[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR “science citation index”[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR “relevant journals”[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR ((“selection criteria”[TIAB] OR “data extraction”[TIAB]) AND “Review”[PT])) NOT (“Comment”[PT] OR “Letter”[PT] OR “Editorial”[PT] OR (“Animals”[MeSH] NOT (“Animals”[MeSH] AND “Humans”[MeSH])))	571,304
Tipo de estudio: ECA	4	("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	1,462,361
	5	#3 OR #4	1,900,285
Final	6	#1 AND #2 AND #5	48

Base de datos		Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)	
Plataforma		The Cochrane Library	
Fecha de búsqueda		24/01/2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos a 24 de enero del 2024	
Concepto	**N°**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	MeSH descriptor: [Graft vs Host Disease] explode all trees	1003
	2	"graft versus host reaction":ti,ab,kw	681
	3	"graft versus host disease":ti,ab,kw	2147
	4	"graft vs host reaction":ti,ab,kw	24
	5	"graft vs host disease":ti,ab,kw	1129
	6	"graft vs host":ti,ab,kw	1155
	7	"graft versus host":ti,ab,kw	2444
	8	GVHD:ti,ab,kw	2229
	9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3168
Intervención	10	"ruxolitinib":ti,ab,kw	764
	11	"Janus kinase inhibitors":ti,ab,kw	279
	12	"jakavi":ti,ab,kw	20
	13	"Tyrosine kinase JAK":ti,ab,kw	1
	14	#10 OR #1 OR #12 OR #13	1007
Final	15	#1 AND #2 AND #5	103

Base de datos		LILACS	
Plataforma		Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)	
Fecha de búsqueda		24 de enero del 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos a 24 de enero del 2024	
Concepto	**N°**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población e intervención	1	(ruxolitinib OR jakavi OR Tyrosine kinase JAK OR "JAK") AND ("graft-versus-host disease" OR "enfermedad injerto contra huésped")	145

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para identificar diferencias mínimas importantes

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		24 de enero del 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos a 24 de enero del 2024	
Concepto	**N°**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población e intervención	1	"graft vs host disease"[MeSH Terms] OR "graft-versus-host disease"[Title/Abstract] OR "Graft vs Host"[Title/Abstract] OR "Graft versus Host"[Title/Abstract] OR "Graft v Host"[Title/Abstract] OR "GVHD"[Title/Abstract] OR "GVHD"[Title/Abstract]	42,635
DMI	2	"Minimal Clinically Important Difference"[MeSH Terms] OR "minimally important difference*"[Text Word] OR "minimal important difference*" OR "minimal clinically important difference*" OR "minimally clinically important difference*" OR "minimal clinically significant difference*" OR "minimal	8,057

		clinically important improvement" OR "clinically important difference*"	
	3	#1 AND #2	**2**

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

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		01 de febrero del 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos a 01 de febrero del 2024	
Concepto	**N°**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	"graft vs host disease"[MeSH Terms] OR "graft-versus-host disease"[Title/Abstract] OR "Graft vs Host"[Title/Abstract] OR "Graft versus Host"[Title/Abstract] OR "Graft v Host"[Title/Abstract] OR "GVHD"[Title/Abstract] OR "GVHD"[Title/Abstract]	42, 661
Preferencias, valores, medidas de utilidad	2	"Attitude to Health"[MeSH Major Topic] OR "Patient Participation"[MeSH Major Topic] OR "Patient Preference"[MeSH Major Topic] OR "preference*"[Title/Abstract] OR "choice"[Title] OR "choices"[Title] OR "value*"[Title] OR "health state values"[Title/Abstract] OR "valuation*"[Title] OR "expectation*"[Title/Abstract] OR "attitude*"[Title/Abstract] OR "acceptab*"[Title/Abstract] OR "knowledge"[Title/Abstract] OR "point of view"[Title/Abstract] OR "user participation"[Title/Abstract] OR "users participation"[Title/Abstract] OR "users participation"[Title/Abstract] OR "user s participation"[Title/Abstract] OR "Patient Participation"[Title/Abstract] OR "patients participation"[Title/Abstract] OR "patients participation"[Title/Abstract] OR "patient s participation"[Title/Abstract] OR "patient perspective*"[Title/Abstract] OR "patients perspective*"[Title/Abstract] OR "patients perspective*"[Title/Abstract] OR "patient s perspective*"[Title/Abstract] OR "patient perce*"[Title/Abstract] OR "patients perce*"[Title/Abstract] OR "patients perce*"[Title/Abstract] OR "patient s perce*"[Title/Abstract] OR "health perception*"[Title/Abstract] OR "user view*"[Title/Abstract] OR "users view*"[Title/Abstract] OR "users view*"[Title/Abstract] OR "user s view*"[Title/Abstract] OR "patient view*"[Title/Abstract] OR "patients view*"[Title/Abstract] OR "patients view*"[Title/Abstract] OR "patient s view*"[Title/Abstract] OR ((("decision making"[Title:~1] OR "decision mak*"[Title/Abstract] OR "decisions mak*"[Title/Abstract]) AND ("patient*"[Title/Abstract] OR "user*"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract])) OR (("discrete choice*"[Title/Abstract] OR "decision board*"[Title/Abstract] OR "decision analy*"[Title/Abstract] OR "decision-support"[Title/Abstract] OR "decision tool*"[Title/Abstract] OR "decision aid*"[Title/Abstract] OR "discrete choice*"[Title/Abstract]) AND ("patient*"[Title/Abstract] OR "user*"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract]))) OR ("Decision Support Techniques"[MeSH Terms] OR ("health"[Title] AND "utilit*"[Title]) OR "gamble*"[Title/Abstract] OR "prospect theory"[Title/Abstract] OR "preference	2,225,822

		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])	
Revisión sistemática	3	("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analy*"[Title/Abstract] OR "metaanaly*"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms] OR "systematic review*"[Title/Abstract] OR "systematic overview*"[Title/Abstract] OR "Review Literature as Topic"[MeSH Terms] OR ("cochrane"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "psychlit"[Title/Abstract] OR "psyclit"[Title/Abstract] OR "psychinfo"[Title/Abstract] OR "psycinfo"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "cinhal"[Title/Abstract] OR "science citation index"[Title/Abstract] OR "bids"[Title/Abstract] OR "cancerlit"[Title/Abstract]) OR ("reference list*"[Title/Abstract] OR "bibliograph*"[Title/Abstract] OR "hand search*"[Title/Abstract] OR "relevant journals"[Title/Abstract] OR "manual search*"[Title/Abstract]) OR (("selection criteria"[Title/Abstract] OR "data extraction"[Title/Abstract]) AND "Review"[Publication Type])) NOT ("Comment"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR ("Animals"[MeSH Terms] NOT ("Animals"[MeSH Terms] AND "Humans"[MeSH Terms])))	573,951
Final	4	#1 AND #2 AND #3	57
Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		01 de febrero del 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos a 01 de febrero del 2024	
Concepto	**N°**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	"graft vs host disease"[MeSH Terms] OR "graft-versus-host disease"[Title/Abstract] OR "Graft vs Host"[Title/Abstract] OR "Graft versus Host"[Title/Abstract] OR "Graft v Host"[Title/Abstract] OR "GVHD"[Title/Abstract] OR "GVHD"[Title/Abstract]	42,661
Preferencias y valores	2	("patients value"[Title/Abstract] OR "patient preference*"[Title/Abstract] OR "Acceptability"[Title/Abstract]) AND ("drug"[Title/Abstract] OR "treatment*"[Title/Abstract] OR "intervention*"[Title/Abstract])	32,270
Final	3	#1 AND #2	10

Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		01 de febrero del 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos a 01 de febrero del 2024	
Concepto	**N°**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	"graft vs host disease"[MeSH Terms] OR "graft-versus-host disease"[Title/Abstract] OR "Graft vs Host"[Title/Abstract] OR "Graft versus Host"[Title/Abstract] OR "Graft v Host"[Title/Abstract] OR "GVHD"[Title/Abstract] OR "GVHD"[Title/Abstract]	42,602
Intervención	2	"Janus kinase inhibitors"[MeSH Terms] OR "ruxolitinib"[Title/Abstract] OR "jakavi"[Title/Abstract] OR "Janus kinase inhibitors"[Title/Abstract] OR "rux"[Title/Abstract] OR "janus kinase 1 inhibitor"[Title/Abstract] OR "janus kinase 2 inhibitor"[Title/Abstract] OR "Tyrosine kinase JAK"[Title/Abstract] OR "JAK"[Title/Abstract]	21,969
Costo-Efectividad	3	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmacoeconomic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmacoeconomic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	266,196
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	1,161,607

