

Zalmoxis® como tratamiento adyuvante en el trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos

Eficacia y seguridad

Acosta García, Hector

Zalmoxis® como tratamiento adyuvante en el trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos. Eficacia y seguridad. Hector Acosta García, Eva Rocío Alfaro Lara. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2018.

25 p; 24 cm. (Serie: Síntesis de evidencia: medicamentos)

ISBN: 978-84-17163-18-1

1 Trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos / Farmacoterapia 2. Células T modificadas genéticamente. 3. Síntesis de la evidencia I. Alfaro Lara, E R. II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

www.aetsa.org

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-17163-18-1

Cita sugerida: Acosta García, H, Alfaro Lara, ER. Zalmoxis® como tratamiento adyuvante en el trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos. Eficacia y seguridad. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2018.

Autoría

Héctor Acosta García. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

Eva Rocío Alfaro Lara. *Doctora en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

Contribución de autores:

HAG ha llevado a cabo el planteamiento de la pregunta de investigación y la búsqueda bibliográfica.

HAG y ERAL han realizado la selección de estudios, la valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos, la extracción de datos y la síntesis e interpretación de los resultados.

Finalmente HAG ha establecido los puntos claves del informe.

Los autores han revisado y aprobado el informe final.

Conflicto de interés:

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

1. Medicamento · Descripción · Indicación autorizada.....	6
2. Descripción de la enfermedad.....	7
3. Tratamiento de referencia de la patología.....	9
4. Evaluación de la eficacia y seguridad.....	10
4.1. Metodología.....	10
4.2. Resultados de eficacia y seguridad.....	12
4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia.....	16
5. Puntos clave.....	20
6. Referencias.....	21
7. Anexos.....	23
Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.....	23

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También, sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéutico de estos fármacos.

1. Medicamento · Descripción · Indicación autorizada

En Junio de 2016, Zalmoxis® recibió la autorización de la European Medicines Agency (EMA)¹ para el tratamiento adyuvante en el trasplante de células madre hematopoyéticas haploidéntico de pacientes adultos con neoplasias hematológicas de alto riesgo.

Tabla 1. Características del medicamento evaluado ²	
Nombre genérico Nombre comercial Código ATC	Células T alogénicas modificadas genéticamente mediante un vector retroviral codificado para una forma truncada del receptor de baja afinidad del factor de crecimiento nervioso humano y del virus del herpes simple I para timidina quinasa. Zalmoxis®. Aún no establecido.
Mecanismo de acción	Las células T modificadas son administradas a pacientes trasplantados para ayudar al organismo en la recuperación inmune y así combatir las infecciones, aumentado así el éxito del trasplante y prolongar los efectos a largo plazo de la terapia contra el cáncer. Sin embargo las células T pueden causar también la enfermedad de injerto contra el huésped. Un gen suicida en las células T modificadas las hace más susceptibles a ganciclovir o a valganciclovir. Si los pacientes desarrollan la enfermedad de injerto contra el huésped, se les administraría ganciclovir/valganciclovir con la finalidad de eliminar las células T modificadas que contienen el gen suicida y con ello prevenir el desarrollo de la enfermedad.
Indicación aprobada (nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Tratamiento adyuvante en el trasplante de células madre hematopoyéticas haploidéntico de pacientes adultos con neoplasias hematológicas de alto riesgo. EMA, 23/06/16 ¹ .
Posología recomendada	$1 \pm 0,2 \times 10^7$ células/Kg entre 21-49 días a partir del trasplante, se pueden administrar hasta 4 dosis adicionales a intervalos aproximados de un mes.
Vía de administración	Perfusión intravenosa.
Presentación	Dispersión congelada de 10-100 ml con una concentración de $5-20 \times 10^6$ células/ml.
Titular de la autorización de comercialización	MolMed SpA.

2. Descripción de la enfermedad

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) consiste en la administración de regímenes quimioterápicos de muy alta intensidad, con el objetivo de eliminar la mayor parte de las células hematológicas malignas; para, a continuación, infundir células madre hematopoyéticas, con las que reemplazar o repoblar, total o parcialmente, el sistema hematopoyético del receptor³. Existen 2 tipos de TPH en función de la fuente de células madre utilizada. Esto va a determinar la similitud en el *Human leukocyte antigen* (HLA), que tiene una gran importancia tanto en la respuesta post-trasplante del receptor frente a la enfermedad, a través del efecto injerto contra tumor (EICT), como en la incidencia de la enfermedad del injerto contra huésped (EICH). Cuanto mayor sea la diferencia entre el HLA del donante y del receptor mayor será el EICT, aunque también lo será la actividad de la EICH^{4,5}. Los tipos de TPH son los siguientes⁶:

- Trasplante autólogo de sangre periférica (TASPE): las células madre hematopoyéticas proceden del propio receptor del trasplante, por tanto el HLA será idéntico.
- Trasplante alogénico: las células madre hematopoyéticas proceden de un donante. A su vez este tipo de trasplante suele dividirse en 3 subtipos:
 - Trasplante singénico: el donante es un hermano gemelo (HLA idéntico).
 - Donante emparentado o no emparentado: el donante puede ser un hermano, un pariente o un desconocido y el HLA puede ser idéntico, haploidéntico (50 % idéntico, 50 % no coincidente) o no coincidente.
 - Sangre de cordón umbilical: las células se extraen de la sangre del cordón umbilical de un donante.

Hace unos años el TPH más utilizado era el que se realizaba con familiares HLA idénticos, sin embargo en los últimos años, en parte gracias a la optimización de los cuidados de soporte post-trasplante, se ha visto un aumento de los TPH no emparentados y de los TPH haploidénticos^{3,7}. Según datos de la *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EMBT), un 12,3 % de los 17 302 TPH alogénicos realizados en Europa en 2015 fueron haploidénticos⁸. En España, según datos de la Organización Nacional de Trasplantes, en el año 2016 el número de trasplantes haploidénticos ascendió a 298 en el año 2016, con una clara tendencia alcista durante los últimos años⁹.

Las infecciones oportunistas son la principal causa de muerte en el TPH tanto autólogo, en el que un 8 % de los pacientes fallecen por esta causa, como en el TPH alogénico, en el que fallecen entre un 17-20 % de los receptores¹⁰. Por otra parte la EICH es también una de las principales causas de morbimortalidad en el TPH alogénico. La aparición de EICH aguda varía en función de la similitud entre el HLA del receptor y del donante, con una incidencia que oscila desde el 35-45 % en HLA totalmente idénticos, hasta un 60-80 % en HLA no coincidentes. En la EICH los linfocitos del donante atacan las células del receptor, produciendo alteraciones principalmente a nivel cutáneo (rash maculopapular), gastrointestinal (diarrea, vómitos, anorexia, y dolor abdominal) y hepático (hiperbilirubinemia, hepatopatía colestásica). La severidad de la EICH se clasifica en 4 grados, siendo las formas más graves los grados 3 y 4, en los que la supervivencia a largo plazo está en torno al 25 % y al 5 % respectivamente⁵.

