

Workpackage 1.1: Revisión sistemática de las barreras asociadas a la implementación e implantación de las ATMPs

Título del proyecto: Cost-Effectiveness of Advanced Therapy Medicinal Products (CEAT)

Grupo elaborador de esta revisión:

- Lorena Aguilera Cobos: Graduada en bioquímica – Investigadora predoctoral AETSA.
- María Piedad Rosario Lozano: Licenciada en documentación – Investigadora predoctoral AETSA.
- Juan Antonio Blasco: Médico en medicina preventiva y salud pública – Coordinador científico AETSA.

Financiado por: Gobierno de España, Ministerio de Ciencia e Innovación. Proyecto PID2019-105597RA-I00.

Tabla de contenido

1.	Justificación de la revisión sistemática	4
2.	Las terapias avanzadas	5
2.1	Antecedentes medicamentos de terapia avanzada.....	5
2.2	Definición de terapia avanzada.....	5
2.3	Regulación y normativa de los medicamentos de terapias avanzadas.....	7
2.3.1	Medicamentos de terapia avanzada de fabricación industrial.....	7
2.3.2	Medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.....	9
2.3.3	Ensayos clínicos de medicamentos de terapia avanzada.....	10
2.4	Evaluación de los medicamentos de terapia avanzada	10
3.	Objetivos	14
4.	Metodología	15
4.1	Pregunta PICO.	15
4.2	Criterios de inclusión y exclusión	15
4.3	Búsqueda bibliográfica.....	16
4.4	Filtrado de los estudios identificados.....	17
4.5	Evaluación de la calidad de los estudios incluidos.....	19
4.6	Análisis de fortalezas y debilidades.....	19
4.7	Extracción, categorización y síntesis de los resultados.....	20
5.	Resultados	20
5.1	Identificación de los factores asociados al éxito y al fracaso de las ATMPs.	20
5.1.1	Identificación de los factores asociados al éxito y al fracaso de las terapias génicas. 21	
5.1.2	Identificación de los factores asociados al éxito y al fracaso de las terapias celulares.22	
5.1.3	Identificación de los factores asociados al éxito y al fracaso de las terapias de ingeniería tisular.....	25
5.2	Análisis de los factores asociados al éxito y al fracaso de las ATMPs.	26
6.	Discusión de los resultados	29
6.1	Dominio 1: Problema de salud y uso actual de la tecnología	29
6.2	Dominio 2: Características técnicas de la tecnología.....	31
6.3	Dominio 3: Seguridad.....	32
6.4	Dominio 4: Efectividad clínica	32

6.5	Dominio 5: Costes y evaluación económica	33
6.6	Dominio 6: Aspectos éticos	36
6.7	Dominio 7: Aspectos organizacionales.....	36
6.8	Dominio 8: Aspectos relacionados con el paciente	37
6.9	Dominio 9: Aspectos legales	38
7.	Conclusiones.....	40
	Bibliografía	41
	Anexo I: Estudios incluidos y barreras detectadas.....	51
	Anexo II: Evaluación de la calidad de los estudios incluidos con la herramienta AMSTARII	64
	Anexo III: Estrategias de búsqueda	85

1. Justificación de la revisión sistemática

El gran avance de la investigación biomédica en las últimas décadas ha culminado en la llegada de las terapias avanzadas (*Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs*) al ámbito clínico. Dada la gran complejidad biológica de estas terapias y sus particularidades científicas y médicas, se requiere un estudio exhaustivo para su traslación a la rutina clínica.

Para completar dicha traslación uno de los puntos de mayor relevancia es el estudio del coste-efectividad de las ATMPs. En este contexto se engloba el proyecto *Cost-effectiveness of Advanced Therapy Medicinal Products* liderado por Dr. David Epstein, profesor de la Universidad de Granada en la Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales. La financiación de dicho proyecto ha sido proporcionada por el Ministerio de Ciencia e Innovación del Gobierno de España PID2019-105597RA-I00.

Iniciando este proyecto nacional, consta como primer paquete de trabajo la realización de la revisión sistemática que se plantea en este documento: Revisión sistemática de barreras asociadas a la implementación e implantación de las ATMPs. Revisión realizada por un equipo multidisciplinar cuyas conclusiones serán la base para el trabajo de los sucesivos paquetes de trabajo de este proyecto.

2. Las terapias avanzadas

2.1 Antecedentes medicamentos de terapia avanzada.

El término terapias avanzadas fue acuñado en Europa, y se refiere a la categoría especial de medicamentos biológicos que abarca a la terapia génica, la terapia celular, la ingeniería de tejidos y los medicamentos combinados de terapias avanzadas. Este conjunto de terapias constituye un campo emergente en la biomedicina y en el desarrollo de medicamentos, a la vez suponen un desafío por sus singularidades y complejidad. El crecimiento en este campo se está produciendo tanto a nivel de ciencia básica como en medicina traslacional, con su aplicación en diversas patologías, por ejemplo, enfermedades genéticas, degenerativas, inmunológicas, infecciosas o traumáticas.

Dado este crecimiento hace una década entró en vigor desde la Unión Europea la regulación de los ATMPs, complementada con una regulación posterior a nivel nacional. A finales de 2020, 15 ATMPs han recibido la autorización de fabricación industrial, y aunque esta tasa de autorización puede parecer baja respecto a otro tipo de medicamentos, se espera un fuerte aumento en los próximos años con unas previsiones de 10-20 nuevas terapias aprobadas por año. Estas previsiones se fomentan en el gran número de ensayos clínicos de terapias avanzadas en marcha, un total de 1220 ensayos clínicos, de los cuales 152 se encuentran en fase 3. Además, hay un gran avance desde el interés farmacéutico en estas terapias siendo ya 1100 las empresas desarrolladoras de este tipo de productos.(1)

Desde el punto de vista de la evaluación de tecnologías sanitarias, estas terapias también suponen un desafío. La mayoría de los organismos de evaluación no cuentan con unos mecanismos adecuados y específicos para valorar los beneficios de las terapias avanzadas. La creación de estos mecanismos de evaluación debe partir de la detección de las singularidades de estas terapias.

2.2 Definición de terapia avanzada

El Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, del 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004, define como **medicamento de terapia avanzada** a los medicamentos de terapia génica, los medicamentos de terapia celular

somática, los productos de ingeniería tisular y los medicamentos combinados de estas 3 terapias.

A efectos del Real Decreto 477/2014, se entenderá por medicamentos de terapia avanzada, cualquiera de los siguientes medicamentos para uso humano:

- **Medicamento de terapia génica**, tal como se define en el anexo I, parte IV, del Real Decreto 1345/2007, “Producto obtenido mediante un conjunto de procesos de fabricación destinados a transferir, bien in vivo bien ex vivo un gen profiláctico, de diagnóstico o terapéutico a células humanas/animales y su posterior expresión in vivo.
- **Medicamento de terapia celular somática**, tal como se define en el anexo I, parte IV del Real Decreto 1345/2007, “Se entenderá por medicamentos de terapia celular somática la utilización en seres humanos de células somáticas vivas, tanto autólogas (procedentes del propio paciente), como alogénicas (de otro ser humano) o xenogénicas (de animales), cuyas características biológicas han sido alteradas sustancialmente como resultado de su manipulación para obtener un efecto terapéutico, de diagnóstico o preventivo por medios metabólicos, farmacológicos e inmunológicos.
- **Producto de ingeniería tisular**, tal como se define en el artículo 2.1b) del Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, “Aquel producto que contiene o está formado por células o tejidos manipulados por ingeniería, y del que se alega que tiene propiedades, se emplea o se administra a la personas para regenerar, restaurar o reemplazar un tejido humano. Este producto podrá contener células o tejidos de origen humano, animal, o ambos. Las células o tejidos podrán ser viables o no. Podrán también contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices. Quedan excluidos de esta definición los productos que contienen o están formados exclusivamente por células y/o tejidos humanos o animales no viables, que no contengan células o tejidos viables y que no ejerzan principalmente una acción farmacológica, inmunológica o metabólica.” Las células o tejidos se considerarán manipulados por ingeniería si cumplen al menos una de las condiciones siguientes:
 - o Las células o tejidos han sido sometidos a manipulación sustancial, de modo que se logren las características biológicas, funciones fisiológicas o propiedades estructurales pertinentes para la regeneración, reparación o sustitución pretendidas.
 - o Las células o tejidos no están destinados a emplearse para la misma función o funciones esenciales en el receptor y en el donante.
- **Medicamento combinado de terapia avanzada**, tal como lo define el artículo 2.1d) del Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, “Se entenderá como medicamento combinado de terapia avanzada aquel que cumple las siguientes condiciones:

- Tiene que incorporar, como parte integrante del mismo, uno o más productos sanitarios en el sentido del artículo 1, apartado 2, letra a), de la Directiva 93/42/CEE, o uno o más productos sanitarios implantables activos en el sentido del artículo 1, apartado 2, letra c), de la Directiva 90/385/CEE.
- Su parte celular o tisular tiene que contener células o tejidos viables.
- Su parte celular o tisular que contenga células o tejidos no viables tiene que poder ejercer en el organismo humano una acción que pueda considerarse fundamental respecto de los productos sanitarios mencionados.”

Las **manipulaciones sustanciales** a las que se hace referencia en las definiciones de terapias avanzadas son todas aquellas que no figuran en el anexo I del Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo sobre medicamentos de terapia avanzada, que detalla las siguientes: corte, trituración, moldeo, centrifugación, imbibición en disoluciones antibióticas o antimicrobianas, esterilización, irradiación, separación, concentración o purificación celular, filtrado, liofilización, congelación, criopreservación y vitrificación.

Es importante destacar que el cultivo celular, muy común en algunos tipos de terapia avanzada, sí se considera una manipulación sustancial.

2.3 Regulación y normativa de los medicamentos de terapias avanzadas

Para hablar del marco legal de las terapias avanzadas conviene dividir las por su distinta reglamentación en medicamentos de terapia avanzada de fabricación industrial y medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.

2.3.1 Medicamentos de terapia avanzada de fabricación industrial

El reglamento que regula los medicamentos de terapia avanzada que estén destinados a ser comercializados en los estados miembros de la Unión Europea y estén preparados industrialmente, se regulan por el **Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007**, por el que se modifica la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004.

Resumen procedimiento de autorización de fabricación industrial para medicamentos de terapia avanzada (2,3):

1. Solicitud de fabricación industrial de un medicamento de terapia avanzada (*Marketing Authorisation Application, MAA*).
2. Obtención de la autorización de fabricación industrial (*Marketing Authorisation, MA*).
3. Monitorización post-autorización.



Ilustración 1: Procedimiento de autorización de fabricación industrial para medicamentos de terapia avanzada.

Nombre	Clase	Estado regulatorio	Indicación
Yescarta	Terapia génica	MA estándar	<ul style="list-style-type: none"> - Linfoma difuso de células B grandes. - Linfoma primario de mediastino.
Kymriah	Terapia génica	MA estándar	<ul style="list-style-type: none"> - Leucemia linfoblástica aguda de células B. - Linfoma difuso de células B grandes.
Alofisel	Terapia celular somática	MA estándar	<ul style="list-style-type: none"> - Fistulas anales en pacientes de Crohn.
Spherox	Terapia celular somática	MA estándar	<ul style="list-style-type: none"> - Reparación de cartílago en rodilla.
Zalmoxis	Producto ingeniería tisular	CMA, retirado	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento adyuvante en el trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes adultos con neoplasias hematológicas de alto riesgo
Strimvelis	Terapia génica	MA estándar	<ul style="list-style-type: none"> - Inmunodeficiencia combinada grave por deficiencia de

			adenosina-desaminasa.
Imlygic	Terapia génica	MA estándar	- Melanoma no extraíble por cirugía.
Holoclar	Producto ingeniería tisular	CMA	- Reemplazo de células de la córnea dañadas.
Luxturna	Terapia génica	ECMA	- Distrofia de retina hereditaria.
Provenge	Terapia celular somática	MA estándar, retirado	- Cáncer de próstata metastásico (no visceral) asintomático o mínimamente sintomático.
Maci	Combinación ATMPs	MA estándar, retirado	- Reparación de cartílago en rodilla.
Glybera	Terapia génica	ECMA, retirado	- Deficiencia de lipoproteína lipasa.
Chondrocelect	Producto ingeniería tisular	MA estándar, retirado	- Reparación de cartílago en rodilla.
Tecartus	Terapia celular (CART)	CMA	- Linfoma de células del manto.
Libmeldy	Terapia génica	MA estándar	- Leucodistrofia metacromática.
Zolgensma	Terapia génica	CMA	- Atrofia muscular espinal.

Tabla 1: Listado de medicamento de terapia avanzada autorizados por la EMA para su fabricación industrial.

2.3.2 Medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial

El reglamento que regula los medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial; que incluye a los medicamentos de terapia avanzada preparados ocasionalmente, de acuerdo con normas de calidad específicas, empleados en una institución hospitalaria y bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado; es el **Real Decreto 477/2014 de 13 de junio**. Según el Preámbulo de este Real Decreto 477/2014, se establece a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), como la responsable de la autorización de la fabricación de este tipo de productos: “Este real decreto tiene como objeto regular los requisitos y garantías que deben cumplir los medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial para obtener la correspondiente autorización de uso por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.”

2.3.3 Ensayos clínicos de medicamentos de terapia avanzada

Dentro del apartado de marco legal de los medicamentos de terapia avanzada merecen, por su legislación específica, una especial atención los ensayos clínicos con medicamentos de terapia avanzada

La investigación clínica con medicamentos de terapia avanzada está regulada mediante el **Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio**, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, el **Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre**, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos y el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial y requiere el dictamen ético de un Comité Ético de Investigación Clínica, la conformidad de la dirección de los centros participantes y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

2.4 Evaluación de los medicamentos de terapia avanzada

La evaluación de la tecnología sanitaria (*Health technologies assessment, HTA*) es una actividad multidisciplinar que examina sistemáticamente el rendimiento técnico, la seguridad, la eficacia y la efectividad clínicas, el coste, la rentabilidad, las implicaciones organizativas, las consecuencias sociales y las consideraciones legales y éticas de una tecnología sanitaria (4).

En 2004 la institución *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* redactó un simulacro de evaluación de la tecnología para evaluar si eran necesarios cambios en la metodología de evaluación para las terapias avanzadas (5). El informe del NICE concluyó que:

- Los métodos de evaluación y el marco de decisión existentes eran aplicables a este tipo de medicamentos.
- La cuantificación de la incertidumbre en la decisión fue clave en la toma de decisiones.
- Cuando la incertidumbre es sustancial, el factor innovador del producto y un fácil acceso al mismo para los pacientes puede desempeñar un papel importante en la decisión final.
- La elección de la tasa de descuento es extremadamente importante y puede tener un impacto en la rentabilidad incremental (*incremental cost-effectiveness ratio, ICER*).

Cabe destacar la variabilidad de la metodología de evaluación de tecnologías sanitarias en los diferentes países de la Unión Europea, especialmente destacable en el caso de la evaluación de medicamentos huérfanos. Algunos organismos de HTA están más dispuestos que otros a aceptar nuevos tipos de pruebas que vayan más allá de los ensayos clínicos

aleatorizados, o a considerar modelos económicos que impliquen la extrapolación de beneficios a largo plazo a partir de los limitados datos existentes (6).

	Francia	Alemania	Reino Unido	Italia	España	Suecia
Yescarta	Recomendado	Beneficio añadido no cuantificable	Financiado por la CFD cubierto con evidencia en desarrollo	NA	NA	Decisión final de los consejos comarcales
Kymriah	Recomendado	Beneficio añadido no cuantificable	Financiado por la CFD cubierto con evidencia en desarrollo	NA	NA	Decisión final de los consejos comarcales
Alofisel	Recomendado	Beneficio añadido no cuantificable	No recomendado	NA	NA	NA
Spherox	NA	NA	Recomendado	NA	NA	NA
Zalmoxis	No recomendado	Beneficio añadido no cuantificable	NA	Uso hospitalario	NA	NA
Strimvelis	NA	NA	Recomendado	Uso hospitalario	NA	NA
Imlygic	NA	Sin beneficio añadido	Recomendado con restricciones	Próximo asesoramiento	NA	NA
Holoclax	Recomendado con restricciones	No se acoge a la evaluación anticipada	Recomendado con restricciones	Uso hospitalario	NA	NA
Luxturna	Recomendado	En curso	En curso	NA	NA	NA
Zynteglo						
Provenge	NA	Beneficio añadido no cuantificable	No recomendado	NA	NA	NA
Maci	NA	No se acoge a la evaluación anticipada	Recomendado	NA	NA	NA
Glybera	No recomendado	Beneficio añadido no cuantificable	NA	NA	NA	NA
Chondrolect	No recomendado	No se acoge a la evaluación	Recomendado	NA	Recomendado	NA

		anticipada				
Tecartus	Recomendado	NA	NA	NA	NA	NA
Libmeldy	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Tabla 2: Listado de medicamentos de terapias avanzadas según su estado de evaluación por diversas agencias de evaluación de tecnologías sanitarias en distintos países europeos. (Fuente: Alliance for Regenerative Medicine (7))

3. Objetivos

- Identificación de barreras asociadas a la implementación e implantación de los medicamentos de terapias avanzadas.
- Clasificación de las barreras detectadas, según el marco *Health Core Model 3.0*.
- Identificación de las particularidades de cada tipo de terapia avanzada, y discusión de las barreras asociadas.
- Esta revisión en el marco del proyecto facilitará las tareas de los paquetes de trabajo sucesivos.

4. Metodología

El desarrollo de este paquete de trabajo ha seguido la estructura metodológica de una revisión sistemática, en la que destacan las siguientes fases:

1. Establecer por parte del equipo de trabajo una pregunta en formato PICO (P: población, I: intervención, C: comparador, O: outcome o resultados).
2. Fijar por parte del equipo de trabajo unos criterios de inclusión y exclusión de los estudios recopilados.
3. Realizar una búsqueda bibliográfica de estudios en bases de datos especializadas y literatura gris.
4. Filtrar los estudios encontrados siguiendo los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. Este filtrado se realiza en varias rondas, siendo la primera un filtrado por título y resumen de los estudios, y la segunda un estudio total. Este filtrado quedará reflejado según los números de estudios incluidos y excluidos en cada ronda en un algoritmo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).
5. Evaluación de la calidad de los estudios finales incluidos con la herramienta *AMSTAR II*.
6. Análisis de las debilidades y fortalezas de la revisión.
7. Extracción, categorización y síntesis de los resultados.

4.1 Pregunta PICO.

	<i>Alcance</i>
<i>Población</i>	Pacientes (niños, adolescentes y adultos) con cualquier enfermedad o patología
<i>Intervención</i>	Terapias avanzadas (celular, genética, tisular)
<i>Comparador</i>	Cualquiera o no aplica
Resultados	Cualquiera o no aplica
Diseño	Revisiones sistemáticas y Meta-análisis de estos estudios

Tabla 3: Estructura de la pregunta PICO.

4.2 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión. Se establecieron una serie de criterios de inclusión para cada uno de los parámetros que conforman la pregunta PICO:

- Población: Estudios realizados en humanos.
- Diseño: Revisión sistemática o metanálisis.
- Intervención: Análisis de una terapia avanzada englobada en uno de los 3 subgrupos (terapia génica, terapia celular y terapia tisular).
- Outcome: Como resultados primarios o secundarios debe incluir la discusión o análisis de barreras en la implementación o implantación de la tecnología, según conclusiones de los autores de las revisiones incluidas.

Criterios de exclusión. Se establecieron una serie de criterios de inclusión para cada uno de los parámetros que conforman la pregunta PICO:

- Población: Estudios preclínicos, no realizados en humanos.
- Diseño: Diferente a revisión sistemática o metanálisis.
- Intervención: La intervención analizada no es una ATMPs.
- Outcome: No se incluye como resultados primarios o secundarios la discusión o análisis de barreras en la implementación o implantación de la tecnología.

4.3 Búsqueda bibliográfica

Para la revisión de la evidencia científica se llevará a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos referenciales *Medline* (without Revisions, Ovid MEDLINE Epub Ahead of Print March, Ovid MEDLINE Daily Update March), *Embase* (Excerpta Medica DataBase), *Cochrane Library* (Cochrane Review Database), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *WOS* (SCI Science Citation Index) y *PreMedline* (PubMed).

Para la identificación de los estudios se empleará lenguaje controlado (descriptor) y terminología libre (*advanced therapy, cell-and tissue-based therapy genetic therapy, tissue engineering*), adaptándose la estrategia inicial a la sintaxis de cada base de datos. Estas búsquedas serán limitadas por idioma (español, inglés) así como por límite temporal de los últimos seis años (2014-actualidad). Las estrategias utilizadas estarán disponibles en su correspondiente anexo.