		"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		#1 AND #2 AND #3 AND #4	1

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

Base de datos		Medline	
Plataforma		Pubmed	
Fecha de búsqueda		01 de febrero del 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de los tiempos a 01 de febrero del 2024	
Concepto	**N°**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	"graft vs host disease"[MeSH Terms] OR "graft-versus-host disease"[Title/Abstract] OR "Graft vs Host"[Title/Abstract] OR "Graft versus Host"[Title/Abstract] OR "Graft v Host"[Title/Abstract] OR "GVHD"[Title/Abstract] OR "GVHD"[Title/Abstract]	42,661
Intervención	2	"Janus kinase inhibitors"[MeSH Terms] OR "ruxolitinib"[Title/Abstract] OR "jakavi"[Title/Abstract] OR "Janus kinase inhibitors"[Title/Abstract] OR "rux"[Title/Abstract] OR "janus kinase 1 inhibitor"[Title/Abstract] OR "janus kinase 2 inhibitor"[Title/Abstract] OR "Tyrosine kinase JAK"[Title/Abstract] OR "JAK"[Title/Abstract]	21,969
Equidad	3	((((((((((((((((((((((((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Environment design"[Mesh:NoExp])) OR ("Marital status"[Mesh])) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbourhood*[tiab])) OR ("residential environment*"[tiab])) OR (rural*[tiab])) OR (innercity[tiab])) OR ("housing instability"[tiab])) OR ("housing insecurity"[tiab])) OR ("housing strain"[tiab])) OR ("housing security"[tiab])) OR ("mortgage problem"[tiab:~3] OR "mortgage problems"[tiab:~3])) OR (foreclosure[tiab])) OR (eviction*[tiab])) OR ("housing loss"[tiab])) OR ("home ownership"[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab]))) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab]))) OR ("mortgage delinquency"[tiab])) OR (("mortgage debt*"[tiab]) AND ("mortgage debt*"[tiab]))) OR (overcrowding[tiab])) OR ("living	2,336,018

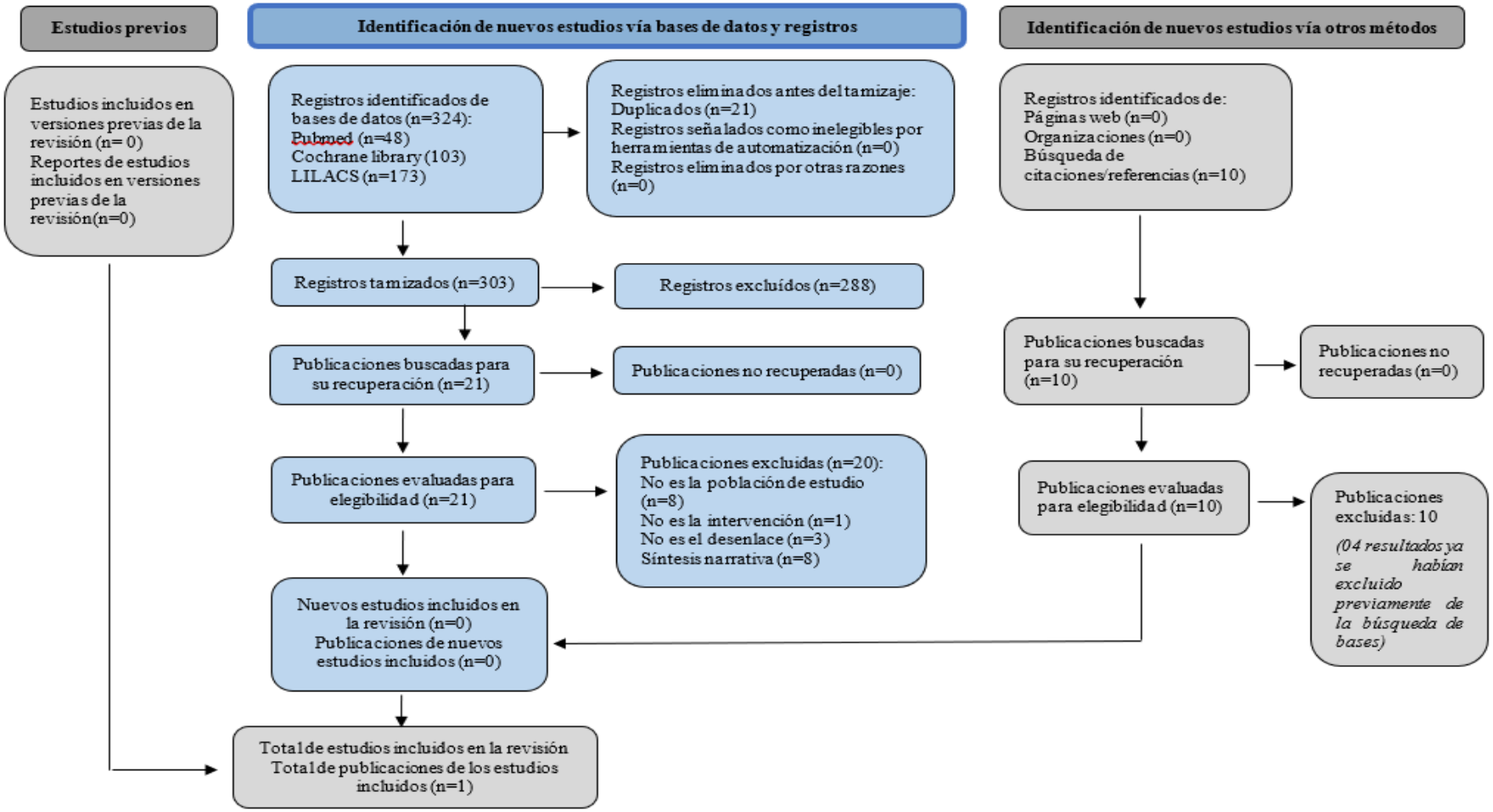
		outside"[tiab:~1] OR "living inside"[tiab:~1] OR "living near"[tiab:~1] OR "living adjacent"[tiab:~1])) OR ("household size"[tiab:~2])) OR (("marital status"[tiab] OR "marriage status"[tiab]))) OR ((widow*[tiab] OR cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR "single parent*"[tiab] OR "live alone"[tiab]))) OR ((((((((((((((((((((((((((((((((((("Cultural Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Acculturation"[Mesh:NoExp])) OR ("Culture"[Mesh:NoExp])) OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp])) OR ("Language"[Mesh:NoExp])) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp])) OR ("Emigrants and Immigrants"[Mesh])) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp])) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp])) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp])) OR ("Racism"[Mesh:NoExp])) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp])) OR ("Race Relations"[Mesh])) OR ("Ethnicity"[Mesh])) OR ("Racial Groups"[Mesh])) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp])) OR (minorit*[tiab])) OR ("migration background"[tiab])) OR (racial[tiab])) OR (racism[tiab])) OR (ethnology[tiab])) OR (race[tiab])) OR (ethnic*[tiab])) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab])) OR ("language other than"[tiab])) OR (latino*[tiab])) OR (latina*[tiab])) OR (hispanic*[tiab])) OR (whites[tiab])) OR (caucasian*[tiab])) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab])) OR (aboriginal[tiab])) OR ("first nation*"[tiab])) OR (indigenous[tiab])) OR ("english as a second language"[tiab])) OR ("foreign language"[tiab])) OR ("South American People"[Mesh])) OR ("Caribbean People"[Mesh])) OR ("Central American People"[Mesh]))) OR ((((("Occupations"[Mesh:NoExp]) OR ("Unemployment"[Mesh:NoExp])) OR (occupations[tiab])) OR (unemployment[tiab]))) OR ((((((((((("Gender Identity"[Mesh]) OR ("Women's Health"[Mesh:NoExp])) OR ("gender differences"[tiab])) OR (("sex disparit*"[tiab] OR "sex difference*"[tiab]))) OR ("gender identity"[tiab])) OR ("sex role"[tiab])) OR ("woman role*"[tiab] OR "women role*"[tiab])) OR ("man role*"[tiab] OR "men role*"[tiab])) OR ("gender role*"[tiab])) OR (servicewomen[tiab])) OR ("Sex factors"[Mesh:NoExp]))) OR (((((((("Educational status"[Mesh]) OR ("Education"[Mesh:NoExp])) OR (Schooling[tiab])) OR ("educational status"[tiab])) OR ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2] OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational levels"[tiab:~2])) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less educated"[tiab:~0])) OR ("higher level of education "[tiab:~0] OR "better level of education"[tiab:~0] OR "worse level of education"[tiab:~0] OR "less level of education"[tiab:~0]))) OR (("Religion"[Mesh:NoExp]) OR (religi*[tiab]))) OR (((((((((((((((((((((((((((((("Social determinants of Health"[Mesh:NoExp]) OR ("Psychosocial Deprivation"[Mesh:NoExp])) OR ("Sociological Factors"[Mesh:NoExp])) OR ("Working Poor"[Mesh:NoExp])) OR ("Hierarchy, Social"[Mesh:NoExp])) OR (disparit*[tiab])) OR (inequalit*[tiab])) OR (inequit*[tiab])) OR (equity[tiab])) OR (deprivation[tiab])) OR (gini[tiab])) OR ("concentration index"[tiab])) OR ("Socioeconomic Factors"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Welfare"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Class"[Mesh])) OR ("Poverty"[Mesh])) OR ("Income"[Mesh:NoExp])) OR ("Social class*"[tiab])) OR ("social determinants"[tiab])) OR ("social status"[tiab])) OR	

