



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 017-2022

**TIOTEPA COMO TERAPIA DE ACONDICIONAMIENTO
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL SNC, CON
INDICACION DE TRASPLANTE**

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, septiembre del 2022



Revisión Rápida N° 017-2022 Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes pediátricos del SNC, con indicación de trasplante	Código: UFETS-INEN.RR N° 017-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección de Control de Cáncer

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Rodrigo Motta Guerrero

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera: "Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes pediátricos con tumores del SNC, con indicación de trasplante". UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 017-2022. Lima, octubre de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:
Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadepartevirtualufets@inen.sld.pe



**Revisión Rápida N° 017-2022 Tiotepa como terapia de
acondicionamiento en pacientes pediátricos del SNC, con indicación
de trasplante**

**Código: UFETS-INEN.RR N°
017-2022**

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2022

Versión:
V.01

ÍNDICE

I.	RESUMEN EJECUTIVO	4
II.	ANTECEDENTES	5
III.	DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	5
V.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	7
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA	8
VII.	RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	14
VIII.	RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS	14
IX.	RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	15
X.	DISCUSIÓN	15
XI.	CONCLUSIONES	16



Revisión Rápida N° 017-2022 Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes pediátricos del SNC, con indicación de trasplante	Código: UFETS-INEN.RR N° 017-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

I. RESUMEN EJECUTIVO

Meduloblastoma es un tumor embrionario del cerebelo, representa más del 20% de tumores del SNC diagnosticados en la infancia. Su incidencia anual es de 5 casos x 1,000,000 niños y se presenta generalmente entre los 3-4 años y los 8-10 años de edad. El tratamiento del meduloblastoma es multidisciplinario, incluyendo cirugía, quimioterapia y radioterapia. Los pacientes con riesgo alto tienen una supervivencia pobre, por lo cual su tratamiento en caso de recurrente/persistente es el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH), con quimioterapia de acondicionamiento previa.

Tiotepa es un agente antineoplásico alquilante que cruza la barrera hematoencefálica (BHE), alcanzando una concentración similar en LCR y en plasma. La capacidad del tiotepa de atravesar la BHE lo ha llevado a ser utilizado como parte del esquema de acondicionamiento para el trasplante de tumores del SNC, previo al TACPH.

Se realizó una búsqueda en BRISA, donde se encontró una evaluación de tecnología sanitaria que respondía a la pregunta PICO planteada. Esta fue realizada por IETSI y publicada en el año 2019, donde la evaluación determina que tiotepa no es aprobada como parte del esquema de acondicionamiento debido a la infrecuencia de meduloblastoma de alto riesgo en edad pediátrica, a la evidencia limitada y resultados variables y presentar otras alternativas disponibles, como ciclofosfamida y melfalán, para el acondicionamiento previo al TACPH.

Se realizó una búsqueda en TRIP DATABASE, incluyendo 03 guías de práctica clínica; y en BRISA, donde se encontró una evaluación de tecnología sanitaria que respondía a la pregunta PICO planteada. La guía de Práctica Clínica "Programa de Trasplante de médula ósea (ALBERTA)". BMT Standard Practice Manual (2021) recomienda el uso de Tiotepa dentro del régimen de acondicionamiento en pacientes con compromiso del Sistema nervioso central y en neoplasias linfoproliferativas. De forma similar, la guía de la Asociación Española de Pediatría (2021) recomienda el uso de Tiotepa diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo, en tumores sólidos del SNC. Finalmente, la guía alemana "HIT-MED Guidance for Patients with newly diagnosed Medulloblastoma Ependymoma CNS Embryonal Tumour and Pineoblastoma" (2017) recomendó Tiotepa como régimen de acondicionamiento en pacientes de 0-4 años, con Meduloblastoma clásico, anaplásico y células grandes, M0-M+, SHH grupo 3/4.

Se realizó una revisión sistemática en MEDLINE y en COCHRANE, de los cuales se incluyeron 04 ensayos clínicos prospectivos y 01 estudio retrospectivo que utilizaron tiotepa como acondicionamiento en pacientes pediátricos con diagnóstico de tumores cerebrales. Chi evaluó una población diagnosticada con meduloblastoma, PNET y ependimoma, obteniendo una supervivencia libre de enfermedad (SLP) y supervivencia global (SG) a los 3 años del 49% y 60%. La toxicidad gastrointestinal fue la más frecuente reportada y aproximadamente la cuarta parte de los pacientes necesitaron soporte transfusional debido a la toxicidad hematológica. Dahll evaluó una población diagnosticada con meduloblastoma M0 operados de la máxima resección posible. La SLE y SG a los 5 años fueron 52% y 70% para toda la población. Cuatro pacientes fallecieron por toxicidad (sepsis, mucositis). Sin embargo, la aplicación del tratamiento eliminó la necesidad de irradiación craneoespinal en el 52% de los pacientes, lo que pudo preservar la calidad de vida y el funcionamiento intelectual. Friedrich estudió la población de pacientes con PNET del SNC. La SLE y SG a los 5 años fue del 24% y 40%, respectivamente. Bode evaluó una muestra de pacientes con meduloblastoma, PNET supratentorial, pineoblastoma recurrentes/persistentes. La mediana de SLP obtenida fue 8.4 meses; mientras que la SLP a los 2 años, 3 años y 5 años fue 20%, 10% y 0.1%, respectivamente. La mediana de SG fue 20.2 meses; mientras que la SG a los 2 años, 3 años y 5 años fue 35%, 30% y 17%, respectivamente. Meduloblastoma tuvo



