



**PERÚ**

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA  
SANITARIA N.º 037-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019  
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**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN-IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Setiembre, 2019*



## EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. José Alfredo Zavala Loayza – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.



## REVISOR CLÍNICO

Celina Herrera Cunti – Médica Hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y revisor clínico declaran no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.



## FUENTE DE FINANCIAMIENTO:

Seguro Social de Salud - EsSalud

## CITACIÓN:

IETSI-ESSALUD. Eficacia y seguridad de esquemas de acondicionamiento que incluyen tiotepa en pacientes pediátricos con diagnóstico de meduloblastoma de alto riesgo candidatos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 037-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima-Perú. 2019.

## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS



<b>AHRQ</b>	Agency for Healthcare Research and Quality.
<b>AHS</b>	Alberta Health Services.
<b>ASCO</b>	American Society of Clinical Oncology (ASCO)
<b>AUC</b>	Del inglés, area under curve.
<b>BRISA</b>	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas.
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
<b>COG</b>	Children's Oncology Group.
<b>CSF</b>	Del inglés, cerebrospinal fluid.
<b>CNS</b>	Del inglés, central nervous system.
<b>CSI</b>	Del inglés, cráneo-spinal irradiation.
<b>DIGEMID</b>	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.
<b>EC</b>	Ensayo clínico.
<b>ECA</b>	Ensayo clínico aleatorizado.
<b>EMA</b>	European Medicines Agency.
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology.
<b>ESPO</b>	European Society for Paediatric Oncology.
<b>ETS</b>	Evaluación de tecnología sanitaria.
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration.
<b>GPC</b>	Guía de práctica clínica.
<b>Gy</b>	(Gray) unidad para medir la dosis de radiación absorbida por un tejido biológico.
<b>IETSI</b>	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.
<b>ISPN</b>	International Society for Pediatric Neurosurgery.
<b>LILACS</b>	Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud.
<b>MA</b>	Meta-análisis.
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network.
<b>NCI</b>	National Cancer Institute.
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence.
<b>PICO</b>	Acrónimo utilizado para reconocer los componentes de una pregunta de investigación: Población, Intervención, Comparador, y la palabra inglesa <i>Outcome</i>
<b>RS</b>	Revisión sistemática.
<b>SBN</b>	Sociedade Brasileira de Neurocirurgia.
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium.
<b>TACPH</b>	Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas







## CONTENIDO

<b>I. RESUMEN EJECUTIVO.....</b>	<b>5</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
A. ANTECEDENTES.....	7
B. ASPECTOS GENERALES.....	8
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TIOTEPA.....	10
<b>III. METODOLOGÍA.....</b>	<b>11</b>
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	11
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	12
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>13</b>
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	14
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	17
i. Ensayos clínicos no aleatorizados.....	17
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>28</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>31</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>32</b>
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>33</b>
<b>IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....</b>	<b>37</b>





## I. RESUMEN EJECUTIVO

- El meduloblastoma es un tumor embrionario del cerebelo que representa cerca del 63 % de los tumores embrionarios intracraneales de la infancia. La incidencia anual de meduloblastoma es de cinco casos por un millón habitantes. De acuerdo con los especialistas de EsSalud, en esta institución se presentan, aproximadamente, de 0 a 2 casos por año.
- Los pacientes con meduloblastoma pueden clasificarse en pacientes de riesgo estándar o de alto riesgo. Un paciente es considerado de alto riesgo si presenta alguna de las siguientes condiciones: ser menor de tres años, tener resultados de citología de líquido cefalorraquídeo (CSF) positivos, tener macrometástasis o un tumor residual postquirúrgico igual o mayor a 1.5 cm<sup>2</sup>. La sobrevida a los cinco años en pacientes de alto riesgo es menor al 70 %.
- El tratamiento del meduloblastoma consiste en realizar una resección quirúrgica máxima seguida de radiación cráneo-espinal (CSI, por sus siglas en inglés) y quimioterapia adyuvante. Pese a los resultados favorables en la sobrevida global, este esquema de tratamiento presenta altas tasas de toxicidad y eventos adversos asociados a la CSI. Debido a la severidad y mayor frecuencia de eventos adversos en pacientes de menor edad, la CSI no es aceptable para el tratamiento de pacientes menores de tres años. Al retrasar o evitar el uso de CSI en estos pacientes, su sobrevida se reduce.
- Otra alternativa de tratamiento para los pacientes pediátricos con meduloblastoma recurrente es el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH). La quimioterapia utilizada para que el paciente pueda recibir el TACPH se denomina quimioterapia de acondicionamiento. Los esquemas de acondicionamiento reportados en la literatura incluyen: melfalán con ciclofosfamida, carboplatino con tiotepa y etopósido, entre otros.
- Actualmente, EsSalud cuenta con melfalán, ciclofosfamida, carboplatino y etopósido; los cuales pueden ser usados como esquema de acondicionamiento para el TACPH. No obstante, algunos especialistas de EsSalud consideran que los esquemas de acondicionamiento que incluyen tiotepa lograrían mejorar la sobrevida global y reducir la tasa de recidiva post-TACPH comparados con los otros esquemas de acondicionamiento sin tiotepa. Por lo tanto, se ha enviado al IETSI la solicitud de evaluación de la eficacia y seguridad del uso de tiotepa como parte de los esquemas de acondicionamiento para el TACPH en pacientes pediátricos con meduloblastoma.
- En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de tiotepa como parte del esquema de acondicionamiento para TACPH en pacientes pediátricos con meduloblastoma de alto riesgo. Al respecto, se identificaron cuatro ensayos clínicos (EC) fase II los cuales responden indirectamente a la PICO establecida en el presente dictamen preliminar.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 037-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ESQUEMAS DE ACONDICIONAMIENTO QUE INCLUYEN TIOTEPA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA DE ALTO RIESGO, CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS  
HEMATOPOYÉTICAS.



- Durante la búsqueda de evidencia bibliográfica no se encontraron guías de práctica clínica (GPC) que brinden recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes pediátricos con meduloblastoma de alto riesgo. La única evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) identificada, tuvo entre sus objetivos evaluar si el uso de tiotepa en altas dosis, junto con TACPH, es apropiado para el tratamiento de tumores sólidos en pacientes adultos y pediátricos; sin embargo, esta ETS no incluyó evidencia que pudiese responder a este objetivo.



- Solo se identificaron cuatro EC fase II (sin grupo de comparación) que evaluaron esquemas de acondicionamiento, que incluyen tiotepa, en pacientes pediátricos con meduloblastoma. Los resultados de supervivencia reportados en estos EC son favorables en el corto plazo; sin embargo, estos no son muy superiores a lo reportado en estudios que evaluaron otros esquemas de acondicionamiento que no incluyen tiotepa. Las diferencias encontradas pueden deberse a múltiples fuentes de variabilidad lo cual dificulta la comparabilidad de los resultados.



- En consecuencia, la evidencia disponible hasta el momento sugiere que el TACPH puede ser una alternativa de tratamiento para aquellos pacientes pediátricos con meduloblastoma recurrente de alto riesgo. Sin embargo, los estudios disponibles sobre TACHP (y de sus esquemas de acondicionamiento) en esta población son escasos y el nivel de evidencia es bajo. Los resultados reportados en los EC incluidos en este dictamen preliminar están sujetos a múltiples fuentes de variabilidad, tanto en la población de estudio como en la intervención brindada; por lo tanto, estos resultados no son fácilmente comparables. Adicionalmente, debido al diseño de estudio, no se realizaron comparaciones entre diferentes esquemas; por lo tanto, no es posible concluir si un esquema de acondicionamiento es realmente más eficaz o seguro que los demás. Por otro lado, las tasas de toxicidad reportadas con los esquemas de acondicionamiento con tiotepa son altas lo cual genera incertidumbre sobre el balance riesgo-beneficio de estos esquemas de acondicionamiento. Finalmente, actualmente ESSALUD dispone de otras alternativas, como ciclofosfamida y melfalán, para el acondicionamiento previo al TACPH.

- Asimismo, debido a la incertidumbre sobre la validez de los resultados y al alto costo de tiotepa, no es posible asumir un perfil de costo-oportunidad favorable en ESSALUD. Esto es importante porque el financiamiento de tecnologías que no cuentan con sustento adecuado de eficacia y seguridad implicaría poner en riesgo la financiación de otras tecnologías que sí han probado ser eficaces y seguras y que actualmente están disponibles para los asegurados.
- Por todo lo mencionado, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de esquemas de acondicionamiento que incluyen tiotepa para el tratamiento de pacientes pediátricos con meduloblastoma de alto riesgo candidatos a TACPH.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de los esquemas de acondicionamiento que incluyen tiotepa; comparado con el esquema busulfán más melfalán para el tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico de meduloblastoma de alto riesgo candidatos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.

Así, la Dra. Lourdes Aranda Gómero, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, de acuerdo con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de tiotepa según la siguiente pregunta PICO inicial:

#### **Pregunta PICO inicial de la Red Prestacional Rebagliati**

<b>Población</b>	Paciente pediátrico con diagnóstico de meduloblastoma de alto riesgo con indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos.
<b>Intervención</b>	Tiotepa como parte del acondicionamiento para trasplante de progenitores hematopoyéticos.
<b>Comparador</b>	Busulfán asociado a melfalán.
<b>Desenlace</b>	Mejorar tasas de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad post trasplante en pacientes con meduloblastoma.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se realizó una reunión técnica con los médicos especialistas y con los representantes del equipo evaluador del IETSI. La reunión ayudó en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

#### **Pregunta PICO consensuada con especialistas**

<b>Población</b>	Pacientes pediátricos con meduloblastoma de alto riesgo, candidatos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.
<b>Intervención</b>	Esquemas de acondicionamiento que incluyan tiotepa.
<b>Comparador</b>	Esquema busulfán + melfalán.
<b>Desenlace</b>	Sobrevida global. Sobrevida libre de progresión * Eventos adversos.

\*Desde el momento de la aleatorización hasta la aparición de: sintomatología, lesiones en pruebas de imagen o punción lumbar patológica.



## B. ASPECTOS GENERALES

El meduloblastoma es un tumor embrionario del cerebelo. Este tumor se originaría a partir de varias poblaciones de células progenitoras neuronales durante las primeras etapas de la vida (Northcott et al. 2019). El meduloblastoma es el tumor cerebral maligno más frecuente de la infancia; representando cerca del 63 % de los tumores embrionarios intracraneales de la infancia. La incidencia anual de meduloblastoma es de cinco casos por un millón habitantes (Ostrom et al. 2018). De acuerdo con los especialistas de EsSalud, en esta institución se presentan, aproximadamente, de 0 a 2 casos por año. Los picos de incidencia más altos ocurren en la primera década de vida (Kaatsch, P., Grabow, D., y Spix, C. 2016). El meduloblastoma es molecularmente distinto a otros tumores cerebrales embrionarios; tales como los tumores rabdoideos teratoides atípicos o los tumores neuroectodermes primitivos supratentoriales (Pomeroy et al. 2002).