Así mismo, se realizarán búsquedas manuales secundarias de la bibliografía de los artículos obtenidos en las estrategias anteriormente descritas, con objeto de identificar estudios adicionales.

Por último, se realizará una búsqueda enfocada a localizar documentos de síntesis (revisiones sistemáticas, informes de evaluación) que puedan servir para la elaboración de las estrategias de las búsquedas sistemáticas, y complementar la información obtenida en las mismas. En el caso de los informes, se haría la adaptación del informe correspondiente, total o parcial.

Las principales fuentes de información consultadas de webs de agencias europeas en esta fase serán: *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*, *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *EunetHTA (POP-Database)*, *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*, *Haute Autorité de Santé (HAS)*, *German Institute of Medical Documentation and Information (DIMDI)*, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, *Health Information and Quality Authority (HIQA)*, *The Agency for Regional Healthcare, (AGENAS)*, *Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale-Regional Agency for Health and Social Care (ASSR)*, *Zorginstituut Nederland (ZIN)*, *Norwegian Institute of Public Health (NIPH)*, *Infarmed National Authority for Medicament and Health Products (INFARMED)*, *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU)*, *Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV)*, *Healthcare Improvement Scotland (HIS)*, *National Institute for Health Research (NIHR)*, *NIHR Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre (NETSCC)*, *Health Economics and Health Technology Assessment Research Centre (HunHTA)*.

Así mismo, se consultara la página web de la *Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (ReDETS)*.

4.4 Filtrado de los estudios identificados

Los resultados de la búsqueda fueron importados al gestor de referencias bibliográficas *Endnote X9* en el que se eliminaron todos los duplicados. Posteriormente, se filtraron por pares todos los resultados por título y resumen siguiendo los criterios de inclusión y exclusión establecidos a priori, en caso de discrepancia se alcanzó el acuerdo por consenso. En la siguiente fase los estudios incluidos en la fase anterior fueron filtrados por texto completo, siguiendo los mismos criterios de inclusión.

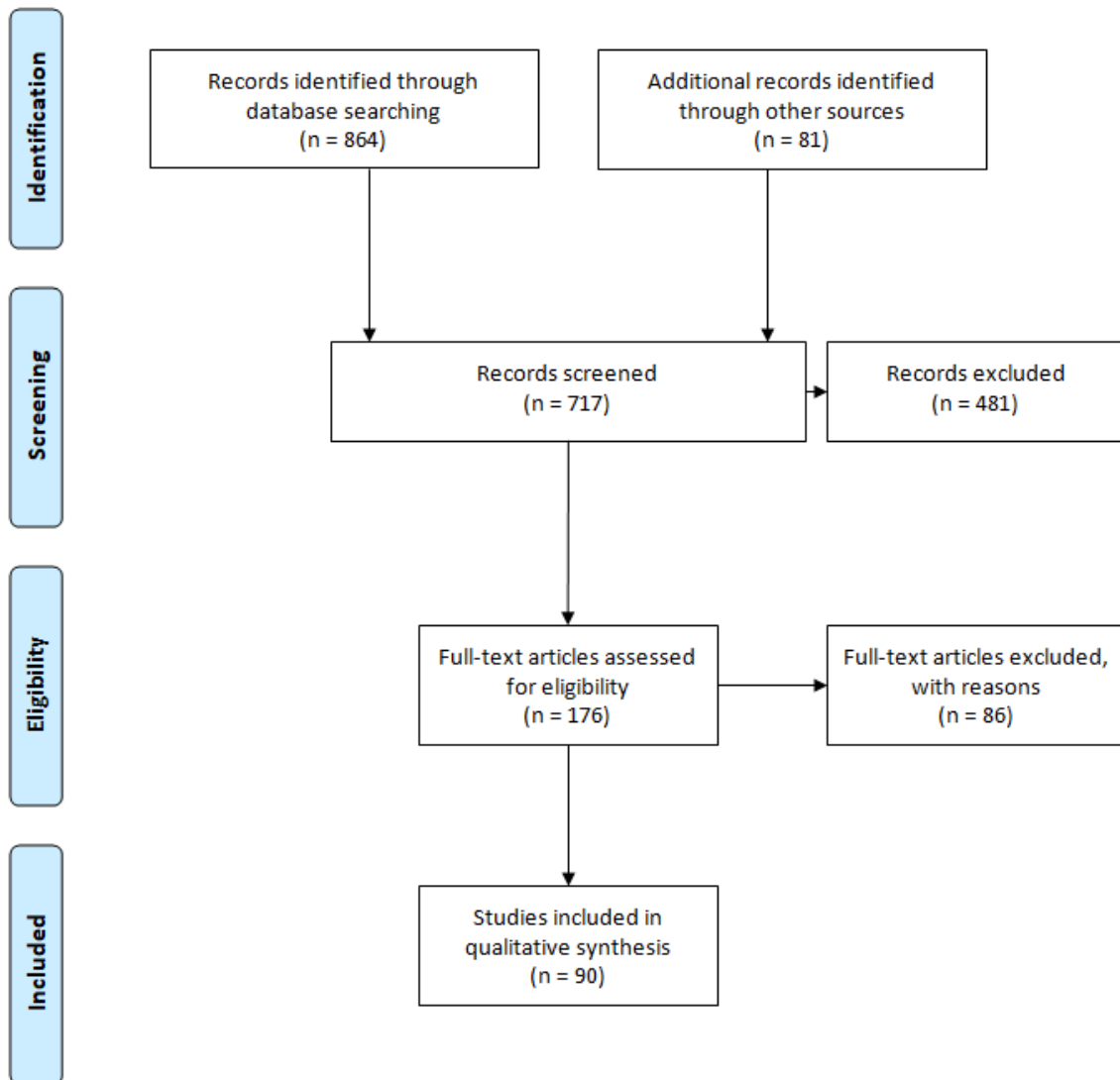


Ilustración 2: Flujo de filtrado de estudios para revisiones sistemáticas PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, se seleccionaron 90 estudios de la búsqueda inicial. Estos 90 estudios se clasificaron en función del tipo o tipos de terapias avanzadas que incluían, y se utilizaron para realizar un recuento de los factores asociados al éxito y al fracaso de estas terapias que destacaban cada uno de los estudios.

Los estudios incluidos divididos por tipo de terapia avanzada, así como las barreras asociadas a la implementación e implantación detectados en cada uno de los estudios se detallan en el *Anexo I: Estudios incluidos y barreras detectadas*. Los resultados de los recuentos de cada una de las barreras para cada tipo de terapia se recogen en el apartado *Resultados*.

4.5 Evaluación de la calidad de los estudios incluidos.

Se evaluó la calidad de los estudios incluidos utilizando *AMSTAR II*, se escogió esta herramienta por ser específica para la evaluación de la calidad de revisiones sistemáticas y metanálisis, que son los diseños de estudios incluidos. En el *Anexo II: Evaluación de la calidad de los estudios incluidos con la herramienta AMSTAR II*, se adjuntan las tablas de evaluación con todos los estudios, sus puntuaciones para todas las preguntas y su valoración final.

Tipo ATMPs	Nº total estudios incluidos	Nº ensayos incluidos clasificados por calidad			
		Críticamente baja	Baja	Moderada	Alta
Terapia génica	4	1	0	0	3
Terapia celular	63	5	4	40	14
Terapia tisular	15	6	0	8	1
Varias terapias	8	1	1	6	0

Tabla 4: Tabla resumen de los resultados obtenidos en la evaluación de la calidad de los estudios incluidos con la herramienta AMSTAR II.

4.6 Análisis de fortalezas y debilidades.

En esta revisión sistemática se pueden destacar las siguientes fortalezas:

- Seguimiento de la metodología de revisión sistemática. Destacando la búsqueda de términos en 4 bases de datos y de literatura gris, establecimiento a priori de los criterios de inclusión y exclusión de estudios, el filtrado por título y resumen por pares, filtrado por texto completo, evaluación de la calidad de los estudios incluidos con una herramienta adecuada para el tipo de estudios incluidos, y la extracción de datos.
- Gracias a la alta calidad de la búsqueda realizada se obtuvo gran cantidad de estudios.
- Cabe destacar que el tanto el protocolo como el informe fue realizado por un equipo multidisciplinar con experiencia en la elaboración de revisiones sistemáticas.

En esta revisión se pueden encontrar algunas debilidades, entre las que nos gustaría destacar:

- Dado lo poco restrictivos que se establecieron los campos de pacientes, intervención y resultados, para poder obtener un número de estudios abordable se restringió el tipo de estudios reduciéndolo a revisiones sistemáticas o metanálisis. Debido a esta restricción

quedaron fuera otro tipo de estudios, como ensayos clínicos aleatorizados e informes de posicionamiento terapéutico.

- Dentro de los estudios que cumplían los criterios de inclusión, un bajo número de los mismos tenían la detección y el análisis de barreras para la implementación y la implantación de las terapias avanzadas. La mayoría de ellos tenían esta detección como resultado secundario.

4.7 Extracción, categorización y síntesis de los resultados.

La extracción de los resultados se realizó en los 90 estudios incluidos tras el filtrado por texto completo. Esta extracción se realizó tras la división de los estudios en 4 categorías: estudios de terapia génica, estudios de terapia celular, estudios de ingeniería tisular y estudios que incluían varios tipos de terapias avanzadas. Los resultados extraídos son las barreras detectadas y descritas por los autores para la implantación e implementación de la terapia avanzada que tratan.

Tras la extracción de estos resultados, dichas barreras fueron categorizadas siguiendo el *HTA Core Model 3.0* de EUnetHTA. Esta categorización permitía un agrupamiento de las diversas barreras detectadas permitiendo un mejor análisis y discusión de los resultados.

5. Resultados

Los resultados se extrajeron de los 90 estudios seleccionados que pasaron las fases de filtrado por título y resumen, y por texto completo, al cumplir los criterios de inclusión preestablecidos. Esta extracción se centró en los resultados de interés de nuestra pregunta PICO inicial: factores asociados al éxito y fracaso de las ATMPs. En el Anexo se adjuntan las tablas, divididas por tipo de terapia avanzada, con las barreras detectadas en cada uno de los estudios. En los siguientes apartados se adjuntan gráficos resumen y estadísticas de las diversas barreras encontradas, divididas igualmente por el tipo de terapia avanzada analizada.

5.1 Identificación de los factores asociados al éxito y al fracaso de las ATMPs.

Con la intención de hacer un análisis pormenorizado de cada uno de estos factores, y dado el desigual número de estudios incluidos según el tipo de terapia, siendo conscientes del riesgo de sesgo de información que esto puede suponer, se realiza una identificación de factores asociados al éxito y al fracaso por separado para cada uno de los tipos de ATMPs.

Este temor en el riesgo de sesgo por diferencias en el número de estudios publicados en cada tipo de ATMPs, se confirmó al cuantificar el porcentaje de estudios incluidos por cada una de las categorías de ATMPs sobre el total de estudios incluidos (90 estudios).

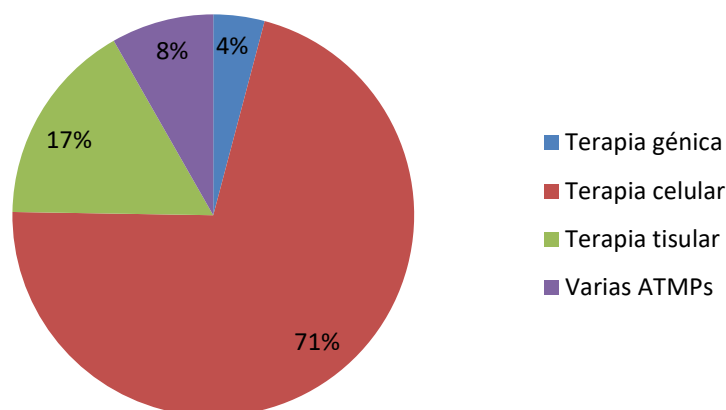


Ilustración 3: Porcentaje de estudios incluidos por cada una de las categorías de ATMPs.

Se puede observar que el número de estudios que cumplen los criterios de inclusión fue muy desigual para cada uno de los tipos de ATMPs incluidos. Esto refuerza el planteamiento inicial de realizar una identificación de los factores en estudio por separado para cada uno de los tipos de ATMPs, aunque finalmente se puedan discutir en su conjunto.

5.1.1 Identificación de los factores asociados al éxito y al fracaso de las terapias génicas.

La detección de factores asociados al éxito y al fracaso en las terapias génicas se realizó en los **4 estudios** que superaron las dos fases de filtrado (por título y resumen, y por texto completo) al cumplir con los criterios de inclusión.

Realizada la división de los factores asociados al éxito y al fracaso por cada tipo de ATMPs, el siguiente riesgo de desviación que encontramos, fue la aplicación de las terapias avanzadas en distintos tipos de patologías. Por ello antes de la identificación de los factores, se realizó una clasificación por patología de los diversos estudios seleccionados relacionados con terapias génicas.

En primer lugar, se realizó la división por patología de los estudios de terapias génicas. La cuantificación por número de estudios encontrados por patología. Siendo los resultados: 2

estudios para aplicación en patologías hematológicas, 1 estudio para aplicación en patología cardiovascular y 1 estudio para aplicación en patología musculoesquelética.

En el caso concreto de las terapias génicas, esta división por patologías puede resultar menos necesaria dado el bajo número de estudios incluidos. A pesar de este bajo número, y gracias a la alta calidad de los estudios incluidos, se pueden extraer los diversos factores asociados al éxito y al fracaso de las terapias génicas incluidos en estos estudios. Los factores detectados se clasificaron por prioridad según el porcentaje de estudios en los que se destacaban:

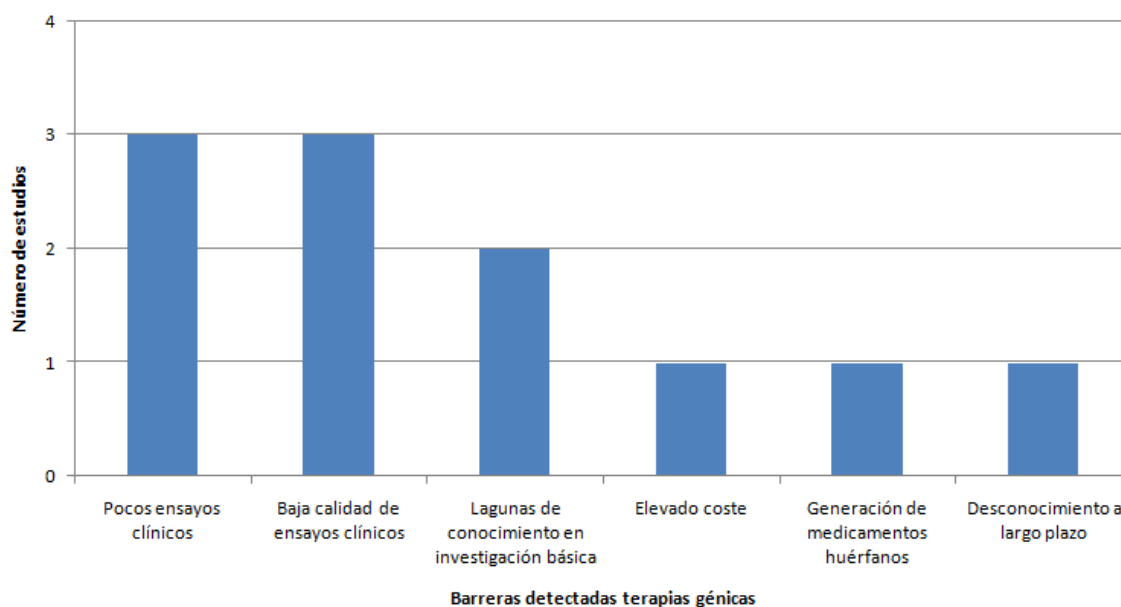


Ilustración 4: Número de estudios de terapia génica que incluyen cada una de las barreras detectadas.

5.1.2 Identificación de los factores asociados al éxito y al fracaso de las terapias celulares.

La detección de factores asociados al éxito y al fracaso en las terapias celulares se realizó en los **63 estudios** que superaron las dos fases de filtrado (por título y resumen, y por texto completo) al cumplir con los criterios de inclusión.

Al igual que con el anterior tipo de ATMPs, se realizó una clasificación por patología de los diversos estudios seleccionados relacionados con terapias celulares.

En primer lugar, se realizó la división por patología de los estudios de terapias celulares. La cuantificación por número de estudios encontrados por patología, dio los siguientes resultados:

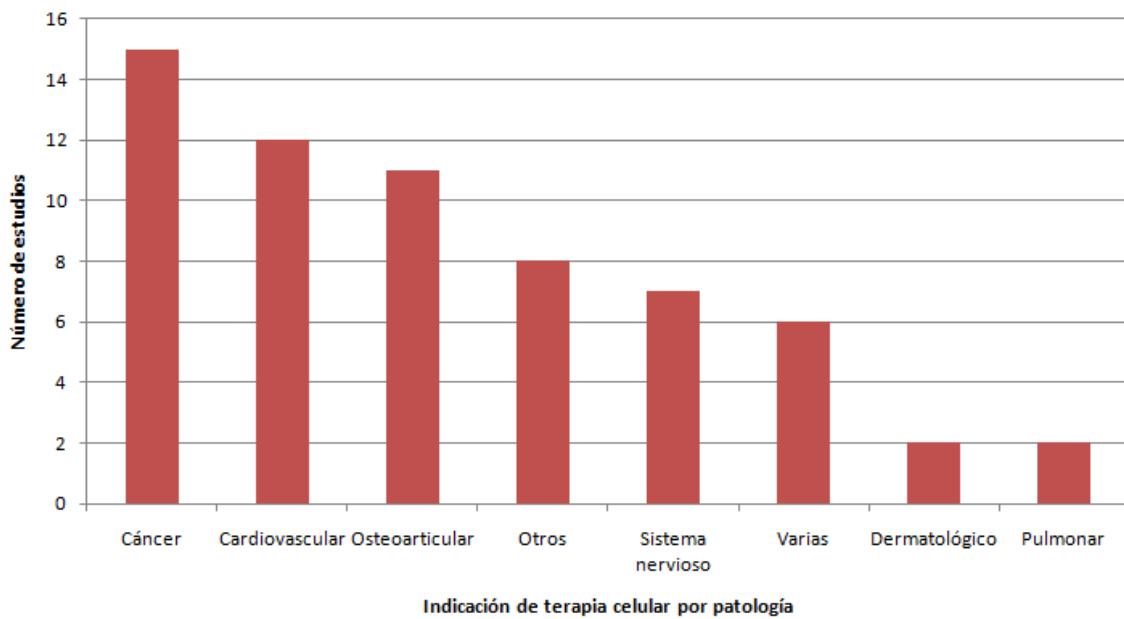


Ilustración 5: Número de estudios de terapia celular por tipo de patología para la que se indica.

Las terapias celulares son el tipo de ATMPs del que se seleccionaron una mayor cantidad de estudios, en concreto, 63 estudios. Debido a este gran número de estudios encontramos diversas patologías de aplicación de estas terapias. Además, se pueden extraer los diversos factores asociados al éxito y al fracaso de las terapias celulares incluidos en estos estudios. Los factores detectados se clasificaron por prioridad según el porcentaje de estudios en los que se destacaban:

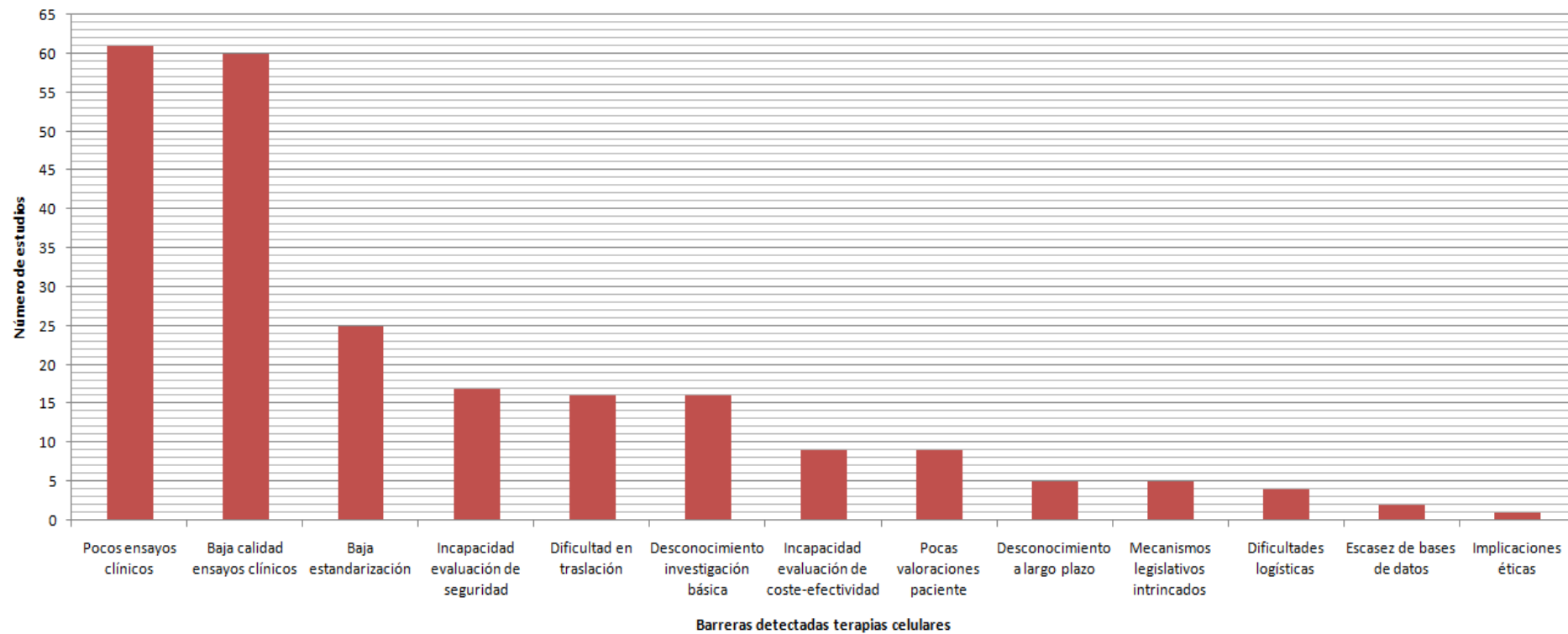


Ilustración 6: Número de estudios de terapia celular que incluyen cada una de las barreras detectadas.