Revisión Rápida N° 017-2022 Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes pediátricos del SNC, con indicación de trasplante	Código: UFETS-INEN.RR N° 017-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

mejores resultados en mediana de SLP (12.6 m vs 3.1 m, $p=0.004$) y SG (22.6 m vs 12.3 m, $p=0.1$) que el resto de tumores. Finalmente, un estudio retrospectivo realizado en pacientes con neoplasia recurrente/refractario o líquido cefalorraquídeo positivo, no elegibles para tratamiento a dosis altas. La toxicidad reportada fue hepatotoxicidad grado 3, neurotoxicidad central grado 4, infección grado 3, toxicidad gastrointestinal grado 3 y toxicidad respiratoria grado 3. La terapia puede proporcionar una supervivencia prolongada en pacientes con tumores cerebrales, particularmente meduloblastoma y TCG.

Aproximadamente, dos pacientes se verían beneficiados del uso de tiotepa como acondicionamiento previo al trasplante en el INEN. El costo total calculado del tratamiento en un año es de aproximadamente S/. 110,856.00. Debido a la poca frecuencia de esta población, no se encontraron estudios de fármaco-economía que evalúen la pregunta PICO planteada.

La información recogida fue evaluada y discutida en grupo multidisciplinario, decidiendo que se apruebe el uso de tiotepa como acondicionamiento previo a trasplante en pacientes pediátricos con meduloblastoma de alto riesgo recurrente/refractario.

II. ANTECEDENTES

En cumplimiento del inciso e, sobre nuestras funciones como UFETS, que dice: "Evaluar las tecnologías sanitarias ya existentes en la entidad, y proponer estrategias para su uso eficiente y/o reposición", realizamos esta revisión rápida.

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	Tiotepa
Indicación específica:	Pacientes pediátricos con diagnóstico oncológico de tumores malignos del SNC, con indicación de trasplante autólogo
Población	1-2 casos al año*

*Proyectado según el área usuaria

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En los pacientes pediátricos con diagnóstico oncológico de tumores malignos del SNC, con indicación de trasplante autólogo; ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de Tiotepa usado como acondicionamiento para trasplante autólogo?



Revisión Rápida N° 017-2022 Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes pediátricos del SNC, con indicación de trasplante		Código: UFETS-INEN.RR N° 017-2022
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

P	Pacientes pediátricos con diagnóstico oncológico de tumores malignos del SNC, con indicación de trasplante autólogo
I	Tiotepa
C	Observación
O	Sobrevida libre de progresión (SLP) Sobrevida global (SG) Toxicidad (T)

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
- Bases de datos: Pubmed, Cochrane.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática incluyó a todos los estudios publicados sin límite de antigüedad.

Términos de Búsqueda:

Considerando la pregunta PICO se construyó dos estrategias de búsqueda, sin restricciones en el idioma ni en periodo de publicación. A continuación, se detallan las estrategias de búsqueda realizadas hasta setiembre del 2022.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
COCHRANE	Search: ([mh "Transplantation, Autologous"] OR "Autologous transplantation":ti,ab OR Autotransplantatio*:ti,ab OR Autograftin*:ti,ab) AND ([mh thiotepa] OR Thio-Tepa:ti,ab OR "Tris(1-aziridinyl)phosphine Sulfide":ti,ab OR Thiophosphamide:ti,ab OR Tespamin:ti,ab OR Tesna:ti,ab)	17 estudios
PUBMED	Search: ("Transplantation, Autologous"[Mesh] OR "Autologous transplantation"[Tiab] OR Autotransplantatio*[Tiab] OR Autograftin*[Tiab]) AND (thiotepa[MeSH]	204 estudios



Revisión Rápida N° 017-2022 Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes pediátricos del SNC, con indicación de trasplante		Código: UFETS-INEN.RR N° 017-2022
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

OR Thio-Tepa[Tiab] OR "Tris(1-aziridinyl)phosphine Sulfide"[Tiab] OR Thiophosphamide[Tiab] OR Tespamin[Tiab] OR Tesna[Tiab]

Posteriormente, se utilizaron 02 bases de datos para la búsqueda de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias y Guías de Práctica Clínica (GPC). Considerando la pregunta PICO, se seleccionaron términos de búsqueda generales para la obtención de la mayor cantidad de resultados. Los términos de búsqueda son detallados a continuación.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
BRISA	Search: "tiotepa""thiotepa" Fecha de búsqueda: Setiembre 2022	01 estudio
TRIP DATABASE	Search: "tiotepa""thiotepa" Fecha de búsqueda: Setiembre 2022	03 estudios

Selección de estudios y/o publicaciones:

- Con respecto a la búsqueda en MEDLINE, no se encontraron RS/MA que respondiesen la pregunta PICO previamente planteada. Cinco estudios clínicos observacionales fueron seleccionados.
- Una búsqueda en BRISA utilizando los términos "tiotepa" y "thiotepa", encontró 01 evaluación reciente de tecnología sanitaria con respecto a la tecnología de interés.
- Una búsqueda en TRIP DATABASE utilizando los términos "tiotepa" y "thiotepa", encontró 03 publicaciones. Todas las publicaciones fueron revisadas, decidiéndose finalmente considerar las 03 ya que evalúan la tecnología sanitaria en la población de interés.