		("social position"[tiab])) OR ("social background"[tiab])) OR ("social circumstance*"[tiab])) OR (socio-economic[tiab])) OR (socioeconomic[tiab])) OR (sociodemographic[tiab])) OR (socio-demographic[tiab])) OR (SES[tiab])) OR (disadvantaged[tiab])) OR (impoverished[tiab])) OR (poverty[tiab])) OR ("economic level"[tiab])) OR ("assets index"[tiab])) OR (income*[tiab]))) OR ((((((((((((((((((((((((((("Social Stigma"[Mesh:NoExp]) OR ("social capital"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Control, Informal"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Support"[Mesh])) OR ("Social Environment"[Mesh])) OR ("Trust"[Mesh:NoExp])) OR ("Social conditions"[Mesh:NoExp])) OR ("Social isolation"[Mesh:NoExp])) OR ("Social marginalization"[Mesh:NoExp])) OR ("Anomie"[Mesh:NoExp])) OR ("social participation"[Mesh:NoExp])) OR ("social exclusion"[tiab])) OR ("social capital"[tiab:~0] OR "social cohesion"[tiab:~0] OR "social cohesiveness"[tiab:~0] OR "social cohesive"[tiab:~0] OR "social organization"[tiab:~0] OR "social organism"[tiab:~0] OR "social organizational"[tiab:~0] OR "social organized"[tiab:~0] OR "social organisation"[tiab:~0] OR "social organisational"[tiab:~0] OR "social organised"[tiab:~0])) OR ("community cohesion"[tiab:~3] OR "community cohesiveness"[tiab:~3] OR "community cohesive"[tiab:~3] OR "community participation"[tiab:~3] OR "community participative"[tiab:~3] "community participant"[tiab:~3] OR "community participants"[tiab:~3] OR "community participate"[tiab:~3] OR "community participatory"[tiab:~3])) OR ((("neighborhood cohesion"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesiveness"[tiab:~0])) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0]))) OR ("social relationships"[tiab])) OR ("social network*"[tiab])) OR ("collective efficacy"[tiab])) OR ("civil society"[tiab])) OR ("informal social control"[tiab])) OR ("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab])) OR ("social disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab])) OR (anomie[tiab])) OR ("social support"[tiab])) OR ("social participation"[tiab])) OR (trust[tiab])) OR ("emotional support"[tiab])) OR ("psychosocial support"[tiab])) OR ("community capital"[tiab])) OR ("social influence"[tiab])) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab])))) OR (((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp]) OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp])) OR ("Health Equity"[Mesh:NoExp])) OR ("healthcare disparit*"[tiab] OR "health-care disparit*"[tiab])) OR ("health status disparit*"[tiab])) OR ("health disparit*"[tiab])) OR ("health inequalit*"[tiab])) OR ("health inequit*"[tiab])) OR ("medically underserved"[tiab]))	
Latinoamérica y El Caribe	4	("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR	1,161,607

		("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. 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		#1 AND #2 AND #3	1

ANEXO 02. SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA

Figura 1. Flujograma de selección de artículos



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

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Marta González Vicent, Blanca Molina, Jesús González de Pablo, Ana Castillo, Miguel Angel Díaz. Ruxolitinib treatment for steroid refractory acute and chronic graft vs host disease in children: Clinical and immunological results. American Journal of Hematology. 2019; 94:319–326. doi: https://doi.org/10.1002/ajh.25376	No evalúa la población de interés
2	Yasmina Mozo, David Bueno, Luisa Sisinni, Alba Fernández-Arroyo, Blanca Rosich, Antonio Pérez Martínez, María Isabel Benítez-Carabante, Laura Alonso, María Luz Uría, Cristina Díaz de Heredia, Carmen Mestre-Duran, Cristina Ferreras Bárbara Pascual, Juan Torres, Itsaso Losantos, Adela Escudero & Beatriz Ruz-Caracuel (2021) Ruxolitinib for steroid-refractory graft versus host disease in pediatric HSCT: high response rate and manageable toxicity, Pediatric Hematology and Oncology, 38:4, 331-345, DOI: 10.1080/08880018.2020.1868637	No evalúa la población de interés
3	Isberner N, Kraus S, Grigoleit GU, Aghai F, Kurlbaum M, Zimmermann S, Klinker H, Scherf-Clavel O. Ruxolitinib exposure in patients with acute and chronic graft versus host disease in routine clinical practice-a prospective single-center trial. Cancer Chemother Pharmacol. 2021 Dec;88(6):973-983. doi: 10.1007/s00280-021-04351-w. Epub 2021 Sep 10.	No evalúa la población de interés
4	Leung, G.M.K., Sim, J.P.Y., Hwang, YY. et al. Ruxolitinib in the management of steroid-resistant/-dependent acute and chronic graft-versus-host disease: results of routine practice in an academic centre. Ann Hematol 101, 155–163 (2022). https://doi.org/10.1007/s00277-021-04658-x	No reporta desenlace de interés
5	Marcuzzi, Annalisa; Rimondi, Erika; Melloni, Elisabetta; Gonelli, Arianna; Grasso, Antonio Giacomo; Barbi, Egidio; Maximova, Natalia; New Applications of JAK/STAT Inhibitors in Pediatrics: Current Use of Ruxolitinib. Pharmaceuticals (Basel); 15(3)2022 Mar 19.	No evalúa la población de interés
6	Schroeder, M.A., Hari, P.N., Blithe, A. et al. Safety analysis of patients who received ruxolitinib for steroid-refractory acute or chronic graft-versus-host disease in an expanded access program. Bone Marrow Transplant 57, 975–981 (2022). https://doi.org/10.1038/s41409-022-01673-y	Síntesis narrativa de EICH agudo y crónico
7	Le RQ, Wang X, Zhang H, Li H, Przepiorka D, Vallejo J, Leong R, Ma L, Goldberg KB, Pazdur R, Theoret MR, De Claro A. FDA Approval Summary: Ruxolitinib for Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease after Failure of One or Two Lines of Systemic Therapy. Oncologist. 2022 Jun 8;27(6):493-500. doi: 10.1093/oncolo/oyac042.	Síntesis narrativa del uso de Ruxolitinib por la FDA
8	Greinix HT, Ayuk F, Zeiser R. Extracorpóreal photopheresis in acute and chronic steroid-refractory graft-versus-host disease: an evolving treatment landscape. Leukemia. 2022 Nov;36(11):2558-2566. doi: 10.1038/s41375-022-01701-2. Epub 2022 Sep 24.	No evalúa la intervención de interés
9	Kovalenko I, Saleem T, Shah M, Seyedroudbari S, Golubykh K, Ali R, Mirza T, Laek B, Wahab A, Chattaraj A, Proskuriakova E, Garg C, Khan R. Novel Pharmacological Treatment Options of Steroid-Refractory Graft-versus-Host Disease. Adv Hematol. 2023 Dec 6;2023:9949961. doi: 10.1155/2023/9949961	Síntesis narrativa de fármacos para el tratamiento de EICH crónica
10	Toshiaki Kogame, Gyohei Egawa & Kenji Kabashima. (2023) Exploring the role of Janus kinase (JAK) in atopic	Síntesis narrativa

