



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

**DECRETAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANTARIA N° 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 SANTARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANTARIAS-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 – IETS - ESSALUD
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETS - ESSALUD
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETS - ESSALUD
4. José Alfredo Zavalá Loayza – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETS – ESSALUD

REVISOR CLÍNICO

Celina Herrera Curti – 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

CIOTACIÓN

IETS - 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-IETS-2019. Lima- Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

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

CONTENIDO

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

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El meduloblastoma es un tumor embrionario del cerebro que representa cerca del 63 % de los tumores embrionarios intracraneales del niño. 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 del líquido cefalorraquídeo (CSF) positivos, tener macrometástasis o un tumor residual postquirúrgico igual o mayor a 1.5 cm³. La supervivencia 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 craneo-espinal (CSI, por sus siglas en inglés) y quimioterapia adyuvante. Pese a los resultados favorables en la supervivencia 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 supervivencia 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 etoposido, entre otros.
- Actualmente, EsSalud cuenta con melfalán, ciclofosfamida, carboplatino y etoposido, 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 supervivencia 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 IETS 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 RCO establecida en el presente dictamen preliminar.

- 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 indicó 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 al 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 didfosfamidato 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-efectividad 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 – IETS 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 Gómer, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, de acuerdo con la **Directiva N° 003- IETS- ESSALUD- 2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETS la solicitud de uso fuera del peñón de tiotepa según la siguiente pregunta RCOi rida:

Pregunta RCOi rida de la Red Prestacional Rebagliati

Población	Paciente pediátrico con diagnóstico de meduloblastoma de alto riesgo con indicación de trasplante de progenitoras hematopoyéticas.
Intervención	Tiotepa como parte del acondicionamiento para trasplante de progenitoras hematopoyéticas.
Comparador	Busulfán asociado a melfalán
Desenlace	Mejorar tasas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad post trasplante en pacientes con meduloblastoma.

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

Pregunta RCO consensuada con especialistas

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

* Desde el momento de la aleatorización hasta la aparición de síntomas de progresión, lesiones en pruebas de imagen o punción lumbar patológica.

B ASPECTOS GENERALES

El meduloblastoma es un tumor embrionario del cerebro. 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 del infancia, representando cerca del 63 % de los tumores embrionarios intracraneales del infancia. La incidencia anual de meduloblastoma es de cinco casos por un millón habitantes (Ostrom et al. 2018). De acuerdo con los expedientes 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; tal es como los tumores rabdoideas atípicos o los tumores neuroectodermales primitivos supratentoriales (Pomeroy et al. 2002).

El diagnóstico de meduloblastoma está basado en el examen físico, exámenes de imágenes, citología del 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 craneo-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 cm³. (Pd kinghorn y Tarbell 2007). La supervivencia 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; Gyharcabá-Bourden et al. 2005; Heideman et al. 1993; Gandda 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 craneo-espinal y quimioterapia adyuvante. Pese a los resultados favorables en la supervivencia 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 supervivencia de estos pacientes se reduce (Northcott et al. 2019). En pacientes con riesgo estándar, la terapia postoperatoria consiste en CSI a dosis de 23.4Gy, con un refuerzo primario de 54.0Gy seguido de 4-9 días de quimioterapia con vincristina, dactinina, dactofanida o lomustina. Para los pacientes de alto riesgo, la terapia postoperatoria consiste en CSI a dosis de 36.0Gy,

con refuerzo de 54Gy en el tumor primario y de 50.0-54.0Gy en los sitios de metástasis seguida de 4-9 días de vincristina, cisplatino, carboplatino o didanosida. 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 alógeno (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.-(«NCDi onary of Cancer Terms» 2011). Los esquemas de acondicionamiento reportados en la literatura incluyen: melfalán con didanosida, carboplatino con tiotepa y etopósido, entre otros (Kadota et al. 2008; I. J. Dunkel et al. 1998).