En base a lo anterior, uno de los principales objetivos del TPH es mantener un sistema inmune de garantías que consiga evitar las infecciones oportunistas, pero al mismo tiempo evitar o limitar la aparición y la gravedad de la EICH. La acción farmacológica de Zalmoxis® parece ideal para alcanzar ambos objetivos, en primer lugar ayudando a la recuperación inmune del paciente, y en segundo limitando la gravedad y duración de la EICH en caso de que aparezca.

3. Tratamiento de referencia de la patología

Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) (agosto 2016; actualizada en abril de 2018) publicadas en los últimos cinco años en las bases de datos *National Guideline Clearinghouse* y *Guidelines International Network* (GIN) así como en los siguientes portales de ámbito nacional e internacional. En todos los casos se utilizaron términos libres.

- GuiaSalud (<http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica>).
- Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. (<http://www.sehh.es/es/documentos/guias-y-documentos.html>).
- *British Society of Blood and Marrow Transplantation*. (<http://bsbmt.org/>).
- *British Society for Haematology*: http://www.bcsghguidelines.com/4_HAEMATOLOGY_GUIDELINES.html
- *American Society of Hematology*: (<http://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/Guidelines.aspx>)
- *American Society for Blood and Marrow Transplantation*: (<http://asbmt.org/practice-resources/practice-guidelines>).
- *European Hematology Association*. (<http://www.ehaweb.org/education-science/eha-scientific-working-groups/structure-guidelines/>)
- *European Society for blood and marrow trasnplantation*: (<https://www.ebmt.org/Contents/Research/Publications/Pages/PublicationsSelector.aspx>)

En las GPC localizadas¹¹⁻¹⁴ se considera que la profilaxis antibacteriana, antifúngica y/o antivírica es la mejor estrategia para evitar las infecciones oportunistas en el TPH alogénico. La utilización de factores estimulantes de colonias de granulocitos no está avalada por la evidencia, y su uso podría estar relacionado con la aparición o agravamiento de EICH y de rechazo del injerto¹⁵.

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

4.1. Metodología

Para la elaboración de este informe se siguieron las recomendaciones metodológicas descritas en la “Guía para la elaboración de informes de síntesis de evidencia: medicamentos¹⁶”, basada en el documento “*Health Technology Assessment (HTA) Core Model for rapid relative effectiveness assessment of pharmaceuticals*¹⁷” y en el resto de guías metodológicas de la *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*.

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad de Zalmoxis®, se realizó una búsqueda manual (fecha de búsqueda: 25 de agosto de 2016; actualizada el 3 de abril de 2018) en el siguiente orden:

En primer lugar, se buscó en la página web de la agencia reguladora europea (EMA) el *European Public Assessment Report (EPAR)* sobre Zalmoxis®.

Posteriormente, se realizó una búsqueda manual en los sitios web de las siguientes agencias de evaluación de tecnologías sanitarias: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, Agencia Catalana de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña (AQuAS), *French National Authority for Health (HAS)*, *Ludwig Boltzmann Institut (LBI)*, *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, *National Health Care Institute (ZIN)*, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, *Norwegian Knowledge Center for the Health Services (NIPHNO)*, *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)* y *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*. También se explotaron los buscadores de la Red Internacional de Agencias de ETS (*International Network of Agencies for HTA, INAHTA*). Se revisaron los documentos publicados en el último año.

Adicionalmente, se exploró la base de datos *Planned and Ongoing Projects (POP database)* que permite a las agencias de ETS europeas compartir información en relación a los proyectos planeados, en desarrollo y publicados en los tres últimos meses por cada agencia (el acceso está actualmente restringido a las agencias que colaboran en la red europea EUnetHTA).

En último lugar, tras no localizar ningún informe, escrito en inglés o español, para su adopción, se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)-HTA Database*, *International Information Network on New and Emerging Health Technologies (EuroScan International Network)*, y MEDLINE (a través de Pubmed). Se revisaron los documentos publicados en los últimos dos años. Se utilizaron términos libres: *t cells genetically modified AND Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation*.

Finalmente, se buscó en el registro de estudios en desarrollo según la base de datos del U.S. *National Institutes of Health* (disponible en: <http://clinicaltrials.gov/>) estudios que pudiesen responder a las lagunas de conocimiento originadas.

Dos evaluadores realizaron la selección de los artículos, y llevaron a cabo la lectura crítica, extracción y análisis de los resultados.

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios de intervención no aleatorizados se utilizó la herramienta TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs*) versión 1.0., que establece los puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estos estudios¹⁸ (Ver Anexo I).

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, los comparadores óptimos, las variables de resultados y los diseños a considerar.

Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D) (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design</i>)	
Población	Pacientes adultos con neoplasias hematológicas de alto riesgo sometidos a TPH alogénico haploidéntico.
Intervención	1 Infusión de células T modificadas genéticamente administrada cada 28 días hasta un máximo de 4 infusiones.
Comparador/es más apropiado/s	Mejores cuidados de soporte.
Resultados de eficacia	<ul style="list-style-type: none"> - Supervivencia global. - Muerte no relacionada con progresión de la enfermedad. - Supervivencia libre de progresión. - Incidencia de infecciones. - Incidencia de EICH agudo y/o crónico. - Incidencia de recaídas. - Reconstitución inmune. - Calidad de vida.
Resultados de seguridad	<ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos.
Diseño	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicional, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos pivotales [ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o estudios de intervención no aleatorizados (EINA) en su defecto.

Justificación de la selección del comparador y/o variables

Comparadores

Hasta la fecha no ha sido comercializada ninguna alternativa terapéutica con una actividad similar a Zalmoxis®, cuya acción terapéutica sería la de evitar las infecciones oportunistas en el paciente trasplantado de médula ósea inmunodeprimido. En las GPC localizadas la única alternativa disponible sería la prevención con fármacos antibacterianos, antifúngicos o antivirales, sin embargo esta terapia podría ser empleada también en los pacientes tratados con Zalmoxis®. Por otra parte los factores estimulantes de granulocitos no son una opción por el momento, al no haber demostrado beneficios, y por el riesgo de desencadenar o agravar una EICH preexistente o de contribuir al rechazo del injerto¹⁵. Por todo esto se considera que Zalmoxis® no tiene actualmente ningún comparador activo válido.