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Los tumores pediátricos del sistema nervioso central (SNC) son un grupo heterogéneo de tumores que pueden formarse en cualquier parte del cerebro y la médula espinal de los niños. Los siete tumores del SNC más comúnmente diagnosticados son los tumores gliales, ependimarias, pineales, embrionarias, de células germinales del SNC, del plexo coroideo y de craneofaringioma.¹ Meduloblastoma es un tumor embrionario del cerebelo, representa >20% de tumores del SNC diagnosticados en la infancia. La incidencia anual de meduloblastoma es de 5 casos x 1,000,000 niños en Estados Unidos y Europa. Meduloblastoma se presenta generalmente entre 1-10 años, principalmente en dos picos etarios: 3-4 años y 8-10 años. El tratamiento es multidisciplinario; incluyendo cirugía (Qx), quimioterapia (QT) y radioterapia (RT). Los pacientes con meduloblastoma pueden clasificarse en pacientes de riesgo estándar (RE) o de riesgo alto (RA) (< 03 años de edad, LCR positivo, macrometastasis o tumor residual postquirúrgico ≥ 1.5 cm². El 20-30% de

¹ Disability, Laura Aiuppa, Tom Cartaxo, Carol Mason Spicer, Paul A. Volberding.
6 Selected Central Nervous System Tumors - NCBI Bookshelf



Revisión Rápida N° 017-2022 Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes pediátricos del SNC, con indicación de trasplante	Código: UFETS-INEN.RR N° 017-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

pacientes tiene meduloblastoma metastásico al debut. La supervivencia global (SG) a los 5 años en pacientes con RE (≥ 3 años) es de $\geq 70\%$, mientras que la SG a los 5 años en pacientes de RA es del 40%. El tratamiento del meduloblastoma de RA recurrente/persistente es el TACPH. La QT utilizada para que el paciente pueda recibir el TACPH se denomina "QT de acondicionamiento". Los esquemas de acondicionamiento reportados en la literatura incluyen: ciclofosfamida, carboplatino, etopósido, tiotepa, entre otros.^{2,3,4}

Tiotepa es un agente antineoplásico alquilante que actúa independiente de la fase del ciclo celular. Tiene acción radiomimética y libera radicales etilenimina, similares a la terapia de radiación, rompiendo los enlaces del ADN. El metabolito principal del tiotepa es la TEPA. Cuenta con toxicidad hematológica y mielosupresora (dosis-dependiente). Tiotepa cruza la barrera hemato-encefálica, alcanzando la misma concentración en LCR que alcanza en plasma.⁵ La presente evaluación de tecnología sanitaria tiene como objetivo evaluar tiotepa como parte del régimen de acondicionamiento para trasplante en pacientes pediátricos con tumores del SNC.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

6.1.- EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA.

INSTITUCIÓN	TECNOLOGÍA	INDICACIÓN	DECISION
IETSI-Perú (2019) ⁶	Tiotepa	Esquemas de acondicionamiento que incluyen Tiotepa en pacientes pediátricos con meduloblastoma de alto riesgo, candidatos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas	No

² Bouffet E. Management of high-risk medulloblastoma. *Neurochirurgie*. 2021 Feb;67(1):61-68.

³ Liu Y, Xiao B, Li S, Liu J. Risk Factors for Survival in Patients With Medulloblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2022 Mar 3;12:827054.

⁴ Gringmuth M, Walther J, Greiser S, et al. Enhanced Survival of High-Risk Medulloblastoma-Bearing Mice after Multimodal Treatment with Radiotherapy, Decitabine, and Abacavir. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3815. 2022 Mar 30.

⁵ Bouffet E. Management of high-risk medulloblastoma. *Neurochirurgie*. 2021 Feb;67(1):61-68. doi: 10.1016/j.neuchi.2019.05.007. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31229532.

⁶ "Eficacia y seguridad de esquemas de acondicionamiento que incluyen tiotepa en pacientes pediátricos con meduloblastoma de alto riesgo, candidatos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas". IETSI (2019).



Revisión Rápida N° 017-2022 Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes pediátricos del SNC, con indicación de trasplante	Código: UFETS-INEN.RR N° 017-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

Se encontró la ETS con título “Eficacia y seguridad de esquemas de acondicionamiento que incluyen Tiotepa en pacientes pediátricos con meduloblastoma de alto riesgo, candidatos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas”, realizándose por el IETSI y publicada en el año 2019. La evaluación determina que tiotepa no da aprobación para el uso de tiotepa como parte del esquema de acondicionamiento basada en los siguientes aspectos:

- Meduloblastoma de alto riesgo es una neoplasia infrecuente en edad pediátrica.
- La evidencia disponible sobre el empleo de tiotepa como “acondicionamiento” es limitada y tiene resultados variables entre sí.
- Actualmente se dispone de otras alternativas, como ciclofosfamida y melfalán, para el acondicionamiento previo al TACPH.