Actualmente, EsSalud cuenta con melfalán, didanosida, 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 supervivencia 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 IETS 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 SAN TARI A DE I NTERÉS: TI OTEPA

Ti dtepa es un agente d quil arte pdifundi onal que i rterfi ere con la repi caci ón del ADN y la transcri pci ón del ARN. Dentro del orgari smo, ti dtepa es met abdi zado y su pri nda pal met abdi to es el N N, N' tri etil enof osf orami da (TEPA, por sus sig as en ing és); el cual tambi én es un agente d quil arte, pero más i nestabl e. En si stemas bi d ógicos acuosos, con pH fisi d ógco, ti dtepa penetra las cé ulas rá pida ment e y es met abdi zado en TEPA i rterrupi endo la fabri caci ón de ADN. Los event os adversos de ti dtepa i nduyen leucoperi a, trombocit operi a y anemi a pud endo ll egar hast a la supresi ón de médul a ósea (Betcher y Burnham 1991).

Ti dtepa cuenta con aprobaci ón de la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) pero las i ndicaci ones aprobadas por FDA son más restri divas que EMA. Ti dtepa fue aprobado por la FDA en 2017 para reducir el riesgo de rechazo de injerto cuando es usada, j unto con altas dosis de busufán y didfosfami da, como parte del régim en preparatori o del trasplante dlogéri co de cé ulas progenitoras hematopoyéti cas en paci entes ped átricos con $3\text{-}\beta\text{-taseñia}$. Otras i ndicaci ones aprobadas por la FDA son: adenocá rdi noma de mama u ovario, contr d de é usi ones i ntracavitari as secundari as a neopl asias, d fusas o localizadas, de vari as cavi dades serosas, así como para el tratami ento de carcinoma papilar superfi d de la vejiga urinari a (Food and Drug Administration 2017). Ti dtepa fue aprobado por la EMA, en 2010, para ser usada en combi naci ón con quim ioterapi a con dos obj etivos: i) como tratami ento de acondici onam iento previ o a trasplantes de cé ulas progenitoras hematopoyéti cas y, ii) duran te el tratami ento de tumor es sdi dos cuando se necesita de quim ioterapi a a alta dosis segui da de trasplante de cé ulas progenitoras hematopoyéti cas (EMA 2018). En Perú, ti dtepa no cuenta con registro sanitario (DIGEMID 2019), tampoco se encuentra en el Petitori o Farmacé d gco de EsSalud (IETS 2017), ni en el Petitori o Naci onal Úri co de Medcament os (Mnsterio de Salud del Perú 2018).

Como parte del acondici onam iento para el TACPH, ti dtepa debe ser administrada por tres días consecuti vos previ os al TACPH. La dosis recomendada de ti dtepa, en paci entes ped átricos, se encuentra en el rango de 250 mg/ m²/ día (10 mg/ kg/ día) a 350 mg/ m²/ día (14 mg/ kg/ día). Esta dosis puede variar según la combi naci ón con otros quim ioterápi cos. Sin embargo, la dosis total acumulada duran te el acondici onam iento no debe exceder los 1050 mg/ m² (42 mg/ Kg) (EMA 2018). Debido a que EsSalud no ha adquirido ti dtepa anteri orment e, no se tiene registro del preci o de adquisi ón; sin embargo, se tiene como referenci a que el preci o de venta en Estados Unidos está en el rango de \$545.00 y \$662.00 dólares ameri canos por un vi al de 1 mL (15 mg) (Medcal 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 Información de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA)

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

- *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 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, sobre todo, 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 contrarios 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 contrarios y términos generales de lenguaje libre.

Población de interés: meduloblastoma, meduloblastomas, meduloblastoma, medulomyeloblastoma, medulomyeloblastoma, Arachnoidal Cerebellar Sarcoma, Circumscibed Sarcoma, Cerebellar, Circumscibed Arachnoidal.