El diagnóstico de meduloblastoma está basado en el examen clínico, exámenes de imágenes, citología de líquido cefalorraquídeo (CSF, por sus siglas en inglés) y análisis integrado molecular e histopatológico. La terapia de cuidado estándar incluye resección quirúrgica del tumor y quimioterapia. En pacientes de tres años o más también puede administrarse radiación cráneo-espinal (CSI, por sus siglas en inglés) (Northcott et al. 2019).

Los pacientes con meduloblastoma pueden clasificarse en pacientes de riesgo estándar o en pacientes de alto riesgo. Un paciente es considerado de alto riesgo si presenta alguna de las siguientes condiciones: ser menor de tres años, tener resultados positivos en el CSF, tener macrometástasis o si el tumor residual postquirúrgico es igual o mayor a 1.5 cm<sup>2</sup>. (Polkinghorn y Tarbell 2007). La sobrevida a los cinco años en los pacientes con riesgo estándar es de 70-85 %, mientras que, en los pacientes de alto riesgo es menor al 70 % (Gajjar et al. 2006; Oyharcabal-Bourden et al. 2005; Heideman et al. 1993; Gandola et al. 2009; Jakacki et al. 2012; von Bueren et al. 2016; Lannering et al. 2012).

El tratamiento de meduloblastoma consiste en resección quirúrgica máxima seguida de radiación cráneo-espinal y quimioterapia adyuvante. Pese a los resultados favorables en la sobrevida global, este esquema de tratamiento presenta altas tasas de toxicidad y eventos adversos asociados a la CSI. Los eventos adversos de la CSI son más frecuentes en los pacientes de menor edad y son considerados neuropsicológicamente muy debilitantes. Por lo tanto, la CSI no es aceptable para el tratamiento de pacientes menores de tres años. Por este motivo, el uso de CSI es retrasado o evitado en pacientes menores de tres años por lo que la sobrevida de estos pacientes se reduce (Northcott et al. 2019). En pacientes con riesgo estándar, la terapia post operatoria consiste en CSI a dosis de 23.4Gy, con un refuerzo primario de 54.0Gy seguido de 4-9 ciclos de quimioterapia con vincristina, cisplatino, ciclofosfamida o lomustina. Para los pacientes de alto riesgo, la terapia postoperatoria consiste en CSI a dosis de 36.0Gy,

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 037-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ESQUEMAS DE ACONDICIONAMIENTO QUE INCLUYEN TIOTEPA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA DE ALTO RIESGO, CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS  
HEMATOPOYÉTICAS.

con refuerzo de 54Gy en el tumor primario y de 50.0-54.0Gy en los sitios de metástasis seguida de 4-9 ciclos de vincristina, cisplatino, carboplatino o ciclofosfamida. En Europa, los regímenes de tratamiento comienzan con quimioterapia seguida de radioterapia (Northcott et al. 2019).

Un tratamiento disponible para los pacientes pediátricos con meduloblastoma recurrente es la quimioterapia en altas dosis seguida del trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. El objetivo de este tratamiento es destruir las células tumorales en cerebro y otras partes del cuerpo, pero dada la mielotoxicidad producida por la alta dosis de quimioterápicos, es necesario administrar células progenitoras hematopoyéticas para una recuperación más rápida de la hematopoyesis. En pacientes pediátricos con meduloblastoma recurrente se prefiere el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH); en lugar del trasplante alogénico (ASCO 2019).

El tratamiento usado para preparar al paciente para recibir el TACPH se denomina régimen de acondicionamiento, el que puede incluir quimioterapia, terapia de anticuerpo monoclonal y/o radioterapia. El tratamiento de acondicionamiento libera espacio en la médula ósea del paciente para permitir el crecimiento de las nuevas células progenitoras trasplantadas. Además, ayuda a impedir que el cuerpo del paciente rechace las células trasplantadas y destruir cualquier célula cancerosa en el cuerpo del paciente.–(«NCI Dictionary of Cancer Terms» 2011). Los esquemas de acondicionamiento reportados en la literatura incluyen: melfalán con ciclofosfamida, carboplatino con tiotepa y etopósido, entre otros (Kadota et al. 2008; I. J. Dunkel et al. 1998).

Actualmente, EsSalud cuenta con melfalán, ciclofosfamida, carboplatino y etopósido; los cuales pueden ser usados como esquema de acondicionamiento para TACPH. No obstante, algunos especialistas de EsSalud consideran que los esquemas de acondicionamiento que incluyen tiotepa lograrían mejorar la sobrevida global y reducir la tasa de recidiva post TACPH comparados con los otros esquemas de acondicionamiento sin tiotepa. Por lo tanto, se ha enviado al IETSI la solicitud de evaluación de la eficacia y seguridad del uso de tiotepa como parte de los esquemas de acondicionamiento para el TACPH en pacientes pediátricos con meduloblastoma.

En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de tiotepa como parte del esquema de acondicionamiento para TACPH en pacientes pediátricos con meduloblastoma de alto riesgo.





### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TIOTEPA



Tiotepa es un agente alquilante polifuncional que interfiere con la replicación del ADN y la transcripción del ARN. Dentro del organismo, tiotepa es metabolizado y su principal metabolito es el N, N', N'' trietilenofosforamida (TEPA, por sus siglas en inglés); el cual también es un agente alquilante, pero más inestable. En sistemas biológicos acuosos, con pH fisiológico, tiotepa penetra las células rápidamente y es metabolizado en TEPA interrumpiendo la fabricación de ADN. Los eventos adversos de tiotepa incluyen leucopenia, trombocitopenia y anemia pudiendo llegar hasta la supresión de médula ósea (Betcher y Burnham 1991).



Tiotepa cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) pero las indicaciones aprobadas por FDA son más restrictivas que EMA. Tiotepa fue aprobado por la FDA en 2017 para reducir el riesgo de rechazo de injerto cuando es usada, junto con altas dosis de busulfán y ciclofosfamida, como parte del régimen preparatorio del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes pediátricos con 3-β-talasemia. Otras indicaciones aprobadas por la FDA son: adenocarcinoma de mama u ovario, control de efusiones intracavitarias secundarias a neoplasias, difusas o localizadas, de varias cavidades serosas, así como para el tratamiento de carcinoma papilar superficial de la vejiga urinaria (Food and Drug Administration 2017). Tiotepa fue aprobado por la EMA, en 2010, para ser usada en combinación con quimioterapia con dos objetivos: i) como tratamiento de acondicionamiento previo a trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas y, ii) durante el tratamiento de tumores sólidos cuando se necesita de quimioterapia a alta dosis seguida de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (EMA 2018). En Perú, tiotepa no cuenta con registro sanitario (DIGEMID 2019), tampoco se encuentra en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (IETSI 2017), ni en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos (Ministerio de Salud del Perú 2018).



Como parte del acondicionamiento para el TACPH, tiotepa debe ser administrada por tres días consecutivos previos al TACPH. La dosis recomendada de tiotepa, en pacientes pediátricos, se encuentra en el rango de 250 mg/m<sup>2</sup>/día (10 mg/kg/día) a 350 mg/m<sup>2</sup>/día (14 mg/kg/día). Esta dosis puede variar según la combinación con otros quimioterápicos. Sin embargo, la dosis total acumulada durante el acondicionamiento no debe exceder los 1050 mg/m<sup>2</sup> (42 mg/Kg) (EMA 2018). Debido a que EsSalud no ha adquirido tiotepa anteriormente, no se tiene registro del precio de adquisición; sin embargo, se tiene como referencia que el precio de venta en Estados Unidos está en el rango de \$545.00 y \$662.00 dólares americanos por un vial de 1 mL (15 mg) (Medical Security Card Company LLC 2019).



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de tiotepa en el tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico de meduloblastoma de alto riesgo, candidatos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas.

Se realizó tanto una búsqueda sistemática como una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

- *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*
- *Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA)*

Asimismo, se consultaron las páginas web de sociedades especializadas en el estudio de neoplasias neurológicas:

- *Alberta Health Services (AHS)*
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*
- *Children's Oncology Group (COG)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *European Society for Paediatric Oncology (ESPO)*
- *International Society for Pediatric Neurosurgery (ISPN)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*
- *Sociedade Brasileira de Neurocirurgia (SBN)*

Adicionalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) para identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún.

Se emplearon además motores de búsqueda para las bases de datos de PubMed-Medline, Embase, the Cochrane Library y LILACS. La búsqueda se enfocó, sobretudo, en GPC, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA). Se identificaron términos de búsqueda en lenguaje simple;

así como términos controlados relacionados a la población de interés y la intervención según la pregunta PICO especificada.

Las estrategias de búsqueda de evidencia científica utilizadas se encuentran en las Tablas 1, 2, 3 y 4 del Material Suplementario.

## B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés y la fórmula en evaluación. Se emplearon términos controlados y términos generales de lenguaje libre.

**Población de interés:** medulloblastoma, medulloblastomas, medulloblastom\*, medullomyblastoma, medullomyblastom\*, Arachnoidal Cerebellar Sarcoma, Circumscribed, Sarcoma, Cerebellar, Circumscribed Arachnoidal.

**Intervención:** tiotepa, thio-tepa, tepadina, tris(1-aziridiny) phosphine sulfide, thiophosphamide, triethylenethiophosphoramide, tespamin, tespa, NSC-6396, AI3-24916, girostan,

La evidencia encontrada, producto de esta búsqueda, fue elegida manualmente tal y como se presenta en el diagrama de flujo en la sección IV.