5.1.3 Identificación de los factores asociados al éxito y al fracaso de las terapias de ingeniería tisular.

La detección de factores asociados al éxito y al fracaso en las terapias de ingeniería tisular se realizó en los **15 estudios** que superaron las dos fases de filtrado (por título y resumen, y por texto completo) al cumplir con los criterios de inclusión.

Al igual que con los tipos anteriores de ATMPs, se realizó una clasificación por patología de los diversos estudios seleccionados relacionados con terapias celulares.

En primer lugar, se realizó la división por patología de los estudios de terapias de ingeniería tisular. La cuantificación por número de estudios encontrados por patología, dio los siguientes resultados:

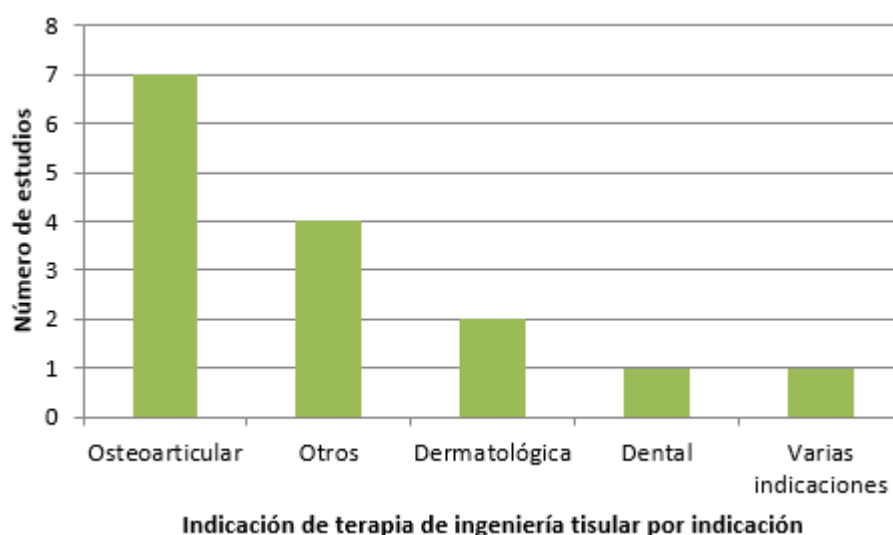


Ilustración 7: Número de estudios de terapias de ingeniería tisular por tipo de patología para la que se indica.

En estos 15 estudios incluidos, se pueden extraer los diversos factores asociados al éxito y al fracaso de las terapias de ingeniería tisular. Los factores detectados se clasificaron por prioridad según el porcentaje de estudios en los que se destacaban:

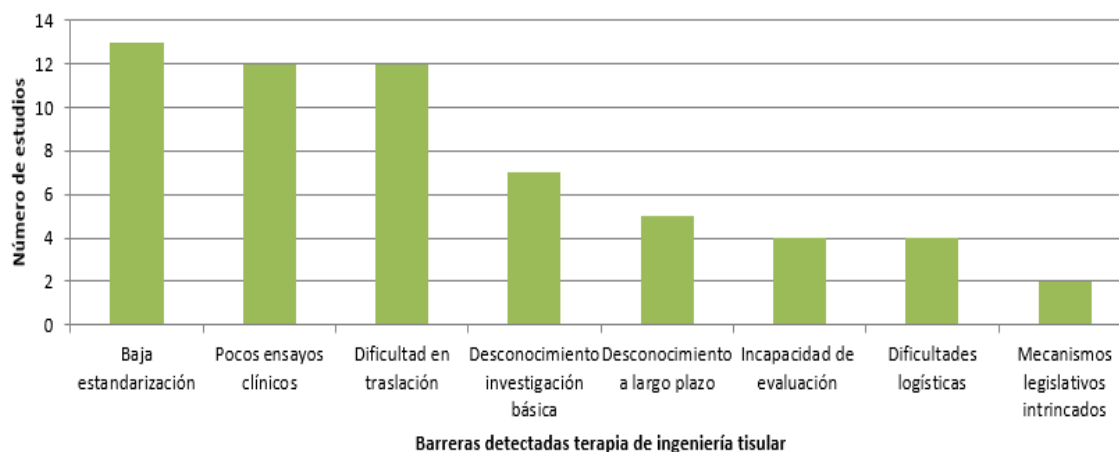


Ilustración 8: Número de estudios de terapias de ingeniería tisular que incluyen cada una de las barreras detectadas.

5.2 Análisis de los factores asociados al éxito y al fracaso de las ATMPs.

Tras la identificación de los factores asociados al éxito y fracaso de las ATMPs en los 90 estudios incluidos en esta revisión, se procedió al análisis de estos resultados. Para ello se decidió agrupar los diversos factores hallados en los diferentes tipos de ATMPs, en los dominios de evaluación planteados por el *HealthCore Model 3.0* de *EUnetHTA* (8).

Esta agrupación por dominios se hizo siguiendo los criterios establecidos por la *EUnetHTA* para cada dominio. Además, gracias a la identificación de factores por separado para los diferentes tipos de terapias, se pudieron establecer factores comunes para todas las terapias y otros específicos.

Dominio	Barreras detectadas	Tipos de terapias en las que se detectan las barreras		
		Terapia génica	Terapia celular	Terapia tisular
Problema de salud y uso actual de la tecnología	<ul style="list-style-type: none"> - Número reducido de ensayos clínicos. - Baja calidad de los ensayos clínicos (ensayos de un solo brazo, ensayos unicéntricos, ausencia de comparador...). - Falta de estandarización de los protocolos. - Baja traslación a la clínica. - Conocimiento del mecanismo de acción biológico en desarrollo. - Número reducido de bases de datos. 	X	X	X
Características técnicas de la tecnología	<ul style="list-style-type: none"> - Escaso conocimiento del mecanismo de acción biológico. - Falta de estandarización de los protocolos. - Generación de medicamentos huérfanos. - Número reducido de bases de datos. 	X	X	X
Seguridad	<ul style="list-style-type: none"> - Desconocimiento de la seguridad de la técnica a corto plazo. - Desconocimiento de la seguridad de la técnica a largo plazo. 	X	X	X
Efectividad clínica	<ul style="list-style-type: none"> - Número reducido de ensayos clínicos. - Baja calidad de los ensayos clínicos. - Falta de estandarización de los protocolos. 	X	X	X
Costes	<ul style="list-style-type: none"> - Falta de metodología clara en la evaluación de costes de TA. - Falta de un comparador estándar de coste-efectividad. 		X	X
Aspectos éticos	<ul style="list-style-type: none"> - Falta de valoración de implicaciones éticas. - Características éticas específicas frente a las de otras tecnologías. 	X	X	
Aspectos organizacionales	<ul style="list-style-type: none"> - Dificultades logísticas en la producción, el transporte y el almacenamiento. - Dificultad empresarial para su subvención y obtención beneficios. 		X	X

Aspectos relacionados con los pacientes	<ul style="list-style-type: none"> - Difícil acceso de los pacientes a estas terapias. - Desconocimiento de los pacientes sobre estas terapias. - Falta metodología de medición de impacto de las tecnologías en pacientes y su calidad de vida (PROMs). 		X	X
Aspectos legales	<ul style="list-style-type: none"> - Legislación compleja. 		X	X

Tabla 5: Barreras identificadas en la revisión sistemática categorizadas para los dominios del HTA Core Model 3.0 de EUnetHTA para cada tipo de terapia.

6. Discusión de los resultados

Gracias a la rigurosa metodología utilizada y al trabajo de un equipo multidisciplinar, se obtuvieron como resultados un total de 25 factores asociados al éxito y fracaso de las ATMPs. Algunos de estos factores eran específicos de un tipo de terapia ATMP y otros eran comunes. Para facilitar su análisis y discusión se dividieron por dominios según el *HTA Core Model 3.0* de *EUnetHTA* (8). Se seguirá esta misma estructura con dichos dominios para la discusión de los resultados.

6.1 Dominio 1: Problema de salud y uso actual de la tecnología

El dominio Problema de salud y uso actual de la tecnología abarca las características de la patología en la que se aplica la terapia en estudio, su disponibilidad, sus pautas de uso y las posibles alternativas al uso de esta terapia. Este dominio es fundamental en el estadio inicial de desarrollo de cualquier terapia médica, incluso antes de su autorización por la EMA. Por eso no es de extrañar que se localicen barreras en este dominio para los 3 tipos de ATMPs (terapias génicas, celulares y de ingeniería tisular), dado su incipiente desarrollo.

En primer lugar, y común a todos los tipos de ATMPs, encontramos las barreras asociadas al **reducido número de ensayos clínicos y de baja calidad** con ATMPs. Las particularidades propias de las ATMPs responsables de estos factores de fracaso detectados, son:

- La población diana de muchas de estas terapias suelen ser pacientes de enfermedades raras o de baja prevalencia, por lo que es difícil de contar con una gran cohorte.
- Muchas de las patologías dianas de este tipo de terapias no cuentan con terapias alternativas eficaces. Careciendo así de comparador para su evaluación y creando un problema ético para la asignación al azar de un grupo control en un ensayo clínico (5).
- La gran complejidad biológica de estas terapias requiere de profesionales altamente cualificados y especializados. Este hecho complica la realización de ensayos multicéntricos con una mayor calidad. Los ensayos unicéntricos pueden conllevar un sesgo por la homogeneidad de la población en estudio.

Estos factores asociados al fracaso de los ATMPs ya han sido detectados y analizados previamente en otros estudios y sus posibles soluciones han sido muy discutidas, entre ellas:

- El diseño de estudios comparativos usando como brazo comparador registros históricos de pacientes anteriores de la misma patología sin tratamiento o sometidos al tratamiento estándar. Esta posible solución implica un riesgo de sesgo al tratarse de

diferentes tiempos en las que han podido cambiar otros factores médicos además del uso de la terapia, y que podrían haber influido en el paciente.

- Como muchas de las patologías a tratar son enfermedades crónicas, se propuso como posible abordaje el diseño de estudios antes-después en el que los mismos pacientes están en ambos brazos del ensayo, siendo uno de los brazos el desarrollo de la patología antes de recibir el nuevo tratamiento y el otro brazo el desarrollo después de recibir la terapia en evaluación (5).

Sin embargo, ya existen precedentes de autorizaciones de comercialización concedidas a ATMPs sin pruebas de los controles aleatorios ensayo, por ejemplo, en el caso de la terapia de celular CART-T (9).

En segundo lugar, dentro de este dominio hemos detectado una serie de barreras asociadas al fracaso de las ATMPs, entre ellas destaca **la falta de conocimiento de los mecanismos biológicos de acción** en algunos casos, por tratarse de tecnologías incipientes en las que aún es necesaria una mayor investigación e inversión en investigación básica y traslacional. Otra de las barreras es la **falta de estandarización de protocolos** dado el reducido número de ensayos clínicos, que permitan obtener unos datos de calidad para la estandarización de los protocolos de aplicación de los ATMPs. Esta falta de estandarización, se ve incrementada por el **reducido número de bases de datos**, en las que investigadores y clínicos podrían recoger de forma uniforme datos sobre la aplicación de las ATMPs y sus resultados. El fomento de bases de datos con recursos compartidos entre investigadores y clínicos debe de promoverse desde las instituciones públicas y privadas, invirtiendo en su desarrollo y alentando en su uso (10). Entre las infraestructuras propuestas se plantea la creación de una infraestructura europea de evidencia médica (*pan-European Real-World Evidence, RWE*) que englobara el conocimiento generado a nivel europeo de los beneficios y riesgos de un producto médico derivados de datos de la práctica clínica. Esta infraestructura podría ser una oportunidad para el acceso temprano a las terapias innovadoras, como las ATMPs, vinculado a la rápida generación de evidencia. Para los organismos de evaluación de tecnologías sanitarias supondría una gran fuente de datos, aportando un mayor valor y actualización a sus análisis clínicos y económicos.(6)

Todas estas barreras relacionadas con el fracaso de las ATMPs acaban desembocando en una **baja traslación a la clínica de estas terapias**, disminuyendo el uso actual de estas tecnologías en la rutina clínica. Cabe destacar en este punto que algunos de los posibles beneficiarios de estas terapias no cuentan con tratamientos alternativos, lo cual hace aún más alarmante esta baja traslación. En este punto se expone claramente como todos los factores de fracaso asociados a los ATMPs acaban teniendo una repercusión directa y negativa sobre los pacientes.

6.2 Dominio 2: Características técnicas de la tecnología

El dominio Características técnicas de la tecnología incluye parámetros como cuando se desarrolló la tecnología, su propósito, quien la utilizará, las patologías que trataría y el nivel de atención sanitaria de su uso. Bajo esta premisa, nos encontramos con un dominio que reviste barreras para el éxito de todos los tipos de ATMPs.

Dada la definición de este dominio es comprensible que presente barreras para el éxito de todos los tipos de ATMPs. Estas barreras se fundamentan principalmente en las novedades científicas que suponen estas terapias y su incipiente desarrollo. Una de las barreras hallada y relacionada profundamente con esta novedad es el **escaso conocimiento del mecanismo de acción biológico**. Estas terapias suponen de un gran desarrollo tecnológico y de una gran especialización del personal de investigación y médico. Además, el fomento de este conocimiento se ve obstaculizado por ser terapias dirigidas en muchas ocasiones a enfermedades raras y/o sin tratamiento alternativo lo que dificulta, como se mencionó anteriormente, el desarrollo de ensayos clínicos de calidad. Esta falta de gran conocimiento biológico conlleva una **falta de estandarización de protocolos**, que puedan ser analizados y evaluados en las características de la tecnología y permita la total y segura implementación de la tecnología.

En este dominio se incluye otra característica de la terapia en estudio que hace a los ATMPs muy particulares, las patologías que se podrían tratar con estas terapias. Como se ha mencionado anteriormente muchas de las patologías a las que van dirigidas las ATMPs son enfermedades raras o minoritarias, lo cual plantea la posibilidad de la **generación de medicamentos huérfanos**. Se denomina medicamento huérfano a cualquier fármaco que el promotor pueda demostrar que se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica y que no afecte a más de cinco de cada diez mil personas en la comunidad en el momento de la solicitud, o que se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida, conlleve una incapacidad grave o sea crónica en la comunidad y que, sin incentivos, es poco probable que la comercialización del medicamento en la Comunidad genere un rendimiento suficiente para justificar la inversión necesaria. Además debe de argumentar que no existe ningún método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento de la afección en cuestión que haya sido autorizado en la Comunidad o, en caso de que exista dicho método, que el medicamento aportará un beneficio significativo a las personas afectadas por dicha afección (11). La incertidumbre de poder recuperar la inversión en el fármaco por parte de la industria que lo desarrolla unido a la legislación de este tipo de fármacos para conseguir ayudas en su desarrollo, los hace menos atractivos para su investigación.

6.3 Dominio 3: Seguridad

El dominio Seguridad engloba todos los efectos perjudiciales o no deseados causados por la tecnología sanitaria en evaluación. Los evaluadores de una tecnología sanitaria deben contemplar en este dominio las cuestiones de seguridad que son importantes para los pacientes, o que probablemente lo sean, lo cual será muy importante para orientar las decisiones de los proveedores de asistencia sanitaria. Dada esta definición, se comprueba la gran importancia de este dominio y la dificultad de su evaluación en terapias como las ATMPs, dada su innovación, su gran complejidad biológica y el escaso número y calidad de ensayos clínicos realizados.

Las barreras ya mencionadas en otros dominios y mencionadas en el párrafo anterior denotan los grandes obstáculos que encontramos en la evaluación de las ATMPs en este dominio, el **desconocimiento de la seguridad de las terapias a corto y a largo plazo**. El desconocimiento de la seguridad a corto plazo se fundamenta principalmente en un conocimiento biológico de las terapias aún en desarrollo y los pocos ensayos clínicos de calidad realizados con estas terapias. Ambos aspectos ya han sido comentados en dominios anteriores.

En cuanto al desconocimiento de la seguridad a largo plazo de las ATMPs, se debe además de a las barreras comentadas anteriormente para el desconocimiento a largo plazo, al reciente desarrollo de estas terapias y a la dificultad de evaluación de puntos finales en los ensayos clínicos de ATMPs. Por ello, se está intentando fomentar y validar el uso de variables surrogadas, o *surrogate endpoints* en inglés, para evaluar la seguridad a largo plazo. Estos resultados sustitutivos deben ser biomarcadores validados para cada una de las terapias individualmente y cuya diferencia de valor tenga una correlación directa con la eficacia y seguridad del tratamiento en estudio (5).

6.4 Dominio 4: Efectividad clínica

El dominio Efectividad clínica se centra en la evaluación de los beneficios para la salud del uso de la tecnología en estudio y el equilibrio entre beneficios y daños. Normalmente, para probar esta relación causal entre beneficios o daños y en el uso de la tecnología se recurre a ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) con 2 brazos que permiten la comparación con otra tecnología o terapia alternativa, preferiblemente comparada con la terapia habitualmente usada en la rutina clínica.

Los requisitos de este dominio se centran en el **número y calidad de ECAs**, los cuales ya hemos destacado por su dificultad de realización para las ATMPs. Es por ello por lo que nos encontramos ante un dominio de evaluación de gran complejidad para las ATMPs. Al igual que se destacaba en apartados anteriores, el uso de ensayos comparativos de un solo brazo con

comparaciones con controles históricos de otros pacientes o con el estudio del desarrollo de la patología antes y después del tratamiento, en el caso de patologías crónicas, pueden ser de gran ayuda. Aunque deben existir criterios para la correcta evaluación con este tipo de comparaciones.

Este bajo número de estudios y de baja calidad, conlleva una **falta de estandarización de los protocolos** por la pobre evaluación de la efectividad clínica. Esto conduce a posibles intervenciones diferentes con la misma terapia, e incluso al uso de terapias distintas ante un mismo cuadro clínico.

6.5 Dominio 5: Costes y evaluación económica

El dominio de costes y evaluación económica es esencial para fundamentar la eficiencia económica de las tecnologías sanitarias. Este dominio se suele fundamentar en un análisis comparativo en términos de costes y de eficacia. Especialmente en el ámbito sanitario público en el que financiar una tecnología sanitaria puede suponer dejar de financiar otra, se debe hacer un uso adecuado de los recursos basándose en la evidencia para maximizar los resultados relacionados con la salud.

Este dominio va a ser clave en el desarrollo del proyecto al que pertenece este documento. Por ello en esta discusión en la parte inicial solamente se incluyen y desarrollan las principales barreras localizadas en los estudios incluidos en la revisión sistemática.

En este dominio se presenta claramente una de las barreras que se repiten a lo largo de los diversos apartados de esta discusión, la falta de estandarización. Esta falta de estandarización desemboca en este dominio en **una falta de metodología económica de evaluación clara** y en **mecanismos de financiación para ATMPs no estandarizados**.

En cuanto a la falta de metodología económica de evaluación clara para los ATMPs, el parámetro cuya inclusión puede ser interesante es el *performance-based risk-sharing arrangements* (PBRSA). El PBRSA tiene en cuenta el rendimiento del producto en una población de pacientes definida durante un período de tiempo determinado y la cantidad o el nivel de reembolso se basa en los resultados obtenidos en materia de salud y de costos

Un parámetro que suele incluirse en las evaluaciones de tecnologías sanitarias, suele ser el de años de vida ajustados por calidad de vida (*Quality-adjusted life year*, QALY). Este parámetro puede ser muy útil sin embargo no tiene en cuenta otras variables, como el tipo de terapia, la edad del paciente o la gravedad de la patología. Por eso, se recomienda el cálculo del **parámetro relación coste-efectividad incremental** (*incremental cost-effectiveness ratio*, ICER), además del QALY.