Intervención: tiotepa, thiotepa, tepadna, tri(1-aziridinyl) phosphine sulfide, triphosphamide, triethylenehosphoramide, tespanin, tespa, NSC-6396, A3-24916, grostan,

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

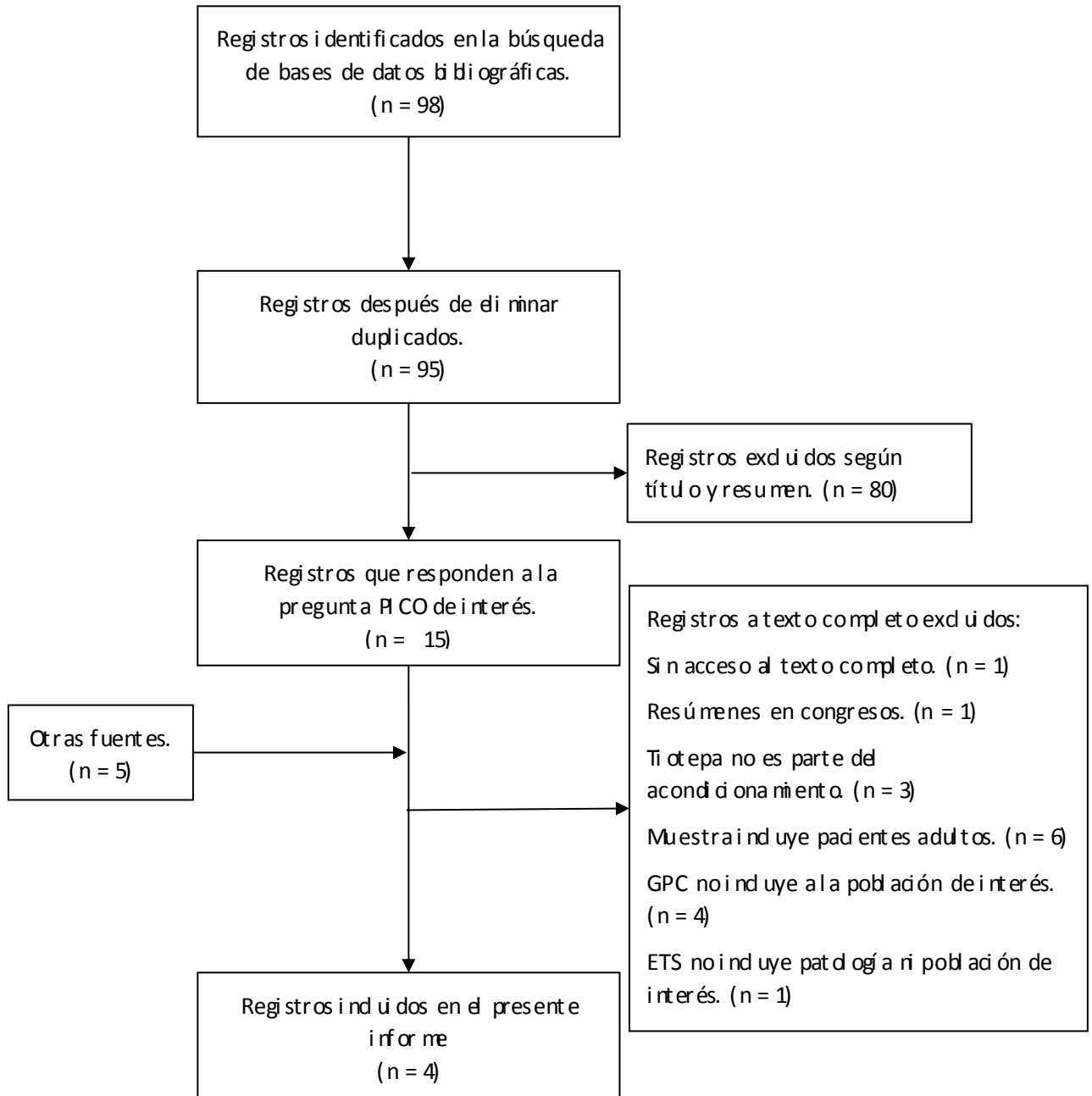
C CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Para esta revisión se incluyeron GPC sobre el acondicionamiento de pacientes pediátricos con meduloblastoma de alto riesgo, candatos 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 SI NOPSIS DE LA EVIDENCIA

En la presente síntesis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, si guíendole o incluido en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica:

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

- Alberta Health Services – “Meduloblastoma” 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 – “SIOPOC adapted treatment recommendations for standard-risk meduloblastoma in low and middle income settings” 2015 (Parkes et al. 2015).
- Sociedade Brasileira de Neurocirurgia – “Treatment of meduloblastoma in children and adolescents” 2016 (Cdlange 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 candatos 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.

