

Pregunta 8: En pacientes con LLA en remisión completa candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas, en los que no se encuentra disponible el trasplante alogénico emparentado idéntico ¿Se debería brindar trasplante alogénico no emparentado o trasplante haploidéntico?

Conceptos previos y justificación:

El trasplante alogénico en pacientes con LLA corresponde a una alternativa eficaz de tratamiento, que está indicado en los paciente considerados como alto riesgo o sean refractarios a la quimioterapia (65).

Para realizar un trasplante alogénico es necesario realizar la búsqueda de un donante. Algunas guías de práctica clínica internacionales han establecido que, en primera instancia, se debe considerar para el trasplante un donante emparentado idéntico (66, 67); sin embargo, aproximadamente dos tercios de los pacientes que necesitan trasplante no cuentan con un donador emparentado idéntico disponible, por lo que un donador no emparentado sería la siguiente elección en estos pacientes (68).

Durante los últimos años, ha surgido una nueva modalidad de trasplante, el haploidéntico, principalmente por la necesidad de realizar el trasplante de médula ósea en pacientes que no contaban ni con un donador emparentado idéntico ni con un no emparentado, lo que conllevaba a la demora en la realización del procedimiento médico y por consiguiente un mayor riesgo a recaídas (69).

En la actualidad, si bien se ha establecido una superioridad entre el trasplante emparentado idéntico frente al haploidéntico (70), existe controversia cuando se compara el trasplante haploidéntico con el de donador no emparentado (MUD); por este motivo, se plantea la presente pregunta clínica.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
8	Pacientes con LLA	Trasplante haploidéntico /Trasplante alogénico	<ul style="list-style-type: none"> • Recaída • Supervivencia libre de eventos • Supervivencia global • Supervivencia libre de enfermedad • Enfermedad de injerto contra huésped agudo y crónico

Búsqueda de la evidencia:

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS (**Anexo N° 1**) y de RS publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**). No se encontró ninguna RS que abordara la población de pacientes con LLA, sin embargo, se seleccionó una RS citada por otras fuentes que abordó a una población de cánceres hematológicos donde se incluía pacientes con leucemia aguda.

- La RS de Yang 2019 (71) incluyó 24 estudios observacionales de tipo cohorte que compararon el trasplante haploidentico con el trasplante donante compatible en la población de pacientes con algún cáncer hematológico con indicación de trasplante de médula ósea. Así mismo, realizó un análisis en el subgrupo de leucemias agudas incluyendo sólo 11 de los 24 estudios.

Debido a que la búsqueda de la RS seleccionada fue realizada hasta junio del 2017, se consideró necesario la actualización de la misma, por lo que se realizó una búsqueda de estudios primarios (**Anexo N° 2**). De esta manera se encontraron tres estudios observacionales que compararon el trasplante haploidentico vs el no emparentado en pacientes con algún tipo de leucemia aguda:

- El estudio de Gao 2015 (72) comparó los resultados en incidencia de recaídas, supervivencia libre de enfermedad, mortalidad sin recaída y supervivencia global entre los tipos de trasplantes haploidentico y donador no relacionado en pacientes que han sido diagnosticados con LLA Ph +.
- El estudio de Han 2017 (73) comparó los trasplantes MUD y haploidentico en pacientes con LLA entre 16 a 60 años que se encontraban en primera remisión completa.
- El estudio de Slade 2017 (74) realizó un estudio de cohorte donde se comparó el trasplante haploidentico con el MUD en una población de pacientes con AML en remisión completa.