## C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

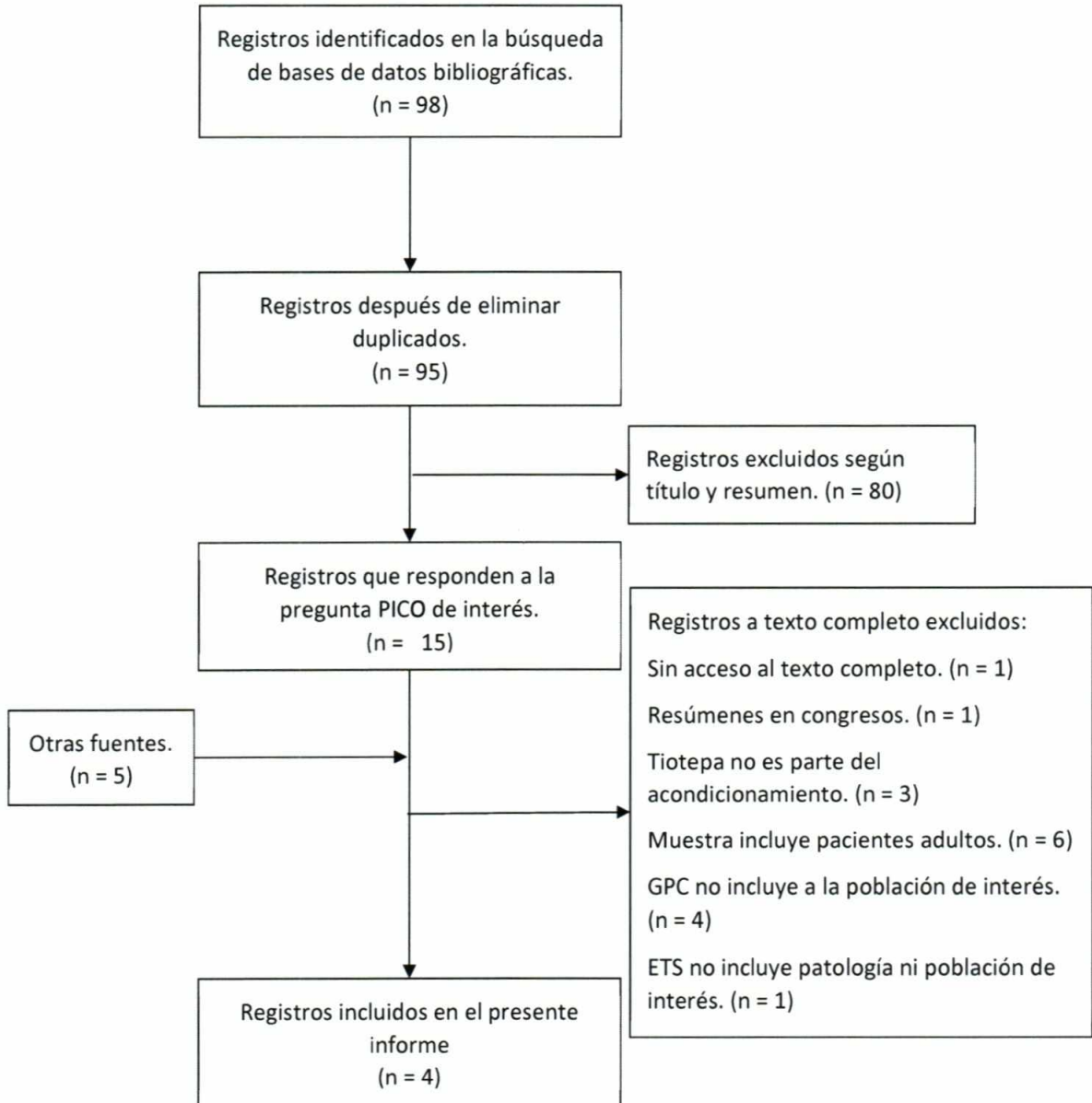
Para esta revisión se incluyeron GPC sobre el acondicionamiento de pacientes pediátricos con medulloblastoma de alto riesgo, candidatos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas así como ETS, RS (con o sin MA) o ECA sobre el uso de tiotepa en estos pacientes.

Se excluyeron aquellas GPC publicadas antes de que tiotepa esté disponible en el mercado, ECA publicados solo como resúmenes en conferencias o congresos, así como aquellos ECA realizados en modelos no humanos u otros modelos in vitro.



#### IV. RESULTADOS

Figura 1: Diagrama de flujo de selección de la bibliografía encontrada





## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

### Guías de práctica clínica:

#### Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

- Alberta Health Services – “Medulloblastoma” 2014 (Albert Health Services 2014).
- National Comprehensive Cancer Network – “NCCN clinical practice guidelines in oncology. Central nervous system cancers. version 1.2019” 2019 (Nabors et al. 2019).

Estas GPC no fueron incluidas en el presente dictamen porque las recomendaciones estuvieron dirigidas a la población adulta con meduloblastoma. Ninguna de estas GPC formuló recomendaciones para pacientes pediátricos con meduloblastoma de alto riesgo (población de interés del dictamen).

- International Society of Paediatric Oncology – “SIOP PODC adapted treatment recommendations for standard-risk medulloblastoma in low and middle income settings” 2015 (Parkes et al. 2015).
- Sociedade Brasileira de Neurocirurgia – “Treatment of medulloblastoma in children and adolescents” 2016 (Collange et al. 2016).

Estas GPC no fueron incluidas en el presente dictamen porque no hicieron mención del TACPH. Por lo tanto, no se formularon recomendaciones ni se brindó información sobre los esquemas de acondicionamiento para pacientes candidatos a TACPH. Adicionalmente, las recomendaciones de la International Society of Paediatric Oncology están dirigidas a pacientes con meduloblastoma de riesgo estándar, la cual difiere de la población de interés del presente dictamen. Por otro lado, las recomendaciones de la Sociedade Brasileira de Neurocirurgia no hicieron distinción entre los pacientes con meduloblastoma de riesgo estándar y de alto riesgo.

### Evaluaciones de tecnologías sanitarias:

#### Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

- Scottish Medicines Consortium – “Thioitepa (Tepadina ®)” 2012 (Scottish Medicines Consortium 2012).



Esta ETS no fue incluida en el presente dictamen porque la evaluación no incluyó evidencia sobre la patología (meduloblastoma) o la población de interés (pacientes pediátricos de alto riesgo).

#### Revisiones sistemáticas:

No se encontraron revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios de elegibilidad.

#### Ensayos clínicos aleatorizados:

No se encontraron ECA que cumplieran con los criterios de elegibilidad.

#### Ensayos clínicos no aleatorizados:

##### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Dhall et al., 2008 – “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.” (Dhall et al. 2008)
- Rosenfeld et al., 2010 – “A phase II prospective study of sequential myeloablative chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue for the treatment of selected high risk and recurrent central nervous system tumors.” (Rosenfeld et al. 2010)
- Pizer et al., 2011 – “Treatment of recurrent central nervous system primitive neuroectodermal tumours in children and adolescents: Results of a Children’s Cancer and Leukaemia Group study.” (Pizer et al. 2011)
- Bode et al., 2014 – “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.” (Bode et al. 2014)

##### Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia

- Kalifa et al., 1992 – “High-dose busulfan and thiotepa with autologous bone marrow transplantation in childhood malignant brain tumors: a phase II study.” 1992 (Kalifa et al. 1992). Este EC fue excluido de este dictamen porque no se pudo acceder a la versión completa de la publicación.
- Grill et al., 1996 – “A high-dose busulfan-thiotepa combination followed by autologous bone marrow transplantation in childhood recurrent ependymoma. A phase-II study.” 1996 (Grill et al. 1996). Este EC fue excluido de este dictamen por tratarse de un resumen presentado en un congreso científico.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 037-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ESQUEMAS DE ACONDICIONAMIENTO QUE INCLUYEN TIOTEPA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA DE ALTO RIESGO, CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS  
HEMATOPOYÉTICAS.



- Heideman et al., 1993 – “A phase II evaluation of thiotepa in pediatric central nervous system malignancies.” 1993 (Heideman et al. 1993)
- Razzouk et al., 1995 – “A phase II evaluation of thiotepa followed by other multiagent chemotherapy regimens in infants and young children with malignant brain tumors.” 1995 (Razzouk et al. 1995)
- Kadota et al., 2008 – “Dose intensive melphalan and cyclophosphamide with autologous hematopoietic stem cells for recurrent medulloblastoma or germinoma.” 2008 (Kadota et al. 2008)

Estos EC fueron excluidos de este dictamen porque el tratamiento con tiotepa no formaba parte del esquema de acondicionamiento para el TACPH.



- Finlay et al., 1996 – “Pilot study of high-dose thiotepa and etoposide with autologous bone marrow rescue in children and young adults with recurrent CNS tumors. The Children's Cancer Group.” 1996 (Finlay et al. 1996)
- Dunkel et al., 1998 – “High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem-cell rescue for patients with recurrent medulloblastoma. Children's Cancer Group.” 1998 (I. J. Dunkel et al. 1998)
- Fleischhack et al., 1998 – “[High dose chemotherapy with thiotepa, carboplatin, VP16 and autologous stem cell transplantation in treatment of malignant brain tumors with poor prognosis. Results of a mono-center pilot study].” 1998 (Fleischhack et al. 1998).



- Papadakis et al., 2000 – “High-dose carmustine, thiotepa and etoposide followed by autologous bone marrow rescue for the treatment of high risk central nervous system tumors.” 2000 (Papadakis et al. 2000)
- Dunkel et al., 2010 – “High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblastoma.” 2010 (Ira J. Dunkel et al. 2010)
- Gilheeny et al., 2010 – “Thiotepa/topotecan/carboplatin with autologous stem cell rescue in recurrent/refractory/poor prognosis pediatric malignancies of the central nervous system.” 2010 (Gilheeny et al. 2010)

Estos EC fueron excluidos de este dictamen porque la población de estudio incluyó pacientes adultos.



## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. Ensayos clínicos no aleatorizados

**Bode et al., 2014 – “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.”** (Bode et al. 2014)

Se incluyeron pacientes de 0 a 30 años de edad, con tumor primitivo neuroectodermal (meduloblastoma, tumor neuroectodermal primitivo supratentorial o pineoblastoma), documentado mediante resonancia magnética, resistente o en recaída. La decisión sobre incluir al paciente en el brazo de quimioterapia intensiva u oral fue decidida por elección del paciente, los padres y el médico. Se realizaron evaluaciones de control mediante resonancia magnética después del segundo y cuarto curso de quimioterapia y luego de la quimioterapia a altas dosis. Los pacientes con remisión completa (todos los tumores desaparecieron) y remisión parcial (reducción del 50 % del volumen tumoral) fueron considerados como “buenos respondedores”. Se consideró “respondedores pobres” a los pacientes con reducción menor al 50 %, enfermedad estable o en progresión. Los respondedores pobres continuaron con tratamiento oral o dejaron el estudio.