4.2. Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron un total de 164 artículos (14 en The Cochrane Library, 0 en CRD y 150 en MEDLINE). No se ha localizado ningún informe de evaluación para su adopción. Del resto solo un EINA¹⁹ cumplió los criterios de selección, consistente en el ensayo pivotal de Zalmoxis®. La información contenida en el informe EPAR²⁰ ha sido empleada para complementar los datos de eficacia y seguridad del estudio pivotal.

El estudio pivotal publicado (TK007)¹⁹ que apoya la autorización de Zalmoxis® es el EINA mencionado. Las características del estudio TK007 se muestran en la tabla 3 y a continuación se describen los resultados de eficacia (tabla 4) y seguridad (tabla 5).

ECA pivotal (Ciceri *et al.*, 2009)¹⁹

Tabla 3. Principales características del estudio	
Estudio	Infusión de linfocitos con un gen suicida insertado por ingeniería genética tras TPH haploidéntico para tratar una leucemia, ensayo clínico no aleatorizado fase I/II (TK-007).
Diseño	Fase I/II, multicéntrico, internacional, no aleatorizado de un solo brazo.
Duración	Reclutamiento: agosto 2002-marzo 2008.
Hipótesis	El tratamiento se consideraría eficaz si 6 de los 18 pacientes incluidos entre los estudios fase I y II alcanzaban la reconstitución inmune (RI).
Grupo tratamiento (n = 30)	1ª infusión: 1×10^6 células/Kg días + 21 a + 49 post-trasplante. 2ª infusión: 1×10^7 células/Kg aprox. 30 días tras 1ª infusión. 3ª infusión: 1×10^6 células/Kg + interleukina-2 (1×10^6 UI/m ² , SC durante 5 días) aprox. 30 días tras 2ª infusión. 4ª infusión: 1×10^7 células/Kg + interleukina-2 (1×10^6 UI/m ² , SC durante 5 días) aprox. 30 días tras 3ª infusión.
VARIABLES EVALUADAS	Variable principal: - Tasa de pacientes que alcanzan la RI, definida como recuento de CD3 $\geq 100/\mu\text{l}$ en 2 observaciones consecutivas (y/o niveles de CD4 $\geq 50/\mu\text{l}$ y/o de CD8 $\geq 50/\mu\text{l}$). Variables secundarias: - Tiempo hasta RI desde el TPH (y adicionalmente desde la 1ª y 4ª infusión de células). - Incidencia acumulada de EICH agudo grado 2-4. - Incidencia acumulada de EICH crónico grado 2-4. - Supervivencia libre de enfermedad, definida como tiempo hasta la recaída (en pacientes en remisión completa en el momento del TPH), progresión de la enfermedad (en pacientes con enfermedad activa en el momento del TPH), o muerte por cualquier causa. - Supervivencia global. - Incidencia acumulada de muerte no relacionada/precedida por progresión de la enfermedad. - Incidencia acumulada de recaída/progresión. - Eventos adversos.
Descripción del tipo de análisis	El cálculo del tamaño de muestra se hizo a través del método en 2

Tabla 3. Principales características del estudio

	<p>etapas de Simons. Con un error alfa de 0,05 y una potencia del 90 %, se calculó un tamaño de muestra de 7 pacientes de la fase I del estudio, en caso de que uno de los pacientes alcanzase la reconstitución inmune, se reclutarían 11 pacientes más para un total de 18. La terapia sería considerada un éxito si 6 o más pacientes alcanzaban la RI. Tras el reclutamiento de estos 18 pacientes se aprobó una extensión para aumentar la potencia del estudio.</p> <p>Se reclutaron 57 pacientes, de ellos 52 recibieron el TPH y fueron considerados la población por intención de tratar (ITT). 30 de ellos recibieron al menos una dosis de Zalmoxis® (población ITT tratada) y 22 no (población ITT no tratada). La población ITT tratada fue utilizada para el análisis de eficacia. Para el análisis de seguridad se utilizó la población ITT.</p>
Criterios de inclusión	<p>Edad \geq 18 años, LMA refractaria, en 1ª o 2ª recaída, factores pronósticos negativos, sometidos a un TPH haploidéntico, LMA de alto riesgo en 1ª o subsecuentes remisiones, mielodisplasia, anemia refractaria con exceso de blastos, o con exceso de blastos en transformación, LMC, en 2ª fase crónica, crisis blástica o fase acelerada, LLA de alto riesgo en 1ª o subsecuentes remisiones, linfoma de alto grado en 3ª o subsecuentes remisiones, mieloma múltiple en fase avanzada tras recaída o tras progresión a altas dosis de quimioterapia, ausencia de donante HLA totalmente compatible o con una sola incompatibilidad, esperanza de vida $>$ 3 meses, índice de Karnofsky $>$ 70.</p>
Criterios de exclusión	<p>Infección por citomegalovirus tratada con ganciclovir, presencia de EICH grado $>$ 1 con necesidad de tratamiento sistémico, tratamiento con inmunosupresores o aciclovir, administración post-trasplante de factores estimulantes de granulocitos, o ciclosporina A, recuento de CD3 $>$ 100/μl previo a la infusión, situación amenazante para la vida, enfermedad del SNC o embarazo.</p>
Características basales Población ITT (N = 52), Población ITT no tratada (N = 22), Población ITT tratada (N = 30) (Fuente: EPAR ²⁰)	<p>Edad (mediana) (años): 49, 49, 49. Sexo (mujeres) (%): 58, 45, 67. Puntuación Índice de Karnofsky (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 100: 71, 64, 77. - 90: 6, 4, 7. - 80: 15, 14, 17 - 70: 6, 14, 0. - ND: 2, 4, 0. <p>Tiempo desde el diagnóstico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mediana (meses): 10,6; 11,3; 9,8. - \geq 12 meses (%): 42, 45, 40. - $<$ 12 meses (%): 58, 55, 60. <p>Diagnóstico (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - LMA: 50, 50, 50. - LMA secundaria: 19, 14, 24. - SMD, RAEB-1: 13, 14, 13. - Linfoma de Hodgkin, no Hodgkin: 8, 14, 3. - LLA: 6, 0, 10. - LMC: 2, 4, 0. - Leucemia bifenotípica: 2, 4, 0. <p>En remisión completa en el momento del TPH (%): 60, 50, 67. En recaída/progresión de la enfermedad en el momento del TPH (%): 40, 50, 33.</p>
Seguimiento del tratamiento	<p>La última visita de seguimiento se haría a los 6 meses después del</p>

Tabla 3. Principales características del estudio

	trasplante, posteriormente se harían visitas de seguimiento anuales. La mediana de duración del seguimiento fue de 517 (47-1821) días.
RI: reconstitución inmune. LMA: leucemia mieloide aguda. SMD: síndrome mielodisplásico. RAEB-1: anemia refractaria con exceso de blastos. LLA: leucemia linfoblástica aguda. LMC: leucemia mieloide crónica.	