6.2.- RECOMENDACIONES DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.

- **Guía de Práctica Clínica: “Programa de Trasplante de medula ósea (ALBERTA)”. BMT Standard Practice Manual (2021)⁷:**

Uso de Tiotepa dentro del régimen de acondicionamiento en pacientes con compromiso del Sistema nervioso central y en neoplasias linfoproliferativas.

- **Guía de la Asociación Española de Pediatría (2021)⁸:**

Recomienda el uso de Tiotepa a dosis entre 250-350 mg/m²/día (10-14 mg/kg/día) mediante 1 sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo, en tumores sólidos del SNC.

- **HIT-MED Guidance for Patients with newly diagnosed Medulloblastoma Ependymoma CNS Embryonal Tumour and Pineoblastoma (2017)⁹.**

Recomienda el uso de Tiotepa como régimen de acondicionamiento en pacientes de 0-4 años, con Meduloblastoma clásico, anaplásico y células grandes, M0-M+, SHH grupo 3/4.

6.3.- REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS:

No se encontraron revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan la pregunta PICO realizada.

6.4.- ESTUDIOS CLÍNICOS RELEVANTES:

Se encontró 5 estudios observacionales que responden a la pregunta PICO de esta ETS, y que se presentan a continuación. No se encontró Evaluaciones económicas:

⁷ Guía de Práctica estándar: “Programa de Trasplante de medula ósea (ALBERTA)”. BMT Standard Practice Manual (2021).

⁸ Guía de la Asociación Española de Pediatría (2021).

⁹ HIT-MED Guidance for Patients with newly diagnosed Medulloblastoma Ependymoma CNS Embryonal Tumour and Pineoblastoma (2017).



Revisión Rápida N° 017-2022 Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes pediátricos del SNC, con indicación de trasplante

Código: UFETS-INEN.RR N° 017-2022

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2022

Versión:
V.01

a. Análisis de la evidencia

ESTUDIO	RESULTADOS	ANÁLISIS DE CALIDAD
Feasibility and Response to Induction Chemotherapy Intensified With High-Dose Methotrexate for Young Children With Newly Diagnosed High-Risk Disseminated Medulloblastoma (2004). ¹⁰	Estudio observacional. Población: 21 pacientes menores de 10 años, diagnosticados con tumor cerebral maligno (meduloblastoma, PNET, ependimoma, carcinoma del plexo coroideo con neuraxis/diseminación extraneural), no tratados con QT+/-RT, operados de la máxima resección quirúrgica posible. La SLP a los 3 años es del 49% y la SG a los 3 años del 60%. Mortalidad por toxicidad del 5.4%.	Bajo
Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the "Head Start" I and II protocols (2008). ¹¹	Estudio observacional. Población: 21 pacientes menores de 3 años, con diagnóstico de meduloblastoma M0, pasaron por la máxima resección quirúrgica posible, previamente no tratados. A los 5 años, la SLE y SG fue del 52% y 70% para toda la población. Los resultados de SLE y SG variaron según la resección, la SLE y SG fueron 64% y 79% en aquellos resecados totalmente, y 29% y 57% en tumor residual. Los resultados variaron según la histología. La SLE y SG fue 67% y 78% en histología desmoplásica, y 42% y 67% en histología clásico. Cuatro pacientes fallecieron por complicaciones del tratamiento (02 sepsis, 01 mucositis y 01 etiología no clara).	No evaluable
Treatment of young children with CNS-primitive neuroectodermal tumors/pineoblastomas in the prospective multicenter trial HIT 2000 using different chemotherapy regimens and radiotherapy (2013). ¹²	Estudio observacional, multicéntrico. Población: 17 pacientes menores de 4 años, con diagnóstico de PNET (inespecífico, ependimoma, pineoblastoma) del SNC. A los 5 años de seguimiento, la SLE y SG fueron del 24% y 40%, respectivamente.	No evaluable
Treatment of recurrent primitive neuroectodermal tumors (PNET) in children and adolescents with high-dose chemotherapy (HDC) and stem cell support: results of the HITREZ 97 multicentre trial (2014). ¹³	Estudio observacional, multicéntrico. Población: 72 pacientes desde los 0-30 años, con recurrencia/resistencia tumoral reportada de meduloblastoma, PNET Supratentorial, pineoblastoma. Los pacientes que recibieron HDC (n=27), tuvieron una mSLP de 8.4 meses y SLP a los 2 años, 3 años y 5 años del 20%, 10% y 0.1%, respectivamente. La mSG fue 20.2 meses, mientras que la SG a los 2 años, 3 años y 5 años fue 35%, 30% y 17%, respectivamente. Meduloblastoma tuvo mejores resultados con respecto a mSLP (12.6 m vs 3.1 m, p=0.004) y mSG (22.6 m vs 12.3 m, p=0.1) que el resto de tumores.	No evaluable