Para resumir esta falta de metodología de evaluación económica clara, el análisis tradicional de la eficacia en función de los costos llevado a cabo como parte de HTA se centra

en los años de vida ganados, las mejoras en la calidad de vida de los pacientes, y el ahorro de costes dentro de la atención médica. Si bien el marco actual puede ser apropiado para la evaluación de los ATMPs, también es importante que se reconozca todo el valor potencial de los ATMPs. Esto podría implicar la incorporación de una evaluación o por lo menos la consideración de otros aspectos de valor en el marco de evaluación actual para el reembolso. Sin embargo, si se incluyen esas consideraciones adicionales en la futura evaluación, entonces se requiere más trabajo para asegurar que estas consideraciones se aplican también a las tecnologías competidoras y los que potencialmente pueden ser desplazados por nuevos gastos en los ATMPs (12).

Por otra parte, destaca **la falta de mecanismos de financiación para ATMPs específicos y estandarizados**. En cuanto a estos mecanismos existen diversas posibilidades de financiación que se pueden dividir en: acuerdo financiero, acuerdo basado en resultados sanitarios y healthcoin. Los acuerdos financieros incluían: descuentos, reembolsos, precio máximo y volumen, acuerdos de precio-volumen, préstamos, precio de coste incrementado y pago basado en la propiedad intelectual. Los acuerdos basados en los resultados sanitarios se definieron como acuerdos entre fabricantes y pagadores basados en el rendimiento del medicamento, y se dividieron en pago basado en el rendimiento individual y en la cobertura a la población con desarrollo de pruebas. Mientras que la Healthcoin describió como una nueva moneda comercial sugerida que se utiliza para asignar valor monetario a los resultados sanitarios (13). No hay un sistema perfecto para la financiación de los ATMPs, lo que sí queda clara es la necesidad de estandarización de los mecanismos de financiación, basados en un fondo específico para el pago de estos productos, y basado siempre en la evidencia.

En la propia definición de este dominio encontramos la otra barrera presente, la falta de comparador. Habitualmente el dominio de costes y evaluación económica para la evaluación de tecnologías sanitarias se fundamenta en un análisis comparativo de costes y de eficacia. La mayoría de las ATMPs **no tiene un comparador** con la que realizar este análisis comparativo, impidiendo así su evaluación en este dominio dentro del marco de evaluación clásico. Para solventar esta problemática se requiere la estandarización y validación de puntos finales intermedios (*surrogate end-points*) que permita la evaluación de la tecnología a pesar de la ausencia de comparador en algunas ocasiones.

Posibles modelos de pago	Definición y ventajas
Pago de anualidades	Pagos periódicos a lo largo del tiempo en lugar de un pago único y por adelantado.
Pago por rendimiento	El rendimiento en una población definida de pacientes es seguido durante un período de tiempo específico, la cantidad o el nivel de reembolso se basa en los resultados
Control de precios, descuentos	- Descuentos: Reducciones de precio concedidas a los pagadores, normalmente de forma confidencial, bajo condiciones específicas sin afectar al precio de lista de un

	<p>medicamento.</p> <p>- Control de precios: métodos utilizados para controlar y limitar los precios de los productos farmacéuticos y el gasto de los pagadores en un determinado medicamento.</p>
Acuerdo de precio-volumen	Acuerdos en los que los precios de los medicamentos se reducen una vez alcanzado un determinado volumen de ventas.
Préstamos sanitarios	Los gobiernos facilitan mejores instrumentos de crédito para los pagadores públicos o acuerdos de contratación entre los pagadores y las empresas farmacéuticas.
Pago basado en fondos	Fondos nacionales para condiciones o enfermedades específicas: por ejemplo, el Fondo de Medicamentos para el Cáncer en el Reino Unido que paga los nuevos medicamentos para el cáncer rechazados por el NICE.
Financiación mancomunada	Los elevados costes agregados del tratamiento farmacológico de un paciente individual son asumidos por un grupo de riesgo de múltiples pagadores. Este grupo reembolsa a los pagadores la parte de las reclamaciones realizadas por los pacientes de alto coste.
Agrupación	Un pago global por afiliado para un ámbito definido de servicios, independientemente de la cantidad de atención prestada. Permite una mayor previsibilidad del gasto presupuestario y puede suponer un ahorro para los pagadores.
Healthcoin	Convierte los resultados incrementales producidos por los tratamientos curativos en una moneda común, como el equivalente a años de vida. Healthcoin puede cambiarse por dólares estadounidenses en el mercado. Healthcoin incentiva a los pagadores privados a invertir en tratamientos de vanguardia
Fondo específico de ATMPs	Fondo específico de ATMPs separado de la vía tradicional de reembolso existente y financiado de forma independiente que garantiza la sostenibilidad de los sistemas sanitarios.

Tabla 6: Métodos de pago para ATMPs encontrados en los estudios. Fuente: Alliance for Regenerative Medicine (6).

6.6 Dominio 6: Aspectos éticos

El dominio de aspectos éticos corresponde al análisis del valor moral que las sociedades atribuyen a las consecuencias de la implantación de una tecnología, esto se puede ver afectado por las diferencias sociopolíticas, culturales, jurídicas, religiosas y económicas de los países. Sin embargo, muchas de estas consideraciones son comunes a todos los países y sociedades.

Este dominio presenta barreras para la implementación de las terapias avanzadas, principalmente debido a la alta innovación que representan las ATMPs lo cual requiere un gran y profundo análisis biológico. Esta innovación implica unas **implicaciones éticas específicas frente a otras tecnologías**. Esta barrera es especialmente destacable en los casos de las terapias génicas y celulares, en los que se produce una manipulación genética de células del propio paciente o se trasplantan células del mismo paciente (u otra persona) tras ser modificadas en laboratorio (14).

Estas características específicas de este tipo de terapias junto con su innovación, hace que aún no se hayan establecido metodologías específicas para su valoración ética, lo cual junto al bajo número de estudios y su baja calidad, conduce a su **falta de valoración de implicaciones éticas** (14).

6.7 Dominio 7: Aspectos organizacionales

El dominio de aspectos organizacionales considera los recursos que deben movilizarse y organizarse para la aplicación de las tecnologías en estudio. Entre estos recursos se encuentran bienes materiales, habilidades y conocimientos humanos, dinero, transporte y almacenamiento.

Encontramos algunas barreras en este dominio, principalmente para las terapias avanzadas que se encuentran en un punto de desarrollo y aplicación más evolucionado, terapias celulares y tisulares. Estas barreras tienen un fuerte impacto en la implementación final de estos productos en el sistema sanitario y su llegada al paciente. En primer lugar, se detectó como barrera las **dificultades logísticas en la producción, el transporte y el almacenamiento**. Dado que algunos de los componentes, principalmente biológicos, tienen un tiempo de vida corto y las condiciones de conservación son muy exigentes. Unido a estas características especiales y a la innovación que suponen estas tecnologías, encontramos la necesidad de **personal altamente cualificado**, para su preparación, suministro y logística.

Detectadas estas barreras, la previsión destaca como principal solución. Esta previsión debe pasar por una producción, transporte y almacenamiento adecuados y adaptados, apoyándose en un sistema de producción digitalizado (15). Además, la previsión de personal

altamente cualificado debe reflejarse en la existencia de programas docentes y formativos que permitan la capacitación de los profesionales, desde científicos, clínicos, especialistas de la industria farmacéutica, evaluadores y legisladores.

Cabe destacar también dentro de este dominio a otra parte interesada como son los proveedores de estas terapias. Muchos de ellos destacan encontrarse con **dificultades para acceder a subvenciones y otros tipos de ayudas económicas**, que les permitieran obtener beneficios. Algo que es especialmente alarmante al analizar el número de ATMPs, que, teniendo autorización de comercialización industrial por parte de la EMA, han dejado de fabricarse por no tener margen de beneficios para las empresas. Las principales soluciones que se plantean en este aspecto son nuevos mecanismos de reembolso a las empresas y subvenciones por la inversión en innovación.

6.8 Dominio 8: Aspectos relacionados con el paciente

El dominio de aspectos relacionados con el paciente incluye ámbitos relacionados con el propio paciente, familiares, cuidadores y colectivos sociales. Puede incluir perspectivas sobre experiencias, preferencias y expectativas (sentimientos de esperanza, miedo o incertidumbre) respecto a la prestación de un servicio con respecto a la tecnología en evaluación. En el caso de las ATMPs, dado que muchas de las terapias se dirigen a enfermedades raras o poco prevalentes, debe de ser tenido en cuenta el valor social especialmente para esa minoría.

Al igual que el Dominio 7: Aspectos organizacionales, las barreras en este dominio son destacadas especialmente en los estudios incluidos en esta revisión relativos a las terapias celulares y tisulares. Esto se debe a que estas terapias se encuentran en un punto de desarrollo y aplicación más evolucionado lo que implica un mayor acceso de los pacientes a ellas, y por lo tanto una mayor detección de posibles barreras en este aspecto.

Las barreras detectadas para la implantación satisfactoria de las ATMPs en este dominio vienen asociadas principalmente a una de las barreras detectadas: **la falta de metodología de medición de impacto de las tecnologías en pacientes y su calidad de vida (PROMs)**. Esta falta de metodología clara para las ATMPs, es especialmente alarmante ya que dadas sus particularidades es especialmente necesaria la estandarización de una metodología propia. Esta estandarización, permitiría establecer una mejor medición del impacto que tienen estas terapias en los pacientes y una mejora en sus experiencias con estas terapias, gracias a la detección de los puntos de mejora detectados por los propios pacientes (12).

Otra barrera detectada y destacada en los estudios incluidos en esta revisión es el **difícil acceso** de algunos pacientes a estas terapias, bien porque algunos facultativos aún las desconocen o por no estar implantadas equitativamente en todas las regiones y centros del país. Esto puede producir una especial desigualdad entre pacientes, por ejemplo, entre pacientes de zonas rurales y urbanas o pacientes de distintas comunidades autónomas, que

algunos casos pueden implicar el traslado del paciente, en algunos casos en compañía de familiares o cuidadores, a otras regiones con los inconvenientes que ello plantea al entorno. Además, este acceso desigual puede llevar en los casos más extremos al desconocimiento total por parte del paciente de las posibles terapias ATMPs que podían paliar o sanar su patología, impidiendo el acceso de estos pacientes a estas terapias.

6.9 Dominio 9: Aspectos legales

El último dominio del *HTA Core Model 3.0* denominado aspectos legales, incluye la detección de regulación que debe de ser tomada en cuenta para la evaluación de la tecnología por las posibles consecuencias que pudiera tener en su implementación. Este aspecto es especialmente destacado en los estudios incluidos en esta revisión relativos a las terapias celulares y tisulares, por su mayor grado de implementación y dado que ninguna terapia génica ha llegado al punto de regulación para su autorización de comercialización y fabricación industrial.

En este dominio encontramos una barrera para la implementación rápida y eficaz de los ATMPs, manteniendo los criterios de seguridad, la **compleja legislación** para la implementación de estas terapias. Esta legislación ya desarrollada en el punto 2.3 Regulación y normativa de los medicamentos de terapias avanzadas, de este documento se rige fundamentalmente por el **Reglamento (CE) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo de 13 de noviembre de 2007**, por el que se modifica la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004.

Igualmente, en este dominio encontramos el único factor asociado al éxito en la implementación de las ATMPs. Este factor se debe a las iniciativas desarrolladas por la EMA, especialmente la creación del **Comité de terapias avanzadas** (CAT) destinado a este tipo de productos, que además de evaluar su posible autorización contribuyen con su asesoramiento durante el desarrollo de la terapia. Además este comité está absolutamente integrado correlacionado con el resto de comités de la EMA lo cual agiliza el proceso regulatorio (3).

También destaca la iniciativa **PRIME** (*PRI*ority *ME*dicines) también desarrollado por la EMA, que desarrolla su actividad optimizando el procedimiento de evaluación de las tecnologías sanitarias que suponen una gran innovación terapéutica o que cubren necesidades sanitarias anteriormente no cubiertas. Por ello, aunque no sea una herramienta destinada únicamente a las ATMPs, sí que se utiliza en el proceso de regulación de las mismas y favorece su implementación gracias al asesoramiento durante el desarrollo del producto y a la agilización de su autorización de comercialización (2).

Mecanismos legislativos facilitadores	Definición del mecanismo
EMA Priority Medicines scheme (PRIME) (Kymriah, Yescarta)	A través de <i>PRIME</i> , la Agencia Europea de Medicamentos ofrece apoyo temprano y proactivo a los desarrolladores para optimizar la generación de datos sólidos sobre la eficacia y seguridad de un medicamento y permite la evaluación acelerada de las solicitudes de un medicamento. Los desarrolladores de un medicamento que se benefició de <i>PRIME</i> pueden esperar ser elegibles para la evaluación acelerada en el momento de la solicitud de una autorización de comercialización.
Aprobación condicional (Zalmoxis, Holoclar)	Las aprobaciones condicionales se conceden a las terapias que satisfacen una necesidad médica no cubierta y que están indicadas para una enfermedad para la que no se dispone de tratamiento. El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) basa su dictamen positivo en datos que, aunque todavía no son exhaustivos, indican que los beneficios del medicamento son mayores que sus riesgos". La aprobación se renueva anualmente hasta que se hayan cumplido todas las obligaciones, y entonces pasa de ser una aprobación condicional a una normal.
Circunstancias excepcionales (Glybera)	La autorización de comercialización en circunstancias excepcionales se concede cuando el solicitante puede demostrar que es incapaz de proporcionar datos completos sobre la eficacia y la seguridad de la terapia, debido a la rareza de la enfermedad, a los limitados conocimientos científicos en el área en cuestión o a consideraciones éticas. Esta vía normalmente no conduce a una autorización de comercialización normal.
Evaluación acelerada	Reduce el plazo a 150 días en lugar de 210 si el solicitante aporta una justificación suficiente para una evaluación acelerada.
Uso compasivo	Bajo condiciones estrictas, los productos en desarrollo pueden ponerse a disposición de grupos de pacientes o de un solo paciente que padezcan una enfermedad sin terapias autorizadas satisfactorias y que no puedan entrar en ensayos clínicos pero de los que se disponga al menos de datos de fase II o fase III.

Tabla 7: Mecanismos legislativos facilitadores para la obtención de la autorización comercial de fabricación industrial para una ATMP. Fuente: Alliance for Regenerative Medicine (6)

7. Conclusiones

Tras la realización de esta revisión sistemática se han logrado la consecución de los objetivos planteados:

- Se han identificado numerosos factores asociados al fracaso de la implementación e implantación de las ATMPs.
- Estos factores se han clasificado según los dominios del *HealthCore Model 3.0* de *EUnetHTA*, lo que ha permitido concluir que el fracaso de estas terapias es multifactorial.
- El desarrollo incipiente de las ATMPs y las particularidades biológicas y clínicas que presentan, hacen muy necesario el desarrollo de más estudios y de mayor calidad.
- La búsqueda de soluciones a las barreras detectadas debe basarse en una visión multifactorial, sin olvidar las particularidades de estas tecnologías, y en la evidencia actual en continuo desarrollo.
- Dentro del proyecto en el que se engloba este paquete de trabajo, se han conseguido identificar de éxito y fracaso asociados a las ATMPs. Permitiendo un mejor abordaje de este proyecto de los sucesivos grupos de trabajo, otorgándoles una visión global de esta problemática basada en la evidencia científica disponible actualmente.

Bibliografía

1. Alliance for Regenerative Medicine. 2020: Growth & Resilience in Regenerative Medicine. Annual Report [Internet]. Washington, D.C: ARM; 2020 [acceso 3 abr 2021]. URL:http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2021/03/ARM_AR2020_FINAL-PDF.pdf
2. Detela G, Lodge A. EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2019 Jan 29;13:205-32. doi: 10.1016/j.omtm.2019.01.010.
3. European Medicines Agency (EMA). Procedural advice on the evaluation of advanced therapy medicinal product in accordance with Article 8 of Regulation (EC) No 1394/2007. EMA/630043/2008 [Internet]. Londres: EMA; jan 2018 [acceso 24 abr 2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedural-advice-evaluation-advanced-therapy-medicinal-product-accordance-article-8-regulation-ec/2007_en.pdf
4. Velasco Garrido M, Busse R. Health technology assessment An introduction to objectives, role of evidence, and structure in Europe. Policy brief [Internet]. Bélgica: WHO. European Observatory on Health Systems and Policies; 2005. [acceso 20 nov 2020]. URL: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0018/90432/E87866.pdf
5. Hettle R, Corbett M, Hinde S, Hodgson R, Jones-Diette J, Woolacott N, et al. The assessment and appraisal of regenerative medicines and cell therapy products: an exploration of methods for review, economic evaluation and appraisal. *Health Technol Assess*. 2017;21(7):1-204. doi: 10.3310/hta21070
6. Alliance for Regenerative Medicine. Getting Ready: Recommendations for Timely Access to Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) in Europe. [Internet]. Washington, D.C: ARM; 2019 [acceso 3 abr 2021]. URL:<http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2019/07/ARM-Market-Access-Report-FINAL.pdf>
7. Perez-Rojas AE, Bartholomew TT, Lockard AJ, Gonzalez JM. Development and initial validation of the Therapist Cultural Comfort Scale. *J Couns Psychol*. 2019;66(5):534-49.
8. EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model[®] version 3.0 (Pdf); 2016. <http://www.htacoremodel.info/BrowseModel.aspx>
9. Hofer MP, Hedman H, Mavris M, Koenig F, Vetter T, Posch M, et al. Marketing authorisation of orphan medicines in Europe from 2000 to 2013. *Drug Discov Today*. 2018;23(2):424-33. doi: 10.1016/j.drudis.2017.10.012.
10. Hanna E, Rémuzat C, Auquier P, Toumi M. Risk of discontinuation of Advanced Therapy Medicinal Products clinical trials. *J Mark Access Health Policy*. 2016;4. doi: 10.3402/jmahp.v4.32232.
11. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *Official Journal of the European Communities*, L 18, (22-01-2000).

12. Garrison LP, Jr., Pauly MV, Willke RJ, Neumann PJ. An Overview of Value, Perspective, and Decision Context-A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [2]. *Value Health*. 2018;21(2):124-30. doi: 10.1016/j.jval.2017.12.006.
13. Hanna E, Toumi M, Dussart C, Borissov B, Dabbous O, Badora K, et al. Funding breakthrough therapies: A systematic review and recommendation. *Health Policy*. 2018;122(3):217-29. doi: 10.1016/j.healthpol.2017.11.012.
14. Gonçalves E. Advanced therapy medicinal products: value judgement and ethical evaluation in health technology assessment. *Eur J Health Econ*. 2020;21(3):311-20. doi: 10.1007/s10198-019-01147-x.
15. Ten Ham RMT, Hoekman J, Hövels AM, Broekmans AW, Leufkens HGM, Klungel OH. Challenges in Advanced Therapy Medicinal Product Development: A Survey among Companies in Europe. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2018;11:121-30. doi: 10.1016/j.omtm.2018.10.003.
16. Forster R, Liew A, Bhattacharya V, Shaw J, Stansby G. Gene therapy for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10(10):CD012058. doi: 10.1002/14651858.CD012058.pub2.
17. Olowoyeye A, Okwundu CI. Gene therapy for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11):CD007652. doi: 10.1002/14651858.CD007652.pub6. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;11:CD007652.
18. Sharma A, Easow Mathew M, Sriganesh V, Reiss UM. Gene therapy for haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD010822. doi: 10.1002/14651858.CD010822.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4:CD010822.
19. Stevens D, Claborn MK, Gildon BL, Kessler TL, Walker C. Onasemnogene Apeparvovec-xioi: Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *Ann Pharmacother*. 2020;54(10):1001-9. doi: 10.1177/1060028020914274.
20. Abdul Wahid SF, Ismail NA, Wan Jamaludin WF, Muhamad NA, Abdul Hamid MKA, Harunarashid H, et al. Autologous cells derived from different sources and administered using different regimens for 'no-option' critical lower limb ischaemia patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD010747 doi:10.1002/14651858.CD010747.pub2.
21. Abdul Wahid SF, Law ZK, Ismail NA, Lai NM. Cell-based therapies for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Dec 19;12(12):CD011742 . doi:10.1002/14651858.CD011742.pub3.
22. Alnahhas I, Jawish M, Alsawas M, Zukas A, Prokop L, Murad MH, et al. Autologous Stem-Cell Transplantation for Primary Central Nervous System Lymphoma: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019;19(3):e129-e141. doi:10.1016/j.clml.2018.11.018.
23. Álvaro-Afonso FJ, Sanz-Corbalán I, Lázaro-Martínez JL, Kakagia D, Papanas N. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Review of Preclinical and Clinical Studies. *Angiology*. 2020;71(9):853-863. doi: 10.1177/0003319720939467.