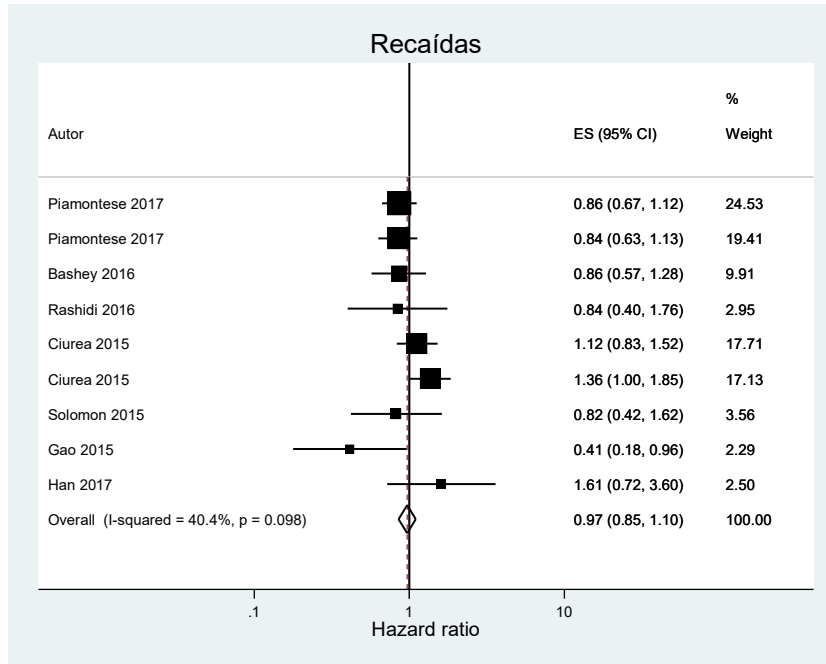
Debido a que los estudios tenían características similares y abordaban una población de algún tipo de leucemia aguda, se decidió realizar un metaanálisis considerando solo aquellos estudios que tuvieran la comparación entre el trasplante MUD y el haploidentico, que tengan un estimado bajo la medida de efecto de Hazard ratio (HR), y hayan evaluado los outcomes priorizados. De esta manera se incluyeron 8 de los 15 estudios.

Resumen de la evidencia

Para el metaanálisis se utilizaron 8 estudios de cohorte (70, 72-78) (**Anexo N°2**), a continuación, se presenta los resultados para cada desenlace priorizado.

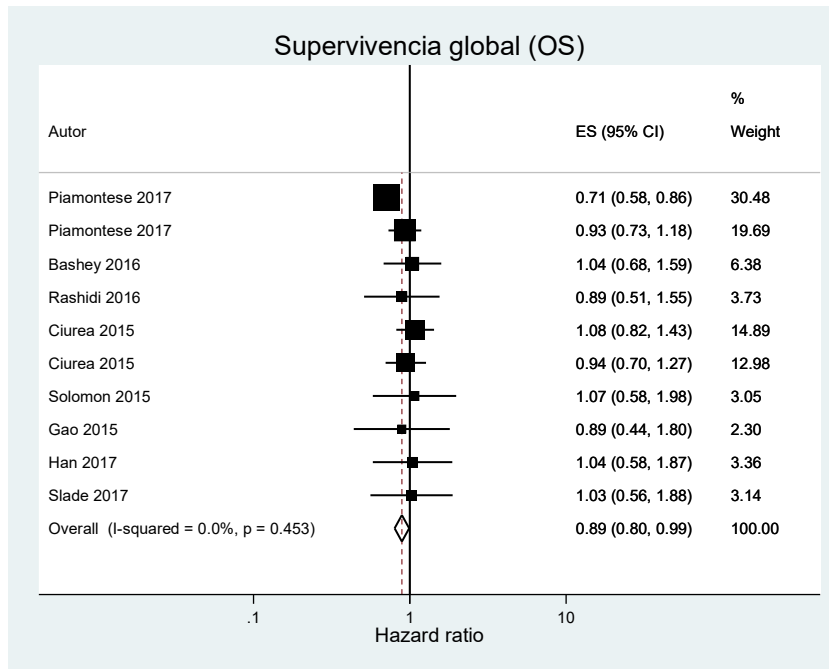
- Recaídas:
 - Se realizó un metaanálisis (MA) que resumió 7 cohortes (70, 72, 73, 75-78), donde 789 participantes recibieron trasplante haploidentico y 5650 MUD. No hallándose diferencia significativa entre los grupos (HR 0.97, IC95% 0.85 - 1.10), como se muestra a continuación:

Figura 1. Recaídas en trasplante haploidéntico (intervención) vs MUD (comparador)



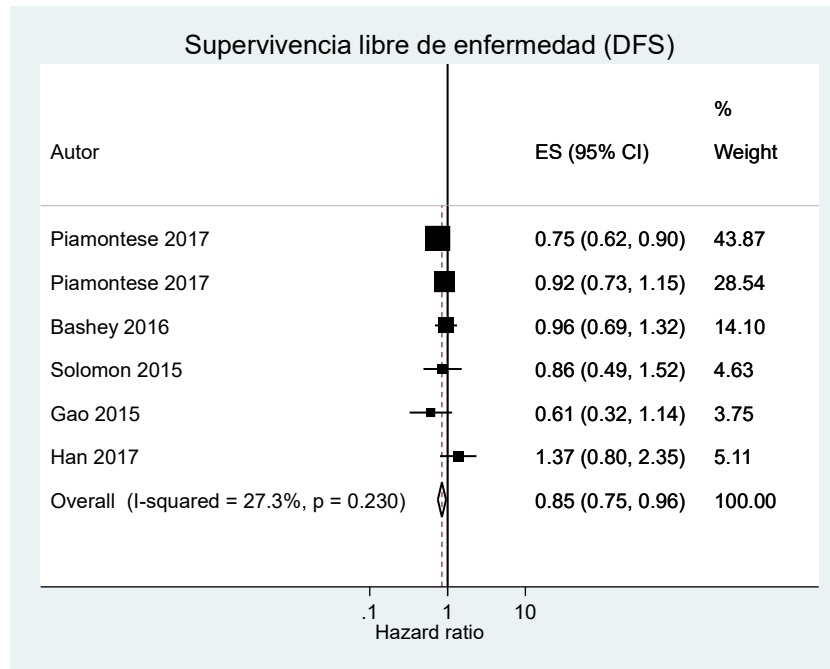
- Supervivencia global:
 - Se realizó un MA que resumió 8 estudios de cohorte (70, 72-78), incluyéndose 901 pacientes que recibieron trasplante haploidéntico y 5694 MUD. Hallándose diferencia significativa a favor del MUD (HR 0.89, IC95% 0.80 – 0.99). Se muestra a continuación:

Figura 2. Supervivencia global en trasplante haploidéntico (intervención) vs MUD (comparador)



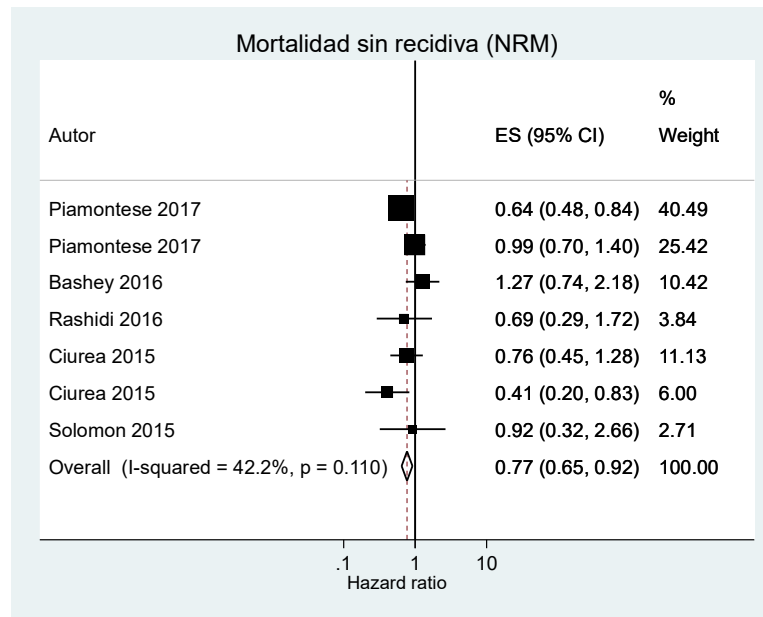
- Supervivencia libre de enfermedad:
 - Para este desenlace se realizó un MA tomando en cuenta 5 estudios de cohorte (70, 72, 73, 75, 76), que incluyeron en total 545 y 3580 pacientes que recibieron trasplante haploidéntico y MUD, respectivamente. Encontrándose una diferencia significativa a favor del MUD (HR 0.85, IC95% 0.75 – 0.96). A continuación, se presenta los resultados:

Figura 3. Supervivencia libre de enfermedad en trasplante haploidéntico (intervención) vs MUD (comparador)



- Mortalidad sin recaída:
 - Se realizó un MA con 5 cohortes (70, 75-78), incluyendo 615 pacientes que recibieron trasplante haploidéntico y 5538 MUD. Se halló una diferencia significativa a favor del trasplante haploidéntico (HR: 0.77, IC95% 0.65 – 0.92), como se muestra a continuación:

Figura 4. Mortalidad sin recidiva en trasplante haploidéntico (intervención) vs MUD (comparador)



- Enfermedad de injerto contra huésped agudo (aGVHD):
 - Para este desenlace se realizó un MA subdividiéndose según estadios de la aGVHD, incluyéndose sólo 3 estudios para cada estadio (70, 77, 78), con un total de 299 y 2168 participantes que recibieron trasplante haploidéntico y MUD, respectivamente. Se encontró una diferencia significativa a favor del trasplante haploidéntico tanto para el estadio de aGVHD II-IV (HR: 0.65, IC95% 0.53 – 0.81) y III-IV (HR 0.67, IC95% 0.46 – 0.96). A continuación, se muestra los resultados obtenidos:

Figura 5a. aGVHD II-IV en trasplante haploidéntico (intervención) vs MUD (comparador)