Revisión Rápida N° 017-2022 Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes pediátricos del SNC, con indicación de trasplante	Código: UFETS-INEN.RR N° 017-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

Chi¹⁰ publicó un estudio observacional realizado en Estados Unidos y Canadá. La población estudiada fueron pacientes menores de 10 años, diagnosticados con tumor cerebral maligno (meduloblastoma, PNET, ependimoma, carcinoma del plexo coroideo con neuraxis/diseminación extraneural), no tratados con QT+/-RT, operados de la máxima resección quirúrgica posible. Los pacientes operados recibieron 5 cursos de inducción con ciclofosfamida, etopósido, cisplatino y vincristina. Luego el paciente fue reevaluado y de ser posible, se realizó una segunda cirugía. Posteriormente, los pacientes que mantuvieron respuesta, se les realizó quimioterapia mieloablativa + AuHCR. El régimen de condicionamiento utilizado fue tiotepa 300 mg/m², etopósido 250 mg/m² y carboplatino 7 AUC por 3 días. El objetivo del estudio fue evaluar eficacia y seguridad del tratamiento. Veintiún pacientes fueron incluidos, con una edad media de 38 meses, con diagnóstico de meduloblastoma con diseminación leptomenígea. El tipo de cirugía al cual fueron sometidos fue la siguiente: resección completa (n=13), parcial (n=5) y parcial (n=3). La diseminación a distancia fue: M3 (n=15), M2 (n=2) y M1 (n=4). La TRO con la inducción fue del 91%, de los cuales 17 pacientes (81%) alcanzaron respuesta completa (RC), 02 pacientes respuesta parcial (RP), 01 paciente enfermedad estable (EE) y 01 paciente progresó. El 100% de los pacientes fueron a consolidación con AuHCR. Hasta la fecha de publicación, 10 pacientes recayeron, de los cuales 8 fallecieron por progresión de enfermedad (tiempo libre de recaída: 7-21 meses). Once pacientes están vivos y sin evidencia de enfermedad hasta hoy. La SLE y SG a los 3 años es del 49% (IC 95%: 27-72%) y 60% (IC 95%: 36-84%), respectivamente (Mediana seguimiento: 40 y 48 meses, respectivamente). Con respecto a la toxicidad, el número medio de transfusiones de plaquetas fueron 03 (Mediana:3 [0-21]), el número de paquetes globulares transfundidos fueron 02 (Mediana:2 [0-22]), el número total de episodios de neutropenia fue 69 y la mortalidad por toxicidad fue del 5.4%. La toxicidad gastrointestinal fue la más frecuente reportada. Otros tipos de toxicidad fueron: mucositis grado 3/4, náuseas/vómitos severos, hipertransaminasemia transitoria. Dos casos de sangrado gastrointestinal fueron reportados. Un caso de pérdida de audición, 01 eritema facial, 02 cistitis hemorrágica, 01 síndrome de Fanconi y 03 TVP fueron también reportados. Los autores concluyeron que los esquemas de inducción y consolidación fueron seguros y eficaces.

Dahl¹¹ publicó un estudio observacional realizado en Estados Unidos y Canadá. La población estudiada de pacientes tuvo una edad menor de 3 años, con diagnóstico de meduloblastoma M0, pasaron por la máxima resección quirúrgica posible, previamente no tratados. Este estudio fue realizado a partir de los ensayos Head Start I y II. Los pacientes operados recibieron 5 cursos de inducción con ciclofosfamida, etopósido, cisplatino y vincristina. Luego los pacientes fueron reevaluados y de ser posible, se realizó una segunda

¹⁰ Feasibility and Response to Induction Chemotherapy Intensified With High-Dose Methotrexate for Young Children With Newly Diagnosed High-Risk Disseminated Medulloblastoma. Susan N. Chi, Sharon L. Gardner, Adam S. Levy, Edmond A. Knopp, Douglas C. Miller, Jeffrey H. Wisoff, Howard L. Weiner, and Jonathan L. Finlay. *Journal of Clinical Oncology* 2004 22:24, 4881-4887

¹¹ Dhall G, Grodman H, Ji L, Sands S, Gardner S, Dunkel IJ, McCowage GB, Diez B, Allen JC, Gopalan A, Cornelius AS, Termuhlen A, Abromowitch M, Sposto R, Finlay JL. Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the "Head Start" I and II protocols. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Jun;50(6):1169-75. doi: 10.1002/pbc.21525. PMID: 18293379.