Evaluciones de tecnologías sanitarias:

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

- Scottish Medicines Consortium – “Thiotepa (Tepadna ®)” 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).

Revisi ones 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)
- Rizer 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.” (Rizer 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 HTREZ 97 multicentre trial.” (Bode et al. 2014)

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

- Kalifa et al., 1992 – “High-dose busulfan and thiopeta 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.
- Gill et al., 1996 – “A high-dose busulfan-thiopeta combination followed by autologous bone marrow transplantation in childhood recurrent ependymoma. A phase-II study.” 1996 (Gill et al. 1996). Este EC fue excluido de este dictamen por tratarse de un resumen presentado en un congreso científico.

- Heide man et al., 1993 – “A phase II evaluation of thiotepa in pediatric central nervous system malignancies.” 1993 (Heide man 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 cydophosphamide with autologous hematopoietic stem cells for recurrent medulloblastoma or germinoma.” 2008 (Kadota et al. 2008)

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

- Firley et al., 1996 – “Phase II 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 (Firley 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)
- Glheeney et al., 2010 – “Thiotepa/topotecan/ carboplatin with autologous stem cell rescue in recurrent/refractory/poor prognosis pediatric malignancies of the central nervous system” 2010 (Glheeney et al. 2010)

Estos EC fueron excluidos de este estudio 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 H TREZ 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 recídea. La decisión sobre incluir al paciente en el brazo de quimioterapia intensiva u oral fue decidida por el ecón 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/m² de carboplatino y 400 mg/m² de etoposido 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/m²) en infusiones cortas, carboplatino (2 g/m²) y etoposido (1g/m²) en infusión continua entre los días -8 y -5 respecto a la TACPH. Los pacientes del grupo de tratamiento oral recibieron trifosfánida (100 mg/m²) y etoposido (25 mg/m²) vía oral por 21 días cada mes. Los pacientes con enfermedad disseminada 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 1 mg/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 digieron 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 supervivencia libre de progresión

La mediana del tiempo de supervivencia 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 supervivencia libre de progresión a los dos, tres y cinco años fue de 20, 10 y 0.1 %, respectivamente. La mediana del tiempo de supervivencia global de los 27 pacientes fue 20.2 meses (IC95% 11.7 - 28.8) y la supervivencia 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 supervivencia 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 supervivencia 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 controlado, la quimioterapia de acondicionamiento causó neutropenia (menos de 500 plaquetas/ μ) y trombocitopenia (menos de 30,000 plaquetas/ μ). 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 células 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 RCO de interés del presente diptamen 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 supervivencia. Sin embargo, los resultados de supervivencia solo son datos 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 referendales 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 diptamen 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 intensiva con TACPH después de resección quirúrgica máxima.

Los pacientes menores de tres años de edad con meduloblastoma, no metastásico, recién diagnosticado fueron enrdados 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 metoabativa con TACPH. La única diferencia es que en el estudio “Head Start” II, los pacientes con meduloblastoma desmembrado 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 desmembrado 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 desmembrado) fueron tratados con el protocolo Head Start I y nueve pacientes (tres con meduloblastoma clásico y seis con meduloblastoma desmembrado) 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 neoadyuvante 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 se falleció un paciente por toxicidad debida a sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* en la etapa de post-condición 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 paríd. 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.

Sobrevivencia global y supervivencia libre de enfermedad

El análisis de Kaplan-Meier, a los cinco años de seguimiento, mostró una supervivencia global del 70 % supervivencia libre de enfermedad del 52 % y supervivencia 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 CHQPF-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 a muy superior, dos pacientes permanecieron dentro del rango promedio y promedio bajo, y un paciente pasó de la definición a rango promedio bajo.

Análisis crítico

Este EC fase II responde indirectamente a la RCO 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 supervivencia global y supervivencia libre de progresión, en comparación con el estudio de Bode et al.; sin embargo, la tasa de eventos adversos también es mayor (8/12 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 referendales 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.

Rizer 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.” (Rizer 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 debió incluir el análisis citológico de CSF.