24. Amonoo HL, Barclay ME, El-Jawahri A, Traeger LN, Lee SJ, Huffman JC. Positive Psychological Constructs and Health Outcomes in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(1):e5-e16. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.030.
25. Aziz J, Morris G, Rizk M, Shorr R, Mercer D, Young K, et al. Cryopreservation of adult unrelated donor products in hematopoietic cell transplantation: the OneMatch experience and systematic review of the literature. *Transfusion.* 2017;57(11):2782-2789. doi: 10.1111/trf.14360.
26. Aziz J, Liao G, Adams Z, Rizk M, Shorr R, Allan DS. Systematic review of controlled clinical studies using umbilical cord blood for regenerative therapy: Identifying barriers to assessing efficacy. *Cytotherapy.* 2019;21(11):1112-1121. doi: 10.1016/j.jcyt.2019.08.004.
27. Barboza-Zanetti MO, Barboza-Zanetti AC, Rodrigues-Abjaude SA, Pinto-Simoes B, Leira-Pereira LR. Clinical pharmacists' contributions to hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25(2):423-433. doi: 10.1177/1078155218782372.
28. Benavides-Castellanos MP, Garzon-Orjuela N, Linero I. Effectiveness of mesenchymal stem cell-conditioned medium in bone regeneration in animal and human models: a systematic review and meta-analysis. *Cell Regen.* 2020;9(1):5. doi: 10.1186/s13619-020-00047-3.
29. Boncoraglio GB, Ranieri M, Bersano A, Parati EA, Del Giovane C. Stem cell transplantation for ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5(5):CD007231. doi: 10.1002/14651858.CD007231.pub3.
30. Cacione DG, do Carmo Novaes F, Moreno DH. Stem cell therapy for treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD012794. doi: 10.1002/14651858.CD012794.pub2.
31. Chiang MH, Kuo YJ, Chen YP. Expanded mesenchymal stem cell transplantation following marrow stimulation is more effective than marrow stimulation alone in treatment of knee cartilage defect: A systematic review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2020;106(5):977-983. doi: 10.1016/j.otsr.2020.04.008.
32. Cui L-L, Golubczyk D, Tolppanen A-M, Boltze J, Jolkkonen J. Cell therapy for ischemic stroke: Are differences in preclinical and clinical study design responsible for the translational loss of efficacy?. *Ann Neurol.* 2019;86(1):5-16. doi: 10.1002/ana.25493.
33. Dave M, Mehta K, Luther J, Baruah A, Dietz AB, Faubion Jr WA. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(11):2696-707. doi: 10.1097/MIB.0000000000000543.
34. Di Matteo B, Vandenbulcke F, Vitale ND, Iacono F, Ashmore K, Marcacci M, et al. Minimally Manipulated Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Clinical Evidence. *Stem Cells Int.* 2019;2019:1735242. doi: 10.1155/2019/1735242.

35. Fan X, Wang JZ, Lin XM, Zhang L. Stem cell transplantation for spinal cord injury: A meta-analysis of treatment effectiveness and safety. *Neural Regen Res.* 2017;12(5):815-825. doi: 10.4103/1673-5374.206653.
36. Fisher SA, Doree C, Mathur A, Taggart DP, Martin-Rendon E. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12(12):CD007888. doi: 10.1002/14651858.CD007888.pub3.
37. Galaznik A, Huelin R, Stokes M, Guo Y, Hoog M, Bhagnani T, et al. Systematic review of therapy used in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma. *Future Sci OA.* 2018;4(7):FSO322. doi: 10.4155/fsoa-2018-0049.
38. Gharravi AM, Jafar A, Ebrahimi M, Mahmodi A, Pourhashemi E, Haseli N, et al. Current status of stem cell therapy, scaffolds for the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(6):1133-1139. doi: 10.1016/j.dsx.2018.06.021.
39. Grigor EJM, Fergusson DA, Haggart F, Kekre N, Atkins H, Shorr R, et al. Efficacy and safety of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy in patients with haematological and solid malignancies: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(12):e019321. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019321.
40. Halford Z, Anderson MK, Bennett LL. Axicabtagene Ciloleucel: Clinical Data for the Use of CAR T-cell Therapy in Relapsed and Refractory Large B-cell Lymphoma. *Ann Pharmacother.* 2021;55(3):390-405. doi: 10.1177/1060028020944233.
41. Halford Z, Anderson MK, Bennett LL, Moody J. Tisagenlecleucel in Acute Lymphoblastic Leukemia: A Review of the Literature and Practical Considerations. *Ann Pharmacother.* 2021;55(4):466-79. doi: 10.1177/1060028020948165.
42. Heazlewood CF, Sherrell H, Ryan J, Atkinson K, Wells CA, Fisk NM. High incidence of contaminating maternal cell overgrowth in human placental mesenchymal stem/stromal cell cultures: a systematic review. *Stem Cells Transl Med.* 2014;3(11):1305-11. doi: 10.5966/sctm.2014-0051.
43. Iijima H, Isho T, Kuroki H, Takahashi M, Aoyama T. Effectiveness of mesenchymal stem cells for treating patients with knee osteoarthritis: a meta-analysis toward the establishment of effective regenerative rehabilitation. *NPJ Regen Med.* 2018;3:15. doi: 10.1038/s41536-018-0041-8.
44. Ikhsan M, Palumbo A, Rose D, Zille M, Boltze J. Neuronal Stem Cell and Drug Interactions: A Systematic Review and Meta-Analysis: Concise Review. *Stem Cells Transl Med.* 2019;8(11):1202-11. doi: 10.1002/sctm.19-0020.
45. Jagannath VA, Fedorowicz Z, Al Hajeri A, Sharma A. Hematopoietic stem cell transplantation for people with β -thalassaemia major. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):CD008708. doi: 10.1002/14651858.CD008708.pub4.
46. Klose K, Gossen M, Stamm C. Turning fibroblasts into cardiomyocytes: technological review of cardiac transdifferentiation strategies. *FASEB J.* 2019;33(1):49-70. doi: 10.1096/fj.201800712R.
47. Lalu MM, Mazzarello S, Zlepzig J, Dong YYR, Montroy J, McIntyre L, et al. Safety and

- Efficacy of Adult Stem Cell Therapy for Acute Myocardial Infarction and Ischemic Heart Failure (SafeCell Heart): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stem Cells Transl Med.* 2018;7(12):857-66. doi: 10.1002/sctm.18-0120.
48. Langer S, Lehane C, Yi J. Patient and Caregiver Adjustment to Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a Systematic Review of Dyad-Based Studies. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017;12(4):324-34. doi: 10.1007/s11899-017-0391-0.
 49. Fisher SA, Zhang H, Doree C, Mathur A, Martin-Rendon E. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD006536. doi: 10.1002/14651858.CD006536.pub4.
 50. Li L, Yuan L, Chen X, Wang Q, Tian J, Yang K, et al. Current Treatments for Breast Cancer-Related Lymphoedema: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(11):4875-83. doi: 10.22034/APJCP.2016.17.11.4875.
 51. Liu Y-L, Yang L-X, Zhang F, Tang B-S, Zhao L-T, Zhu J-R, et al. Clinical effect and safety of dendritic cell-cytokine-induced killer cell immunotherapy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cytotherapy.* 2019;21(10):1064-80. doi: 10.1016/j.jcyt.2019.07.006.
 52. Maleitzke T, Elazaly H, Festbaum C, Eder C, Karczewski D, Perka C, et al. Mesenchymal stromal cell-based therapy—an alternative to arthroplasty for the treatment of osteoarthritis? A state of the art review of clinical trials. *J Clin Med.* 2020;9(7):2062. doi: 10.3390/jcm9072062.
 53. Meisel HJ, Agarwal N, Hsieh PC, Skelly A, Park JB, Brodke D, et al. Cell Therapy for Treatment of Intervertebral Disc Degeneration: A Systematic Review. *Global Spine J.* 2019;9(1 Suppl):39S-52S. doi: 10.1177/2192568219829024. 19;9(1_suppl):39S-52S.
 54. Mi D, Ren W, Yang K. Adoptive immunotherapy with interleukin-2 & induced killer cells in non-small cell lung cancer: A systematic review & meta-analysis. *Indian J Med Res.* 2016;143(Supplement):S1-S10. doi: 10.4103/0971-5916.191738.
 55. Moazzami K, Moazzami B, Roohi A, Nedjat S, Dolmatova E. Local intramuscular transplantation of autologous mononuclear cells for critical lower limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(12):CD008347. doi: 10.1002/14651858.CD008347.pub3.
 56. Moreno Sancho F, Leira Y, Orlandi M, Buti J, Giannobile WV, D'Aiuto F. Cell-Based Therapies for Alveolar Bone and Periodontal Regeneration: Concise Review. *Stem Cells Transl Med.* 2019;8(12):1286-95. doi: 10.1002/sctm.19-0183.
 57. Murray IR, Robinson PG, West CC, Goudie EB, Yong LY, White TO, et al. Reporting Standards in Clinical Studies Evaluating Bone Marrow Aspirate Concentrate: A Systematic Review. *Arthroscopy.* 2018;34(4):1366-75. doi: 10.1016/j.arthro.2017.11.036.
 58. Nagpal A, Milte R, Kim SW, Hillier S, Hamilton-Bruce MA, Ratcliffe J, et al. Economic Evaluation of Stem Cell Therapies in Neurological Diseases: A Systematic Review. *Value Health.* 2019;22(2):254-62. doi: 10.1016/j.jval.2018.07.878.

59. Nguyen PK, Rhee J-W, Wu JC. Adult Stem Cell Therapy and Heart Failure, 2000 to 2016: A Systematic Review. *JAMA Cardiol.* 2016;1(7):831-41. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2225.
60. Oliveira AG, Goncalves M, Ferreira H, M Neves N. Growing evidence supporting the use of mesenchymal stem cell therapies in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;38:101860. doi: 10.1016/j.msard.2019.101860.
61. Pas HIMFL, Moen MH, Haisma HJ, Winters M. No evidence for the use of stem cell therapy for tendon disorders: a systematic review. *Br J Sports Med.* 2017;51(13):996-1002. doi: 10.1136/bjsports-2016-096794.
62. Pettitt D, Arshad Z, Davies B, Smith J, French A, Cole D, et al. An assessment of the factors affecting the commercialization of cell-based therapeutics: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2017;6(1):120. doi: 10.1186/s13643-017-0517-4.
63. Pierro M, Thébaud B, Soll R. Mesenchymal stem cells for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD011932. doi: 10.1002/14651858.CD011932.pub2.
64. Robinson PD, Oberoi S, Tomlinson D, Duong N, Davis H, Cataudella D, et al. Management of fatigue in children and adolescents with cancer and in paediatric recipients of haemopoietic stem-cell transplants: a clinical practice guideline. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2(5):371-78. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30059-2.
65. Romantsik O, Bruschetti M, Moreira A, Thébaud B, Ley D. Stem cell-based interventions for the prevention and treatment of germinal matrix-intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9(9):CD013201. doi: 10.1002/14651858.CD013201.pub2.
66. Rynecki ND, Pereira DS. The Role of Mesenchymal Stem Cells in Augmenting Rotator Cuff Repairs. *Bull Hosp Jt Dis (2013).* 2018;76(4):232-37.
67. Shanbhag S, Shanbhag V. Clinical applications of cell-based approaches in alveolar bone augmentation: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015;17 Suppl 1:e17-34. doi: 10.1111/cid.12103.
68. Somaraju UR, Tadepalli K. Hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10(10):CD006974. doi: 10.1002/14651858.CD006974.pub4.
69. Tiwari S, Khan S, Kumar SV, Rajak R, Sultana A, Pasha SA, et al. Efficacy and safety of neural stem cell therapy for spinal cord injury: A systematic literature review. *Therapie.* 2020;S0040-5957(20)30116-5. doi: 10.1016/j.therap.2020.06.011.
70. Toyserkani NM, Jorgensen MG, Tabatabaeifar S, Jensen CH, Sheikh SP, Sorensen JA. Concise Review: A Safety Assessment of Adipose-Derived Cell Therapy in Clinical Trials: A Systematic Review of Reported Adverse Events. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(9):1786-1794. doi: 10.1002/sctm.17-0031.

71. Tsilimigras DI, Oikonomou EK, Moris D, Schizas D, Economopoulos KP, Mylonas KS. Stem Cell Therapy for Congenital Heart Disease: A Systematic Review. *Circulation*. 2017;136(24):2373-85. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029607.
72. van den Boom NAC, Winters M, Haisma HJ, Moen MH. Efficacy of Stem Cell Therapy for Tendon Disorders: A Systematic Review. *Orthop J Sports Med*. 2020;8(4):2325967120915857. doi: 10.1177/2325967120915857.
73. Walocko FM, Eber AE, Kirsner RS, Badiavas E, Nouri K. Systematic review of the therapeutic roles of adipose tissue in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(5):935-44. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.010.
74. Wang K, Chen X, Ren J. Autologous bone marrow stem cell transplantation in patients with liver failure: a meta-analytic review. *Stem Cells Dev*. 2015;24(2):147-59. doi: 10.1089/scd.2014.0337.
75. Wang Y, Wu Y. Assessment of the clinical efficacy of cell-assisted lipotransfer and conventional fat graft: a meta-analysis based on case-control studies. *J Orthop Surg Res*. 2017;12(1):155. doi: 10.1186/s13018-017-0645-5.
76. Willison AG, Smith S, Davies BM, Kotter MRN, Barnett SC. A scoping review of trials for cell-based therapies in human spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2020;58(8):844-56. doi: 10.1038/s41393-020-0455-1.
77. Xue R, Meng Q, Li J, Wu J, Yao Q, Yu H, et al. The assessment of multipotent cell transplantation in acute-on-chronic liver failure: a systematic review and meta-analysis. *Transl Res*. 2018;200:65-80. doi: 10.1016/j.trsl.2018.05.006.
78. Zhao B, Zhang W, Yu D, Xu J, Wei Y. Adoptive immunotherapy shows encouraging benefit on non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(68):113105-19. doi:10.18632/oncotarget.19373.
79. Zhou Y, Wang J, Li H, Liang X, Bae J, Huang X, et al. Efficacy and Safety of Cell-Assisted Lipotransfer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(1):44e-57e. doi: 10.1097/PRS.0000000000001981.
80. Petrou P. Is it a Chimera? A systematic review of the economic evaluations of CAR-T cell therapy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2019;19(5):529-36. doi: 10.1080/14737167.2019.1651646.
81. Pettitt D, Arshad Z, Smith J, Stanic T, Hollander G, Brindley D. CAR-T Cells: A Systematic Review and Mixed Methods Analysis of the Clinical Trial Landscape. *Mol Ther*. 2018;26(2):342-53. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.10.019.
82. Chiang T, Pepper V, Best C, Onwuka E, Breuer CK. Clinical Translation of Tissue Engineered Trachea Grafts. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016;125(11):873-885. doi: 10.1177/0003489416656646.
83. Conde MCM, Chisini LA, Demarco FF, Nor JE, Casagrande L, Tarquinio SBC. Stem cell-based pulp tissue engineering: variables enrolled in translation from the bench to the bedside, a systematic review of literature. *Int Endod J*. 2016;49(6):543-50. doi:

10.1111/iej.12489.

84. Cousin MA, Greenberg AJ, Koep TH, Angius D, Yaszemski MJ, Spinner RJ, et al. The Value of Systematic Reviews in Estimating the Cost and Barriers to Translation in Tissue Engineering. *Tissue Eng Part B Rev.* 2016;22(6):430-437. doi: 10.1089/ten.TEB.2016.0060.
85. Goldberg A, Mitchell K, Soans J, Kim L, Zaidi R. The use of mesenchymal stem cells for cartilage repair and regeneration: a systematic review. *J Orthop Surg Res.* 2017;12(1):39. doi: 10.1186/s13018-017-0534-y.
86. Hanson SE, Clemens MW. Use of autologous fat grafting for breast reconstruction: A systematic review with meta-analysis of oncological outcomes: Agha RA, Fowler AJ, Herlin C, et al (Pinderfields Hosp, Wakefield, UK; QMUL, UK; Lapeyronie Univ Hosp, Montpellier, France; Et al) *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 68:143-61, 2015. *Breast Diseases.* 2015;26(2):150-2. doi: 10.1016/j.breastdis.2015.04.027.
87. Hogan MV, Kawakami Y, Murawski CD, Fu FH. Tissue engineering of ligaments for reconstructive surgery. *Arthroscopy.* 2015;31(5):971-9. doi: 10.1016/j.arthro.2014.11.026.
88. Huygens SA, Rutten-van Molken MPMH, Noruzi A, Etnel JRG, Corro Ramos I, Bouten CVC, et al. What Is the Potential of Tissue-Engineered Pulmonary Valves in Children? *Ann Thorac Surg.* 2019;107(6):1845-53. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.11.066.
89. Lo CH, Chong E, Akbarzadeh S, Brown WA, Cleland H. A systematic review: Current trends and take rates of cultured epithelial autografts in the treatment of patients with burn injuries. *Wound Repair Regen.* 2019;27(6):693-701. doi: 10.1111/wrr.12748.
90. Moran CJ, Busilacchi A, Lee CA, Athanasiou KA, Verdonk PC. Biological augmentation and tissue engineering approaches in meniscus surgery. *Arthroscopy.* 2015;31(5):944-55. doi: 10.1016/j.arthro.2014.11.044.
91. Reynolds MA, Kao RT, Camargo PM, Caton JG, Clem DS, Fiorellini JP, et al. Periodontal regeneration - intrabony defects: a consensus report from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol.* 2015;86(2 Suppl):S105-7. doi: 10.1902/jop.2015.140378.
92. Roffi A, Krishnakumar GS, Gostynska N, Kon E, Candrian C, Filardo G. The Role of Three-Dimensional Scaffolds in Treating Long Bone Defects: Evidence from Preclinical and Clinical Literature—A Systematic Review. *Biomed Res Int.* 2017;2017:8074178. doi: 10.1155/2017/8074178.
93. Santema TB, Poyck PPC, Ubbink DT. Skin grafting and tissue replacement for treating foot ulcers in people with diabetes. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2016;2(100909747):CD011255-CD. doi:10.1002/14651858.CD011255.pub2.
94. Versteegden LRM, de Jonge PKJD, IntHout J, van Kuppevelt TH, Oosterwijk E, Feitz WFJ, et al. Tissue Engineering of the Urethra: A Systematic Review and Meta-analysis of Preclinical and Clinical Studies. *Eur Urol.* 2017;72(4):594-606. doi: 10.1016/j.eururo.2017.03.026.

95. Wormald JCR, Fishman JM, Juniat S, Tolley N, Birchall MA. Regenerative medicine in otorhinolaryngology. *J Laryngol Otol*. 2015;129(8):732-9. doi: 10.1017/S0022215115001577.
96. Eder C, Wild C. Technology forecast: advanced therapies in late clinical research, EMA approval or clinical application via hospital exemption. *J Mark Access Health Policy*. 2019;7(1):1600939. doi: 10.1080/20016689.2019.1600939.
97. Goring S, Taylor A, Müller K, Li TJJ, Korol EE, Levy AR, et al. Characteristics of non-randomised studies using comparisons with external controls submitted for regulatory approval in the USA and Europe: A systematic review. *BMJ Open*. 2019;9(2):e024895. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024895.
98. Shaw MK, Babovic M, Monrouxe LV. Healthcare professionals', students', patients' and donors' perceptions of stem cell research and therapy: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2019;9(2):e025801. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025801. Erratum in: *BMJ Open*. 2019;9(5):e025801corr1.
99. Lam C, Meinert E, Alturkistani A, Carter AR, Karp J, Yang A, et al. Decision Support Tools for Regenerative Medicine: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2018;20(12):e12448. doi: 10.2196/12448.
100. Lloyd-Williams H, Hughes DA. A systematic review of economic evaluations of advanced therapy medicinal products. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Mar 10. doi: 10.1111/bcp.14275.
101. Shukla V, Seoane-Vazquez E, Fawaz S, Brown L, Rodriguez-Monguio R. The Landscape of Cellular and Gene Therapy Products: Authorization, Discontinuations, and Cost. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2019;30(3):102-13. doi: 10.1089/humc.2018.201.

Anexo I: Estudios incluidos y barreras detectadas

- Barreras detectadas en los estudios de terapias génicas incluidos.