Revisión Rápida N° 017-2022 Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes pediátricos del SNC, con indicación de trasplante	Código: UFETS-INEN.RR N° 017-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

cirugía. Posteriormente, los pacientes que mantuvieron respuesta, se les realizó quimioterapia mieloablativa + AuHCR. El régimen de condicionamiento utilizado fue la combinación: tiotepa 300 mg/m², etopósido 250 mg/m² y carboplatino 7 AUC por 3 días. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia del esquema en la población de estudio. Veintiún pacientes fueron incluidos, tenían una edad media de 21 meses y presentaban un tipo histológico: clásico (n=12) y desmoplásicos (n=9). De los pacientes resecaados, 14 pasaron por una resección total y 07 una resección parcial. Veinte pacientes completaron la inducción, de los cuales 14 tuvieron resección total y 13 se mantuvieron libres de NM (RCC) al finalizarla. De 7 pacientes con enfermedad residual, el 100% tuvo respuesta radiográfica completa al final de la inducción. Veinte pacientes recibieron QT de consolidación, de los cuales 18 mantuvieron RCC al finalizarla. A los 5 años, la SLE y SG fue 52% y 70% para toda la población, 64% y 79% en pacientes resecaados totalmente, y 29% y 57% en pacientes con tumor residual. La SLE y SG fue 67% y 78% en histología desmoplásica, y 42% y 67% en histología clásico. Cuatro pacientes fallecieron por complicaciones del tratamiento (02 sepsis [inducción], 01 mucositis [consolidación] y 01 etiología no clara [trasplante]. Siete pacientes recayeron, 06 recibieron radiación (Sobrevida libre de RT a los 5 años: 52%). Se recalca que este estudio analizó la calidad de vida de los pacientes tratados. Las evaluaciones realizadas con cuestionarios CHQ a los 70 meses y 124 meses de vida, resultaron en calidad de vida psico-social y física global dentro de la edad promedio correspondientes, con mejora moderada reportada con el tiempo. Los resultados del cuestionario BASC revelan que las emociones sociales y del funcionamiento conductual también estaban dentro del rango promedio normal, mientras que la mejora fue registrada dentro de los índices de atención y retiro a lo largo del tiempo. La puntuación de CI para 01 paciente mejoró de “promedio” a “muy superior” (99-136), mientras que 02 pacientes se mantuvieron estables dentro del rango promedio a bajo (100-86 en un paciente y 92-89 en el otro paciente) y 01 paciente mejoró de rango “promedio deteriorado” a “bajo” (50-86). Como conclusión, los autores reportan que esta estrategia de QT intensa y breve elimina la necesidad de irradiación craneoespinal en el 52% de los pacientes, y puede preservar la calidad de vida y el funcionamiento intelectual. La excelente supervivencia reportada se ve algo amortiguada por la mortalidad secundaria a la toxicidad.

Friedrich¹² publicó un estudio observacional realizado en Alemania, Austria y Suiza. La población incluida fueron pacientes menores de 4 años, con diagnóstico de PNET del SNC, durante el periodo 2001-2005. La QT a dosis alta Tandem se basó en dos cursos. El primer curso consistió en carboplatino 500 mg/m², etoposido 250 mg/m² y methotrexate intracéntrico (2 mg) durante 4 días. El segundo curso consistió en ciclofosfamida 1500 mg/m², tiotepa 300 mg/m² durante 2 días, metotrexate intraventricular (2 mg), MESNA 1500 mg/m² durante 2 días. Diecisiete pacientes (10 mujeres y 07 hombres) fueron incluidos, con una edad media de 2.08 años. Todos los pacientes incluidos tenían el diagnóstico histológico de PNET inespecíficos (n=8), ependimoblastoma (n=1) y pineoblastoma (n=8). De los pacientes incluidos, 11 no tenían enfermedad metastásica, los cuales recibieron hasta 5 cursos del régimen HIT-SKK (8 meses) post cirugía y después radiación. Seis pacientes tenían enfermedad metastásica, los cuales recibieron QT de inducción por 2 meses y posteriormente, recibieron tandem HDCT y finalmente, radiación (si hay enfermedad residual). Además, los pacientes recibieron metotrexate durante inducción/HDCT. La SLE y SG a los 5 años fueron 24% y 40%, con una mediana de seguimiento de 8.3 años. Sólo 01 paciente sin enfermedad metastásica se mantuvo libre de enfermedad durante la inducción.

¹² Friedrich C, von Bueren AO, von Hoff K, et al. Treatment of young children with CNS-primitive neuroectodermal tumors/pineoblastomas in the prospective multicenter trial HIT 2000 using different chemotherapy regimens and radiotherapy. *Neuro Oncol.* 2013;15(2):224-234. doi:10.1093/neuonc/nos292



Revisión Rápida N° 017-2022 Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes pediátricos del SNC, con indicación de trasplante	Código: UFETS-INEN.RR N° 017-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

Tres de los 06 pacientes metastásicos respondieron a la inducción y recibieron tandem-HDCT y posteriormente radioterapia, y se mantienen en remisión completa continua. En conclusión, la QT de inducción intensa seguida de Tandem-HDCT en niños con PNET/pineoblastomas parece ser superior a los regímenes de inducción prolongado y menos intenso.