	dermatitis: a review of molecular mechanisms and therapeutic strategies. Immunological Medicine 46:3, pages 112-120.	
11	White J, Elemary M, Linn SM, Novitzky-Basso I, Culos S, Tan SK, Kelly K, Deotare U, Xenocostas A, Hamad N, Law A, Kumar R, Kim DDH. A Multicenter, Retrospective Study Evaluating Clinical Outcomes of Ruxolitinib Therapy In Heavily Pretreated Chronic GVHD Patients With Steroid Failure. Transplant Cell Ther. 2023 Feb;29(2): 120.e1-120.e9. doi: 10.1016/j.jtct.2022.11.025. Epub 2022 Nov 30.	No reporta desenlace de interés
12	Appeldoorn TYJ, Munnink THO, Morsink LM, Hooge MNL, Touw DJ. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ruxolitinib: A Review. Clin Pharmacokinet. 2023 Apr;62(4):559-571. doi: 10.1007/s40262-023-01225-7. Epub 2023 Mar 31.	Síntesis narrativa de farmacodinámica de Ruxolitinib
13	Algeri M, Becilli M, Locatelli F. Ruxolitinib as the first post-steroid treatment for acute and chronic graft-versus-host disease. Expert Rev Clin Immunol. 2023 Jul-Dec;19(11):1299-1313. doi: 10.1080/1744666X.2023.2249230. Epub 2023 Aug 22.	Síntesis narrativa del uso de Ruxolitinib en EICH aguda y crónica
14	Nada Hamad, Ian Bilmon, Lynette Chee, Andrea Henden, Anna Johnston, Duncan Purtill, Ashish Bajel, Siok-Keen Tey, David Yeung, Theresa Cole, Clinton Lewis, Jason Butler. ANZTCT consensus position statement on ruxolitinib in steroid-refractory acute and chronic graft-versus-host disease. Internal Medicine Journal. 2023. doi: https://doi.org/10.1111/imj.16255	Síntesis narrativa del uso de Ruxolitinib en EICH aguda y crónica
15	Hollaender N, Glimm E, Gauvin J, Stefanelli T, Zeiser R. A novel approach to visualize clinical benefit of therapies for chronic graft versus host disease (cGvHD): the probability of being in response (PBR) applied to the REACH3 study. Bone Marrow Transplant. 2024 Jan;59(1):12-16. doi: 10.1038/s41409-023-02128-8.	Síntesis narrativa
16	Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzelder SK, Spoerl S, Ditschkowski M, Ecsedi M, Sockel K, Ayuk F, Ajib S, de Fontbrune FS, Na IK, Penter L, Holtick U, Wolf D, Schuler E, Meyer E, Apostolova P, Bertz H, Marks R, Lübbert M, Wäsch R, Scheid C, Stölzel F, Ordemann R, Bug G, Kobbe G, Negrin R, Brune M, Spyridonidis A, Schmitt-Gräff A, van der Velden W, Huls G, Mielke S, Grigoleit GU, Kuball J, Flynn R, Ihorst G, Du J, Blazar BR, Arnold R, Kröger N, Passweg J, Halter J, Socié G, Beelen D, Peschel C, Neubauer A, Finke J, Duyster J, von Bubnoff N. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. Leukemia. 2015 Oct;29(10):2062-8. doi: 10.1038/leu.2015.212. Epub 2015 Jul 31.	No evalúa la población de interés
17	Khoury HJ, Langston AA, Kota VK, Wilkinson JA, Pusic I, Jillella A, Bauer S, Kim AS, Roberts D, Al-Kadhimi Z, Bodo I, Winton E, Arellano M, DiPersio JF. Ruxolitinib: a steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant. 2018 Jul;53(7):826-831. doi: 10.1038/s41409-017-0081-5. Epub 2018 Jan 24.	No reporta desenlace de interés
18	Hui L, Qi L, Guoyu H, Xuliang S, Meiao T. Ruxolitinib for treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease in adults: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Hematol. 2020 May;13(5):565-575. doi: 10.1080/17474086.2020.1738214.	No evalúa la población de interés
19	Fan S, Huo WX, Yang Y, Shen MZ, Mo XD. Efficacy and safety of ruxolitinib in steroid-refractory graft-versus-host disease: A meta-analysis. Front Immunol. 2022 Aug 4; 13:954268. doi: 10.3389/fimmu.2022.954268.	No evalúa la población de interés
20	Zhang MY, Zhao P, Zhang Y, Wang JS. Efficacy and safety of ruxolitinib for steroid-refractory graft-versus-host disease: Systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. PLoS One. 2022 Jul 29;17(7): e0271979. doi: 10.1371/journal.pone.0271979.	No evalúa la población de interés

21	Assouan D, Lebon D, Charbonnier A, Royer B, Marolleau JP, Gruson B. Ruxolitinib as a promising treatment for corticosteroid-refractory graft-versus-host disease. British journal of haematology 2018; 181(5): 687-689. doi: 10.1111/bhj.14679	No evalúa la población de interés
22	Modi B, Hernandez-Henderson M, Yang D, Klein j, Dadwal S, Koop E et al. Ruxolitinib as Salvage Therapy for Chronic Graft-versus-Host Disease. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2019; 25(2): 265-269. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.003	No evalúa la población de interés
23	Ferreira AM, Pontes da Silva CA, Pereira AD, Szor RS, Medeiros da Fonseca ARB, Serpa MG, et al. Ruxolitinib in steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: experience of a single center. Bone Marrow Transplant. 2018; 53(4): 503–506. https://doi.org/10.1038/s41409-017-0068-2	No evalúa la población de interés
24	Dang SH, Liu Q, Xie R, Shen N, Zhou S, Shi W, et al. Ruxolitinib add-on in corticosteroid-refractory graft-vs-host disease after allogeneic stem cell transplantation: Results from a retrospective study on 38 Chinese patients. World J Clin Cases 2020; 8(6): 1065–1073. https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i6.1065	No evalúa la población de interés
25	Zeiser R, Lengerke C, Spoerl S, Maas-Bauer K, Ditschkowski M, Ecsedi M, et al. High response rates in patients treated with ruxolitinib for corticosteroid-refractory Graft-versus-host disease: analysis including 13 Transplant Centers. Bone Marrow Transplant. 2015; 50: S22–S22	No evalúa la población de interés
26	Escamilla Gómez V, García-Gutiérrez V, López Corral L, García Cadenas I, Pérez Martínez A, Márquez Malaver FJ, et al. Ruxolitinib in refractory acute and chronic graft-versus-host disease: a multicenter survey study. Bone Marrow Transplant. 2020; 55(3): 641–648. https://doi.org/10.1038/s41409-019-0731-x	No evalúa la población de interés