Tabla 4. Principales resultados de eficacia del estudio TK007. (Fuente: EPAR²⁰)

Variables	Grupo Zalmoxis® (Población ITT tratada, N = 30)			
Tasa de RI, n/N (%) [IC95 %]	23/30 (77) [59 — 88]			
Tiempo hasta RI desde el TPH, días (mediana) [IC95 %]				
Desde el TPH	77 [66 — 88]			
Desde la 1ª infusión	31 [21 — 45]			
Supervivencia global, n/N (%)				
1 año	12/30 (40)			
2 años	9/30 (30)			
5 años	8/30 (27)			
Tasa de recaída acumulada, (Población ITT N = 52), n/N (%)				
A 1 año	15/52 (29)			
A los 5 años	17/52 (33)			
Incidencia acumulada de muerte no relacionada con progresión, n/N (%)	Población ITT (N = 52)	Población ITT tratada (N = 30)	Población ITT no tratada (N = 22)	
	100 días	14/52 (27)	0/30 (0)	14 (64)
	6 meses	21/52 (40)	5/30 (17)	16 (73)
	1 año	26/52 (50)	9/30 (30)	17 (77)
	5 años	26/52 (50)	9/30 (30)	17 (77)
Incidencia acumulada de muerte no relacionada con progresión, n/N (%)	Población ITT (N = 52)	Pacientes que alcanzaron RI (N = 23)	Pacientes que no alcanzaron RI (N = 29)	
	100 días	14/52 (27)	0/23 (0)	14/29 (48)
	6 meses	21/52 (40)	2/23 (9)	19/29 (66)
	1 año	26/52 (50)	4/23 (17)	22/29 (76)
	5 años	26/52 (50)	4/23 (17)	22/29 (76)
Población ITT: población por intención de tratar. RI: reconstitución inmune. n/N: número de afectados/número total. IC95%: intervalo de confianza al 95 %.				

Tabla 5. Principales resultados de seguridad del estudio TK007 (Fuente: EPAR¹⁹)

Evento adverso	Todos los grados		Grados 3/4	
	n	%	n	%
EICH agudo	10	33	2	6,7
Pirexia	2	6,7	1	3,3
Neutropenia febril	1	3,3	1	3,3
Hemorragia intestinal	1	3,3	0	0
Fallo hepático	1	3,3	1	3,3
EICH crónico	1	3,3	0	0
Bronquitis	1	3,3	0	0
Descenso de hemoglobina	1	3,3	0	0
Descenso en el recuento plaquetario	1	3,3	1	3,3
Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante	1	3,3	1	3,3

Globalmente fueron notificados 603 eventos adversos (EA), clasificados como leves (8,6 %), moderados (23,9 %), graves (34,5 %), amenazantes para la vida (14,3 %) y graduación no aplicable (18,6 %). De ellos solo 24 (3,9 %), se consideraron relacionados con Zalmoxis®, y ocurrieron en 11 de los 30 pacientes tratados (36 %) (Tabla 5).

La publicación de Ciceri *et al.*¹⁹ considera a 50 pacientes como población ITT. En esta población el EA más común fue la infección, notificándose 196 EA infecciosos, de los cuales 161 ocurrieron en los primeros 130 días. Hubo 70 EA infecciosos graves, de los cuales 53 ocurrieron en los primeros 130 días. La mediana de EA infecciosos por paciente fue de 4, y de 2 en el caso de los EA infecciosos graves.

El informe EPAR considera a 52 pacientes en la población por ITT. En estos 52 pacientes el EA más común fue la infección notificándose 249 EA infecciosos en 47 pacientes (90,3 %). La mediana de EA infecciosos por paciente fue de 5, con una mediana de duración de 11 días. La mediana de EA infecciosos por paciente y por mes fue de 1,5. El 45 % (112/249) de las infecciones fueron producidas por virus y ocurrieron en 36 de los 52 pacientes (69,2 %) con una mediana de duración por EA de 15 días.

En un análisis de subgrupos realizado en los pacientes tratados con Zalmoxis® (N = 30), se vio que aquellos que alcanzaron la RI (N = 23) tuvieron una menor incidencia de EA infecciosos que aquellos que no la alcanzaron (N = 7) (1,3 vs. 2,1; p = 0,03).

Diez de los 30 pacientes tratados con Zalmoxis® desarrollaron EICH agudo (Grados I-IV), y uno desarrolló EICH crónico extenso. Los resultados de los pacientes que desarrollaron EICH y su respuesta a ganciclovir pueden verse en la figura 1.

Figura 1. Pacientes que desarrollaron EICH y respuesta a ganciclovir. (Fuente: Ciceri *et al.*¹⁹)

	TK-cells infused/kg	Time from SCT to GVHD (days)	Time from last TK-cells to GVHD (days)	Description (grade)	Before ganciclovir			After ganciclovir			GVHD outcome (days after 1st dose of ganciclovir)
					TK+ cells/ μ L	TK- cells/ μ L	% of TK+, total CD3+ cells	TK+ cells/ μ L	TK- cells/ μ L	% of TK+, total CD3+ cells	
TK5	1.0×10^7	91	15	Acute (II)*	36	248	12,7	7	378	1,8	CR (21)
TK6	1.0×10^7	98	51	Acute (I)	213	270	44,1	CR (NA)
TK8	1.0×10^8	20	17	Acute (IV)†	307	224	57,9	24	36	40,2	CR (20)
TK16	2.2×10^7	20	8	Acute (II)‡	90	99	47,6	25	69	26,6	CR (4)
TK20	2.4×10^7	30	28	Acute (II)*	22	139	13,7	13	129	9,2	CR (29)
TK25	0.4×10^7	162	14	Acute (II)*	23	123	16,0	13	184	6,8	CR (7)
TK38	1.0×10^7	110	54	Acute (III)	99	436	15,6	15	503	2,9	CR (10)
TK43	1.0×10^7	131	86	Acute (II)	259	2621	9,0	15	732	2,0	CR (9)
TK44	1.0×10^7	159	146	Chronic, extended§	12	399	2,9	0	303	0,0	CR (84)
TK47	1.0×10^7	90	19	Acute (II)*	351	422	45,4	34	222	13,3	CR (3)
TK50	1.0×10^7	66	41	Acute (II)	355	238	59,9	26	88	22,8	CR (18)