Bode¹³ publicó un estudio observacional multicéntrico, realizado en Alemania. La población estudiada fueron pacientes desde los 0-30 años, con recurrencia/resistencia tumoral reportada de meduloblastoma, PNET Supratentorial, pineoblastoma, durante 1997-2003. El objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento. Setenta y dos pacientes fueron incluidos, de los cuales 15 eran mujeres y 57 hombres. Contaban con una edad media de 9.2 años. Fueron incluidos 72 pacientes, con una edad media de 9.2 años, de los cuales 15 eran mujeres y 7 hombres. Las patologías incluidas fueron: meduloblastoma (n=63, 87%), PNET supratentorial (n=5) y pineoblastoma (n=4). Con respecto al compromiso metastásico, la distribución de enfermedad metastásica fue: M0 (18%), M1 (1.4%), M2 (27.8%), M3 (48.6%), M4 (4.2%). El 12.5% de pacientes fueron refractario y 87.5% recurrentes. Veinticuatro de 34 pacientes fueron catalogados "buenos respondedores" (9 respuesta completa y 15 respuesta parcial) y 3 pacientes enfermedad estable, quienes pasaron a HDC+ABSCT. Luego de HDC, 12 pacientes alcanzaron respuesta completa, 9 respuesta parcial y 3 progresión de enfermedad. Los pacientes que recibieron HDC (n=27), tuvieron una mSLP de 8.4 meses (IC 7.7-9.1); la SLP a los 2 años, 3 años y 5 años fue 20%, 10% y 0.1%, respectivamente. La mSG fue 20.2 meses (11.7-28.8); la SG a los 2 años, 3 años y 5 años fue 35%, 30% y 17%, respectivamente. Meduloblastoma tuvo mejores resultados con respecto a mSLP (12.6 m vs 3.1 m, p=0.004) y mSG (22.6 m vs 12.3 m, p=0.1) que el resto de tumores. Sólo 02 pacientes continúan en remisión hasta la publicación del estudio.

Osorio¹⁴ publicó un estudio retrospectivo, realizado en Estados Unidos, en población de pacientes con NM recurrente/refractario o LCR (+), no elegibles para tratamiento con QT a dosis altas. El objetivo del estudio fue determinar la viabilidad y tolerabilidad de tiotepa como terapia de acondicionamiento previo a AuHCR. Los pacientes recibieron tiotepa a dosis de 200 mg/m² (EV)/día o 6,67mg/kg/día (<25 kg), durante 03 días y posteriormente fueron trasplantados. Un segundo curso se administró 04 semanas después en aquellos pacientes sin progresión y laboratorios adecuados. Cincuenta y ocho pacientes con una edad media de 7.7 años (rango: 0.1-40.1 años) con diagnóstico de tumores refractarios, recurrentes o en progresión luego de terapia estandarizada (Qx, QT, RT). El 62% (n=36) tenía enfermedad metastásica (M1). La toxicidad reportada fue: 01 hepatotoxicidad grado 3, 02 neurotoxicidad central grado 4 (alteración del estado mental), 01 con infección grado 3 (fiebre + bacteriemia). Dos pacientes con diagnóstico de meduloblastoma fallecieron por toxicidad.

¹³ Bode U, Zimmermann M, Moser O, Rutkowski S, Warmuth-Metz M, Pietsch T, Kortmann RD, Faldum A, Fleischhack G. Treatment of recurrent primitive neuroectodermal tumors (PNET) in children and adolescents with high-dose chemotherapy (HDC) and stem cell support: results of the HITREZ 97 multicentre trial. *J Neurooncol.* 2014 Dec;120(3):635-42. doi: 10.1007/s11060-014-1598-8. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25179451.

¹⁴ Osorio DS, Dunkel IJ, Cervone KA, Goyal RK, Steve Lo KM, Finlay JL, Gardner SL. Tandem thiotepa with autologous hematopoietic cell rescue in patients with recurrent, refractory, or poor prognosis solid tumor malignancies. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Jan;65(1):10.1002/ptc.26776. doi: 10.1002/ptc.26776. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28905508; PMCID: PMC6816488.

Revisión Rápida N° 017-2022 Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes pediátricos del SNC, con indicación de trasplante		Código: UFETS-INEN.RR N° 017-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2022	Versión: V.01

Treinta y ocho pacientes recibieron un 2do curso con Tiotepa, de los cuales 01 presentó toxicidad respiratoria grado 3 y 01 toxicidad gastrointestinal grado 3. Cinco pacientes alcanzaron respuesta completa, 12 respuesta parcial y 22 enfermedad estable. Se reportaron 12 largos respondedores (7 con mediana de seguimiento de 3.6 años y 5 con mediana de seguimiento de 2 años). De los pacientes sin neoplasia maligna hasta el momento de la publicación, 05 tienen diagnóstico TCG y 02 meduloblastoma. Cinco pacientes siguen vivos con enfermedad activa, con una mediana de seguimiento de 1-3 años. El resto de pacientes (n=44) progresaron y fallecieron. Los autores del estudio concluyeron que tiotepa a dosis alta con AHCR fueron bien tolerados, incluso en pacientes pretratados. Esta terapia puede proporcionar una supervivencia prolongada en pacientes con tumores cerebrales malignos recurrentes, particularmente meduloblastoma y TCG del SNC.

Cabe señalar que los estudios evaluados no tenían un brazo de estudio comparador frente al tratamiento de acondicionamiento donde se incluye tiotepa. Se realiza la evaluación GRADE de los resultados del estudio de Chi et al, encontrando que la calidad de resultados es baja debido a que el estudio es del tipo observacional y el alto riesgo de sesgos.