En el brazo de tratamiento intensivo, los pacientes recibieron infusión continua de 800 mg/m<sup>2</sup> de carboplatino y 400 mg/m<sup>2</sup> de etopósido en 96 horas. Después del segundo curso de quimioterapia, la respuesta fue evaluada mediante resonancia magnética. Los pacientes en remisión completa o parcial continuaron con la terapia convencional con dos o más cursos. Luego de otra resonancia magnética, los buenos respondedores recibieron altas dosis de quimioterapia acondicionamiento seguida de TACPH. Al menos 16 semanas después de iniciado el tratamiento, la quimioterapia de acondicionamiento y el TACPH fueron proporcionados a los pacientes buenos respondedores. La quimioterapia de acondicionamiento consistió en tiotepa (150 mg/m<sup>2</sup>) en infusiones cortas, carboplatino (2 g/m<sup>2</sup>) y etopósido (1g/m<sup>2</sup>) en infusión continua entre los días -8 y -5 respecto a la TACPH. Los pacientes del grupo de tratamiento oral recibieron trofosfamida (100 mg/m<sup>2</sup>) y etopósido (25 mg/m<sup>2</sup>) vía oral por 21 días cada mes. Los pacientes con enfermedad diseminada al inicio del estudio (M1-M4) recibieron 2 mg de metotrexato intraventricular o en caso de derivación ventricular, 12 mg de metotrexato intratecal una vez durante cada curso de infusión. En lugar de metotrexato existía la posibilidad de aplicar VP16 intraventricular a dosis de 1mg/día. Los pacientes mayores de cuatro años, sin radioterapia previa recibieron radioterapia estándar. En los pacientes menores, la radioterapia estuvo limitada a las zonas de tumoración residual.





## Resultados

En el EC se incluyeron 72 pacientes (15 mujeres y 57 varones) con edad mediana de 9.2 años. De ellos, 63 (87 %) tenían diagnóstico de meduloblastoma, cinco tenían tumor neuroectodermal primitivo supratentorial y cuatro tenían diagnóstico de pineoblastoma. Al finalizar los cursos de quimioterapia convencional, 34 pacientes (48 %) fueron catalogados como buenos respondedores.

## Remisión de enfermedad

Se eligieron a 24 de los 34 pacientes buenos respondedores (nueve con remisión completa, 15 con remisión parcial) y a tres pacientes con enfermedad estable para recibir la quimioterapia de acondicionamiento junto al TACPH. Luego de la quimioterapia de acondicionamiento, 12 pacientes lograron la remisión completa, nueve pacientes la remisión parcial y tres pacientes tuvieron enfermedad estable. Dos pacientes fallecieron, uno por toxicidad y otro por progresión de la enfermedad.

## Sobrevida global y sobrevida libre de progresión

La mediana del tiempo de sobrevida libre de progresión de los 27 pacientes tratados con la quimioterapia de acondicionamiento fue de 8.4 meses (IC95%: 7.7 – 9.1) y la sobrevida libre de progresión a los dos, tres y cinco años fue de 20, 10 y 0.1 %, respectivamente. La mediana del tiempo de sobrevida global de los 27 pacientes fue 20.2 meses (IC95%: 11.7 - 28.8) y la sobrevida global a los dos, tres y cinco años fue de 35, 30 y 17 %, respectivamente.

En los pacientes buenos respondedores, la mediana del tiempo de sobrevida libre de progresión en los pacientes que recibieron quimioterapia de acondicionamiento fue de 13.0 meses (IC95%: 9.0 – 17.0) y entre los que no recibieron la quimioterapia de acondicionamiento fue de 38.2 (IC95%: 12.0 – 64.5). La mediana del tiempo de sobrevida global fue de 24.4 meses (IC95%: 15.1 – 33.7) y de 59.1 meses (IC95: 15.6 – 102.6) para aquellos que recibieron terapia de acondicionamiento y para los que no, respectivamente. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (valor p no reportado).

## Eventos adversos

La quimioterapia convencional causó náuseas y vómitos los cuales fueron controlados mediante agonistas de la serotonina. Otros eventos adversos principales incluyeron: depresión de médula ósea (88 %), infección (en 72 % de los cursos de quimioterapia). Por otro lado, la quimioterapia de acondicionamiento causó neutropenia (menos a 500 plaquetas/ $\mu$ l) y trombocitopenia (menos de 30,000 plaquetas/ $\mu$ l). Ambos eventos adversos tuvieron una mediana de duración de 11 días (rango: 8–26) y 14 días (rango: 3–25), respectivamente. Se requirieron transfusiones de glóbulos rojos (mediana: 3, rango: 2–50) y plaquetas (mediana: 6, rango: 3–50), respectivamente. También se



requirió hospitalización durante una mediana de 31 días (rango: 16–75) y nutrición parenteral durante una mediana de 17 días. Todos los pacientes incluidos en el estudio desarrollaron fiebre y requirieron tratamiento antibiótico durante una mediana de 15 días (rango: 8–42 días) a pesar de la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos. Cuatro de los cinco eventos adversos serios fueron infecciones en las cuales se diagnosticó síndrome de dificultad respiratoria aguda. Un paciente que tuvo aspergilosis pulmonar y cerebral murió debido a hemorragia cerebral cuatro semanas post-TACPH. Otro paciente tuvo inmunosupresión prolongada y murió de neumonía a los cuatro meses post-TACPH.

### Análisis crítico

Este EC fase II responde indirectamente a la PICO de interés del presente dictamen, por no comparar el esquema de acondicionamiento con tiotepa con otro esquema de acondicionamiento. Debido al diseño de estudio, solo se evaluaron los resultados de un esquema de tratamiento en casos de recaída, sin compararlo con otros esquemas. Estos resultados no comparativos sugieren que la toxicidad de este protocolo de manejo es elevada en comparación con los resultados de sobrevida. Sin embargo, los resultados de sobrevida solo son altos en los dos primeros años de seguimiento, cayendo rápidamente a partir del tercer año. Por otro lado, debemos tener en cuenta que el acondicionamiento para el TACPH es solo una parte del protocolo de manejo de estos pacientes. Por lo tanto, existen muchas fuentes de variabilidad que pueden afectar los resultados, por ejemplo: el tipo de tumor tratado, la edad del paciente, el uso de radioterapia, los medicamentos utilizados en la quimioterapia inicial, la respuesta ante la terapia inicial, entre otros. En consecuencia, estos resultados son solo referenciales y no pueden utilizarse como evidencia definitiva para determinar si la inclusión de tiotepa resulta en esquemas de acondicionamiento más eficaces y/o seguros que otros esquemas que no incluyen tiotepa. Esta es una limitación que compartirán todos los EC incluidos en el presente dictamen preliminar. Finalmente, es posible que algunos subgrupos sean más beneficiados por estos protocolos de tratamiento. Sin embargo, se requiere de más estudios que permitan llegar a esta conclusión. Estos estudios deben tomar en cuenta las fuentes de variabilidad previamente mencionadas, para aumentar la comparabilidad y validez de los resultados.

**Dhall et al., 2008 – “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.” (Dhall et al. 2008)**

El objetivo primario de los estudios “Head Start” I y II fue describir los resultados de niños menores de seis años de edad con tumores cerebrales malignos que son tratados con cinco ciclos de quimioterapia de inducción convencional seguida de quimioterapia de consolidación mieloablative con TACPH después de resección quirúrgica máxima.





Los pacientes menores de tres años de edad con meduloblastoma, no metastásico, recién diagnosticado fueron enrolados en dos estudios no aleatorizados: "Head Start" I (1991–1997) y "Head Start" II (1997–2002).

En ambos estudios, el esquema de quimioterapia consistió en cinco ciclos de inducción, seguida de quimioterapia de consolidación mieloablativa con TACPH. La única diferencia es que en el estudio "Head Start" II, los pacientes con meduloblastoma diseminado recibieron metotrexato en altas dosis, en adición a los otros quimioterápicos utilizados durante la fase de inducción. Dado que el tratamiento de los pacientes con meduloblastoma no diseminado fue idéntico en ambos estudios, los resultados fueron reportados en conjunto.

Luego de completar la terapia, el seguimiento consistió en la realización de evaluaciones mediante resonancia magnética cada tres meses durante los primeros dos años, cada seis meses durante los siguientes tres años y anualmente de ahí en adelante. La quimioterapia fue modificada en los casos que se presentara toxicidad de grado III o IV según el *Children's Cancer Study Group Toxicity Rating Scale*.



Finalizado el tratamiento en el estudio "Head Start" I, los padres de los niños sobrevivientes completaron dos cuestionarios: el Child Health Questionnaire—Parent Form (CHQ PF-50); un instrumento de 50 ítems para medir la calidad de vida, y el Behavior Assessment Scale for Children (BASC); un instrumento de 135 ítems para medir funciones sociales, emocionales y del comportamiento. En el caso del estudio "Head Start" II, los padres de los niños sobrevivientes recibieron dos evaluaciones neuropsicológicas (antes y después de la fase de consolidación). El nivel de inteligencia de los pacientes se evaluó utilizando el Bayley Scales of Infant Development (en pacientes de 0 a 3 años), el Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence—Revised (en pacientes de 3 a 6 años) y el Wechsler Intelligence Scale for Children—tercera edición (en pacientes de 6 a 16 años).



## Resultados

Se evaluaron a 21 niños de entre 5 y 35 meses de edad (mediana de 21 meses). Doce pacientes (nueve con meduloblastoma clásico y tres con meduloblastoma desmoplásico) fueron tratados con el protocolo Head Start I y nueve pacientes (tres con meduloblastoma clásico y seis con meduloblastoma desmoplásico) fueron tratados con el protocolo Head Start II. Siete pacientes mostraron tumor residual visible en la resonancia magnética postoperatoria.

## Quimioterapia de inducción y consolidación

Veinte pacientes completaron la quimioterapia de inducción de los cuales 14 no mostraron tumor residual visible en la resonancia magnética postoperatoria y 13 permanecieron libres de enfermedad al finalizar la quimioterapia de inducción. Veinte

pacientes recibieron quimioterapia mieloablativa junto con TACPH de los cuales 18 permanecieron libres de enfermedad al final del tratamiento.

### Eventos adversos

En el “Head Start” I fallecieron seis pacientes: tres pacientes fallecieron por toxicidad del tratamiento, uno por sepsis durante la fase de inducción, uno por obstrucción respiratoria secundaria a mucositis orofaríngea severa y uno por complicaciones en el trasplante de pulmón debido a insuficiencia pulmonar de causa desconocida. En el “Head Start” II solo falleció un paciente por toxicidad debida a sepsis por *Pseudomona aeruginosa* en la etapa de post-consolidación temprana. Tres de los cuatro pacientes que fallecieron por toxicidad no mostraban tumor residual en la resonancia magnética postoperatoria.