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

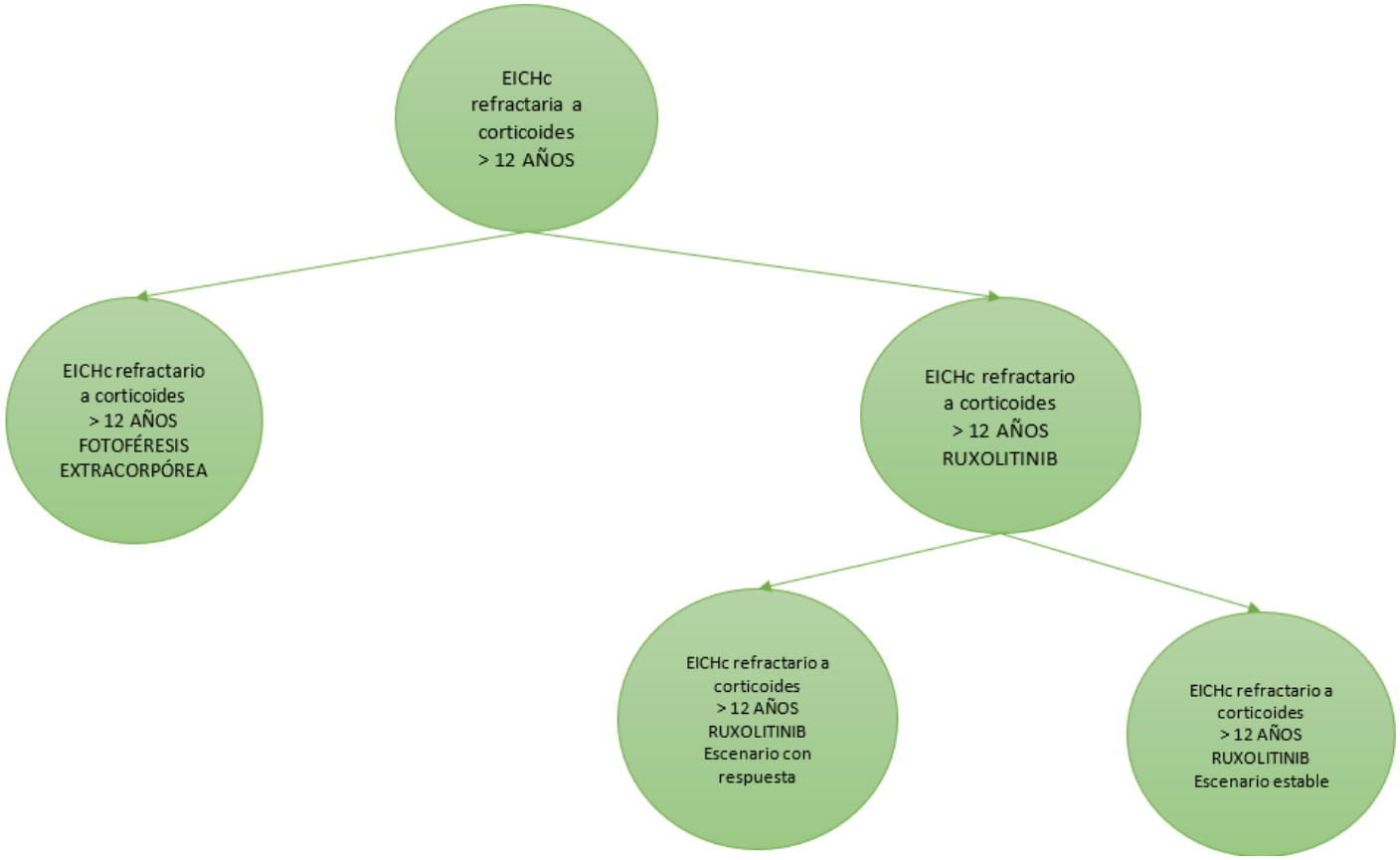
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta RoB 1 de Cochrane

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia aleatoria	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Sobrevida global	Zeiser (2021)	+	?	- a	- a	? b	? c	+
Mortalidad sin recaída	Zeiser (2021)	+	?	- a	- a	? b	+	+
Eventos adversos serios	Zeiser (2021)	+	?	- a	- a	+	+	+
Calidad de vida	A la fecha de la presente evaluación, no se cuenta con algún instrumento validado para medir calidad de vida en la población objetivo (pacientes que recibieron TACPH y desarrollan EICH crónico). Este desenlace no fue reportado en el estudio de Zeizer et al. 2021							
Respuesta completa o resolución de síntomas del EICH	Zeiser (2021)	+	?	- a	- a	+	+	+
Eventos adversos grado 3 – 4	Zeiser (2021)	+	?	- a	- a	+	+	+
Infecciones	Zeiser (2021)	+	?	- a	- a	+	+	+

Abreviaturas utilizadas: ECA: Ensayo clínico aleatorizado.
*Los círculos verdes indican bajo riesgo de sesgo, Los rojos indican alto riesgo de sesgo, y los amarillos indican riesgo de sesgo poco claro.
a: El estudio tuvo un diseño de ECA abierto, en el que los investigadores y evaluadores conocían la asignación al brazo de estudio del participante. Es probable que los pacientes hayan recibido cuidados adicionales de manera diferenciada y percibir de manera diferenciada el impacto en desenlaces relacionados a la sintomatología.
b: Hubo sesgo de desgaste dado que abandonaron el tratamiento durante el ensayo en el grupo Ruxolitinib (49.7%) y en el grupo control (74.4%) principalmente por ausencia de eficacia y presencia de eventos adversos.
c: El tiempo de seguimiento estimado en el protocolo (5 años) no fue el reportado en el estudio (12 meses).

ANEXO 05. ESTUDIOS DE COSTO DE ENFERMEDAD

a. Variantes clínicas de la PICO



b. Costos totales por variante clínica

PATOLOGÍA					
EICHc refractario a corticoides > 12 AÑOS + FEC metoxaleno					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA	19	100%	20.00	380.00
85014	HEMATOCRITO	33	100%	6.00	198.00
85018	HEMOGLOBINA	33	100%	11.00	363.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	33	100%	17.00	561.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	33	100%	6.00	198.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	33	100%	12.00	396.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	33	100%	6.00	198.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	33	100%	12.00	396.00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	33	100%	11.00	363.00
85002	TIEMPO DE SANGRIA (TS)	33	100%	7.00	231.00
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	33	100%	12.00	396.00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	33	100%	12.00	396.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	33	100%	11.00	363.00
84520	UREA	33	100%	12.00	396.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	33	100%	12.00	396.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	33	100%	12.00	396.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	33	100%	12.00	396.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	33	100%	14.00	462.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	33	100%	12.00	396.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	33	100%	11.00	363.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	33	100%	12.00	396.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	33	100%	12.00	396.00
84132	POTASIO	33	100%	12.00	396.00

84295	SODIO	33	100%	12.00	396.00
82310	DOSAJE DE CALCIO SERICO TOTAL	33	100%	13.00	429.00
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	33	100%	13.00	429.00
82435	DOSAJE DE CLORO	33	100%	12.00	396.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	33	100%	12.00	396.00
83735	DOSAJE DE MAGNESIO	33	100%	13.00	429.00
87800.07	PRUEBA DE GALACTOMANANO (ANTIGENO DE ASPERGILLUS)	33	100%	200.00	6,600.00
86644.01	PCR CUANTITATIVO CITOMEGALOVIRUS	33	100%	685.00	22,605.00
86141	PROTEINAS C REACTIVA (CUANTITATIVA)	33	100%	47.00	1,551.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	4	100%	389.00	1,556.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	2	100%	434.00	868.00
70482.02	TEM DE SENOS PARANASALES CON CONTRASTE	2	100%	395.00	790.00
36571	COLOCACION DE CVC DE ALTO FLUJO	1	100%	423.00	423.00
15882	CURACION Y MANTENIMIENTO DE CVC DE ALTO FLUJO	32	100%	176.00	5,632.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	1	100%	48.00	48.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA PARA CATETER	2	100%	20.00	40.00
36522	FOTOFERESIS EXTRACORPÓREA	32	100%	268.00	8,576.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA NEUMOLOGIA	4	15%	20.00	12.00
94720	CAPACIDAD DE DIFUSIÓN DEL MONÓXIDO DE CARBONO	4	15%	184.00	110.40
94010	ESPIROMETRIA	4	15%	184.00	110.40
99203	CONSULTA AMBULATORIA DERMATOLOGIA	4	70%	20.00	56.00
11100	BIOPSIA DE PIEL, TEJIDO CELULAR SUBCUTANEO Y/O MEMBRANA MUCO	1	70%	105.00	73.50
11101	BIOPSIA DE TEJIDO SUBCUTÁNEO Y/O MUCOSA	1	60%	26.00	15.60
99203	CONSULTA AMBULATORIA GASTROENTEROLOGIA	4	50%	20.00	40.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA INFECTOLOGIA	12	50%	20.00	120.00
47000	BIOPSIA HEPATICA	1	50%	18.00	9.00
76942	BIOPSIA GUIADA POR ECOGRAFIA	1	50%	66.00	33.00
76706	ECOGRAFIA ABDOMINAL SUPERIOR	4	50%	49.00	98.00
45378	COLONOSCOPIA	2	30%	227.00	136.20
43258	ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA	2	30%	150.00	90.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA UROLOGIA	2	8%	20.00	3.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA GINECOLOLOGIA	2	8%	20.00	3.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA OFTALMOLOGIA	2	50%	20.00	20.00