Para el acondicionamiento, los pacientes recibían dos quimioterápicos a altas dosis, de manera secuencial. Primero se administró tiotepa 900 mg/m² durante tres días. Luego, se administró carboplatino según la recuperación en el recuento celular (recuento de neutrófilos mayor a 1x10⁹/L y recuento plaquetario mayor a 80x10⁹/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 reirradiación de al menos 2×10^6 células CD34+/Kg 48 horas después de la última dosis de quimioterapia. Finalmente, se administró factor estimulante de colonias de granulocitos a dosis de $5 \mu\text{g/Kg}$ el cual comenzó cinco días después del TACPH.

Resultados

Se redujeron 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 dicitaria metastásica y dieciséis pacientes (43 %) recayeron con metástasis en más de un lugar, doce de los cuales incluyeron 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 mg/m². 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 recidiva no exitosa de células CD34+, un paciente por toxicidad, dos pacientes por progreso de la enfermedad y un paciente por sdiñtud de los padres.

Después de las altas dosis de tiotepa, la mediana del tiempo para lograr un recuento de neutrófilos mayor a 1×10^9 células/L fue de 15 días (máximo de 35 días). Cuatro pacientes fallaron en alcanzar el recuento plaquetario (más de 50×10^9 /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 1×10^9 /L fue de 15 días (máximo de 67 días) y para alcanzar el recuento plaquetario de más de 50×10^9 /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 induyeron 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 anual es 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 cuarto 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 cuarto 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 RCO 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 neuroectodermatopriativo 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 radical. Adicionalmente, los pacientes debían 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/m²/día) entre los días -8 y -6, etoposido (250 mg/m²/día) entre los días -5 y -3, y tiotepa (300 mg/m²/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 melfalan (60 mg/m²/día) entre los días -7 y -5, y idarubicina (1,500 mg/m²/día) con MESNA (300 mg/m²/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 mínima completa (RCC) como la reducción tumoral mayor al 90%, la respuesta mínima 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 enrollingaron 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), S-PNET (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 fueron por: aplasia de médula ósea (n=3), rechazo de los padres (n=2), mortalidad relacionada al primer TACPH (n=2) o muerte 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 supervivencia global al primer, tercer, y cuarto 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 supervivencia global no cambia. La supervivencia libre de enfermedad al primer, tercer y cuarto 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 RCO de interés del presente estudio. 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

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 inducción de tidtepa resulta en esquemas de acondicionamiento más eficaces y/o seguros que otros esquemas que no inducen tidtepa.

V. DISCUSIÓN

El presente estudio preliminar tiene como objetivo evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia (en términos de supervivencia global, supervivencia 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 estudio preliminar consiste en cuatro EC fase II (sin grupo de comparación) que evaluaron la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y toxicidad de esquemas de acondicionamiento, que incluyen 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 estudio.

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 forman 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; Odlang et al. 2016). Al ampliarse la búsqueda a páginas web de instituciones especializadas en oncología o neurología 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 (NG 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* sí lo 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 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 allogénico de células progenitoras hematopoyéticas para el tratamiento de enfermedades hematológicas en pacientes adultos o pediátricos.

(patidogía 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 contradictorios. Finalmente, esta ETS no recomienda el uso de tiodopa en los servicios de salud de Escocia

Los EC que evaluaron la supervivencia de pacientes que recibieron esquemas de acondicionamiento con tiodopa reportaron resultados de supervivencia muy variables. Solo se identificaron cuatro EC fase II (sin grupo de comparación) que evaluaron esquemas de acondicionamiento, que incluyen tiodopa, en el tratamiento de pacientes pediátricos con meduloblastoma (Dhal et al. 2008; Rosenfeld et al. 2010; Rzer 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 supervivencia reportados en estos EC son variables, todos coinciden al reportar resultados favorables en el corto plazo (supervivencia global entre 30 % y 70 % entre el primer y segundo año), sin embargo, la supervivencia decae rápidamente después del tercer año. En el cuarto año de seguimiento, la supervivencia global reportada estuvo entre 8 % y 34 % solo uno de los EC reportó una supervivencia global del 70 % (Dhal et al. 2008). La velocidad con que disminuye la supervivencia 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 supervivencia reportados en los EC indicados en el presente dictamen son similares a los reportados en otros estudios que evaluaron esquemas de acondicionamiento que no incluyen tiodopa. Las tasas de supervivencia reportadas por Rosenfeld et al., Rzer et al., y Bode et al., son similares al 59% reportado durante el segundo año de seguimiento y el 40% reportado durante el cuarto año de seguimiento con esquemas que incluyen melfalán y idarubicina, pero no tiodopa (Kadota et al. 2008). La supervivencia al cuarto año de seguimiento reportada por Dhal et al., es igual a la reportada con esquemas de tratamiento que incluyen radoterapia adaptada al nivel de riesgo, idarubicina 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 tiodopa y los resultados de otros esquemas de acondicionamiento reducen la probabilidad que los esquemas de acondicionamiento con tiodopa sean superiores a los esquemas de acondicionamiento sin tiodopa.