Tabla de análisis de calidad de evidencia

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados				Importancia	
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Efecto			Certeza
							Tiotepa	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Nuevo desenlace

1	estudios observacionales	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno			-	0 (0 a 0)	⊕⊕○○	Baja
---	--------------------------	------------------------	-------------	-------------	-------------	---------	--	--	---	-----------	------	------

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Tiotepa no cuenta con registro sanitario, por lo cual no se encuentra disponible en el mercado peruano para su adquisición¹⁵.

VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

La dosis recomendada 300 mg/m2/día durante 3 días consecutivas antes del trasplante. No cuenta con dosis total acumulada máxima durante el acondicionamiento. Ejemplo de pacientes pediátrico (SC=1.3).

¹⁵ Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos.



Revisión Rápida N° 017-2022 Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes pediátricos del SNC, con indicación de trasplante

Código: UFETS-INEN.RR N° 017-2022

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2022

Versión:
V.01

Denominación Común Internacional (DCI)	Forma Farmacéutica	Concentración	Vía de administración	Dosis diaria	Costo por Amp	Duración del tratamiento	Costo del tratamiento por paciente
TIOTEPA (SC=1.3)	INY	100 mg	EV	300 mg/m2/día	S/. 18 476.00	3 días	S/. 55 428.00

Pacientes beneficiados Anualmente: 1-2 pacientes
Costo Total de Tratamiento: S/. 110,856.00

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

A. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA ¹⁶	EMA ¹⁷
TIOTEPA	Aprobado en abril 2007 por FDA como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Aprobado en enero 2007 por EMA como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

X. DISCUSIÓN

Los artículos evaluados fueron discutidos en la reunión de la Unidad de Tecnología Sanitaria junto al representante del área usuaria. Se decidió que la indicación de tiotepa como acondicionamiento sea aplicado específicamente para los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. En el INEN, solo un paciente con diagnóstico de meduloblastoma anaplásico de alto riesgo, quien recibió tiotepa como acondicionamiento. Este paciente presentó recurrencia de enfermedad a los 10 meses del trasplante.

Se determinó que los beneficios/efectos deseables alcanzados con tiotepa en supervivencia libre de progresión y supervivencia global fueron pequeños al ser comparados indirectamente con los resultados en supervivencia de pacientes pediátricos con meduloblastoma de alto riesgo. De forma similar, se determinó que el daño/efectos indeseables fueron pequeños con tiotepa. Se tomó como consideraciones especiales que tiotepa no tuvo comparador en los ensayos clínicos evaluados, y que tiotepa no demostró comprometer el desarrollo socio-funcional ni intelectual del paciente pediátrico. Se determinó que el requerimiento para este recurso es moderado. Se estableció además que el costo de tratamiento anual por pacientes

¹⁶ Disponible en: <https://www.drugs.com/history/clolar.html>

¹⁷ Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evoltra>



Revisión Rápida N° 017-2022 Tiotepa como terapia de acondicionamiento en pacientes pediátricos del SNC, con indicación de trasplante	Código: UFETS-INEN.RR N° 017-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

es de aproximadamente S/. 55,428.00. Se tuvo como consideraciones adicionales la Ley N° 31336 Ley Nacional del Cáncer, la falta de un umbral de alto costo nacional, la no aprobación por IETSI y el no contar con registro sanitario por DIGEMID. La aplicación de tiotepa no promueve la equidad en salud. Tiotepa no está aprobado por ESSALUD, MINSA ni sector privado. En vista que los estudios encontrados no contaban con brazo comparador, no se logró obtener el balance de efectos entre la intervención y el comparador. Finalmente, tiotepa es factible de ser implementado. INEN cuenta con un servicio de quimioterapia ambulatoria, banco de sangre, unidad de trasplante especializado y esta droga no está implementado en otra IPRESS para este escenario. Se decide aprobar el uso de tiotepa como parte de régimen de acondicionamiento previo a trasplante en pacientes pediátricos con diagnóstico de meduloblastoma.

XI. CONCLUSIONES

1. Los tumores del SNC son una entidad infrecuente.
2. Meduloblastoma es la neoplasia primaria del SNC más frecuente en pacientes pediátricos.
3. Las guías de práctica clínica internacionales (Canadá, España, Alemania) recomiendan el uso de tiotepa como “acondicionamiento” en pacientes pediátricos con diagnóstico de meduloblastoma recurrente/persistente de AR.
4. La información es limitada, sin embargo, ensayos fase II sugieren que el empleo de tiotepa como “acondicionamiento” es seguro y eficaz en pacientes con tumores del SNC, especialmente meduloblastoma y en menor grado en pacientes con PNET y pineoblastoma.
5. Estudio retrospectivo sugiere que el beneficio de tiotepa como “acondicionamiento” se da principalmente en pacientes con meduloblastoma y tumores de células germinales.
6. El empleo de tiotepa como “acondicionamiento” no empeora calidad de vida ni limita el desarrollo/intelectual de los pacientes pediátricos.
7. Su empleo como “acondicionamiento” es recomendado por la FDA y EMA.
8. El costo de su empleo en un paciente es de S/. 55 428.00.
9. Se decide recomendar el uso de tiotepa como parte de régimen de acondicionamiento previo a trasplante en pacientes pediátricos con diagnóstico de meduloblastoma.