### Enfermedad recurrente y recaídas

Siete pacientes tuvieron recaída. Cuatro pacientes recayeron de manera local, dos pacientes tuvieron recaída local y metástasis y un paciente presentó metástasis únicamente. Tres de los cuatro pacientes con recaída local tuvieron resección parcial. De los tres pacientes que presentaron metástasis en la recaída, solo uno había presentado tumor residual post-quirúrgico. Todas las recaídas ocurrieron entre los 12 y 26 meses posteriores al diagnóstico inicial.

Seis pacientes recibieron radioterapia tras la recaída y cuatro de ellos sobrevivieron en el largo plazo. El paciente que no recibió radioterapia falleció por progresión de la enfermedad. Finalmente, 10 de los 14 sobrevivientes no recibió radioterapia.

### Sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad

El análisis de Kaplan-Meier, a los cinco años de seguimiento, mostró una sobrevida global del 70 %, sobrevida libre de enfermedad del 52 % y sobrevida libre de radiación en el 52 % de los pacientes tratados en los estudios “Head Start” I y “Head Start” II.

### Calidad de vida y funcionamiento intelectual, socio-emocional y del comportamiento

Los padres de siete sobrevivientes del “Head Start” I completaron el CHQ PF-50 en dos momentos. El primero cuando los pacientes tenían entre 28 y 92 meses de edad y el segundo cuando tenían entre 90 y 144 meses de edad. Para estos niños, la calidad de vida psico-social y física se encuentra en el rango promedio en ambos momentos. Los resultados del BASC muestran que la función social-emocional y del comportamiento también se encuentra dentro del rango promedio en ambos momentos.

Cuatro, de los siete sobrevivientes del “Head Start” II fueron evaluados en dos momentos: cuando los pacientes tenían entre 13 y 38 meses de edad, y cuando tenían





58 y 86 meses de edad. El IQ de un paciente subió del rango promedio al muy superior, dos pacientes permanecieron dentro del rango promedio y promedio bajo, y un paciente pasó de la deficiencia al rango promedio bajo.

### Análisis crítico

Este EC fase II responde indirectamente a la PICO de interés del presente dictamen. Debido al diseño de estudio, solo se evaluaron los resultados agregados de dos protocolos de tratamiento; sin compararlos entre ellos. Estos resultados no comparativos muestran mayores tasas de sobrevida global y sobrevida libre de progresión, en comparación con el estudio de Bode et al.; sin embargo, la tasa de eventos adversos también es mayor (6/12 pacientes fallecieron con el protocolo Head Start I y 1/9 con el protocolo Head Start II). Tal como en el EC anterior, el acondicionamiento para el TACPH es solo una parte del protocolo de manejo de estos pacientes. Al reducir el rango de edad y restringir el tipo de tumor tratado, han logrado controlar varias de las fuentes de variabilidad. Sin embargo, esto también ha reducido su comparabilidad con otros estudios. Adicionalmente, la restricción de la población elegible para el estudio ha reducido también el tamaño de muestra. En consecuencia, los resultados reportados son poco precisos, lo cual afecta la utilidad de estos. En consecuencia, estos resultados también son referenciales y no pueden utilizarse como evidencia definitiva para determinar si la inclusión de tiotepa resulta en esquemas de acondicionamiento más eficaces y/o seguros que otros esquemas que no incluyen tiotepa.



### Pizer et al., 2011 – “Treatment of recurrent central nervous system primitive neuroectodermal tumours in children and adolescents: Results of a Children’s Cancer and Leukaemia Group study.” (Pizer et al. 2011)



Se incluyeron pacientes menores de 21 años con enfermedad recurrente (meduloblastoma o tumor neuroectodermal primitivo del sistema nervioso central) y que hayan recibido CSI. El primer diagnóstico debió realizarse mediante análisis histológico. Todos los pacientes debían contar con resonancia magnética antes de ingresar al estudio. La resonancia magnética postoperatoria debió realizarse dentro de las 72 horas post-cirugía. Adicionalmente, el proceso diagnóstico debía incluir el análisis citológico de CSF.

Para el acondicionamiento, los pacientes recibieron dos quimioterápicos a altas dosis, de manera secuencial. Primero se administró tiotepa 900 mg/m<sup>2</sup> durante tres días. Luego, se administró carboplatino según la recuperación en el recuento celular (recuento de neutrófilos mayor a 1x10<sup>9</sup>/L y recuento plaquetario mayor a 80x10<sup>9</sup>/L). La dosis de carboplatino debía mantener una concentración AUC (por las siglas en inglés de Area Under the Curve) de 21 mg/mL min, durante tres días, basada en el peso del





paciente y en su depuración de creatinina. Luego de cada curso de TACPH se recomendó una reinfusión de al menos  $2 \times 10^6$  células CD34+/Kg 48 horas después de la última dosis de quimioterapia. Finalmente, se administró factor estimulante de colonias de granulocitos a dosis de 5  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  el cual comenzó cinco días después del TACPH.

### Resultados

Se reclutaron 45 pacientes; de los cuales, 40 tuvieron meduloblastoma y cinco tuvieron tumores neuroectodermales primitivos supratentoriales (tres pineales y dos no pineales). De los pacientes con meduloblastoma, 15 eran mujeres, la media de edad al momento del diagnóstico fue de 8.4 años y al momento de la recaída fue de 10.5 años. La media de tiempo entre el diagnóstico y la recaída fue de 2.5 años. Treinta pacientes recibieron como tratamiento inicial quimioterapia seguida de radioterapia, nueve pacientes recibieron solo radioterapia y uno recibió solo quimioterapia. Trece pacientes (33 %) recayeron en la ubicación primaria del tumor, diez pacientes (25 %) con una masa solitaria metastásica y diecisiete pacientes (43 %) recayeron con metástasis en más de un lugar, doce de los cuales incluían la ubicación primaria del tumor.



### Acondicionamiento

Al inicio del acondicionamiento, 12 pacientes se encontraban en remisión completa y 10 estuvieron cerca a la remisión completa. Veintidós pacientes recibieron tiotepa, 19 de ellos a dosis de  $900 \text{ mg}/\text{m}^2$ . Doce pacientes también recibieron carboplatino, siete de ellos a dosis para mantener 21 AUC y los otros cinco a dosis variable debido al número limitado de células progenitoras o la pobre recuperación después del tratamiento con tiotepa. Los diez pacientes que no recibieron carboplatino fueron: cuatro pacientes por pobre recuperación medular, dos pacientes por recolección no exitosa de células CD34+, un paciente por toxicidad, dos pacientes por progreso de la enfermedad y un paciente por solicitud de los padres.



Después de las altas dosis de tiotepa, la mediana del tiempo para lograr un recuento de neutrófilos mayor a  $1 \times 10^9$  células/L fue de 15 días (máximo de 35 días). Cuatro pacientes fallaron en alcanzar el recuento plaquetario (más de  $50 \times 10^9/\text{L}$ ) dentro de los 60 días post TACPH. El resto alcanzó el recuento plaquetario en una mediana de tiempo de 26 días. Después de las altas dosis de carboplatino, la mediana de tiempo para alcanzar el recuento de neutrófilos mayor a  $1 \times 10^9/\text{L}$  fue de 15 días (máximo de 67 días) y para alcanzar el recuento plaquetario de más de  $50 \times 10^9/\text{L}$  fue de 18 días. Dos pacientes fallaron en alcanzar el recuento plaquetario dentro de los 60 días.

### Eventos adversos

Los eventos adversos serios asociados al uso de tiotepa incluyeron hiperpigmentación de la piel y hematuria (un caso de cada uno). Los eventos adversos asociados a

carboplatino incluyeron ototoxicidad de grado 3 e insuficiencia respiratoria fatal (un caso de cada uno).

### **Sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad**

La mediana de seguimiento fue de 7.4 años (rango: 2.8 – 8.2). Al momento del análisis, 37 pacientes con meduloblastoma recurrente habían muerto, 35 debido a progresión de la enfermedad, uno por insuficiencia respiratoria y uno por mielodisplasia post-tratamiento. La mediana de sobrevida global fue de 1.6 años (IC95%: 1.2 – 2.0). Las tasas de sobrevida anuales fueron: 70.0 % (IC95%: 53.3–81.7) al primer año, 22 % (IC95%: 10.7–35.8) al tercer año y 8.2 % (IC95%: 2.2–19.7) al quinto año.

La mediana de sobrevida libre de enfermedad fue de 1.0 años (IC95%: 0.6–1.5). Las tasas anuales de sobrevida libre de enfermedad fueron: 55 % (IC95%: 38.5–68.8) al primer año, 14.6 % (IC95%: 5.7–27.3) al tercer año, y 8.7 % (IC95%: 2.4–20.4) al quinto año.

Para los 22 pacientes que recibieron el esquema de acondicionamiento, la mediana de tiempo de sobrevida post-acondicionamiento fue de 1.4 años (IC95%: 0.8–3.1) y la tasa de sobrevida a los tres años post-acondicionamiento fue de 31.5 %. La mediana de tiempo de sobrevida libre de enfermedad post-acondicionamiento fue de 0.8 años (IC95%: 0.6–1.5) y la tasa de sobrevida libre de enfermedad a los tres años post-acondicionamiento fue de 22.3 %.

### **Análisis crítico**

Este EC fase II responde indirectamente a la PICO de interés del presente dictamen. Debido al diseño de estudio, solo se evaluaron los resultados de un solo protocolo de tratamiento, sin compararlo con otros. A diferencia de los EC de Bode et al., y Dhall et al., los resultados de este EC sugieren que este protocolo resulta en una mayor sobrevida y menor tasa de eventos adversos. Sin embargo, las tasas de sobrevida vuelven a caer rápidamente en el corto plazo. Además, al tratarse de un EC fase II (sin grupo de comparación) se presentan las mismas limitaciones descritas en los estudios previos. Aunque el tamaño de muestra fue mayor al EC de Dhall et al., la precisión de las estimaciones puntuales sigue siendo baja (por ejemplo, intervalos de confianza de más de 30 unidades porcentuales). Además, aquí se vuelven a incluir a pacientes con otras patologías diferentes al meduloblastoma y en un rango de edad más amplio. Por lo tanto, las fuentes de variabilidad vuelven a aumentar. En consecuencia, como en los EC anteriores, estos resultados son solo referenciales y no pueden utilizarse como evidencia definitiva para determinar si la inclusión de tiotepa resulta en esquemas de acondicionamiento más eficaces y/o seguros que otros esquemas que no incluyen tiotepa. Las fuentes de variabilidad limitan la comparabilidad de estos resultados.