Estudio	Forster, 2018(16)	Olowoyeye, 2018(17)	Sharma, 2020(18)	Stevens, 2020(19)
Indicación	Cardiovascular	Hematológica	Hematológica	Musculoesquelético
Pocos ensayos	Sí	Sí	Sí	No
Calidad estudios	Sí	Sí	Sí	No
Incapacidad conclusiones	No	Sí	Sí	No
Diseño ensayos clínicos	No	Sí	Sí	No
Coste	No	No	No	Sí
Huérfano	No	No	No	Sí
Desconocimiento largo plazo	No	No	No	Sí

- Barreras detectadas en los estudios de terapia celular incluidos.

Estudio	Abdul, 2018(20)	Abdul, 2019(21)	Alnahhas, 2019(22)	Alvaro-Afonso, 2020(23)
Indicación	Cardiovascular (Isquemia)	SN (ELA)	Cancer (linfoma SNC)	Piel (úlceras)
Pocos ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Falta estandarización	Sí	Sí	Sí	No
Calidad ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Seguridad	Sí	Sí	No	Sí
Desconocimiento largo plazo	Sí	Sí	No	No
Traslación	No	Sí	No	No
Conocimiento biológico	No	Sí	No	Sí
Coste-efectividad	No	No	No	Sí
Ética	No	No	No	No

Legislación	No	No	No	No
Escasez de bases de datos	No	No	No	No
Logísticos	No	No	No	No
Escasez valoración por pacientes	No	No	No	No

Estudio	Amonoo, 2019(24)	Aziz, 2017(25)	Aziz, 2019(26)	Barboza-zanetti, 2019(27)
Indicación	HSCT (psychological)	HSCT (cryopreservation)	Umbilical cord blood	HSCT (pharmacists)
Pocos ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Falta estandarización	No	Sí	Sí	No
Calidad ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Seguridad	No	No	No	No
Desconocimiento largo plazo	No	No	No	No
Traslación	No	No	Sí	No
Conocimiento biológico	No	No	Sí	No
Coste-efectividad	No	No	No	No
Ética	No	Sí	No	No
Legislación	No	No	Sí	No
Escasez de bases de datos	No	No	No	No
Logísticos	No	No	No	No
Escasez valoración por pacientes	No	No	No	No

Estudio	Benavides-Castellanos, 2020(28)	Boncoraglio, 2019(29)	Cacione, 2018(30)	Chiang, 2020(31)
Indicación	Bone regeneration SC	Cardiovascular (SC stroke)	Cardiovascular (Buerger)	SC cartílago
Pocos ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Falta estandarización	No	No	No	Sí
Calidad ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Seguridad	No	No	No	No

Desconocimiento largo plazo	No	No	No	No
Traslación	No	No	No	No
Conocimiento biológico	No	No	No	No
Coste-efectividad	No	No	No	No
Ética	No	No	No	No
Legislación	No	No	No	No
Escasez de bases de datos	No	No	No	No
Logísticos	No	No	No	No
Escasez valoración por pacientes	No	No	No	No

Estudio	Cui, 2019(32)	Dave, 2015(33)	Di Matteo, 2019(34)	Fan, 2017(35)
Indicación	Cardiovascular (SC stroke)	Intestinal	Osteoarticular	Médula espinal
Pocos ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Falta estandarización	Sí	Sí	Sí	No
Calidad ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Seguridad	No	No	No	No
Desconocimiento largo plazo	No	No	No	Sí
Traslación	Sí	Sí	No	No
Conocimiento biológico	Sí	Sí	No	No
Coste-efectividad	No	No	No	No
Ética	No	No	No	No
Legislación	No	No	Sí	No
Escasez de bases de datos	Sí	No	No	No
Logísticos	No	No	No	No
Escasez valoración por pacientes	No	No	No	No

Estudio	Fisher, 2015(36)	Fisher, 2016(36)	Galaznik, 2018(37)	Gharravi, 2018(38)
Indicación	Cardiovascular (SC stroke)	Cardiovascular (Isquemia)	Cancer (linfoma)	Diabetes

Pocos ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Falta estandarización	Sí	Sí	Sí	No
Calidad ensayos	Sí	Sí	Sí	No
Seguridad	No	No	No	No
Desconocimiento largo plazo	No	No	No	No
Traslación	No	No	No	Sí
Conocimiento biológico	No	No	No	Sí
Coste-efectividad	No	No	No	No
Ética	No	No	No	No
Legislación	No	No	No	No
Escasez de bases de datos	No	No	No	No
Logísticos	No	No	No	No
Escasez valoración por pacientes	No	No	No	No

Estudio	Grigor, 2017(39)	Halford, 2020(40)	Halford, 2020_2(41)	Heazlewood, 2014(42)
Indicación	CAR-T	CAR-T	CAR-T	SCT placenta
Pocos ensayos	No	Sí	No	Sí
Falta estandarización	No	No	No	Sí
Calidad ensayos	Sí	Sí	No	Sí
Seguridad	No	Sí	Sí	Sí
Desconocimiento largo plazo	No	No	No	No
Traslación	No	No	Sí	No
Conocimiento biológico	No	Sí	No	No
Coste-efectividad	No	Sí	Sí	No
Ética	No	No	No	No
Legislación	No	No	Sí	No
Escasez de bases de datos	No	No	No	No
Logísticos	No	Sí	Sí	No
Escasez valoración por pacientes	No	Sí	Sí	No

Estudio	Iijima, 2018(43)	Ikhsan, 2019(44)	Jagannath, 2016(45)	Klose, 2019(46)
Indicación	Osteoartritis	SCT neuronal	HSCT	Cardiovascular
Pocos ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Falta estandarización	Sí	Sí	Sí	Sí
Calidad ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Seguridad	No	No	Sí	No
Desconocimiento largo plazo	No	No	No	No
Traslación	No	No	No	Sí
Conocimiento biológico	Sí	Sí	No	Sí
Coste-efectividad	No	No	No	No
Ética	No	No	No	No
Legislación	No	No	No	No
Escasez de bases de datos	No	Sí	No	No
Logísticos	No	No	No	No
Escasez valoración por pacientes	No	No	No	No

Estudio	Lalu, 2018(47)	Langer, 2017(48)	Li, 2016	Liu, 2019
Indicación	Cardiovascular	HSCT	Cancer mama	Cancer páncreas
Pocos ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Falta estandarización	No	Sí	Sí	No
Calidad ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Seguridad	No	No	No	No
Desconocimiento largo plazo	No	No	No	No
Traslación	No	No	No	No
Conocimiento biológico	No	No	No	No
Coste-efectividad	No	No	No	No
Ética	No	No	No	No
Legislación	No	No	No	No
Escasez de bases de datos	No	No	No	No
Logísticos	No	No	No	No
Escasez	No	Sí	Sí	No

valoración por pacientes				
---------------------------------	--	--	--	--

Estudio	Maleitzke, 2020	Meisel, 2019	Mi, 2016	Moazzami, 2014
Indicación	Osteoarticular	SCT vertebral disk	Cancer pulmón	Cardiovascular
Pocos ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Falta estandarización	Sí	Sí	No	Sí
Calidad ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Seguridad	Sí	No	No	No
Desconocimiento largo plazo	No	No	No	No
Traslación	No	No	No	No
Conocimiento biológico	Sí	No	No	No
Coste-efectividad	No	No	No	No
Ética	No	No	No	No
Legislación	No	No	No	No
Escasez de bases de datos	No	No	No	No
Logísticos	No	No	No	No
Escasez valoración por pacientes	No	No	No	No

Estudio	Moreno, 2019	Murray, 2018	Nagpal, 2019	Nguyen, 2016 (2)
Indicación	Osteoarticular/dental	Musculoesquelético	Neurológica	Cardiovascular
Pocos ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Falta estandarización	No	Sí	No	No
Calidad ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Seguridad	No	No	No	No
Desconocimiento largo plazo	No	No	No	No
Traslación	No	Sí	Sí	Sí
Conocimiento biológico	No	No	No	No
Coste-	No	No	Sí	No

efectividad				
Ética	No	No	No	No
Legislación	No	No	No	No
Escasez de bases de datos	No	No	No	No
Logísticos	No	No	No	No
Escasez valoración por pacientes	No	No	Sí	No

Estudio	Oliveira, 2020	Paijens, 2018	Pas, 2017	Petrou, 2019
Indicación	Esclerosis múltiple	Cáncer ovario	Tendón	CAR-T
Pocos ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Falta estandarización	No	No	No	No
Calidad ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Seguridad	No	No	No	No
Desconocimiento largo plazo	No	No	No	No
Traslación	Sí	No	No	Sí
Conocimiento biológico	No	No	No	Sí
Coste-efectividad	No	No	No	Sí
Ética	No	No	No	No
Legislación	No	No	No	No
Escasez de bases de datos	No	No	No	No
Logísticos	No	No	No	No
Escasez valoración por pacientes	No	No	No	No

Estudio	Pettitt, 2017	Pettitt, 2018	Pierro, 2017	Robinson, 2018
Indicación	Varias terapias	CAR-T	Pulmonar	HSCT
Pocos ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Falta estandarización	No	No	No	No
Calidad ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Seguridad	No	No	No	No
Desconocimiento largo plazo	No	No	No	No
Traslación	Sí	Sí	No	No

Conocimiento biológico	Sí	Sí	No	No
Coste-efectividad	Sí	Sí	No	No
Ética	No	No	No	No
Legislación	Sí	Sí	No	No
Escasez de bases de datos	No	No	No	No
Logísticos	Sí	Sí	No	No
Escasez valoración por pacientes	Sí	Sí	No	Sí

Estudio	Romantsik, 2019	Rynecki, 2018	Shanbhag, 2015	Somaraju, 2017
Indicación	Cardiovascular	Osteoarticular	Pulmonar	Gaucher ER
Pocos ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Falta estandarización	No	Sí	Sí	No
Calidad ensayos	Sí	Sí	Sí	No
Seguridad	No	Sí	Sí	No
Desconocimiento largo plazo	No	No	No	No
Traslación	No	No	Sí	No
Conocimiento biológico	No	Sí	No	No
Coste-efectividad	No	Sí	Sí	No
Ética	No	No	No	No
Legislación	No	No	No	No
Escasez de bases de datos	No	No	No	No
Logísticos	No	No	No	No
Escasez valoración por pacientes	No	No	Sí	No

Estudio	Tiwari, 2020	Toyserkani, 2017	Tsilimigras, 2017	Van den boom, 2020
Indicación	Espinal injury	Adipose derived	Cardiovascular	Tendón
Pocos ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Falta estandarización	No	No	No	No
Calidad ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Seguridad	Sí	Sí	Sí	Sí
Desconocimiento	No	No	No	No

largo plazo				
Traslación	No	No	Sí	No
Conocimiento biológico	No	No	Sí	No
Coste-efectividad	No	No	No	No
Ética	No	No	No	No
Legislación	No	No	No	No
Escasez de bases de datos	No	No	No	No
Logísticos	No	No	No	No
Escasez valoración por pacientes	No	No	No	No

Estudio	Walocko, 2018	Wang, 2015	Wang, 2017	Willison, 2020
Indicación	Dermatología	Hígado	Lipotransfer	Espinal injury
Pocos ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Falta estandarización	No	No	No	No
Calidad ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Seguridad	No	Sí	Sí	No
Desconocimiento largo plazo	No	Sí	Sí	No
Traslación	No	No	No	No
Conocimiento biológico	No	No	No	No
Coste-efectividad	No	No	No	No
Ética	No	No	No	No
Legislación	No	No	No	No
Escasez de bases de datos	No	No	No	No
Logísticos	No	No	No	No
Escasez valoración por pacientes	No	No	No	No

Estudio	Xue, 2018	Zhao, 2017	Zhou, 2016	Xue, 2018
Indicación	Hígado	Cáncer pulmón	Lipotransferencia	Hígado
Pocos ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Falta estandarización	No	No	No	No
Calidad ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí

Seguridad	No	No	Sí	No
Desconocimiento largo plazo	No	No	No	No
Traslación	No	No	No	No
Conocimiento biológico	No	No	No	No
Coste-efectividad	No	No	No	No
Ética	No	No	No	No
Legislación	No	No	No	No
Escasez de bases de datos	No	No	No	No
Logísticos	No	No	No	No
Escasez valoración por pacientes	No	No	No	No

- **Barreras detectadas en los estudios de ingeniería tisular.**

Estudio	Chiang, 2016	Conde, 2016	Cousin, 2016	Goldberg, 2017
Indicación	Osteoregeneración	Regeneración dental	Generalista	Regeneración cartílago
Pocos ensayos	Sí	No	No	No
Poco conocimiento biológico	Sí	Sí	No	No
Falta estandarización	Sí	Sí	Sí	Sí
Traslación	No	No	Sí	Sí
Financiación	No	No	Sí	Sí
Regulación	No	No	Sí	Sí
Dificultad empresarial	No	No	Sí	Sí
Desconocimiento a largo plazo	No	No	Sí	Sí

Estudio	Hanson, 2015	Hogan, 2015	Huygens, 2019	Lo, 2019
Indicación	Regeneración mama	Reconstrucción ligamento	Válvula pulmonar	Epitelio quemaduras
Pocos ensayos	Sí	Sí	Sí	No
Poco conocimiento biológico	No	No	No	Sí
Falta estandarización	Sí	Sí	No	No
Traslación	No	Sí	Sí	Sí
Financiación	No	No	Sí	No
Regulación	No	No	No	No
Dificultad empresarial	No	No	No	Sí
Desconocimiento a largo plazo	No	No	No	Sí

Estudio	Moran, 2015	Reynolds, 2015	Roffi, 2017	Santema, 2016
Indicación	Regeneración menisco	Regeneración dental	Osteoregeneración	Epitelio úlceras
Pocos ensayos	Sí	Sí	Sí	Sí
Poco conocimiento biológico	No	Sí	Sí	No
Falta estandarización	No	Sí	Sí	Sí
Traslación	Sí	Sí	Sí	Sí
Financiación	No	No	No	Sí
Regulación	No	No	No	No
Dificultad empresarial	Sí	No	No	No
Desconocimiento largo plazo	No	No	No	Sí

Estudio	Versteegden, 2017	Wormald, 2015		
Indicación	Uretra	Otorrinolaringología		
Pocos ensayos	Sí	Sí		
Poco conocimiento biológico	No	Sí		
Falta estandarización	Sí	Sí		
Traslación	Sí	Sí		
Financiación	No	No		
Regulación	No	No		
Dificultad empresarial	No	No		
Desconocimiento a largo plazo	No	No		

- Barreras detectadas en los estudios que incluyen varios tipos de ATMPs.

Estudio	Barreras analizadas
Eder, 2019	Regulación
Goring, 2019	Regulación comparativa
Hanna, 2018	Económica
Hettle, 2017	Económica
Kay Shaw, 2019	Inquietudes profesionales y pacientes
Lam, 2018	Traslación
Lloyd-Williams, 2020	Económica
Shukla, 2019	Económica y regulación

Anexo II: Evaluación de la calidad de los estudios incluidos con la herramienta AMSTARII

- Evaluación de la calidad con la herramienta AMSTARII de los estudios de terapia génica incluidos.

Referencia	Foster, 2018(16)	Olowoyeye, 2018(17)	Sharma, 2020(18)	Stevens, 2020(19)		
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí		
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	Sí	Sí parcial		
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí		
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí	Sí	Sí parcial		
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí		
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí		
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Sí	Sí	Sí	Sí		
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí	Sí		
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	No		
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	No		
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	No MA	No MA	No MA	No MA		
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	No MA	No MA	No MA	No MA		
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	No		
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	No		
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí		
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí		
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	ALTA	ALTA	ALTA	CRÍTICAMENTE BAJA		

- **Evaluación de la calidad con la herramienta AMSTARII de los estudios de terapia celular incluidos.**

Referencia	Abdul, 2018(20)	Abdul, 2019(21)	Alnahhas, 2019(22)	Álvaro-Afonso, 2020(23)	Amonoo, 2019(24)	Aziz, 2017(25)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí Parcial
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Sí	Sí	No	No	No	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí Parcial
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	Sí	Sí	No	No	No	No
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	No MA	No MA	Sí	No MA	No MA	No MA
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	No MA	No MA	No	No MA	No MA	No MA
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No MA	No MA	Sí	No MA	No MA	No MA
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	ALTA	ALTA	MODERADA	CRÍTICAMENTE BAJA	MODERADA	CRÍTICAMENTE BAJA

Referencia	Aziz, 2019(26)	Barboza-zanetti, 2019(27)	Benavides-Castellanos, 2020(28)	Boncoraglio, 2019(29)	Cacione, 2018(30)	Chiang, 2020(31)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí Parcial
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	Sí	Sí	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	Sí	Sí	Sí	No
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	No MA	No MA	Sí	No MA	No MA	Sí
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	No MA	No MA	Sí	No MA	No MA	Sí
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No MA	No MA	Sí	No MA	No MA	Sí
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	BAJA	ALTA	ALTA	ALTA	MODERADA

Referencia	Cui, 2019(32)	Dave, 2015(33)	Di Matteo, 2019(34)	Fan, 2017(35)	Fisher, 2015(49)	Fisher, 2016(36)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí Parcial	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí Parcial	Sí	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	No	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No	Sí	Sí
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	No MA	Sí	No MA	Sí	No MA	No MA
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	No MA	Sí	No MA	Sí	No MA	No MA
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No MA	Sí	No MA	Sí	No MA	No MA
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	ALTA	ALTA

Referencia	Galaznik, 2018(37)	Gharravi, 2018(38)	Heazlewood, 2014(42)	Iijima, 2018(43)	Ikhsan, 2019(44)	Jagannath, 2016(45)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí Parcial	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí Parcial	No	Sí Parcial	Sí	Sí Parcial	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	No	No	Sí
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí Parcial	Sí	Sí	Sí Parcial	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	Sí	No	No
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	No MA	No MA	No MA	Sí	Sí	No MA
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	No MA	No MA	No MA	Sí	Sí	No MA
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No MA	No MA	No MA	Sí	Sí	No MA
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	CRÍTICAMENTE BAJA	BAJA	ALTA	MODERADA	ALTA

-

Referencia	Klose, 2019(46)	Lalu, 2018(47)	Langer, 2017(48)	Li, 2016(50)	Liu, 2019(51)	Maleitzke, 2020(52)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	No	No	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No	No	No
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	No MA	Sí	No MA	No MA	Sí	No MA
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	No MA	Sí	No MA	No MA	Sí	No MA
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No MA	Sí	No MA	No MA	Sí	No MA
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	CRÍTICAMENTE BAJA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA

Referencia	Meisel, 2019(53)	Mi, 2016(54)	Moazzami, 2014(55)	Moreno, 2019(56)	Murray, 2018(57)	Nagpal, 2019(58)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí	Sí	Sí Parcial	Sí Parcial
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	Sí	No	No	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	Sí	No	No	No
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	No MA	Sí	No MA	No MA	No MA	No MA
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	No MA	Sí	No MA	No MA	No MA	No MA
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No MA	Sí	No MA	No MA	No MA	No MA
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	MODERADA	ALTA	MODERADA	MODERADA	MODERADA

Referencia	Nguyen, 2016(59)	Oliveira, 2020(60)	Paijens, 2018	Pas, 2017(61)	Pettitt, 2017(62)	Pierro, 2017(63)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	Sí	No	No	Sí
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	Sí	No	No	Sí
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	No MA	No MA	No MA	No MA	No MA	No MA
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	No MA	No MA	No MA	No MA	No MA	No MA
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No MA	No MA	No MA	No MA	No MA	No MA
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	MODERADA	ALTA	MODERADA	MODERADA	ALTA

Referencia	Robinson, 2018(64)	Romantsik, 2019(65)	Rynecki, 2018(66)	Shanbhag, 2015(67)	Somaraju, 2017(68)	Tiwari, 2020(69)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí Parcial	Sí	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí	Sí Parcial
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	Sí	No	No	Sí	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	Sí	No	No	Sí	No
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	No MA	No MA	No MA	No MA	No MA	No MA
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	No MA	No MA	No MA	No MA	No MA	No MA
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No MA	No MA	No MA	No MA	No MA	No MA
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	ALTA	CRÍTICAMENTE BAJA	MODERADA	ALTA	MODERADA

Referencia	Toyserkani, 2017(70)	Tsilimigras, 2017(71)	Van den boom, 2020(72)	Walocko, 2018(73)	Wang, 2015(74)	Wang, 2017(75)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	No	No	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No	No	No
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	No MA	No MA	No MA	No MA	Sí	Sí
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	No MA	No MA	No MA	No MA	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No MA	No MA	No MA	No MA	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA

Referencia	Willison, 2020(76)	Xue, 2018(77)	Zhao, 2017(78)	Zhou, 2016(79)	Grigor, 2017(39)	Halford, 2020(41)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	No	No	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No	No	No
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	No MA	Sí	Sí	Sí	Sí	No MA
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	No MA	Sí	Sí	Sí	Sí	No MA
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No MA	Sí	Sí	Sí	Sí	No MA
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	BAJA