Numbers of circulating TK-positive and TK-negative CD3+ T cells were counted before and after a 14-day cycle of ganciclovir; numbers were compared with Wilcoxon signed ranks test for paired data. TK6 did not require ganciclovir treatment and was thus excluded from the analysis. GVHD developed at immune reconstitution after TK-cell infusion in patients 5, 6, 38, 43, 44, 47, and 50. Patients 8, 16, 20, and 25 received additional TK-cell infusion, at the indicated dose, after immune reconstitution to treat disease relapse (8, 16, and 20 after second transplantation; 25 to control molecular relapse). *Patients treated with ganciclovir 5 mg/kg two times per day for 2 weeks plus prednisone 0.5 mg/kg daily for median 2 weeks. †Patient treated with ganciclovir 5 mg/kg two times per day for 2 weeks plus ciclosporin 2 mg/kg per day for 5 days (daily dose 100 mg). ‡Patient initially treated with prednisone 2 mg/kg per day, subsequently treated with ganciclovir 5 mg/kg two times per day for 2 weeks. §Patient with extensive chronic graft-versus-host disease treated with ganciclovir 5 mg/kg two times per day for 2 weeks plus mycophenolate mofetil 2 g daily for 2 months.

Table 2: Patients with graft-versus-host disease and response to ganciclovir treatment

Calidad del ensayo

En base a la herramienta TREND versión 1.0., el estudio pivotal TK007¹⁹ presenta riesgo de sesgo elevado. Las principales limitaciones del estudio radican en que no se presentan de forma clara los resultados de eficacia y seguridad. Los resultados se muestran de forma confusa, en ocasiones en el total de pacientes y en ocasiones en diferentes subgrupos, no se presentan resultados tan relevantes como los de SG o muerte no relacionada con progresión de la enfermedad en la población ITT, y solo se presentan los datos de seguridad de EA infecciosos y los de EICH. Por otra parte, en los subgrupos en los que se dan los resultados, no se aclara si fueron predefinidos o se realizaron *post-hoc*. Ver Anexo I.

Otros datos del informe EPAR²⁰

Se realizó una comparación de la eficacia entre los resultados obtenidos en los estudios TK007 (23 pacientes) y el estudio en marcha TK008²¹ (14 pacientes) tratados con Zalmoxis® (Grupo TK), y un registro histórico de pacientes obtenido de la base de datos de *European Society for Bone and Marrow Transplantation* (EBMT) (Grupo control). Se utilizó una estrategia de selección de la muestra aparejada, de forma que se buscaron en la cohorte histórica los pacientes con características más parecidas a los pacientes tratados con Zalmoxis®, y se emparejaron con un ratio aproximado de 1:4 en el grupo de tratamiento y control respectivamente. Los criterios para la selección de los pacientes fueron: haber recibido el TPH en 2005 o más adelante y haber utilizado ciclofosfamida posterior al TPH. Mientras que los criterios seguidos para el emparejamiento de los pacientes fueron: la edad, el diagnóstico, el estado de la enfermedad previa al TPH y el tiempo desde el diagnóstico. Los datos de eficacia se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Datos comparativos entre los pacientes tratados con Zalmoxis® de los ensayos clínicos TK007 y TK008 vs. pacientes registro histórico EBMT.

Variable	Grupo TK n/N (%) [IC 95 %]	Grupo Control n/N (%) [IC 95 %]	HR (IC95%); p
Supervivencia global a 1 año	18/37 (49) [28 — 46]	52/140 (37) [22 — 67]	0,48 (0,26 — 0,86); p = 0,01
Muerte no relacionada con progresión a 1 año	8/37 (22) [14 — 31]	60/140 (43) [24 — 52]	0,34 (0,14 — 0,81); p = 0,014
Incidencia de recidivas a 1 año	15/37 (41) [23 — 57]	31/140 (22) [15 — 51]	1,47 (0,71 — 3,04), p = ns
Supervivencia libre de enfermedad a 1 año	14/37 (37) [20 — 54]	49/140 (35) [25 — 44]	0,19 (0,42 — 1,19); p = ns
Incidencia de EICH crónico a 1 año	2/37 (6) [18 — 19]	35/140 (25) [17 — 33]	0,15 (0,05 — 0,91); p = 0,04

n/N: número de afectados/número total. IC95%: intervalo de confianza al 95 %. HR: *Hazard Ratio*. ns: no significativo.

4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia

Zalmoxis® se ha evaluado en pacientes con neoplasias hematológicas de alto riesgo a los que se les ha realizado un TPH haploidéptico. La gran mayoría de los pacientes en los que se ha ensayado el fármaco tenían un diagnóstico pretrasplante de leucemia aguda, en especial de fenotipo mieloide. Esto no debería limitar la aplicabilidad del fármaco en pacientes con otras

patologías, ya que el fármaco actúa combatiendo las principales complicaciones del TPH y no la patología en sí.

Se ha realizado un estudio fase I/II (TK007)¹⁹ con un número muy bajo de pacientes y un diseño no comparativo, lo que hace que la validez de los resultados sea cuestionable. Actualmente se está realizando un estudio fase III (TK008)²¹, con un diseño de mayor calidad, que probablemente ayude a determinar el verdadero impacto del fármaco. Este estudio está actualmente en fase de reclutamiento y los primeros resultados se esperan para diciembre de 2018.

En ausencia de grupo comparador, el laboratorio fabricante realizó un análisis en el que se comparó la eficacia en pacientes tratados con Zalmoxis® procedentes de los estudios TK007 y TK008, frente a pacientes provenientes de un registro histórico de la EBMT no tratados. Los resultados de este análisis generan cierta incertidumbre por lo siguiente: En un principio los pacientes analizables eran 45 (30 del estudio TK007 y 15 del estudio TK008), pero finalmente el número quedó reducido a 37 (23 del TK007 y 14 del TK008). La justificación de la exclusión de estos pacientes del análisis parece estar basada en la fecha de realización del trasplante, la utilización de ciclofosfamida posterior al trasplante, y a la ausencia de pacientes del grupo control susceptibles de emparejamiento con los excluidos, pero no se dan más explicaciones, ni se aportan los datos de los pacientes que se excluyeron. Además llama la atención que la supervivencia global a 1 año de la población ITT tratada del estudio TK007 (30 pacientes) fuera 9 puntos porcentuales menor que la de los pacientes tratados que nos muestra este análisis (grupo TK), y la de muerte no relacionada con progresión 8 puntos porcentuales menor, todo esto hace que los resultados de este análisis deban ser interpretados con mucha precaución (TK007 y TK008).