**Rosenfeld et al., 2008 – “A phase II prospective study of sequential myeloablative chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue for the treatment of selected high risk and recurrent central nervous system tumors.”** (Rosenfeld et al. 2010)

Se incluyeron pacientes entre 18 meses y 25 años de edad con confirmación histológica de: astrocitoma de alto grado, glioblastoma multiforme, tumor rabdoide, tumor neuroectodermal primitivo supratentorial, o pineoblastoma. También se incluyeron pacientes con evidencia radiográfica de meduloblastoma recurrente en fosa posterior o tumor recurrente de células germinales, así como pacientes con meduloblastoma de alto riesgo a quienes se les haya realizado una resección quirúrgica inicial. Adicionalmente, los pacientes debieron responder a la terapia convencional (extracción quirúrgica, quimioterapia, radioterapia o la combinación de estas) antes de recibir el acondicionamiento para el TACPH. Finalmente, los pacientes debían tener adecuada función renal, hepática y hematológica.

El tratamiento de inducción fue heterogéneo. Si la enfermedad progresaba durante esta etapa del tratamiento, el paciente era retirado del estudio y no recibía el esquema de acondicionamiento ni el TACPH. El esquema de acondicionamiento consistió en carboplatino (500 mg/m<sup>2</sup>/día) entre los días -8 y -6, etopósido (250 mg/m<sup>2</sup>/día) entre los días -5 y -3, y tiotepa (300 mg/m<sup>2</sup>/día) entre los días -5 y -3 con respecto al TACPH. Los pacientes fueron dados de alta si cumplían con los siguientes criterios: resolución de las toxicidades no hematológicas, tolerancia oral a medicamentos y fluidos, elevación del recuento de neutrófilos, y estabilidad hemodinámica. El segundo acondicionamiento debía empezar el día 50 post-TACPH con un recuento de neutrófilos mayor a 1,000/μL y resolución de todas las toxicidades significativas. El segundo acondicionamiento consistió en: melfalán (60 mg/m<sup>2</sup>/día) entre los días -7 y -5, y ciclofosfamida (1,500 mg/m<sup>2</sup>/día) con MESNA (300 mg/m<sup>2</sup>/día x 3 dosis) entre los días -5 y -2 con respecto al segundo TACPH.

La respuesta se basó en los resultados de resonancia magnética realizados durante la inducción, un mes después del tratamiento y a intervalos regulares de ahí en adelante. Se denominó remisión completa (RC) a la desaparición total de todos los tumores sin evidencia de enfermedad. Se definió la remisión clínica completa (RCC) como la reducción tumoral mayor al 90 %, la respuesta clínica parcial (RCP) como la reducción tumoral mayor o igual al 50 % y sin nuevas lesiones, la respuesta menor (RM) como la reducción tumoral menor al 50 %, pero mayor al 25 % y sin nuevas lesiones, la no respuesta (NR) como la reducción tumoral menor al 25 %, y la progresión de enfermedad (PE) como el incremento tumoral de 25 % o más, o la aparición de nuevas lesiones.



## Resultados

Inicialmente se enrolaron 24 pacientes, pero solo 19 (13 varones y 6 mujeres) recibieron el acondicionamiento y el TACPH. La edad media de diagnóstico fue de 6.8 años (rango: 0.2 – 17). Los diagnósticos incluyeron: meduloblastoma (n=9), tumor recurrente de células germinales (n=4), astrocitoma de alto grado (n=2), pineoblastoma (n=1), StPNET (n=1), y meningioma papilar (n=1). Antes de ingresar al estudio, los pacientes recibieron diferentes esquemas de quimioterapia estándar y 12 pacientes recibieron radioterapia previa.

Los 19 pacientes recibieron el primer acondicionamiento y el TACPH, pero solo 11 recibieron el segundo acondicionamiento con quimioterapia a altas dosis y el segundo TACPH. Los ocho pacientes que no recibieron el segundo TACPH fue por: aplasia de médula ósea (n=3), rechazo de los padres (n=2), mortalidad relacionada al primer TACPH (n=2) o cierre del estudio (n=1). Las dos muertes relacionadas a trasplante fueron por enfermedad veno-oclusiva, sepsis, y subsecuente falla multiorgánica.

Todos los pacientes presentaron toxicidad hematológica de grado 4. En promedio, los eventos tóxicos de grado 3 o superior se presentaron con mayor frecuencia después del segundo acondicionamiento. La incidencia en enfermedad veno-oclusiva fue superior a la esperada y un paciente desarrolló síndrome mielodisplásico 259 días después del primer TACPH.

La sobrevida global al primer, tercer, y quinto año posterior al primer TACPH fue de 51 %, 51 % y 34 % respectivamente. En total ocurrieron seis muertes relacionadas al tratamiento 2 de 19 (11 %) tras el primer acondicionamiento y 4 de 11 (36 %) tras el segundo acondicionamiento. Al incluirse a los 5 pacientes que no recibieron el TACPH, la sobrevida global no cambia. La sobrevida libre de enfermedad al primer, tercer y quinto año fue de 37 %, 28 % y 28 %, respectivamente.

De los siete pacientes que recayeron, cuatro recibieron solo el primer TACPH y tres recibieron ambos ciclos de acondicionamiento y ambos TACPH. El tiempo promedio hasta la recurrencia fue de 235 días a partir del primer acondicionamiento. Nueve pacientes, cuatro de los cuales recibieron ambos acondicionamientos y TACPH se encontraban vivos durante el último seguimiento (promedio: 1,042 días post primer TACPH). Seis de estos nueve pacientes no tenían evidencia de enfermedad, entre ellos los cuatro pacientes que recibieron ambos acondicionamientos y TACPH.

## Análisis crítico

Este EC fase II responde indirectamente a la PICO de interés del presente dictamen. Debido al diseño de estudio, solo se reportaron los resultados no comparativos. A diferencia de los EC previos, en este EC se mantienen las múltiples fuentes de variabilidad, pero se reduce el tamaño de muestra. Por lo tanto, están presentes tanto



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 037-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ESQUEMAS DE ACONDICIONAMIENTO QUE INCLUYEN TIOTEPA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA DE ALTO RIESGO, CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS  
HEMATOPOYÉTICAS.

las limitaciones que afectan la validez de los resultados, así como su precisión. En consecuencia, estos resultados son solo referenciales y no pueden utilizarse como evidencia definitiva para determinar si la inclusión de tiotepa resulta en esquemas de acondicionamiento más eficaces y/o seguros que otros esquemas que no incluyen tiotepa.





## V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia (en términos de sobrevida global, sobrevida libre de progresión) y seguridad (en términos de eventos adversos) de los esquemas de acondicionamiento que incluyen tiotepa, en comparación con otros esquemas de acondicionamiento que no incluyen tiotepa, para el tratamiento de pacientes pediátricos con meduloblastoma de alto riesgo. La evidencia utilizada para el presente dictamen preliminar consiste en cuatro EC fase II (sin grupo de comparación) que evaluaron la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y toxicidad de esquemas de acondicionamiento, que incluyeron tiotepa, previo al TACPH en pacientes pediátricos con meduloblastoma. Esta información se utilizó como evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.



La evidencia disponible sobre el uso de TACPH, en el tratamiento de pacientes pediátricos con meduloblastoma es escasa. Durante la búsqueda de evidencia bibliográfica se identificaron dos GPC que formulan recomendaciones para el manejo de pacientes pediátricos con meduloblastoma; sin embargo, en ninguna se hace referencia al TACPH como parte de los tratamientos disponibles para esta población (Parkes et al. 2015; Collange et al. 2016). Al ampliarse la búsqueda a páginas web de instituciones especializadas en oncología o neurocirugía pediátrica, el acondicionamiento seguido de TACPH no suele ser mencionado como parte del tratamiento de pacientes con meduloblastoma (COG 2011; ISPN 2019) o se presenta como una alternativa de tratamiento utilizada actualmente pero no como parte de una recomendación propiamente dicha (ASCO 2019). Otras publicaciones de mayor antigüedad cuestionan la validez de los resultados obtenidos por el TACPH (NCI 2008). Por otro lado, sociedades como la *European Society for Medical Oncology* y la *European Society for Paediatric Oncology* no han formulado recomendaciones sobre el tratamiento de meduloblastoma (ESMO 2019; ESPO 2019) y otras como *Alberta Health Services* y *National Comprehensive Cancer Network* solo han formulado recomendaciones para la población adulta (Albert Health Services 2014; Nabors et al. 2019).



La valoración de eficacia y/o seguridad de tiotepa como parte del acondicionamiento en pacientes con meduloblastoma candidatos a TACPH también es escasa. Solo se identificó una ETS (elaborada por el SMC) cuyo primer objetivo fue evaluar el uso de tiotepa cuando la quimioterapia en altas dosis, junto con TACPH, es apropiado para el tratamiento de tumores sólidos en pacientes adultos y pediátricos (Scottish Medicines Consortium 2012). A que pesar de que no hubo restricción en la población objetivo, esta ETS no encontró evidencia que pudiese responder a este objetivo. El segundo objetivo de esta ETS fue evaluar el uso de tiotepa como tratamiento de acondicionamiento previo al TACPH o al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas para el tratamiento de enfermedades hematológicas en pacientes adultos o pediátricos.



(patología que no corresponde a la población de interés del presente dictamen preliminar). Para responder a este segundo objetivo, esta ETS solo encontró dos EC no controlados. Finalmente, esta ETS no recomienda el uso de tiotepa en los servicios de salud de EsSalud.

Los EC que evaluaron la sobrevida de pacientes que recibieron esquemas de acondicionamiento con tiotepa reportaron resultados de sobrevida muy variables. Solo se identificaron cuatro EC fase II (sin grupo de comparación) que evaluaron esquemas de acondicionamiento, que incluyeron tiotepa, en el tratamiento de pacientes pediátricos con meduloblastoma (Dhall et al. 2008; Rosenfeld et al. 2010; Pizer et al. 2011; Bode et al. 2014). Estos EC se utilizaron como evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Aunque los resultados de sobrevida reportados en estos EC son variables, todos coinciden al reportar resultados favorables en el corto plazo (sobrevida global entre 30 % y 70 % entre el primer y segundo año), sin embargo, la sobrevida decae rápidamente después del tercer año. En el quinto año de seguimiento, la sobrevida global reportada estuvo entre 8 % y 34 %, solo uno de los EC reportó una sobrevida global del 70 % (Dhall et al. 2008). La velocidad con que disminuye la sobrevida global también varió entre los estudios. Estas diferencias pueden deberse a las múltiples fuentes de variabilidad entre las poblaciones de estudio, tales como: los rangos de edad, la presencia y tipo de tratamiento previo recibido, el tiempo de enfermedad, el esquema de acondicionamiento empleado, entre otros. Además, esta variabilidad en las características de las poblaciones estudiadas también afecta la comparabilidad de los resultados; lo cual genera incertidumbre sobre los resultados que podrían esperarse en la población de pacientes atendidos en EsSalud.