99203	CONSULTA AMBULATORIA ENDOCRINOLOGÍA	1	10.71%	20.00	2.14
99203	CONSULTA AMBULATORIA GASTROENTEROLOGIA	3	10.71%	20.00	6.43
99203	CONSULTA AMBULATORIA NEUMOLOGIA	3	21.43%	20.00	12.86
99203	CONSULTA AMBULATORIA NEUMOLOGIA	3	17.86%	20.00	10.72
71250	TEM DE TORAX SIN CONTRASTE	1	17.86%	235.00	41.97
99203	CONSULTA AMBULATORIA CARDIOLOGIA	3	32.14%	20.00	19.28
Subtotal					**60,619.50**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidad	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
05590	Prednisona	50 mg	TAB	-	548	100%	0.11	60.28
33220	Metoxaleno	20ug/mL	INY	10 mL	32	100%	1116.00	35,712.00
17768	Tacrolimus	1mg	TAB	-	2555	100%	0.88	2,248.40
01798	Ciclosporina	50 mg	TAB	-	1460	100%	1.61	2,350.60
00145	Aciclovir	400 mg	TAB	-	1095	100%	0.08	87.60
03595	Fluconazol	150 mg	TAB	-	730	100%	0.08	58.40
03515	Cotrimoxazol	800 mg+160 mg	TAB	-	144	100%	0.06	8.64
02641	Dexametasona Fosfato	4mg/ml	INY	1ml	2190	60%	0.14	183.96
00946	Azitromicina	250 mg	TAB	-	249	15%	0.13	4.86
04899	Montelukast	5 mg	TAB	-	730	15%	0.13	14.24
03634	Fluticasona propionato + salmeterol	250 µg + 25 µg	AEROSOL	-	10	15%	17.00	25.50
00226	Ácido ursodesoxicolico	250mg	TAB	-	1095	50%	1.44	788.40
18879	Hipromelosa	3 mg/mL	SOL	15 mL	13	50%	1.54	10.01
01973	Clobetasol propionato	50 mg/100 g	CRM	25 g	208	70%	0.38	55.33
00903	Atorvastatina	20mg	TAB	-	90	11%	0.04	0.39
02724	Dextrometorfano Bromhidrato	15mg/5ml	JBE	120ml	8	21.43%	0.92	1.58
Subtotal								**41,610.17**

Insumos

	Tecnología	Unidades	Porcentaje de	Precio CATPREC	Precio total ponderado

		indicación		
Catéter venoso central	1	100%	1100.00	1,100.00
Kit para procedimiento de FEC	32	100%	5144.00	164,608.00
Subtotal				**165,708.00**
Total				**267,937.67**

PATOLOGIA

EICHc refractario a corticoides > 12 AÑOS + Ruxolitinib Escenario con respuesta

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO

Procedimientos médicos

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA	18	100%	20.00	360.00
85014	HEMATOCRITO	18	100%	6.00	108.00
85018	HEMOGLOBINA	18	100%	11.00	198.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	18	100%	17.00	306.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	18	100%	6.00	108.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	18	100%	12.00	216.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	18	100%	6.00	108.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	18	100%	12.00	216.00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	18	100%	11.00	198.00
85002	TIEMPO DE SANGRIA (TS)	18	100%	7.00	126.00
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	18	100%	12.00	216.00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	18	100%	12.00	216.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	18	100%	11.00	198.00
84520	UREA	18	100%	12.00	216.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	18	100%	12.00	216.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	18	100%	12.00	216.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	18	100%	12.00	216.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	18	100%	14.00	252.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	18	100%	12.00	216.00

84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	18	100%	11.00	198.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	18	100%	12.00	216.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	18	100%	12.00	216.00
84132	POTASIO	18	100%	12.00	216.00
84295	SODIO	18	100%	12.00	216.00
82310	DOSAJE DE CALCIO SERICO TOTAL	18	100%	13.00	234.00
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	18	100%	13.00	234.00
82435	DOSAJE DE CLORO	18	100%	12.00	216.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	18	100%	12.00	216.00
83735	DOSAJE DE MAGNESIO	18	100%	13.00	234.00
87800.07	PRUEBA DE GALACTOMANANO (ANTIGENO DE ASPERGILLUS)	18	100%	200.00	3,600.00
86644.01	PCR CUANTITATIVO CITOMEGALOVIRUS	18	100%	685.00	12,330.00
86141	PROTEINAS C REACTIVA (CUANTITATIVA)	18	100%	47.00	846.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	4	100%	389.00	1,556.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	2	100%	434.00	868.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA NEUMOLOGIA	4	15%	20.00	12.00
94720	CAPACIDAD DE DIFUSIÓN DEL MONÓXIDO DE CARBONO	4	15%	184.00	110.40
94010	ESPIROMETRIA	4	15%	184.00	110.40
99203	CONSULTA AMBULATORIA DERMATOLOGIA	4	70%	20.00	56.00
11100	BIOPSIA DE PIEL, TEJIDO CELULAR SUBCUTANEO Y/O MEMBRANA MUCO	1	70%	105.00	73.50
11101	BIOPSIA DE TEJIDO SUBCUTÁNEO Y/O MUCOSA	1	60%	26.00	15.60
99203	CONSULTA AMBULATORIA GASTROENTEROLOGIA	4	50%	20.00	40.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA INFECTOLOGIA	12	50%	20.00	120.00
47000	BIOPSIA HEPATICA	1	50%	18.00	9.00
76942	BIOPSIA GUIADA POR ECOGRAFIA	1	50%	66.00	33.00
76706	ECOGRAFIA ABDOMINAL SUPERIOR	4	50%	49.00	98.00
45378	COLONOSCOPIA	2	30%	227.00	136.20
43258	ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA	2	30%	150.00	90.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA UROLOGIA	2	8%	20.00	3.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA GINECOLOLOGIA	2	8%	20.00	3.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA OFTALMOLOGIA	2	50%	20.00	20.00
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	15%	23.00	3.35
85014	HEMATOCRITO	1	34%	6.00	2.04

85018	HEMOGLOBINA	1	34%	11.00	3.73
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	1	34%	17.00	5.77
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	1	34%	6.00	2.04
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	1	34%	12.00	4.07
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	1	34%	6.00	2.04
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	1	13%	10.00	1.27
99203	CONSULTA AMBULATORIA GASTROENTEROLOGIA	3	19%	20.00	11.63
99203	CONSULTA AMBULATORIA NEFROLOGIA	3	18%	20.00	10.55
99203	CONSULTA AMBULATORIA GASTROENTEROLOGIA	3	12%	20.00	6.91
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	1	12%	10.00	1.15
99203	CONSULTA AMBULATORIA NEUMOLOGIA	3	15.15%	20.00	9.09
99203	CONSULTA AMBULATORIA NEUMOLOGIA	3	11.52%	20.00	6.91
71250	TEM DE TORAX SIN CONTRASTE	1	11.52%	235.00	27.07
99203	CONSULTA AMBULATORIA CARDIOLOGIA	3	20%	20.00	12.00
Subtotal					**26,341.72**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
05590	Prednisona	50 mg	TAB	-	273	100%	0.11	30.03
29939	Ruxolitinib	5 mg	TAB		900	100%	167.32	150,588.00
17768	Tacrolimus	1mg	TAB	-	2555	100%	0.88	2,248.40
02641	Dexametasona Fosfato	4mg/ml	INY	1ml	2190	60%	0.14	183.96
00946	Azitromicina	250 mg	TAB	-	249	15%	0.13	4.86
04899	Montelukast	5 mg	TAB	-	730	15%	0.13	14.24
03634	Fluticasona propionato + salmeterol	250 µg + 25 µg	AEROSOL	-	10	15%	17.00	25.50
00226	Ácido ursodesoxicolico	250mg	TAB	-	1095	50%	1.44	788.40
18879	Hipromelosa	3 mg/mL	SOL	15 mL	13	50%	1.54	10.01
01973	Clobetasol propionato	50 mg/100 g	CRM	25 g	208	70%	0.38	55.33
00145	Aciclovir	400 mg	TAB	-	1095	100%	0.08	87.60
03595	Fluconazol	150 mg	TAB	-	730	100%	0.08	58.40
03515	Cotrimoxazol	800 mg+160 mg	TAB	-	144	100%	0.06	8.64
01798	Ciclosporina	50 mg	TAB	-	1460	100%	1.61	2,350.60