En resumen, a la fecha, la evidencia disponible sugiere que la quimioterapia a altas dosis (con o sin titepa) 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 titepa son altas y deben sopesarse con la eficacia. Adicionalmente, debemos tomar en consideración el costo de titepa. El IETS 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 titepa sean más eficaces y/o seguros que otros esquemas de acondicionamiento sin titepa en pacientes pediátricos con meduloblastoma de alto riesgo, candidatos a TACPH. De este modo, dado que titepa 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.

V. 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 recedeció la evidencia de cuatro ensayos clínicos (EQ) fase II que evaluaron esquemas de acondicionamiento que incluyen tiotepa, en pacientes con pediátricos con meduloblastoma.
- El equipotencial del IETS valió 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 alternativas, como el difosfamida y melfalán, para el acondicionamiento previo al TACPH
- Por todo lo mencionado, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación –IETS, no aprueba el uso de tiotepa como parte de los esquemas de acondicionamiento en pacientes pediátricos con diagnóstico de meduloblastoma de alto riesgo, candidatos a TACPH

VI. RECOMENDACIONES

Se recomienda el uso de busulfán y melfalán, actualmente disponibles en el peticionario farmacéutico 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 IETS, en el marco de la Directiva N° 003-IETS-ESSALUD-2016.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abert Health Services. 2014. «Meduloblastoma.»

ASCO American Society of Clinical Oncology. 2019. «Meduloblastoma - Childhood - Types of Treatment.» Cancer.Net. febrero de 2019. <https://www.cancer.net/cancer-types/meduloblastoma-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 Mbsen, S Rutkowski, M Wurmth-Metz, T Fetsch, R D Kortmann, A Faldum y G Fleischhack. 2014. «Treatment of Recurrent Primitive Neuroectodermal Tumors (PNET) in Children and Adolescents with High-Dose Chemotherapy (HDQ) and Stem Cell Support: Results of the HTREZ 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-Deter Kortmann, Katja von Hoff, Carsten Friedrich, Martin Mynarek, Klaus Müller, Tobias Goschzik, et al. 2016. «Treatment of Children and Adolescents With Metastatic Meduloblastoma and Prognostic Relevance of Clinical and Biological 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, Nelí Zanon, Silvana de Azevedo Brito, Ricardo Rezende Campos, Egmond Alves Silva Santos, y Ricardo Vieira Botelho. 2016. «Treatment of Meduloblastoma 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 Godman, Li ngyun J, 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 Meduloblastoma 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>.

DI GEM D Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2019. «Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos.» 2019. <http://www.dgemin.ssa.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 Meduloblastoma. 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, Wajji Shi, y Jonathan L. Frilay. 2010. «High-Dose Carboplatin, Thiotepa, and Etoposide with Autologous Stem Cell Rescue for Patients with Previously Irradiated Recurrent Meduloblastoma.» *Neuro-Oncology* 12 (3): 297-303. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nop031>.

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

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

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

Firley, J. L., S. Goldman, M. C. Wong, M. Cairo, J. Garvin, C. August, B. H. Cohen, et al. 1996. «Random 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>.

Fléischhack, G., K. Poppinga, C. Hasan, B. Utsch, J. Jüttner, 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 Pädiatrie* 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
Gajjar, Amar, Muradi Chintagumpala, David Ashley, Stewart Kellie, Larry E. Kun, Thomas E. Merchant, Shaoh Wbo, 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, Multicenter Trial.» *The Lancet Oncology* 7 (10): 813-20. [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(06\)70867-1](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(06)70867-1).