Los resultados de sobrevida reportados en los EC incluidos en el presente dictamen son similares a los reportados en otros estudios que evaluaron esquemas de acondicionamiento que no incluyen tiotepa. Las tasas de sobrevida reportadas por Rosenfeld et al., Pizer et al., y Bode et al., son similares al 59% reportado durante el segundo año de seguimiento y el 40% reportado durante el quinto año de seguimiento con esquemas que incluyen melfalán y ciclofosfamida, pero no tiotepa (Kadota et al. 2008). La sobrevida al quinto año de seguimiento reportada por Dhall et al., es igual a la reportada con esquemas de tratamiento que incluyeron radioterapia adaptada al nivel de riesgo, ciclofosfamida a altas dosis y TACPH (Gajjar et al. 2006). Al no disponer de estudios que comparen diferentes esquemas de acondicionamiento no podemos formular conclusiones sobre la superioridad de un esquema de acondicionamiento sobre los demás; sin embargo, la similitud entre los resultados más favorables de tiotepa y los resultados de otros esquemas de acondicionamiento reducen la probabilidad que los esquemas de acondicionamiento con tiotepa sean superiores a los esquemas de acondicionamiento sin tiotepa.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 037-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ESQUEMAS DE ACONDICIONAMIENTO QUE INCLUYEN TIOTEPA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA DE ALTO RIESGO, CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS  
HEMATOPOYÉTICAS.



En resumen, a la fecha, la evidencia disponible sugiere que la quimioterapia a altas dosis (con o sin tiotepa) seguida de TACPH podría ser una alternativa de tratamiento para aquellos pacientes pediátricos con meduloblastoma recurrente de alto riesgo. Sin embargo, dado que este es un tratamiento novedoso y que se trata de una enfermedad infrecuente (Ostrom et al. 2018), los estudios disponibles que evalúan TACPH o sus esquemas de acondicionamiento son escasos y el nivel de evidencia es bajo. Al tratarse de EC fase II (estudios sin grupo de comparación), los resultados reportados en cada EC están sujetos a múltiples fuentes de variabilidad y no es posible realizar comparaciones entre diferentes esquemas. Por otro lado, las tasas de toxicidad reportadas con los esquemas de acondicionamiento con tiotepa son altas y deben sopesarse con la eficacia. Adicionalmente, debemos tomar en consideración el costo de tiotepa. El IETSI toma esto como un perfil de costo-oportunidad que no se puede asumir como favorable para EsSalud. Esto es importante porque financiar tecnologías que no han probado ser más eficaces o seguras para el tratamiento de pacientes pediátricos con meduloblastoma de alto riesgo se traduciría en un gasto que al momento no es posible justificar técnicamente. En este sentido, se necesitan estudios comparativos para poder determinar cuál es el esquema de acondicionamiento más eficaz y seguro.



Con lo mencionado, no se cuenta con argumentos técnicos para concluir que los esquemas de acondicionamiento con tiotepa sean más eficaces y/o seguros que otros esquemas de acondicionamiento sin tiotepa en pacientes pediátricos con meduloblastoma de alto riesgo, candidatos a TACPH. De este modo, dado que tiotepa no ha probado ofrecer beneficios adicionales en términos de eficacia o seguridad, los esquemas de acondicionamiento actualmente disponibles en EsSalud persisten como la mejor alternativa disponible para el tratamiento de la población mencionada.





## VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se presenta la evidencia recabada sobre la eficacia y seguridad de los esquemas de acondicionamiento que incluyen tiotepa, comparado con el esquema busulfán más melfalán, en pacientes pediátricos con diagnóstico de meduloblastoma de alto riesgo, candidatos a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH). Se recolectó la evidencia de cuatro ensayos clínicos (EC) fase II que evaluaron esquemas de acondicionamiento, que incluyen tiotepa, en pacientes con pediátricos con meduloblastoma.
- El equipo técnico del IETSI valoró los siguientes aspectos: i) El meduloblastoma de alto riesgo es una neoplasia infrecuente en población pediátrica ii) La evidencia disponible está limitada a cuatro EC fase II; cuyos resultados en el largo plazo son variables entre sí iii) La ausencia de estudios que comparen esquemas de acondicionamiento, que incluyen tiotepa, con otros esquemas de acondicionamiento no permiten formular conclusiones sobre la superioridad de tiotepa iv) actualmente ESSALUD dispone de otras alternativas, como ciclofosfamida y melfalán, para el acondicionamiento previo al TACPH.
- Por todo lo mencionado, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, no aprueba el uso de tiotepa como parte de los esquemas de acondicionamiento en pacientes pediátricos con diagnóstico de meduloblastoma al alto riesgo, candidatos a TACPH.





## VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda el uso de busulfán y melfalán; actualmente disponibles en el petitorio farmacológico de EsSalud, como esquema de acondicionamiento en pacientes pediátricos con diagnóstico de meduloblastoma de alto riesgo, candidatos a TACPH. Los médicos especialistas, de conocer mejores alternativas a las existentes en el mercado peruano para este tipo de procedimientos, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI, en el marco de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.







## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albert Health Services. 2014. «Medulloblastoma.»

ASCO, American Society of Clinical Oncology. 2019. «Medulloblastoma - Childhood - Types of Treatment». Cancer.Net. febrero de 2019. <https://www.cancer.net/cancer-types/medulloblastoma-childhood/types-treatment>.

Betcher, Donna L., y Nora Burnham. 1991. «Thiotepa»: *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, enero. <https://doi.org/10.1177/104345429100800242>.

Bode, U., M. Zimmermann, O. Moser, S. Rutkowski, M. Warmuth-Metz, T. Pietsch, R. D. Kortmann, A. Faldum, y G. Fleischhack. 2014. «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.» *Journal of Neuro-Oncology* 120 (3): 635-42. <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1598-8>.

Bueren, André O. von, Rolf-Dieter Kortmann, Katja von Hoff, Carsten Friedrich, Martin Mynarek, Klaus Müller, Tobias Goschzik, et al. 2016. «Treatment of Children and Adolescents With Metastatic Medulloblastoma and Prognostic Relevance of Clinical and Biologic Parameters». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 34 (34): 4151-60. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.2428>.

COG, Children's Oncology Group. 2011. «In Treatment for Brain Tumors». julio de 2011. <https://www.childrensoncologygroup.org/index.php/in-treatment-for-brain-tumors->

Collange, Nelci Zanon, Silvana de Azevedo Brito, Ricardo Rezende Campos, Egmond Alves Silva Santos, y Ricardo Vieira Botelho. 2016. «Treatment of Medulloblastoma in Children and Adolescents». *Revista Da Associação Médica Brasileira* 62 (4): 298-302. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.04.298>.

Dhall, Girish, Howard Grodman, Lingyun Ji, Stephen Sands, Sharon Gardner, Ira J. Dunkel, Geoffrey B. McCowage, et al. 2008. «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.» *Pediatric Blood & Cancer* 50 (6): 1169-75. <https://doi.org/10.1002/pbc.21525>.

DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2019. «Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos». 2019. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Dunkel, I. J., J. M. Boyett, A. Yates, M. Rosenblum, J. H. Jr Garvin, B. C. Bostrom, S. Goldman, et al. 1998. «High-Dose Carboplatin, Thiotepa, and Etoposide with Autologous Stem-Cell Rescue for Patients with Recurrent Medulloblastoma. Children's Cancer Group.» *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 16 (1): 222-28. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.1.222>.

Dunkel, Ira J., Sharon L. Gardner, James H. Jr Garvin, Stewart Goldman, Weiji Shi, y Jonathan L. Finlay. 2010. «High-Dose Carboplatin, Thiotepa, and Etoposide with Autologous Stem Cell Rescue for Patients with Previously Irradiated Recurrent Medulloblastoma.» *Neuro-Oncology* 12 (3): 297-303. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nop031>.

EMA, European Medicine Agency. 2018. «Tepadina». Text. European Medicines Agency. 17 de septiembre de 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tepadina>.







ESMO. 2019. «European Society for Medical Oncology | ESMO». 2019. <https://www.esmo.org/>.

ESPO. 2019. «SIOPE - the European Society for Paediatric Oncology». SIOPE - the European Society for Paediatric Oncology. 2019. <https://www.siope.eu/>.

Finlay, J. L., S. Goldman, M. C. Wong, M. Cairo, J. Garvin, C. August, B. H. Cohen, et al. 1996. «Pilot Study of High-Dose Thiotepa and Etoposide with Autologous Bone Marrow Rescue in Children and Young Adults with Recurrent CNS Tumors. The Children's Cancer Group.» *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 14 (9): 2495-2503. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.9.2495>.

Fleischhack, G., K. Popping, C. Hasan, B. Utsch, J. Juttner, y U. Bode. 1998. «[High dose chemotherapy with thiotepa, carboplatin, VP16 and autologous stem cell transplantation in treatment of malignant brain tumors with poor prognosis. Results of a mono-center pilot study].» *Klinische Padiatrie* 210 (4): 248-55. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1043887>.

Food and Drug Administration. 2017. «Drug Approval Package: TEPADINA (thiotepa)». 2017.

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/208264Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/208264Orig1s000TOC.cfm).  
Gajjar, Amar, Murali Chintagumpala, David Ashley, Stewart Kellie, Larry E Kun, Thomas E Merchant, Shaio Woo, et al. 2006. «Risk-Adapted Craniospinal Radiotherapy Followed by High-Dose Chemotherapy and Stem-Cell Rescue in Children with Newly Diagnosed Medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): Long-Term Results from a Prospective, Multicentre Trial». *The Lancet Oncology* 7 (10): 813-20. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70867-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70867-1).

Gandola, Lorenza, Maura Massimino, Graziella Cefalo, Carlo Solero, Filippo Spreafico, Emilia Pecori, Daria Riva, et al. 2009. «Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy in the Milan Strategy for Metastatic Medulloblastoma». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (4): 566-71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.4176>.

Gilheaney, Stephen W., Yasmin Khakoo, Mark Souweidane, Suzanne Wolden, Farid Boulad, y Ira J. Dunkel. 2010. «Thiotepa/Topotecan/Carboplatin with Autologous Stem Cell Rescue in Recurrent/Refractory/Poor Prognosis Pediatric Malignancies of the Central Nervous System.» *Pediatric Blood & Cancer* 54 (4): 591-95. <https://doi.org/10.1002/pbc.22347>.