Referencia	Halford, 2020_2(40)	Petrou, 2019(80)	Pettitt, 2018(81)			
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí			
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	Sí			
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí			
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí	Sí			
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	No	Sí			
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	No	No	Sí			
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No			
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí			
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	No	Sí	Sí			
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No			
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	No MA	No MA	No MA			
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	No MA	No MA	No MA			
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí			
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí			
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No MA	No MA	No MA			
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí			
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	BAJA	MODERADA	MODERADA			

- **Evaluación de la calidad con la herramienta AMSTARII de los estudios de terapias de ingeniería tisular incluidos.**

Referencia	Chiang, 2016(82)	Conde, 2016(83)	Cousin, 2016(84)	Goldberg, 2017(85)	Hanson, 2015(86)	Hogan, 2015(87)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	No	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	No	No	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No	No	No
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	No MA	No MA	No MA	No MA	Sí	No MA
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	No MA	No MA	No MA	No MA	Sí	No MA
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No MA	No MA	No MA	No MA	No	No MA
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	CRÍTICAMENTE BAJA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA

Referencia	Huygens, 2019(88)	Lo, 2019(89)	Moran, 2015(90)	Reynolds, 2015(91)	Roffi, 2017(92)	Santema, 2016(93)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	No	Sí	No	No	No	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	No	Sí	No	No	No	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	No	No	Sí
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	No	No	No	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No	No	Sí
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí	No MA	No MA	No MA	No MA	No MA
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	No MA	No MA	No MA	No MA	No MA
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	No	No	No	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	Sí	No MA	No MA	No MA	No MA	No MA
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	MODERADA	CRÍTICAMENTE BAJA	CRÍTICAMENTE BAJA	CRÍTICAMENTE BAJA	ALTA

Referencia	Versteegden, 2017 ⁽⁹⁴⁾	Wormald, 2015 ⁽⁹⁵⁾				
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí				
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí				
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí				
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí Parcial	Sí Parcial				
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	No				
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	No				
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No				
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	No				
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	No				
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	Sí	No				
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí	No MA				
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	No MA				
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	No				
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	No				
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	Sí	No MA				
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí				
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	CRÍTICAMENTE BAJA				

- **Evaluación de la calidad con la herramienta AMSTARII de los estudios incluidos que engloban varios tipos de ATMPs.**

Referencia	Eder, 2019(96)	Goring, 2019(97)	Hanna, 2018(13)	Hettle, 2017(5)	Kay Shaw, 2019(98)	Lam, 2018(99)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí Parcial	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	No	Sí	No	Sí	No	No
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	No	Sí	No	Sí	No	No
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	No	No	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	No	Sí	No	No	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No	No	No
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	No MA	No MA	No MA	No MA	No MA	No MA
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	No MA	No MA	No MA	No MA	No MA	No MA
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No MA	No MA	No MA	No MA	No MA	No MA
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	MODERADA	MODERADA	MODERADA	BAJA	MODERADA

Referencia	Lloyd-Williams, 2020(100)	Shukla, 2019(101)				
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí				
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí				
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí				
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí				
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	No				
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	No				
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No				
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí				
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	Sí	No				
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No				
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	No MA	No MA				
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	No MA	No MA				
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	No				
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	No				
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	No MA	No MA				
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí				
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	MODERADA	CRÍTICAMENTE BAJA				

Anexo III: Estrategias de búsqueda

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to August 12, 2020>

Search Strategy:

-
- 1 Biological Therapy/
 - 2 ('Advanced therapy medicinal products' or 'advanced therapy medicinal products' or 'regenerative medicine').ti,ab.
 - 3 exp Genetic Therapy/
 - 4 ((dna or gametic or somatic or gene* or genic) adj3 therap*).ti,ab.
 - 5 *Gene Transfer Techniques/
 - 6 transgene*.ti,ab.
 - 7 *Genetic Vectors/
 - 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
 - 9 Health Plan Implementation/
 - 10 implementation?.ti,ab.
 - 11 Translational Medical Research/
 - 12 translation*.ti,ab.
 - 13 Government Regulation/ or Legislation, Medical/ or Health Policy/
 - 14 ((judicial or juridical or legal or medicolegal) adj3 aspects).ti,ab.
 - 15 (Government adj3 Regulation?).ti,ab.
 - 16 (standards or 'legislation & jurisprudence').fs.

- 17 (Polic* adj3 Health).ti,ab.
- 18 Health Personnel/ or "Delivery of Health Care"/ or *"attitude of health personnel"/
- 19 (clinical adj3 (practice or process)).ti,ab.
- 20 (health adj3 (care or personnel)).ti,ab.
- 21 Critical Pathways/
- 22 ((critical or clinical or practice) adj3 (path or paths or pathway or pathways or protocol*)).ti,ab.
- 23 Patients/
- 24 exp "Treatment Adherence and Compliance"/
- 25 (Patient adj3 (Satisfaction or preference or participation or Compliance)).ti,ab.
- 26 ((medical or treatment) adj3 (Adherence or Compliance)).ti,ab.
- 27 Health Planning/og [Organization & Administration]
- 28 *Health Services/
- 29 "organization and administration"/
- 30 (organization and administration).ti,ab.
- 31 Technology/ or Technological Development/
- 32 technical implementation.ti,ab.
- 33 Economics/ or "costs and cost analysis"/ or Cost allocation/ or Cost-benefit analysis/ or Cost control/ or Cost savings/ or Cost of illness/ or Cost sharing/ or Health care costs/ or Direct service costs/ or Drug costs/ or Hospital costs/ or Health expenditures/ or Value of life/ or exp economics, hospital/ or exp economics, medical/ or economics, nursing/ or economics, pharmaceutical/ or exp models, economic/ or (economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).ti,ab. or (cost\$ adj5 (health?care or benefit or effective* or estimat* or "per unit")).ti,ab.
- 34 *"Diffusion of Innovation"/

- 35 (innovation adj1 diffusion).ti,ab.
- 36 *Decision Support Techniques/
- 37 ((analys#s or aid? or model* or techni*) adj2 decision).ti,ab.
- 38 *"Predictive Value of Tests"/
- 39 ((predictive adj1 test) or (false adj1 reaction?)).ti,ab.
- 40 *Technology Assessment, Biomedical/
- 41 (technology adj3 assessment).ti,ab.
- 42 *Time Factors/
- 43 (time adj3 Factor?).ti,ab.
- 44 Stakeholder Participation/
- 45 (stakeholder adj3 (participation or engagement? or role?)).ti,ab.
- 46 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24
or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or
41 or 42 or 43 or 44 or 45
- 47 8 and 46
- 48 ("letter or case report*" or "historical article*" or (comment or editorial or in vitro or
news)).pt.
- 49 47 not 48
- 50 Meta-Analysis as Topic/ or meta analy*.tw. or metaanaly*.tw. or Meta-Analysis/ or
(systematic* adj (review* or overview*)).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab.
or embase.ab. or psychlit.ab. or psyclit.ab. or psychinfo.ab. or psycinfo.ab. or cinahl.ab. or
"science citation index".ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or "reference list".ab. or bibliography*.ab.
or hand-search*.ab. or "relevant journals".ab. or (manual adj1 search*).ab. or "selection
criteria".ab. or "study selection".ab. or "data extraction".ab. or "data sources".ab. or (search adj1
strateg*).ab.

- 51 49 and 50
- 52 animals/ not (animals/ and humans/)
- 53 51 not 52
- 54 limit 53 to yr="2014 -Current"

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to August 12, 2020>

Search Strategy:

- 1 Biological Therapy/
- 2 ('Advanced therapy medicinal products' or 'advanced therapy medicinal products' or 'regenerative medicine').ti,ab.
- 3 "Cell- and Tissue-Based Therapy"/
- 4 ((cell or tissue) adj3 (therap* or transplantation)).ti,ab.
- 5 exp Stem Cells/
- 6 (cell* adj3 (graft* or implant*)).ti,ab.
- 7 mesenchymal stem cell?.tw.
- 8 immunotherapy, Active/ or Immunotherapy, Adoptive/
- 9 (Immunotherapy adj3 (adoptive or active)).ti,ab.
- 10 ('CAR T-Cell Therapy' or 'CAR T Cell Therapy' or (CAR T-Cell adj3 Therap*)).ti,ab.
- 11 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10
- 12 Health Plan Implementation/

- 13 implementation?.ti,ab.
- 14 Translational Medical Research/
- 15 translation*.ti,ab.
- 16 Government Regulation/ or Legislation, Medical/ or Health Policy/
- 17 ((judicial or juridical or legal or medicolegal) adj3 aspects).ti,ab.
- 18 (Government adj3 Regulation?).ti,ab.
- 19 (standards or 'legislation & jurisprudence').fs.
- 20 (Polic* adj3 Health).ti,ab.
- 21 Health Personnel/ or "Delivery of Health Care"/ or ***attitude of health personnel"/
- 22 (clinical adj3 (practice or process)).ti,ab.
- 23 (health adj3 (care or personnel)).ti,ab.
- 24 Critical Pathways/
- 25 ((critical or clinical or practice) adj3 (path or paths or pathway or pathways or protocol*)).ti,ab.
- 26 Patients/
- 27 exp "Treatment Adherence and Compliance"/
- 28 (Patient adj3 (Satisfaction or preference or participation or Compliance)).ti,ab.
- 29 ((medical or treatment) adj3 (Adherence or Compliance)).ti,ab.
- 30 Health Planning/og [Organization & Administration]
- 31 *Health Services/
- 32 "organization and administration"/
- 33 (organization and administration).ti,ab.
- 34 Technology/ or Technological Development/

- 35 technical implementation.ti,ab.
- 36 Economics/ or "costs and cost analysis"/ or Cost allocation/ or Cost-benefit analysis/ or Cost control/ or Cost savings/ or Cost of illness/ or Cost sharing/ or Health care costs/ or Direct service costs/ or Drug costs/ or Hospital costs/ or Health expenditures/ or Value of life/ or exp economics, hospital/ or exp economics, medical/ or economics, nursing/ or economics, pharmaceutical/ or exp models, economic/ or (economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).ti,ab. or (cost\$ adj5 (health?care or benefit or effective* or estimat* or "per unit")).ti,ab.
- 37 *"Diffusion of Innovation"/
- 38 (innovation adj1 diffusion).ti,ab.
- 39 *Decision Support Techniques/
- 40 ((analys#s or aid? or model* or techni*) adj2 decision).ti,ab.
- 41 *"Predictive Value of Tests"/
- 42 ((predictive adj1 test) or (false adj1 reaction?)).ti,ab.
- 43 *Technology Assessment, Biomedical/
- 44 (technology adj3 assessment).ti,ab.
- 45 *Time Factors/
- 46 (time adj3 Factor?).ti,ab.
- 47 Stakeholder Participation/
- 48 (stakeholder adj3 (participation or engagement? or role?)).ti,ab.
- 49 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48
- 50 11 and 49
- 51 ("letter or case report*" or "historical article*" or (comment or editorial or in vitro or news)).pt.

52 50 not 51

53 Meta-Analysis as Topic/ or meta analy*.tw. or metaanaly*.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic* adj (review* or overview*)).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or embase.ab. or psychlit.ab. or psyclit.ab. or psychinfo.ab. or psycinfo.ab. or cinahl.ab. or "science citation index".ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or "reference list".ab. or bibliography*.ab. or hand-search*.ab. or "relevant journals".ab. or (manual adj1 search*).ab. or "selection criteria".ab. or "study selection".ab. or "data extraction".ab. or "data sources".ab. or (search adj1 strateg*).ab.

54 52 and 53

55 animals/ not (animals/ and humans/)

56 54 not 55

57 limit 56 to yr="2014 -Current"

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to August 12, 2020>

Search Strategy:

1 Biological Therapy/

2 ('Advanced therapy medicinal products' or 'advanced therapy medicinal products' or 'regenerative medicine').ti,ab.

3 Tissue Engineering/ or Cell Engineering/

4 (engineering adj3 (tissue or cell*)).ti,ab.

5 Guided Tissue Regeneration/

- 6 "guided tissue regeneration".ti,ab.
- 7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
- 8 Health Plan Implementation/
- 9 implementation?.ti,ab.
- 10 Translational Medical Research/
- 11 translation*.ti,ab.
- 12 Government Regulation/ or Legislation, Medical/ or Health Policy/
- 13 ((judicial or juridical or legal or medicolegal) adj3 aspects).ti,ab.
- 14 (Government adj3 Regulation?).ti,ab.
- 15 (standards or 'legislation & jurisprudence').fs.
- 16 (Polic* adj3 Health).ti,ab.
- 17 Health Personnel/ or "Delivery of Health Care"/ or *"attitude of health personnel"/
- 18 (clinical adj3 (practice or process)).ti,ab.
- 19 (health adj3 (care or personnel)).ti,ab.
- 20 Critical Pathways/
- 21 ((critical or clinical or practice) adj3 (path or paths or pathway or pathways or protocol*)).ti,ab.
- 22 Patients/
- 23 exp "Treatment Adherence and Compliance"/
- 24 (Patient adj3 (Satisfaction or preference or participation or Compliance)).ti,ab.
- 25 ((medical or treatment) adj3 (Adherence or Compliance)).ti,ab.
- 26 Health Planning/og [Organization & Administration]
- 27 *Health Services/

- 28 "organization and administration"/
- 29 (organization and administration).ti,ab.
- 30 Technology/ or Technological Development/
- 31 technical implementation.ti,ab.
- 32 Economics/ or "costs and cost analysis"/ or Cost allocation/ or Cost-benefit analysis/ or Cost control/ or Cost savings/ or Cost of illness/ or Cost sharing/ or Health care costs/ or Direct service costs/ or Drug costs/ or Hospital costs/ or Health expenditures/ or Value of life/ or exp economics, hospital/ or exp economics, medical/ or economics, nursing/ or economics, pharmaceutical/ or exp models, economic/ or (economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).ti,ab. or (cost\$ adj5 (health?care or benefit or effective* or estimat* or "per unit")).ti,ab.
- 33 *"Diffusion of Innovation"/
- 34 (innovation adj1 diffusion).ti,ab.
- 35 *Decision Support Techniques/
- 36 ((analys#s or aid? or model* or techni*) adj2 decision).ti,ab.
- 37 *"Predictive Value of Tests"/
- 38 ((predictive adj1 test) or (false adj1 reaction?)).ti,ab.
- 39 *Technology Assessment, Biomedical/
- 40 (technology adj3 assessment).ti,ab.
- 41 *Time Factors/
- 42 (time adj3 Factor?).ti,ab.
- 43 Stakeholder Participation/
- 44 (stakeholder adj3 (participation or engagement? or role?)).ti,ab.
- 45 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44

46 7 and 45

47 ("letter or case report" or "historical article" or (comment or editorial or in vitro or news)).pt.

48 46 not 47

49 Meta-Analysis as Topic/ or meta analy*.tw. or metaanaly*.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic* adj (review* or overview*)).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or embase.ab. or psychlit.ab. or psyclit.ab. or psychinfo.ab. or psycinfo.ab. or cinahl.ab. or "science citation index".ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or "reference list".ab. or bibliography*.ab. or hand-search*.ab. or "relevant journals".ab. or (manual adj1 search*).ab. or "selection criteria".ab. or "study selection".ab. or "data extraction".ab. or "data sources".ab. or (search adj1 strateg*).ab.

50 48 and 49

51 animals/ not (animals/ and humans/)

52 50 not 51

53 limit 52 to yr="2014 -Current"

	Cochrane
#1	[mh ^"Biological Therapy"]
#2	('Advanced therap* medicinal product?' or 'regenerative medicine'):ti,ab
#3	[mh "Genetic Therapy"]
#4	((dna or gametic or somatic or gene* or genic) NEAR/3 therap*):ti,ab
#5	[mh ^"Gene Transfer Techniques"]
#6	transgene*:ti,ab
#7	[mh ^"Genetic Vectors"]

#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
#9	[mh "Health Plan Implementation"]
#10	implementation?:ti,ab
#11	[mh "Translational Medical Research"]
#12	translation*:ti,ab
#13	[mh "Government Regulation"] or [mh "Legislation, Medical"] or [mh "Health Policy"]
#14	((judicial or juridical or legal or medicolegal) NEAR/3 aspects):ti,ab
#15	(Government NEAR/3 Regulation?):ti,ab
#16	(standards or 'legislation AND jurisprudence'):ti,ab
#17	(Polic* NEAR/3 Health):ti,ab
#18	[mh "Health Personnel"] or [mh "Delivery of Health Care"] or [mh ^"attitude of health personnel"]
#19	(clinical NEAR/3 (practice or process)):ti,ab
#20	(health NEAR/3 (care or personnel)):ti,ab
#21	[mh "Critical Pathways"]
#22	((critical or clinical or practice) NEAR/3 (path or paths or pathway or pathways or protocol*)):ti,ab
#23	[mh Patients]
#24	[mh "Treatment Adherence and Compliance"]
#25	(Patient NEAR/3 (satisfaction or preference or participation or Compliance)):ti,ab
#26	((medical or treatment) NEAR/3 (Adherence or Compliance)):ti,ab
#27	[mh "Health Planning"/og]
#28	[mh ^"Health Services"]

#29	[mh "organization and administration"]
#30	(organization and administration):ti,ab
#31	[mh Technology] or [mh "Technological Development"]
#32	"technical implementation":ti,ab
#33	[mh Economics] or [mh "costs and cost analysis"] or [mh "Cost allocation"] or [mh "Cost-benefit analysis"] or [mh "Cost control"] or [mh "Cost savings"] or [mh "Cost of illness"] or [mh "Cost sharing"] or [mh "Health care costs"] or [mh "Direct service costs"] or [mh "Drug costs"] or [mh "Hospital costs"] or [mh "Health expenditures"] or [mh "Value of life"] or [mh "economics, hospital"] or [mh "economics, medical"] or [mh "economics, nursing"] or [mh "economics, pharmaceutical"] or [mh "models, economic"]
#34	(economic* or pharmacoeconomic* or price* or pricing):ti,ab or (cost\$ NEAR/5 (health?care or benefit or effective* or estimat* or "per unit")):ti,ab
#35	[mh ^"Diffusion of Innovation"]
#36	(innovation NEAR/1 diffusion):ti,ab
#37	[mh ^"Decision Support Techniques"]
#38	((analys?s or aid? or model* or techni*) NEAR/2 decision):ti,ab
#39	[mh ^"Predictive Value of Tests"]
#40	((predictive NEAR/1 test) or (false NEAR/1 reaction?):ti,ab
#41	[mh ^"Technology Assessment, Biomedical"]
#42	(technology NEAR/3 assessment):ti,ab
#43	[mh ^"Time Factors"]
#44	(time NEAR/3 Factor?):ti,ab
#45	[mh ^"Stakeholder Participation"]
#46	(stakeholder NEAR/3 (participation or engagement? or role?):ti,ab

#47	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46
#48	#8 AND #47 with Cochrane Library publication date Between Jan 2014 and Aug 2020, in Cochrane Reviews

	Cochrane
#1	[mh ^"Biological Therapy"]
#2	('Advanced therap* medicinal product?' or 'regenerative medicine'):ti,ab
#3	[mh "Cell- and Tissue-Based Therapy"]
#4	((cell or tissue) NEAR/3 (therap* or transplantation)):ti,ab
#5	[mh "Stem Cells"]
#6	(cell* NEAR/3 (graft* or implant*)):ti,ab
#7	"mesenchymal stem cell?":ti,ab
#8	[mh "immunotherapy, Active"] or [mh "Immunotherapy, Adoptive"]
#9	(Immunotherapy NEAR/3 (adoptive or active)):ti,ab
#10	('CAR T-Cell Therapy' or 'CAR T Cell Therapy' or (CAR T-Cell adj3 Therap*)):ti,ab
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10
#12	[mh "Health Plan Implementation"]
#13	implementation?:ti,ab
#14	[mh "Translational Medical Research"]
#15	translation*:ti,ab
#16	[mh "Government Regulation"] or [mh "Legislation, Medical"] or [mh "Health Policy"]