La variable principal de eficacia, porcentaje de pacientes que alcanzan RI, (definida empíricamente como la obtención de > 100 linfocitos $CD3+/mm^3$ en 2 o más determinaciones consecutivas, y/o $CD4+ \geq 50/\mu L$ y/o $CD8+ \geq 50/\mu L$) es una variable intermedia, que, aunque relacionada con variables finales más importantes como SG o muerte no relacionada con progresión, no tiene el mismo valor. Estas variables finales sí han sido seleccionadas como secundarias, pero debido al bajo número de pacientes y a la ausencia de cálculo de tamaño de muestra, no se pueden obtener conclusiones muy fiables.

No se especifica en la publicación de Ciceri *et al.*¹⁹ ni en el informe EPAR si los análisis de subgrupos fueron o no preespecificados.

El periodo considerado de riesgo aumentado de infecciones en los pacientes a los que se les ha realizado un alo-trasplante con deplección linfocitaria es de 18 meses²¹. Por tanto el seguimiento realizado a los pacientes, algo más de 17 meses, se considera adecuado.

En relación a la validez interna, la calidad del ensayo incluido se considera baja. El mayor riesgo de sesgo vendría por la presentación confusa e incompleta de los datos de eficacia y seguridad.

Respecto a la validez externa, de modo general, los efectos observados pueden reflejar los resultados esperados cuando la intervención se aplique a la población de interés.

A continuación, en las Tablas 7 y 8 se indican la aplicabilidad de la evidencia disponible y las lagunas de conocimiento detectadas a partir de la información evaluada sobre el fármaco.

Tabla 7. Aplicabilidad de la evidencia

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	<p>Pacientes adultos con neoplasias hematológicas de alto riesgo que son sometidos a un trasplante de células madre hematopoyéticas haploidéntico.</p> <p>El tratamiento solo se ha ensayado en un paciente mayor de 65 años (66), aunque debido a la agresividad del proceso, estos pacientes no son, en la mayoría de los casos, candidatos a recibir un trasplante.</p> <p>Prácticamente todos los pacientes del estudio TK007 tenían un diagnóstico de leucemia aguda antes del trasplante, aunque esto no debería limitar en exceso la aplicabilidad en pacientes con otros diagnósticos, ya que el fármaco se emplea como adyuvante para las 2 principales amenazas post-trasplante, y no para el tratamiento de la enfermedad hematológica en sí.</p>
Intervención	La dosis empleada en el estudio TK007 es similar aunque no coincide con la autorizada en ficha técnica.
Comparadores	El estudio TK007 no fue comparativo. Actualmente no hay un fármaco activo en la misma indicación, aunque hubiera sido conveniente utilizar un brazo control con los mejores cuidados de soporte.
Resultados	Los resultados medidos reflejan los beneficios clínicos más relevantes alcanzados con el fármaco, aunque lo ideal hubiese sido que la variable principal de eficacia fuera una variable más dura como supervivencia global o muerte no relacionada con progresión. El seguimiento se considera adecuado.
Entorno	El entorno geográfico y clínico del estudio pivotal puede reflejar el entorno en el que la intervención será aplicada, aunque el número de centros y países participantes es muy reducido para tratarse de un estudio pivotal.

En la tabla 8 a continuación se identifican los *gaps* de evidencia (ausencia de evidencia o evidencia con bajo nivel de confianza). Para ello, en primer lugar se refleja la pregunta de investigación planteada, según el modelo PICOD (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*), para la evaluación de eficacia y seguridad de Zalmoxis® en la indicación evaluada. En segundo lugar, se refleja el número y el diseño de los estudios identificados que responden a dicha pregunta, según variable resultado (“estado actual de la evidencia disponible”). En último lugar, se describen los *gaps* de evidencia obtenidos al contrastar y analizar los resultados del informe frente a la pregunta de investigación inicialmente planteada. La ausencia de estudios o falta de evidencia en alguno de los elementos de la pregunta PICOD indican la existencia de lagunas de conocimiento.

Tabla 8. Gaps de evidencia

Pregunta de investigación
<p>Justificación para el uso del fármaco</p> <p>Zalmoxis® ha sido autorizado para el tratamiento adyuvante en el trasplante de células madre hematopoyéticas haploidéntico de pacientes adultos con neoplasias hematológicas de alto riesgo. Actualmente no existe ninguna alternativa terapéutica a Zalmoxis® salvo los mejores cuidados de soporte (antiinfecciosos e inmunosupresores).</p> <p>El novedoso mecanismo de acción del fármaco hace que no existan alternativas con una acción similar. Actualmente en este tipo de pacientes se utilizan medidas preventivas y de tratamiento de las infecciones y del EICH. Zalmoxis® es un tratamiento complementario a estas medidas, por lo que supondría una</p>

Tabla 8. Gaps de evidencia				
aportación relevante en el manejo de estos pacientes.				
Población	Intervención	Comparador/es		
Pacientes adultos con neoplasias hematológicas de alto riesgo que han recibido un TPH haploidéntico.	Zalmoxis® 1 x 10 ⁷ células/Kg cada 28 días a partir del trasplante hasta un máximo de 4 infusiones.	Mejores cuidados de soporte.		
Diseños de los estudios				
Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o ensayos de intervención no aleatorizados (EINA), en su defecto.				
Variable Resultado - 1	Variable Resultado - 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5
Supervivencia global	Muerte no relacionada con progresión de la enfermedad	Supervivencia libre de progresión	Infecciones	EICH agudo y/o crónico
Estado actual de la evidencia disponible				
Variable Resultado - 1	Variable Resultado - 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5
1 EINA (TK007)	1 EINA (TK007)	1 EINA (TK007)	1 EINA (TK007)	1 EINA (TK007)
Gaps de evidencia				
Población	Intervención	Comparador	Resultados	Diseño
-	-	Mejores cuidados de soporte.	-	ECA

Con el objetivo de valorar posibles *gaps* que vayan a ser resueltos por los estudios en marcha, se ha consultado la página web <https://clinicaltrials.gov/>, y actualmente, los ensayos que se están llevando a cabo con Zalmoxis® en la indicación en las que ha sido autorizado, y que resultan de interés por cubrir los *gaps* de evidencia son:

- NCT00914628. TK008: *Efficacy Study on the Strategy of HSV-Tk Engineering Donor Lymphocytes to Treat Patients With High Risk Acute Leukemia*²¹: Ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto para evaluar la eficacia/seguridad de Zalmoxis® , comparado con infusión de células T no modificadas genéticamente o de ciclofosfamida como parte de la prevención de EICH.