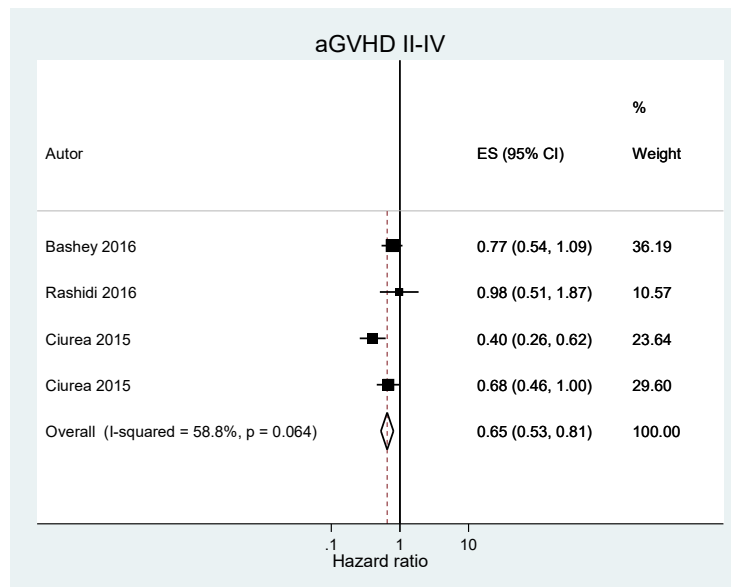
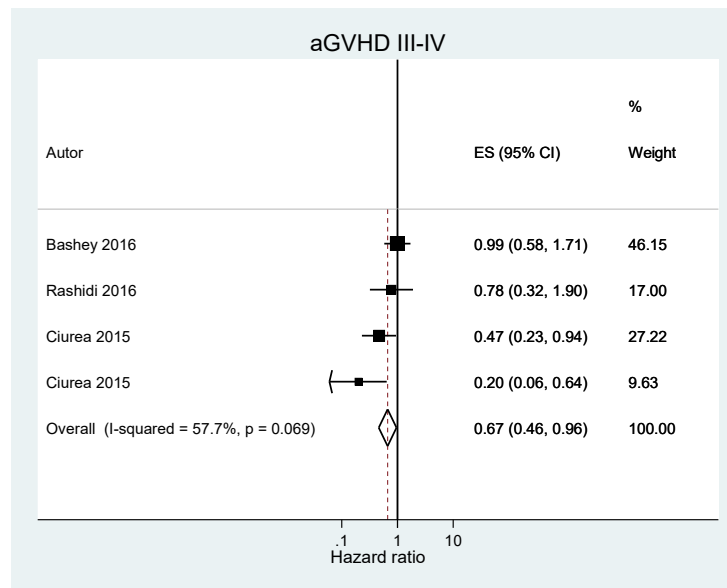
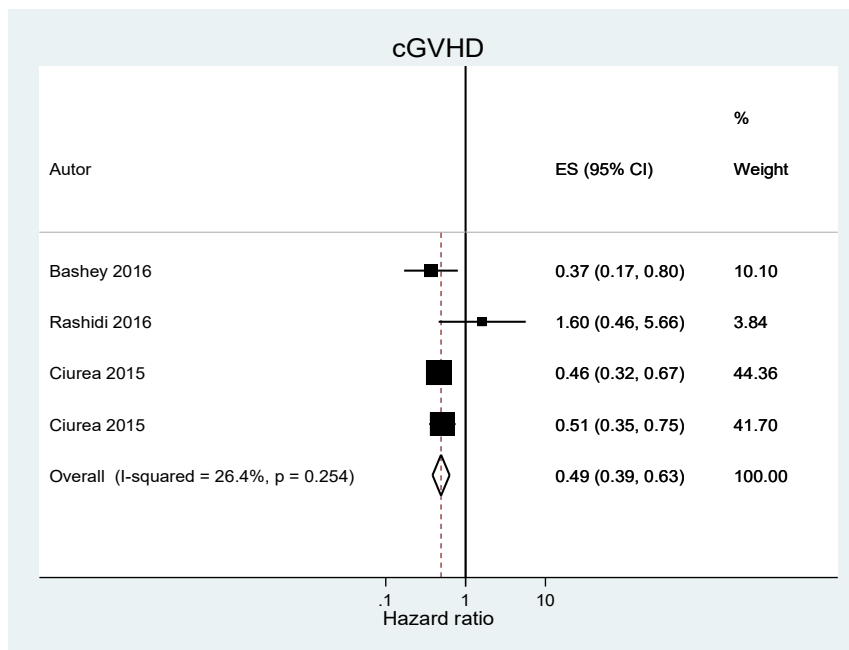


Figura 5b. aGVHD III-IV en trasplante haploidéntico (intervención) vs MUD (comparador)



- Enfermedad de injerto contra huésped crónico (cGVHD):
 - Se realizó un MA que resumió 3 estudios de cohorte (70, 77, 78) que incluyeron en total 299 y 2168 pacientes que recibieron trasplante haploidentico y MUD, respectivamente. Se halló una diferencia significativa a favor del trasplante haploidentico (HR 0.49, IC95% 0.39 – 0.63). A continuación, se muestra los resultados obtenidos:

Figura 6. cGVHD en trasplante haploidéntico (intervención) vs MUD (comparador)



Balance beneficios/riesgos y certeza de la evidencia:

- El metaanálisis reportó que aquellos que se les realizó trasplante haploidéntico tuvieron una menor mortalidad sin recidiva comparado con aquellos que recibieron trasplante de donador no emparentado (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**)
- Se encontró que existe un menor riesgo de cualquier estadio de enfermedad injerto huésped en aquellos que recibieron trasplante haploidéntico comparado con lo que recibieron trasplante de donador no emparentado (certeza de la evidencia: **baja**, ver **Anexo N° 4**)
- Así mismo, se reportó que los pacientes sometidos a trasplante haploidéntico tuvieron una menor supervivencia global y libre de enfermedad que los de trasplante no emparentado (certeza de la evidencia: **muy baja**, ver **Anexo N° 4**)

Valoración de los desenlaces por los pacientes: El GEG consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes. Sin embargo, se acotó que se debe tomar en cuenta que los desenlaces más prioritarios son el de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Así mismo, el GEG considera que no se evaluaron ciertos desenlaces que podrían ser útiles como la toxicidad y la calidad de vida.