#17	((judicial or juridical or legal or medicolegal) NEAR/3 aspects):ti,ab
#18	(Government NEAR/3 Regulation?):ti,ab
#19	(standards or 'legislation AND jurisprudence'):ti,ab
#20	(Polic* NEAR/3 Health):ti,ab
#21	[mh "Health Personnel"] or [mh "Delivery of Health Care"] or [mh ^"attitude of health personnel"]
#22	(clinical NEAR/3 (practice or process)):ti,ab
#23	(health NEAR/3 (care or personnel)):ti,ab
#24	[mh "Critical Pathways"]
#25	((critical or clinical or practice) NEAR/3 (path or paths or pathway or pathways or protocol*)):ti,ab
#26	[mh Patients]
#27	[mh "Treatment Adherence and Compliance"]
#28	(Patient NEAR/3 (satisfaction or preference or participation or Compliance)):ti,ab
#29	((medical or treatment) NEAR/3 (Adherence or Compliance)):ti,ab
#30	[mh "Health Planning"/og]
#31	[mh ^"Health Services"]
#32	[mh "organization and administration"]
#33	(organization and administration):ti,ab
#34	[mh Technology] or [mh "Technological Development"]
#35	"technical implementation":ti,ab
#36	[mh Economics] or [mh "costs and cost analysis"] or [mh "Cost allocation"] or [mh "Cost-benefit analysis"] or [mh "Cost control"] or [mh "Cost savings"] or [mh "Cost of illness"] or [mh "Cost sharing"] or [mh "Health care costs"] or [mh "Direct service costs"] or [mh "Drug costs"] or [mh "Hospital costs"] or [mh "Health expenditures"] or [mh "Value of life"] or [mh "economics,

	hospital"] or [mh "economics, medical"] or [mh "economics, nursing"] or [mh "economics, pharmaceutical"] or [mh "models, economic"]
#37	(economic* or pharmacoeconomic* or price* or pricing):ti,ab or (cost\$ NEAR/5 (health?care or benefit or effective* or estimat* or "per unit")):ti,ab
#38	[mh ^"Diffusion of Innovation"]
#39	(innovation NEAR/1 diffusion):ti,ab
#40	[mh ^"Decision Support Techniques"]
#41	((analys?s or aid? or model* or techni*) NEAR/2 decision):ti,ab
#42	[mh ^"Predictive Value of Tests"]
#43	((predictive NEAR/1 test) or (false NEAR/1 reaction?)):ti,ab
#44	[mh ^"Technology Assessment, Biomedical"]
#45	(technology NEAR/3 assessment):ti,ab
#46	[mh ^"Time Factors"]
#47	(time NEAR/3 Factor?):ti,ab
#48	[mh ^"Stakeholder Participation"]
#49	(stakeholder NEAR/3 (participation or engagement? or role?)):ti,ab
#50	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49
#51	#11 AND #50 with Cochrane Library publication date Between Jan 2014 and Aug 2020, in Cochrane Reviews

	Cochrane
#1	[mh ^"Biological Therapy"]

#2	('Advanced therap* medicinal product?' or or 'regenerative medicine'):ti,ab
#3	[mh "Tissue Engineering"] or [mh "Cell Engineering"]
#4	(engineering NEAR/3 (tissue or cell*)):ti,ab
#5	[mh "Guided Tissue Regeneration"]
#6	"guided tissue regeneration":ti,ab
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
#8	[mh "Health Plan Implementation"]
#9	implementation?:ti,ab
#10	[mh "Translational Medical Research"]
#11	translation*:ti,ab
#12	[mh "Government Regulation"] or [mh "Legislation, Medical"] or [mh "Health Policy"]
#13	((judicial or juridical or legal or medicolegal) NEAR/3 aspects):ti,ab
#14	(Government NEAR/3 Regulation?):ti,ab
#15	(standards or 'legislation AND jurisprudence'):ti,ab
#16	(Polic* NEAR/3 Health):ti,ab
#17	[mh "Health Personnel"] or [mh "Delivery of Health Care"] or [mh ^"attitude of health personnel"]
#18	(clinical NEAR/3 (practice or process)):ti,ab
#19	(health NEAR/3 (care or personnel)):ti,ab
#20	[mh "Critical Pathways"]
#21	((critical or clinical or practice) NEAR/3 (path or paths or pathway or pathways or protocol*)):ti,ab
#22	[mh Patients]

#23	[mh "Treatment Adherence and Compliance"]
#24	(Patient NEAR/3 (satisfaction or preference or participation or Compliance)):ti,ab
#25	((medical or treatment) NEAR/3 (Adherence or Compliance)):ti,ab
#26	[mh "Health Planning"/og]
#27	[mh ^"Health Services"]
#28	[mh "organization and administration"]
#29	(organization and administration):ti,ab
#30	[mh Technology] or [mh "Technological Development"]
#31	"technical implementation":ti,ab
#32	[mh Economics] or [mh "costs and cost analysis"] or [mh "Cost allocation"] or [mh "Cost-benefit analysis"] or [mh "Cost control"] or [mh "Cost savings"] or [mh "Cost of illness"] or [mh "Cost sharing"] or [mh "Health care costs"] or [mh "Direct service costs"] or [mh "Drug costs"] or [mh "Hospital costs"] or [mh "Health expenditures"] or [mh "Value of life"] or [mh "economics, hospital"] or [mh "economics, medical"] or [mh "economics, nursing"] or [mh "economics, pharmaceutical"] or [mh "models, economic"]
#33	(economic* or pharmaco-economic* or price* or pricing):ti,ab or (cost\$ NEAR/5 (health?care or benefit or effective* or estimat* or "per unit")):ti,ab
#34	[mh ^"Diffusion of Innovation"]
#35	(innovation NEAR/1 diffusion):ti,ab
#36	[mh ^"Decision Support Techniques"]
#37	((analys?s or aid? or model* or techni*) NEAR/2 decision):ti,ab
#38	[mh ^"Predictive Value of Tests"]
#39	((predictive NEAR/1 test) or (false NEAR/1 reaction?)):ti,ab
#40	[mh ^"Technology Assessment, Biomedical"]

#41	(technology NEAR/3 assessment):ti,ab
#42	[mh ^"Time Factors"]
#43	(time NEAR/3 Factor?):ti,ab
#44	[mh ^"Stakeholder Participation"]
#45	(stakeholder NEAR/3 (participation or engagement? or role?):ti,ab
#46	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45
#47	#7 AND #46 with Cochrane Library publication date Between Jan 2014 and Aug 2020, in Cochrane Reviews

Embase

#54

#53 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [2014-2020]/py AND [humans]/lim

#53

#51 AND #52

#52

(meta AND 'analysis'/exp OR ((meta NEXT/3 analy*):ti,ab) OR metaanalys*:ti,ab OR ((systematic NEXT/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psychlit:ab OR psychinfo:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR cinhal:ab OR 'science citation index':ab OR bids:ab OR 'reference lists':ab OR bibliograph*:ab OR 'hand-search*':ab OR 'manual search*':ab OR 'relevant journals':ab) NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/exp NOT ('human'/exp AND 'animal'/exp)))

#51

#49 NOT #50

#50

'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it OR 'abstract report'/exp OR 'letter'/exp

#49

#8 AND #48

#48

#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47

#47

(stakeholder NEAR/3 (participation OR engagement? OR role?)):ti,ab

#46

'stakeholder engagement'/de

#45

(time NEAR/3 factor?):ti,ab

#44

'time factor'/mj

#43

(technology NEAR/3 assessment):ti,ab

#42

'biomedical technology assessment'/mj

#41

((predictive NEAR/1 test):ti,ab) OR ((false NEAR/1 reaction?):ti,ab)

#40

'predictive value'/mj

#39

((analys* OR aid? OR model* OR techni*) NEAR/2 decision):ti,ab

#38

'decision support system'/mj

#37

(innovation NEAR/1 diffusion):ti,ab

#36

'mass communication'/de

#35

'socioeconomics'/exp OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost of illness'/exp OR 'cost control'/exp OR 'economic aspect'/exp OR 'financial management'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'health care financing'/exp OR 'health economics'/exp OR 'hospital cost'/exp OR fiscal:ab,ti OR financial:ab,ti OR finance:ab,ti OR funding:ab,ti OR 'cost minimization analysis'/exp OR cost*:ti OR pric*:ti OR effectiven*:ti OR economic*:ti OR benefit*:ti

#34

'technical implementation':ti,ab

#33

'technological development':ti,ab

#32

'technology'/de

#31

organization:ti,ab AND administration:ti,ab

#30

'organization and management'/de

#29

'health service'/mj

#28

'health care planning'/exp

#27

((medical OR treatment) NEAR/3 (adherence OR compliance)):ti,ab

#26

(patient NEAR/3 (satisfaction OR preference OR participation OR compliance)):ti,ab

#25

'patient compliance'/exp

#24

'patient'/de

#23

((critical OR clinical OR practice) NEAR/3 (path OR paths OR pathway OR pathways OR protocol*)):ti,ab

#22

'clinical pathway'/de

#21

(health NEAR/3 (care OR personnel)):ti,ab

#20

(clinical NEAR/3 (practice OR process)):ti,ab

#19

'health care personnel'/de OR 'health care delivery'/de OR 'health personnel attitude'/de

#18

'health care personnel'/de

#17

(polic* NEAR/3 health):ti,ab

#16

standards:ti,ab OR 'legislation & jurisprudence':ti,ab

#15

(government NEAR/3 regulation?):ti,ab

#14

((judicial OR juridical OR legal OR medicolegal) NEAR/3 aspects):ti,ab

#13

'government regulation'/de OR 'medicolegal aspect'/de OR 'health care policy'/de

#12

'translation*':ti,ab

#11

'translational research'/de

#10

implementation?:ti,ab

#9

'health care planning'/de

#8

#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7

#7

'gene vector'/de

#6

transgene*:ti,ab

#5

'gene transfer'/de

#4

((dna OR gametic OR somatic OR gene* OR genic) NEAR/3 therap*):ti,ab

#3

'gene therapy'/exp

#2

'advanced therap* medicinal product?':ti,ab OR 'regenerative medicine':ti,ab

#1

'biological therapy'/de

Embase

#56

#55 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [2014-2020]/py AND [humans]/lim

#55

#53 AND #54

#54

(meta AND 'analysis'/exp OR ((meta NEXT/3 analy*):ti,ab) OR metaanalys*:ti,ab OR ((systematic NEXT/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psychlit:ab OR psychinfo:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR cinhal:ab OR 'science citation index':ab OR bids:ab OR 'reference lists':ab OR bibliograph*:ab OR 'hand-search*':ab OR 'manual search*':ab OR 'relevant journals':ab) NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/exp NOT ('human'/exp AND 'animal'/exp)))

#53

#51 NOT #52

#52

'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it OR 'abstract report'/exp OR 'letter'/exp

#51

#10 AND #50

#50

#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49

#49

(stakeholder NEAR/3 (participation OR engagement? OR role?)):ti,ab

#48

'stakeholder engagement'/de

#47

(time NEAR/3 factor?):ti,ab

#46

'time factor'/mj

#45

(technology NEAR/3 assessment):ti,ab

#44

'biomedical technology assessment'/mj

#43

((predictive NEAR/1 test):ti,ab) OR ((false NEAR/1 reaction?):ti,ab)

#42

'predictive value'/mj

#41

((analys* OR aid? OR model* OR techni*) NEAR/2 decision):ti,ab

#40

'decision support system'/mj

#39

(innovation NEAR/1 diffusion):ti,ab

#38

'mass communication'/de

#37

'socioeconomics'/exp OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost of illness'/exp OR 'cost control'/exp OR 'economic aspect'/exp OR 'financial management'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'health care financing'/exp OR 'health economics'/exp OR 'hospital cost'/exp OR fiscal:ab,ti OR financial:ab,ti OR finance:ab,ti OR funding:ab,ti OR 'cost minimization analysis'/exp OR cost*:ti OR pric*:ti OR effectiven*:ti OR economic*:ti OR benefit*:ti

#36

'technical implementation':ti,ab

#35

'technological development':ti,ab

#34

'technology'/de

#33

organization:ti,ab AND administration:ti,ab

#32

'organization and management'/de

#31

'health service'/mj

#30

'health care planning'/exp

#29

((medical OR treatment) NEAR/3 (adherence OR compliance)):ti,ab

#28

(patient NEAR/3 (satisfaction OR preference OR participation OR compliance)):ti,ab

#27

'patient compliance'/exp

#26

'patient'/de

#25

((critical OR clinical OR practice) NEAR/3 (path OR paths OR pathway OR pathways OR protocol*)):ti,ab

#24

'clinical pathway'/de

#23

(health NEAR/3 (care OR personnel)):ti,ab

#22

(clinical NEAR/3 (practice OR process)):ti,ab

#21

'health care personnel'/de OR 'health care delivery'/de OR 'health personnel attitude'/de

#20

'health care personnel'/de

#19

(polic* NEAR/3 health):ti,ab

#18

standards:ti,ab OR 'legislation & jurisprudence':ti,ab

#17

(government NEAR/3 regulation?):ti,ab

#16

((judicial OR juridical OR legal OR medicolegal) NEAR/3 aspects):ti,ab

#15

'government regulation'/de OR 'medicolegal aspect'/de OR 'health care policy'/de

#14

'translation*':ti,ab

#13

'translational research'/de

#12

implementation?:ti,ab

#11

'health care planning'/de

#10

#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9

#9

'car t-cell therapy':ti,ab OR 'car t cell therapy':ti,ab OR (car:ti,ab AND (('t cell' NEAR/3 therap*):ti,ab))

#8

(immunotherapy NEAR/3 (adoptive OR active)):ti,ab

#7

'active immunotherapy'/de OR 'adoptive immunotherapy'/de

#6

'mesenchymal stem cell?':ti,ab

#5

(cell* NEAR/3 (graft* OR implant*)):ti,ab

#4

'stem cell'/exp

#3

((cell OR tissue) NEAR/3 (therap* OR transplantation)):ti,ab

#2

'advanced therap* medicinal product?':ti,ab OR 'regenerative medicine':ti,ab

#1

'biological therapy'/de

Embase

#53

#52 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [2014-2020]/py

#52

#50 AND #51

#51

(meta AND 'analysis'/exp OR ((meta NEXT/3 analy*):ti,ab) OR metaanalys*:ti,ab OR ((systematic NEXT/3 (review* OR overview*)):ti,ab) OR cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psychlit:ab OR psychinfo:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR cinhal:ab OR 'science citation index':ab OR bids:ab OR 'reference lists':ab OR bibliograph*:ab OR 'hand-search*':ab OR 'manual search*':ab OR 'relevant journals':ab) NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/exp NOT ('human'/exp AND 'animal'/exp)))

#50

#48 NOT #49

#49

'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'note'/it OR 'short survey'/it OR 'abstract report'/exp OR 'letter'/exp

#48

#7 AND #47

#47

#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46

#46

(stakeholder NEAR/3 (participation OR engagement? OR role?):ti,ab

#45

'stakeholder engagement'/de

#44

(time NEAR/3 factor?):ti,ab

#43

'time factor'/mj

#42

(technology NEAR/3 assessment):ti,ab

#41

'biomedical technology assessment'/mj

#40

((predictive NEAR/1 test):ti,ab) OR ((false NEAR/1 reaction?):ti,ab)

#39

'predictive value'/mj

#38

((analys* OR aid? OR model* OR techni*) NEAR/2 decision):ti,ab

#37

'decision support system'/mj

#36

(innovation NEAR/1 diffusion):ti,ab

#35

'mass communication'/de

#34

'socioeconomics'/exp OR 'cost benefit analysis'/exp OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost of illness'/exp OR 'cost control'/exp OR 'economic aspect'/exp OR 'financial management'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'health care financing'/exp OR 'health economics'/exp OR 'hospital cost'/exp OR fiscal:ab,ti OR financial:ab,ti OR finance:ab,ti OR funding:ab,ti OR 'cost minimization analysis'/exp OR cost*:ti OR pric*:ti OR effectiven*:ti OR economic*:ti OR benefit*:ti

#33

'technical implementation':ti,ab

#32

'technological development':ti,ab

#31

'technology'/de

#30

organization:ti,ab AND administration:ti,ab

#29

'organization and management'/de

#28

'health service'/mj

#27

'health care planning'/exp

#26

((medical OR treatment) NEAR/3 (adherence OR compliance)):ti,ab

#25

(patient NEAR/3 (satisfaction OR preference OR participation OR compliance)):ti,ab

#24

'patient compliance'/exp

#23

'patient'/de

#22

((critical OR clinical OR practice) NEAR/3 (path OR paths OR pathway OR pathways OR protocol*)):ti,ab

#21

'clinical pathway'/de

#20

(health NEAR/3 (care OR personnel)):ti,ab

#19

(clinical NEAR/3 (practice OR process)):ti,ab

#18

'health care personnel'/de OR 'health care delivery'/de OR 'health personnel attitude'/de

#17

'health care personnel'/de

#16

(polic* NEAR/3 health):ti,ab

#15

standards:ti,ab OR 'legislation & jurisprudence':ti,ab

#14

(government NEAR/3 regulation?):ti,ab

#13

((judicial OR juridical OR legal OR medicolegal) NEAR/3 aspects):ti,ab

#12

'government regulation'/de OR 'medicolegal aspect'/de OR 'health care policy'/de

#11

'translation*':ti,ab

#10

'translational research'/de

#9

implementation?:ti,ab

#8

'health care planning'/de

#7

#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

#6

'guided tissue regeneration':ti,ab

#5

'tissue regeneration'/de

#4

(engineering NEAR/3 (tissue OR cell*)):ti,ab

#3

'tissue engineering'/de OR 'cell engineering'/de

#2

'advanced therap* medicinal product?':ti,ab OR 'regenerative medicine':ti,ab

#1

'biological therapy'/de

	INAHTA
21	((("guided tissue regeneration"[Title] OR "guided tissue regeneration"[abs]) OR ("Guided Tissue Regeneration"[mh]) OR ((engineering AND (tissue or cell*)) [title] OR (engineering AND (tissue or cell*)) [abs]) OR ("Tissue Engineering"[mh] OR "Cell Engineering"[mh]) OR (("CAR T-Cell Therapy" or "CAR T Cell Therapy" or ("CAR T-Cell" AND Therap*)) [title] OR ("CAR T-Cell Therapy" or "CAR T Cell Therapy" or ("CAR T-Cell" AND Therap*)) [abs]) OR (((Immunotherapy AND (adoptive or active))) [Title] OR ((Immunotherapy AND (adoptive or active))) [abs]) OR ("Immunotherapy, Active"[mh] OR "Immunotherapy, Adoptive"[mh]) OR ((mesenchymal stem cell*) [Title] OR (mesenchymal stem cell*) [abs]) OR (((cell* AND (graft* or implant*)) [Title] OR ((cell* AND (graft* or implant*)) [abs]) OR ("Stem Cells"[mhe]) OR (((cell or tissue) AND (therap* or transplantation))) [Title] OR (((cell or tissue) AND (therap* or transplantation))) [abs]) OR ("Cell- and Tissue-Based Therapy"[mh]) OR ("Genetic Vectors"[mh]) OR ((transgene*) [Title] OR ("Gene Transfer Techniques"[mh]) OR (((dna or gametic or somatic or gene* or genic) AND therap*) [Title] OR (((dna or gametic or somatic or gene* or genic) AND therap*) [abs]) OR ("Genetic Therapy"[mh]) OR (((('Advanced therap* medicinal product?' or or 'regenerative medicine')) [Title] OR (((('Advanced therap* medicinal product?' or or 'regenerative medicine')) [abs]) OR ("Biological Therapy"[mh])) FROM 2014 TO 2020
20	#19 OR #18 OR #17 OR #16 OR #15 OR #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1
19	"guided tissue regeneration"[Title] OR "guided tissue regeneration"[abs]
18	"Guided Tissue Regeneration"[mh]
17	(engineering AND (tissue or cell*)) [title] OR (engineering AND (tissue or cell*)) [abs]
16	"Tissue Engineering"[mh] OR "Cell Engineering"[mh]
15	("CAR T-Cell Therapy" or "CAR T Cell Therapy" or ("CAR T-Cell" AND Therap*)) [title] OR ("CAR T-Cell Therapy" or "CAR T Cell Therapy" or ("CAR T-Cell" AND Therap*)) [abs]
14	((Immunotherapy AND (adoptive or active))) [Title] OR ((Immunotherapy AND (adoptive or active))) [abs]
13	"Immunotherapy, Active"[mh] OR "Immunotherapy, Adoptive"[mh]
12	(mesenchymal stem cell*) [Title] OR (mesenchymal stem cell*) [abs]
11	((cell* AND (graft* or implant*)) [Title] OR ((cell* AND (graft* or implant*)) [abs]
10	"Stem Cells"[mhe]
9	((cell or tissue) AND (therap* or transplantation)) [Title] OR ((cell or tissue) AND (therap* or transplantation)) [abs]
8	"Cell- and Tissue-Based Therapy"[mh]
7	"Genetic Vectors"[mh]
6	(transgene*) [Title]
5	"Gene Transfer Techniques"[mh]
4	((dna or gametic or somatic or gene* or genic) AND therap*) [Title] OR ((dna or gametic or somatic or gene* or genic) AND therap*) [abs]
3	"Genetic Therapy"[mh]
2	((('Advanced therap* medicinal product?' or or 'regenerative medicine')) [Title] OR (((('Advanced therap* medicinal product?' or or 'regenerative medicine')) [abs]
1	"Biological Therapy"[mh]