Gandola, Lorenza, Maura Massimino, Gazdara Cefalo, Carlo Sdero, 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>.

Glheeney, Stephen W., Yasmin Khakoo, Mark Souweidane, Suzanne Walden, 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. Hrowitz, 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.

IETS, 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/refractory-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 G. Dwein, 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., Gabow, 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. P. Lack. 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. Brugeres, y J. Lemerle. 1992. «High-Dose Busulfan and Thiopeta with Autologous Bone Marrow Transplantation in Childhood Malignant Brain Tumors: A Phase II Study». *Bone Marrow Transplantation* 9 (4): 227-33.

Lannering, Brigitta Stefan Rutkowski, Francis 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-SOPNET 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». Bioncyta. 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 Hattangad-Guth. 2019. «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Central Nervous System Cancers. Versión 1. 2019», 143.

«NCI Dictionary of Cancer Terms». 2011. Ni AppModulePage. 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, Card 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/ny131>.

Oyharcabal-Bourden, V., C. Kalifa, J. C. Gentet, D. Frappaz, C. Edan, P. Chastagner, E. Sarihan, 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. Gammer, E. Kramer, E. Papadopoulos, S. Goldman, R. J. Packer, et al. 2000. «High-Dose Carbustine, Thiopeta 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 Mugarba, Elizabeth Mlyneux, Antoinette Schouten-van Meeteren, Ibrahim Qaddoumi, et al. 2015. «SOP-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/pbc.25313>.

Rizer, Barry, Paul H. J. Donachie, Kathryn Robinson, Roger E. Taylor, Antony Michalski, Jonathan Punt, David W. Ellison, y Susan Ridon. 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.ijca.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/nponc0794>.

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. Hrowitz. 1995. «A Phase II Evaluation of Thiopeta 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. «Thiopeta (Tepadina)».

IX MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

Búsqueda	Descri pt ores	Resultados
#1	thi o t e p a	3409
#2	t e p a d n a	0
#3	t e p a d n	0
#4	" Thi o t e p a"[Mesh]	2719
#5	Thi o- T e p a	3481
#6	Thi o T e p a	3481
#7	Tri s(1- a z i r i d n y l) p h o s p h i n e S u l f i d e	8
#8	Thi o p h o s p h a m i n e	3437
#9	Tri e t h y l e n e t h i o p h o s p h o r a m i n e	3420
#10	T e s p a m i n	3409
#11	NSC- 6396	3409
#12	NSC 6396	3409
#13	NSC6396	3479
#14	T e s p a	3416
#15	A I 3- 24916	3409
#16	A I 3 24916	3409
#17	A I 324916	3409
#18	G r o s t a n	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	M e d u l l o b l a s t o m a s	9457
#21	M e d u l l o b l a s t o m a	8866
#22	m e d u l l o b l a s t o m a	9459
#23	M e d u l l o m y o b l a s t o m a	71
#24	A r a c h n o i d a l C e r e b e l l a r S a r c o m a, G r c u m s c r i b e d	8867
#25	S a r c o m a, C e r e b e l l a r, G r c u m s c r i b e d A r a c h n o i d a l	8867
#26	#20 OR #21 OR #22 V3 OR #24 OR #25	9471
#27	#19 AND #26	65

Tabla 2 Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

Búsqueda	Descripciones	Resultados
#1	Tiotepa	460
#2	Tiotepa	10
#3	Tepadna	4
#4	Tiotepa	33
#5	Tiotepa	33
#6	Triphosphamide	1
#7	Triphosphamide	13
#8	Tespa	0
#9	NSC 6396	0
#10	NSC 6396	0
#11	NSC6396	0
#12	Tespa	2
#13	AI 3 24916	0
#14	AI 324916	0
#15	Groston	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	Medulloblastoma	287
#18	Medulloblastomas	35
#19	Medulloblastoma	294
#20	Medulloblastoma	3
#21	Arachnid Cerebellar Sarcoma, Circumscribed	1
#22	Sarcoma, Cerebellar, Circumscribed Arachnid	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	Descripciones	Resultados
#1	tiotepa	15
#2	tioepa	16
#3	tepadna	0
#4	#1 OR #2 OR #3	19