5. Puntos clave

En pacientes con neoplasias hematológicas de alto riesgo sometidos a trasplante de células hematopoyéticas haploidéntico, Zalmoxis® ha demostrado, en un ensayo fase I/II¹⁹ con bajo número de pacientes, una mejora en la reconstitución inmune, logrando alcanzarla en 23 de los 30 pacientes infundidos con el fármaco. Esto parece tener una repercusión positiva en la mortalidad no relacionada con recidiva, aunque sin aparente efecto en la tasa de recaídas. La falta de grupo control aleatorizado y el bajo número de pacientes incluido dificulta la valoración del impacto real del fármaco en el TPH. Actualmente está en marcha el ensayo fase III TK008²¹ en el que el fármaco será comparado con un grupo control, y que nos permitirá aclarar muchas de las dudas existentes sobre el mismo. A pesar de estas dudas, el novedoso mecanismo de acción, la falta de alternativas y los prometedores resultados obtenidos, han hecho que se autorice el fármaco antes de la publicación de los resultados de este estudio.

Los resultados obtenidos por Zalmoxis® en pacientes seleccionados de los estudios TK007 y TK008 fueron comparados con resultados provenientes de un registro histórico de pacientes. En este análisis Zalmoxis® se mostró superior al control en variables tan relevantes como supervivencia global o muerte no relacionada con progresión de la enfermedad. Sin embargo, este análisis genera cierta incertidumbre en base a la selección de los pacientes tratados con Zalmoxis®, por lo que los datos deben ser interpretados con cautela.

En cuanto a la seguridad, Zalmoxis® parece ser bien tolerado aunque la muestra de pacientes tratados es muy reducida. El principal evento adverso producido por el fármaco, enfermedad de injerto contra huésped, está íntimamente relacionado con su mecanismo de acción y se ha observado que es controlable con la administración de ganciclovir.

6. Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion. Zalmoxis® [Internet]. Londres: EMA; Jun 2016. Procedure number: EMA/CHMP/380467/2016 [consultado 01.03.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion__Initial_authorisation/human/002801/WC500209295.pdf
2. European Medicine Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto. Zalmoxis®. [Internet]. Londres: EMA; Jun 2016 [consultado 01.03.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002801/WC500212514.pdf
3. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(2):219-34.
4. Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood.* 2008; 112(12):4371–4383.
5. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet.* 2009 (9674); 373:1550–61.
6. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2006; 354(17):1813–26.
7. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2010; 363(22):2091–101.
8. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, Dufour C, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(6):811-7.
9. Memoria de trasplantes de progenitores hematopoyéticos 2016. [Internet]. Madrid: Organización Nacional de Trasplantes; 2016. [consultado 01.03.2018] URL: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20TPH%202016.corregida.pdf>
10. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(8):453-5.
11. Flowers CR1, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013;31(6):794-810.
12. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):e56-93.
13. National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline summary: Management of febrile neutropenia in adult cancer patients. In: National Guideline Clearinghouse (NGC) [Web site]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2014 Jan 01. [consultado 03.04.2018]. URL: <https://www.guideline.gov>

14. National Collaborating Centre for Cancer. Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients Evidence review, search strategies, health economics evidence review and health economics plan. [Internet] Londres: NICE; 2012 [consultado 03.04.2018]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg151/evidence/cg151-neutropenic-sepsis-full-guideline2>.
15. Trivedi M, Martinez S, Corringham S, Medley K, Ball ED. Optimal use of G-CSF administration after hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(12):895-908.
16. Ubago Pérez R, Castillo Muñoz MA, Galván Banqueri M, Vega Coca MD, García Estepa R, Alfaro Lara ER, et al. Guía para la elaboración de Informes de Síntesis de Evidencia: medicamentos. Documento Metodológico. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2016.
17. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). The HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessments. Final version 4.2. [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Noviembre 2015. [consultado 05/04/2018]. URL: http://mekat.thl.fi/htacore/model/HTACoreModel_ForRapidREAs4.2.pdf
18. Vallvé C, Artés M, Cobo E. Estudios de intervención no aleatorizados (TREND). *Med Clin*. 2005; 125: 38-42.
19. Ciceri F, Bonini C, Stanghellini MT, Bondanza A, Traversari C, Salomoni M. Infusion of suicide-gene-engineered donor lymphocytes after family haploidentical haemopoietic stem-cell transplantation for leukaemia (the TK007 trial): a non-randomised phase I-II study. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):489-500.
20. European Medicine Agency (EMA). Assessment Report. Zalmoxis® [Internet]. Londres: EMA; Sep 2016. Procedure Number: EMEA/H/C/002801/0000. [consultado 15.04.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002801/WC500212588.pdf.
21. MolMed S.p.A. NCT00914628. Efficacy Study on the Strategy of HSV-Tk Engineering Donor Lymphocytes to Treat Patients With High Risk Acute Leukemia. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 20.04.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00914628?term=tk008&rank=1> NLM Identifier: NCT00914628.
22. Rovira M, Camps IR. Infections in stem cell transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(7):477-86.

7. Anexos

▪ Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios

Listado de comprobación TREND de los estudios de intervención no aleatorizados¹⁸.