04695	Metformina Clorhidrato	500mg	TAB	-	270	11%	0.01	0.29
05443	Piperacilina + Tazobactam	4g+500mg	INY		21	15%	6.00	18.33
03570	Filgrastim	300ug/mL	INY	1mL	5	15%	7.21	5.46
04478	Loperamida	2mg	TAB		28	16%	0.15	0.69
04752	Metoclopramida clorhidrato	10mg	TAB		21	11.52%	0.04	0.10
05335	Paracetamol	500mg	TAB		9	20.61%	0.02	0.04
05335	Paracetamol	500mg	TAB		9	10.30%	0.02	0.02
04514	Loratadina	10mg	TAB		7	11.52%	0.02	0.02
05335	Paracetamol	500mg	TAB		9	12.12%	0.02	0.02
05335	Paracetamol	500mg	TAB		9	10.91%	0.02	0.02
05335	Paracetamol	500mg	TAB		9	10.30%	0.02	0.02
05335	Paracetamol	500mg	TAB		9	10.30%	0.02	0.02
02724	Dextrometorfano Bromhidrato	15mg/5ml	JBE	120ml	8	15%	0.92	1.12
Subtotal								**156,480.09**
Total								**182,814.59**

PATOLOGIA

EICHc refractario a corticoides > 12 AÑOS + Ruxolitinib Escenario estable

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO

Procedimientos médicos

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
99203	CONSULTA AMBULATORIA	18	100%	20.00	360.00
85014	HEMATOCRITO	18	100%	6.00	108.00
85018	HEMOGLOBINA	18	100%	11.00	198.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	18	100%	17.00	306.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	18	100%	6.00	108.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	18	100%	12.00	216.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	18	100%	6.00	108.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	18	100%	12.00	216.00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	18	100%	11.00	198.00

85002	TIEMPO DE SANGRIA (TS)	18	100%	7.00	126.00
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	18	100%	12.00	216.00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	18	100%	12.00	216.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	18	100%	11.00	198.00
84520	UREA	18	100%	12.00	216.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	18	100%	12.00	216.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	18	100%	12.00	216.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	18	100%	12.00	216.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	18	100%	14.00	252.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	18	100%	12.00	216.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	18	100%	11.00	198.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	18	100%	12.00	216.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	18	100%	12.00	216.00
84132	POTASIO	18	100%	12.00	216.00
84295	SODIO	18	100%	12.00	216.00
82310	DOSAJE DE CALCIO SERICO TOTAL	18	100%	13.00	234.00
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	18	100%	13.00	234.00
82435	DOSAJE DE CLORO	18	100%	12.00	216.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	18	100%	12.00	216.00
83735	DOSAJE DE MAGNESIO	18	100%	13.00	234.00
87800.07	PRUEBA DE GALACTOMANANO (ANTIGENO DE ASPERGILLUS)	18	100%	200.00	3,600.00
86644.01	PCR CUANTITATIVO CITOMEGALOVIRUS	18	100%	685.00	12,330.00
86141	PROTEINAS C REACTIVA (CUANTITATIVA)	18	100%	47.00	846.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	4	100%	389.00	1,556.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	2	100%	434.00	868.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA NEUMOLOGIA	4	15%	20.00	12.00
94720	CAPACIDAD DE DIFUSIÓN DEL MONÓXIDO DE CARBONO	4	15%	184.00	110.40
94010	ESPIROMETRIA	4	15%	184.00	110.40
99203	CONSULTA AMBULATORIA DERMATOLOGIA	4	70%	20.00	56.00
11100	BIOPSIA DE PIEL, TEJIDO CELULAR SUBCUTANEO Y/O MEMBRANA MUCO	1	70%	105.00	73.50
11101	BIOPSIA DE TEJIDO SUBCUTÁNEO Y/O MUCOSA	1	60%	26.00	15.60
99203	CONSULTA AMBULATORIA GASTROENTEROLOGIA	4	50%	20.00	40.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA INFECTOLOGIA	12	50%	20.00	120.00

47000	BIOPSIA HEPATICA	1	50%	18.00	9.00
76942	BIOPSIA GUIADA POR ECOGRAFIA	1	50%	66.00	33.00
76706	ECOGRAFIA ABDOMINAL SUPERIOR	4	50%	49.00	98.00
45378	COLONOSCOPIA	2	30%	227.00	136.20
43258	ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA	2	30%	150.00	90.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA UROLOGIA	2	8%	20.00	3.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA GINECOLOLOGIA	2	8%	20.00	3.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA OFTALMOLOGIA	2	50%	20.00	20.00
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	15%	23.00	3.35
85014	HEMATOCRITO	1	34%	6.00	2.04
85018	HEMOGLOBINA	1	34%	11.00	3.73
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	1	34%	17.00	5.77
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	1	34%	6.00	2.04
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	1	34%	12.00	4.07
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	1	34%	6.00	2.04
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	1	13%	10.00	1.27
99203	CONSULTA AMBULATORIA GASTROENTEROLOGIA	3	19%	20.00	11.63
99203	CONSULTA AMBULATORIA NEFROLOGIA	3	18%	20.00	10.55
99203	CONSULTA AMBULATORIA GASTROENTEROLOGIA	3	12%	20.00	6.91
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	1	12%	10.00	1.15
99203	CONSULTA AMBULATORIA NEUMOLOGIA	3	15.15%	20.00	9.09
99203	CONSULTA AMBULATORIA NEUMOLOGIA	3	11.52%	20.00	6.91
71250	TEM DE TORAX SIN CONTRASTE	1	11.52%	235.00	27.07
99203	CONSULTA AMBULATORIA CARDIOLOGIA	3	20%	20.00	12.00
Subtotal					**26,341.72**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
05590	Prednisona	50 mg	TAB	-	548	100%	0.11	60.28
29939	Ruxolitinib	5 mg	TAB		1460	100%	167.32	244,287.20
33220	Metoxaleno	20ug/mL	INY	10 mL	32	100%	1116.00	35,712.00
17768	Tacrolimus	1mg	TAB	-	2555	100%	0.88	2,248.40

02641	Dexametasona Fosfato	4mg/ml	INY	1ml	2190	60%	0.14	183.96
00946	Azitromicina	250 mg	TAB	-	249	15%	0.13	4.86
04899	Montelukast	5 mg	TAB	-	730	15%	0.13	14.24
03634	Fluticasona propionato + salmeterol	250 µg + 25 µg	AEROSOL	-	10	15%	17.00	25.50
00226	Acido ursodesoxicolico	250mg	TAB	-	365	50%	1.44	262.80
18879	Hipromelosa	3 mg/mL	SOL	15 mL	13	50%	1.54	10.01
01973	Clobetasol propionato	50 mg/100 g	CRM	25 g	48	70%	0.38	12.77
00145	Aciclovir	400 mg	TAB	-	365	100%	0.08	29.20
03595	Fluconazol	150 mg	TAB	-	365	100%	0.08	29.20
03515	Cotrimoxazol	800 mg+160 mg	TAB	-	156	100%	0.06	9.36
01798	Ciclosporina	50 mg	TAB	-	1460	100%	1.61	2,350.60
04695	Metformina Clorhidrato	500mg	TAB	-	270	11%	0.01	0.29
05443	Piperacilina + Tazobactam	4g+500mg	INY		21	15%	6.00	18.33
03570	Filgrastim	300ug/mL	INY	1mL	5	15%	7.21	5.46
04478	Loperamida	2mg	TAB		28	16%	0.15	0.69
04752	Metoclopramida clorhidrato	10mg	TAB		21	11.52%	0.04	0.10
05335	Paracetamol	500mg	TAB		9	20.61%	0.02	0.04
05335	Paracetamol	500mg	TAB		9	10.30%	0.02	0.02
04514	Loratadina	10mg	TAB		7	11.52%	0.02	0.02
05335	Paracetamol	500mg	TAB		9	12.12%	0.02	0.02
05335	Paracetamol	500mg	TAB		9	10.91%	0.02	0.02
05335	Paracetamol	500mg	TAB		9	10.30%	0.02	0.02
05335	Paracetamol	500mg	TAB		9	10.30%	0.02	0.02
02724	Dextrometorfano Bromhidrato	15mg/5ml	JBE	120ml	8	15%	0.92	1.12
Subtotal								**285,266.50**
Total								**311,608.23**