Preferencias de los pacientes/familiares: El GEG consideró que los pacientes considerarían principalmente los desenlaces de supervivencia tanto global como libre de enfermedad.

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG consideró que la intervención sería aceptada por los médicos que realizan estos procedimientos debido a que el trasplante haploidéntico podría realizarse con menos demora que el trasplante alogénico no emparentado, lo que disminuiría el riesgo de recaer a la espera del trasplante.

Factibilidad: El panel de expertos considera que es factible la realización del trasplante haploidéntico debido a que se cuenta con los insumos necesarios para el acondicionamiento pre y post trasplante.

Uso de recursos: Debido a que el trasplante no emparentado no es realizado en el país, por lo que el paciente es enviado al extranjero tanto para la toma de muestra de HLA de alta definición y la realización del trasplante mismo, y en la institución se cuenta con los insumos necesarios para la realización del trasplante haploidéntico; el GEG consideró que existiría ahorros moderados con la intervención.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** Considerando que el trasplante haploidéntico parece ser inferior en algunos desenlaces críticos (OS y DFS) y superior en otros desenlaces menos críticos (NRM, aGVHD y cGVHD) al MUD, y que el haploidéntico es una modalidad de trasplante que puede ser realizado dentro de la institución y que genera menores gastos comparados con el MUD. Se decidió formular una recomendación **a favor** de cualquiera de ambos tipos de trasplantes, de no contarse con un donador emparentado idéntico.
- **Fuerza de la recomendación:** El GEG consideró que la evidencia evaluada no era lo suficientemente robusta (certeza de evidencia entre baja y muy baja, y población indirecta). Sin embargo, los resultados evidenciaban ciertos beneficios del trasplante haploidéntico frente al MUD, que ha sido corroborado en otros estudios de pacientes

con cánceres hematológicos (71). Por ello, se decidió asignarle una **fuerza condicional** a esta recomendación.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

- Se han reportado estudios que evidencian que no existe diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión entre el acondicionamiento mieloablativo y el de intensidad reducida en los pacientes con LLA (79). Sin embargo, el GEG considera que podría existir mayor toxicidad terapéutica con el uso del acondicionamiento mieloablativo comparado con el de intensidad reducida. Por lo que para la indicación de un tipo de acondicionamiento sobre otro dependerá de la valoración médica del estado del paciente.
- El GEG consideró que debido a que dentro de las técnicas de depleción de células T, la profilaxis con ciclofosfamida ha sido la más usada en los estudios incluidos en el metaanálisis, y es la técnica de depleción disponible dentro de la realidad de EsSalud. En ese sentido, se indica utilizar un ciclo de ciclofosfamida 50mg/kg por día en el periodo de dos días, según indicaciones internacionales (80).

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendaciones:
<p>1. En pacientes con LLA en remisión completa candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en los que no se encuentra disponible el trasplante alogénico emparentado idéntico, sugerimos brindar trasplante alogénico haploidéntico o no emparentado teniendo en cuenta la condición clínica, el balance de riesgo y beneficios para cada paciente, y la disponibilidad de recursos logísticos.</p> <p>Recomendación condicional a favor de cualquiera de las intervenciones Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>
Puntos de BPC
<p>1. En pacientes con LLA en remisión completa candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, en los que no se encuentra disponible el trasplante alogénico emparentado idéntico, el esquema de acondicionamiento previo al trasplante (mieloablativo o de intensidad reducida) dependerá de la condición clínica del paciente y el criterio del médico tratante.</p> <p>2. En pacientes con LLA en remisión completa candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, en los que no se encuentra disponible el trasplante alogénico emparentado idéntico, brindar ciclofosfamida a dosis de 50 mg/kg/día durante dos días para la depleción de células T posterior al trasplante.</p>