Grill, J., C. Kalifa, F. Doz, C. Schoepfer, C. Sainte-Rose, D. Couanet, M. J. Terrier-Lacombe, D. Valteau-Couanet, y O. Hartmann. 1996. «A High-Dose Busulfan-Thiotepa Combination Followed by Autologous Bone Marrow Transplantation in Childhood Recurrent Ependymoma. A Phase-II Study.» *Pediatric Neurosurgery* 25 (1): 7-12. <https://doi.org/10.1159/000121089>.

Heideman, R. L., R. J. Packer, G. H. Reaman, J. C. Allen, B. Lange, M. E. Horowitz, S. M. Steinberg, A. Gillespie, E. H. Kovnar, y F. M. Balis. 1993. «A Phase II Evaluation of Thiotepa in Pediatric Central Nervous System Malignancies.» *Cancer* 72 (1): 271-75.

IETSI, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. 2017. *Petitorio Farmacológico de EsSalud*.

ISPN, International Society of Pediatric Neurosurgery. 2019. «Management of Medulloblastomas in Children». *The ISPN Guide to Pediatric Neurosurgery* (blog). 2019. <https://www.ispn.guide/tumors-of-the-nervous-system-in-children/infratentorial-tumors-in->







children/medulloblastomas-in-children-homepage/management-of-medulloblastomas-in-children/.

Jakacki, Regina I., Peter C. Burger, Tianni Zhou, Emiko J. Holmes, Mehmet Kocak, Arzu Onar, Joel Goldwein, et al. 2012. «Outcome of Children with Metastatic Medulloblastoma Treated with Carboplatin during Craniospinal Radiotherapy: A Children's Oncology Group Phase I/II Study». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (21): 2648-53. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.2792>.

Kaatsch, P., Grabow, D., y Spix, C. 2016. «German Childhood Cancer Registry — Annual Report 2016».

Kadota, Richard P., Donald H. Mahoney, John Doyle, Reggie Duerst, Henry Friedman, Emi Holmes, Larry Kun, Tianni Zhou, y Ian F. Pollack. 2008. «Dose Intensive Melphalan and Cyclophosphamide with Autologous Hematopoietic Stem Cells for Recurrent Medulloblastoma or Germinoma». *Pediatric Blood & Cancer* 51 (5): 675-78. <https://doi.org/10.1002/pbc.21655>.



Kalifa, C., O. Hartmann, F. Demeocq, G. Vassal, D. Couanet, M. J. Terrier-Lacombe, D. Valteau, L. Brugieres, y J. Lemerle. 1992. «High-Dose Busulfan and Thiotepa with Autologous Bone Marrow Transplantation in Childhood Malignant Brain Tumors: A Phase II Study.» *Bone Marrow Transplantation* 9 (4): 227-33.

Lannering, Birgitta, Stefan Rutkowski, Francois Doz, Barry Pizer, Göran Gustafsson, Aurora Navajas, Maura Massimino, et al. 2012. «Hyperfractionated versus Conventional Radiotherapy Followed by Chemotherapy in Standard-Risk Medulloblastoma: Results from the Randomized Multicenter HIT-SIOP PNET 4 Trial». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (26): 3187-93. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.8719>.

Medical Security Card Company LLC. 2019. «Prescription Savings». Blincyto. 2019. <https://www.wellrx.com>.



Ministerio de Salud del Perú. 2018. «Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud».

Nabors, Louis Burt, Jana Portnow, Manmeet Ahluwalia, Joachim Baehring, Henry Brem, Nicholas Butowski, Andrew J Fabiano, Peter Forsyth, y Jona Hattangadi-Gluth. 2019. «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Central Nervous System Cancers. Version 1.2019», 143.

«NCI Dictionary of Cancer Terms». 2011. NciAppModulePage. National Cancer Institute. 2 de febrero de 2011. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>.

NCI, National Cancer Institute. 2008. «Childhood Central Nervous System Embryonal Tumors». PdqCancerInfoSummary. National Cancer Institute. 13 de febrero de 2008. <https://www.cancer.gov/types/brain/hp/child-cns-embryonal-treatment-pdq>.

Northcott, Paul A., Giles W. Robinson, Christian P. Kratz, Donald J. Mabbott, Scott L. Pomeroy, Steven C. Clifford, Stefan Rutkowski, et al. 2019. «Medulloblastoma». *Nature Reviews Disease Primers* 5 (1): 11. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0063-6>.

Ostrom, Quinn T., Haley Gittleman, Gabrielle Truitt, Alexander Boscia, Carol Kruchko, y Jill S. Barnholtz-Sloan. 2018. «CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015». *Neuro-Oncology* 20 (suppl\_4): iv1-86. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy131>.



Oyharcabal-Bourden, V., C. Kalifa, J. C. Gentet, D. Frappaz, C. Edan, P. Chastagner, E. Sariban, et al. 2005. «Standard-Risk Medulloblastoma Treated by Adjuvant Chemotherapy Followed by Reduced-Dose Craniospinal Radiation Therapy: A French Society of Pediatric Oncology Study». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (21): 4726-34. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.00.760>.

Papadakis, V., I. J. Dunkel, L. D. Cramer, E. Kramer, E. Papadopoulos, S. Goldman, R. J. Packer, et al. 2000. «High-Dose Carmustine, Thiotepa and Etoposide Followed by Autologous Bone Marrow Rescue for the Treatment of High Risk Central Nervous System Tumors.» *Bone Marrow Transplantation* 26 (2): 153-60. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702475>.

Parkes, Jeannette, Marc Hendricks, Peter Ssenyonga, John Mugamba, Elizabeth Molyneux, Antoinette Schouten-van Meeteren, Ibrahim Qaddoumi, et al. 2015. «SIOP PODC Adapted Treatment Recommendations for Standard-Risk Medulloblastoma in Low and Middle Income Settings: Standard-Risk Medulloblastoma in LMIC». *Pediatric Blood & Cancer* 62 (4): 553-64. <https://doi.org/10.1002/psc.25313>.



Pizer, Barry, Paul H. J. Donachie, Kathryn Robinson, Roger E. Taylor, Antony Michalski, Jonathan Punt, David W. Ellison, y Susan Picton. 2011. «Treatment of Recurrent Central Nervous System Primitive Neuroectodermal Tumours in Children and Adolescents: Results of a Children's Cancer and Leukaemia Group Study.» *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)* 47 (9): 1389-97. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.03.004>.

Polkinghorn, William R., y Nancy J. Tarbell. 2007. «Medulloblastoma: Tumorigenesis, Current Clinical Paradigm, and Efforts to Improve Risk Stratification». *Nature Clinical Practice. Oncology* 4 (5): 295-304. <https://doi.org/10.1038/ncponc0794>.

Pomeroy, Scott L., Pablo Tamayo, Michelle Gaasenbeek, Lisa M. Sturla, Michael Angelo, Margaret E. McLaughlin, John Y. H. Kim, et al. 2002. «Prediction of Central Nervous System Embryonal Tumour Outcome Based on Gene Expression». *Nature* 415 (6870): 436. <https://doi.org/10.1038/415436a>.



Razzouk, B. I., R. L. Heideman, H. S. Friedman, J. J. Jenkins, L. E. Kun, D. L. Fairclough, y M. E. Horowitz. 1995. «A Phase II Evaluation of Thiotepa Followed by Other Multiagent Chemotherapy Regimens in Infants and Young Children with Malignant Brain Tumors.» *Cancer* 75 (11): 2762-67.

Rosenfeld, Amy, Morris Kletzel, Reggie Duerst, David Jacobsohn, Paul Haut, Joanna Weinstein, Alfred Rademaker, et al. 2010. «A Phase II Prospective Study of Sequential Myeloablative Chemotherapy with Hematopoietic Stem Cell Rescue for the Treatment of Selected High Risk and Recurrent Central Nervous System Tumors.» *Journal of Neuro-Oncology* 97 (2): 247-55. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-0009-z>.

Scottish Medicines Consortium. 2012. «Thiotepa (Tepadina)».





## IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

**Tabla 1.** Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

Búsqueda	Descriptorios	Resultados
#1	thiotepa	3409
#2	tepadina	0
#3	tepadin	0
#4	"Thiotepa"[Mesh]	2719
#5	Thio-Tepa	3481
#6	Thio Tepa	3481
#7	Tris(1-aziridinyl)phosphine Sulfide	8
#8	Thiophosphamide	3437
#9	Triethylenethiophosphoramide	3420
#10	Tespamin	3409
#11	NSC-6396	3409
#12	NSC 6396	3409
#13	NSC6396	3479
#14	Tespa	3416
#15	AI3-24916	3409
#16	AI3 24916	3409
#17	AI324916	3409
#18	Girostan	3409
#19	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	3457
#20	Medulloblastomas	9457
#21	Medulloblastoma	8866
#22	medulloblastom*	9459
#23	Medullomyoblastom*	71
#24	Arachnoidal Cerebellar Sarcoma, Circumscribed	8867
#25	Sarcoma, Cerebellar, Circumscribed Arachnoidal	8867
#26	#20 OR #21 OR #22V3 OR #24 OR #25	9471
#27	#19 AND #26	65



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 037-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019  
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE ESQUEMAS DE ACONDICIONAMIENTO QUE INCLUYEN TIOTEPA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
 DIAGNÓSTICO DE MEDULOBLASTOMA DE ALTO RIESGO, CANDIDATOS A TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS  
 HEMATOPOYÉTICAS.



**Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library**

Búsqueda	Descriptor	Resultados
#1	Thiotepa	460
#2	Tiotepa	10
#3	Tepadina	4
#4	Thio-tepa	33
#5	Thio tepa	33
#6	Thiophosphamide	1
#7	Triethylenethiophosphoramide	13
#8	Tespamin	0
#9	NSC-6396	0
#10	NSC 6396	0
#11	NSC6396	0
#12	Tespa	2
#13	AI3 24916	0
#14	AI324916	0
#15	Girostan	1
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	467
#17	Meduloblastoma	287
#18	Medulloblastomas	35
#19	Medulloblastom*	294
#20	Medullomyoblastom*	3
#21	Arachnoidal Cerebellar Sarcoma, Circumscribed	1
#22	Sarcoma, Cerebellar, Circumscribed Arachnoidal	1
#23	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	294
#24	#16 AND #23	14

**Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS**

Búsqueda	Descriptor	Resultados
#1	tiotepa	15
#2	thiotepa	16
#3	tepadina	0
#4	#1 OR #2 OR #3	19