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

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión/Experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Stefany SALVADOR SALVADOR	Obstetra, Salud pública, medicina basada en evidencia	CETS/INS	Equipo metodológico
2	Jhoselyn Milagros de Jesús CAVERO O'HIGGINS	Economista, responsable del estudio de costo de la enfermedad	CETS/INS	Equipo metodológico
3	Diana GONZALES ZURITA	Médico, gerencia en servicios de salud	CETS/INS	Coordinación administrativa y gestión del proceso de desarrollo de la ETS-EMC
4	Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Médica especialista en Oncología médica	INEN	Representante de la Red Oncológica Nacional Integrante del Grupo de Trabajo
5	Lourdes Isabel LÓPEZ CHÁVEZ	Médica especialista en Oncología médica	INEN	Médico especialista solicitante de la ETS – EMC. Integrante del Grupo de Trabajo
6	Naty Karina LÓPEZ CÓRDOVA	Médica especialista en Oncología médica	INEN	Médico especialista. Integrante del Grupo de Trabajo
7	Mercedes Helga EGÜES TAPIA	Médica especialista en Oncología médica	DPCAN	Integrante del grupo de trabajo
8	Milagros Rosmery ZAPATA SEQUEIROS	Médico, especialista n gestión en salud	FISSAL	Integrante del grupo de trabajo
9	Jhon Ricardo ESPINOZA LIPA	Médico	DGAIN	Integrante del grupo de trabajo
10	Cristopher DÁVILA ESPINOZA	Químico farmacéutico	DIGEMID	Integrante del grupo de trabajo
11	A. E. H. como apoderado del paciente de iniciales RAEH	---	----	Integrante del grupo de trabajo

ANEXO 07. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS

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

Nombre	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
Stefany SALVADOR SALVADOR	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Jhoselyn Milagros de Jesús CAVERO O'HIGGINS	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Karina Mayra ALIAGA LLERENA	Médica especialista, integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Lourdes Isabel LÓPEZ CHÁVEZ	Médica especialista, integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Naty Karina LÓPEZ CÓRDOVA	Médica especialista, integrante del Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Mercedes Helga EGÜES TAPIA	Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Milagros Rosmery ZAPATA SEQUEIROS	Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Jhon Ricardo ESPINOZA LIPA	Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Cristopher DÁVILA ESPINOZA	Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Diana GONZALES ZURITA	Grupo de trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

ANEXO 08. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN

PREGUNTA

¿Debería usarse Ruxolitinib en lugar de la FEC con metoxaleno para el tratamiento de pacientes que recibieron trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped crónica, refractarios o dependientes de corticoides?

Población:	Pacientes que recibieron trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped crónica, refractarios o dependientes de corticoides
Intervención:	Ruxolitinib
Comparador:	Fotoféresis extracorpórea con metoxaleno con o sin corticoides
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	• Supervivencia global / Crítico • Mortalidad sin recaída / Crítico • Calidad de vida / Crítico • Eventos adversos serios / Crítico • Respuesta completa o resolución de síntomas de la EICH / Importante • Eventos adversos grado 3 a 4 / Importante • Infecciones / Importante
Escenario / Contexto:	Establecimiento de salud del sector público del país
Perspectiva:	Sistema de salud público
Conflictos de interés:	Los miembros del grupo de trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar

EVALUACIÓN

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Necesidad clínica - Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDME	El panel concluyó: **NECESIDAD CUBIERTA**	El grupo de trabajo consideró por mayoría de votos que, si existe alternativa de uso dado que metoxaleno es una tecnología sanitaria aprobada en julio del 2023 mediante ETS EMC para la misma condición clínica de la presente evaluación. El INEN mencionó que actualmente, el equipo de fotoféresis extracorpórea no cuenta con kits de uso debido a que el proveedor no los ha facilitado.
Efectos deseables *¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?* - **Trivial** - Pequeño - Moderado - Grande - Varía	Los resultados del ECA de fase II mostraron una **reducción de los eventos adversos serios en -3.7 % (IC 95 %: -12.1 % a +8.1 %)** a los 6 meses a favor de Ruxolitinib (la magnitud de beneficio trivial, aunque basado en evidencia de certeza muy baja). Se votó por: Efecto deseable: **Trivial**	-

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
- No sé		
Efectos indeseables *¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?* - Grande - Moderado - **<u>Pequeño</u>** - Trivial - Varía - No sé	Los resultados del ECA de fase II mostraron un **incremento de la mortalidad en 2.3 % (IC 95 %: -4.8 % a +13.5 %)** a los 12 meses con el uso de Ruxolitinib. Asimismo, se mostró un **incremento de la mortalidad sin recaída en 4.8 % (IC 95 %: -0.6 % a +17.1 %)** a los 12 meses con el uso de Ruxolitinib (daño pequeño con certeza de evidencia muy baja). Se votó por: **Efecto deseable: Pequeño**	-
Certeza de la evidencia *¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?* - **<u>Muy baja</u>** - Baja - Moderada - Alta - Ningún estudio incluido	La certeza de evidencia de todos los desenlaces críticos (sobrevida global, mortalidad sin recaída y eventos adversos serios) fueron valorados como muy baja. **Certeza de evidencia: Muy baja**	-
Balance de efectos *¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?* - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - **<u>No favorece a la intervención ni al comparador</u>** - Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía - No lo sé	El balance de la magnitud de los efectos deseables (trivial) en comparación con la magnitud de los efectos indeseables (pequeño); y la certeza global de la evidencia (Muy baja) determinado por el grupo de trabajo fue: **No favorece a la intervención ni al comparador**	-
Nivel de innovación - **<u>TS no innovadora</u>** - TS innovadora	En términos de eficacia, el panel consideró que la tecnología es **no innovadora.**	-
Equidad *¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?* - Reducida - Probablemente reducida - **<u>Probablemente ningún impacto</u>**	El grupo de trabajo consideró que a la fecha sólo hay un centro acreditado de trasplante que cuenta con el quipo y personal para realizar la FEC con metoxaleno. En ese sentido, Ruxolitinib podría disminuir la inequidad existente puesto que es un medicamento de administración oral que no implicaría mayor uso de los recursos o seguimiento que el que se necesita para	-

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
- Probablemente aumentada - Aumentada - Varía - No lo sé	recibir la terapia de soporte; por lo que su uso en otras instituciones de salud del país brindaría mayor acceso a poblaciones con más desventajas de acceso. Sin embargo, la evidencia no es clara respecto a los beneficios y daños ocasionados por la TS. El impacto sobre la equidad se consideró: **Probablemente ningún impacto**	
Recursos necesarios *¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?* - Costos extensos - Costos moderados - Costos y ahorros mínimos - **Ahorros moderados** - Ahorros extensos - Varía - No sé	Luego de la exposición del estudio de costos con datos locales, el panel reconoce en votación la existencia de: **Ahorros moderados**	-
Costo-efectividad *¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?* - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía - **Ningún estudio incluido**	No se identificó ningún estudio nacional o regional sobre la costo-efectividad de Ruxolitinib en comparación con FEC con metoxaleno con o sin corticoides para la población objetivo. Así, la costo-efectividad de Ruxolitinib se valoró como **ningún estudio incluido.**	-

RESUMEN DE JUICIOS

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

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN EN CONTRA
No se recomienda el uso

c. Redacción de la recomendación

En pacientes que recibieron trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas y desarrollan enfermedad de injerto contra huésped (EICH) crónica, refractarios o dependientes a los corticoides, el grupo de trabajo no recomienda el uso de ruxolitinib en lugar de fotoféresis extracorpórea con metoxaleno con o sin corticoides (recomendación en contra de la intervención basada en una certeza global de la evidencia muy baja).

d. Justificación

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables no favorece a la intervención ni al comparador.	En base a los umbrales determinados, el grupo de trabajo consideró que los efectos deseables eran triviales y los efectos indeseables eran pequeños con una certeza de la evidencia muy baja. El grupo de trabajo consideró que el balance no favorecía la intervención ni el comparador
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	En los diferentes desenlaces críticos evaluados la certeza de la evidencia fue muy baja.
Tipo de desenlace evaluado	Todos corresponden a desenlaces finales	La recomendación fue emitida valorando los desenlaces críticos que para la presente ETS-EMC correspondieron a sobrevida global, mortalidad sin recaída, calidad de vida y eventos adversos serios. Los desenlaces importantes también se presentaron al grupo de trabajo, pero no se tomaron en cuenta para la decisión.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	A la fecha de la presente evaluación no se dispone de ningún estudio que evalúe la costo-efectividad de ruxolitinib para la población objetivo de interés.