▪ Lista de comprobación TREND		
▪ Puntos esenciales que deben describirse en la publicación estudios de intervención no aleatorizados		
	N	▪ Descripción
▪ Título y resumen	1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Información sobre el procedimiento de asignación de las intervenciones. Resumen estructurado ▪ Información de la población objetivo y de la estudiada. Antecedentes científicos y justificación del método empleado
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Introducción ▪ Antecedentes 	2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teorías en las que se basa el diseño de intervenciones sobre el comportamiento
▪ Métodos	3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Criterios de selección de participantes, incluidos criterios de inclusión en los diferentes niveles de reclutamiento y el plan de muestreo (ejemplo: ciudades, clínicas, sujetos)
▪ Participantes		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Métodos de reclutamiento (ejemplo: derivación, selección propia), incluido el método de muestreo si se utilizó un plan sistemático de muestreo
▪ Intervenciones	4	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Detalles de las intervenciones propuestas para cada alternativa en estudio, y cómo y cuándo se las administró, incluyendo específicamente: elemento/sustancia; ¿qué fue lo que se administró? ▪ Método de administración: ¿cómo se administró el elemento o la sustancia? ▪ Unidad de administración: ¿cómo agrupó a los sujetos durante el proceso de administración? ▪ ¿Quién administró la intervención? ▪ Instalaciones en las que se administró la intervención ▪ Cantidad y duración de la exposición: ¿cuántas sesiones o episodios o acontecimientos se propuso? ¿Cuánto tiempo se propuso que duraran? ▪ Cronología: ¿cuánto tiempo se consideró necesario para administrar la intervención a cada unidad? ▪ Medidas propuestas para mejorar el cumplimiento o la adhesión al estudio (ejemplo: incentivos)
▪ Objetivos	5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Objetivos específicos e hipótesis
▪ Variables	6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Variables principales y secundarias que miden la respuesta, claramente definidas ▪ Métodos utilizados para registrar los datos y todos los métodos utilizados para mejorar la calidad de las determinaciones. Información sobre el empleo de instrumentos validados, tales como pruebas psicométricas o biométricas

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lista de comprobación TREND ▪ Puntos esenciales que deben describirse en la publicación estudios de intervención no aleatorizados 		
	N	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamaño muestra 	7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Forma de determinar el tamaño muestral y, cuando resulte adecuado, descripción de los análisis intermedios y de las reglas de parada del estudio
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Método de asignación 	9	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unidad de asignación (si la unidad que se asigna a cada alternativa en comparación es un individuo, grupo o comunidad). Procedimiento usado para asignar las unidades, incluida la información sobre cualquier criterio de exclusión. Inclusión de los métodos utilizados para reducir los sesgos potenciales por no haber distribuido la muestra de forma aleatoria.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enmascaramiento 	9	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Especificación de si los participantes, los que administraron la intervención y los que valoraron los resultados desconocían o no la asignación de los participantes a las alternativas estudiadas. En caso afirmativo, información acerca de cómo se cumplió el anonimato y las medidas utilizadas para verificarlo.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Unidad de análisis 	10	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción de la unidad más pequeña analizada para valorar los efectos de la intervención. Si la unidad analizada difiere de la unidad asignada en el estudio, qué método analítico se ha usado para controlar esta diferencia.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Métodos estadísticos 	11	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Métodos estadísticos empleados para analizar las variables principales, incluidas las técnicas más sofisticadas de análisis de datos. Métodos estadísticos utilizados para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados. Métodos para gestionar los valores faltantes y, si se incluyen, determinar sus valores. Programas estadísticos utilizados.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Resultados ▪ Flujo de Participantes 	12	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Flujo de participantes en las diferentes etapas del estudio: reclutamiento, asignación, inclusión y exposición a la intervención, seguimiento y análisis (se recomienda utilizar un diagrama). ▪ Reclutamiento: número de participantes cribados; elegibles; no elegibles; que rechazaron la inclusión, e incluidos en el estudio. ▪ Asignación: número de participantes asignados de acuerdo con las condiciones del estudio. ▪ Inclusión y exposición a la intervención: número de participantes asignados a cada alternativa del estudio y número de participantes que recibieron estas alternativas. ▪ Seguimiento: número de participantes en cada alternativa del estudio; número de los que completaron y no completaron el seguimiento (ejemplo: pérdidas de seguimiento). ▪ Análisis: número de participantes incluidos y excluidos del análisis principal, para cada alternativa estudiada. ▪ Descripción de las desviaciones del protocolo, junto con los respectivos motivos.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reclutamiento 	13	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fechas correspondientes a los períodos de reclutamiento y de seguimiento.

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lista de comprobación TREND ▪ Puntos esenciales que deben describirse en la publicación estudios de intervención no aleatorizados 		
	N	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Descripción
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Datos basales 	14	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Datos demográficos basales y características clínicas de los participantes según cada alternativa del estudio. Comparación de los datos basales de las pérdidas de seguimiento y de los participantes que completaron el estudio, en conjunto y según las alternativas estudiadas. Comparaciones entre los datos basales de la población estudiada y de la población diana.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Datos basales, equivalencia 	15	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Información sobre la equivalencia basal de los grupos estudiados y métodos estadísticos utilizados para controlar las diferencias basales.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Análisis cuantitativo 	16	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Número de participantes (denominador) incluidos en el análisis de cada alternativa del estudio especialmente cuando los denominadores cambian en diferentes resultados; exposición de los resultados en cifras absolutas cuando sea posible. ▪ Indicación de si la estrategia del análisis se basa en la «intención de tratar» o, en caso contrario, descripción de cómo se analiza a los participantes que no cumplen con el protocolo.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Resultados y tendencias 	17	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Para cada variable principal y secundaria, un resumen de los resultados de cada alternativa del estudio, junto con la estimación del efecto (effect size) y un intervalo de confianza para indicar la precisión de su estimación. ▪ Inclusión de los resultados no modificados o negativos. ▪ Inclusión de los resultados obtenidos en la comprobación de los mecanismos causales que se supone que explican el efecto de la intervención, en caso de que existan.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Análisis secundarios 	18	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Resumen de otros análisis efectuados, incluidos análisis de subgrupos o análisis restringidos indicando si estaban previstos y si son de carácter exploratorio.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acontecimientos adversos 	19	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Resumen de todos los acontecimientos adversos importantes o de los efectos no esperados en cada alternativa del estudio (medidas adoptadas, estimación del tamaño del efecto e intervalos de confianza).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Discusión 	20	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interpretación de los resultados, teniendo en cuenta las hipótesis del estudio, las fuentes potenciales de sesgos, imprecisión de las determinaciones, análisis repetitivos y otras limitaciones o debilidades del estudio.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interpretación 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Discusión de los resultados, considerando los mecanismos mediante los que actúa la intervención (vías causativas), o los mecanismos o explicaciones alternativas, problemas para ponerlos en práctica y para implementarlos. ▪ Discusión de la investigación: programática, o implicaciones prácticas.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Extrapolación 	21	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Extrapolación (validez externa) de los resultados del ensayo, considerando: población estudiada, características de la intervención, duración del seguimiento, incentivos, proporción de cumplimiento, lugares e instalaciones específicas que han participado en el estudio, y otros aspectos relacionados con este contexto.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Evidencias en conjunto 	22	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Interpretación general de los resultados en el marco de la información aportada y de las teorías aceptadas en general.