



PERÚ

**Sector
Salud**

**Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas**



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"

"AÑO DEL FORTALECIMIENTO DE LA SOBERANÍA NACIONAL"

"AÑO DEL BICENTENARIO DEL CONGRESO DE LA REPÚBLICA DEL PERÚ"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 007-2022

**Eficacia y seguridad sobre el uso de Tiotepa
como acondicionamiento mieloablativo, en
pacientes pediátricos y adultos con
leucemia linfoblástica aguda con
compromiso del sistema nervioso central,
con donante HLA idéntico para Trasplante
de progenitores hematopoyéticos alogénico
emparentado**

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, 25 de marzo del 2022



Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Tiotepa como acondicionamiento mieloablativo, en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con donante HLA compatible para Trasplante Alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.	Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección de Control de Cáncer

MC. Karina Aliaga Llerena

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

MC. Víctor Mauricio Rivera Francia

Fuente de financiación:

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

Conflicto de intereses:

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

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 007-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Tiotepa como acondicionamiento mieloablativo, en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con donante HLA compatible para Trasplante Alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. Lima, marzo 2022.

Correspondencia:

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. Escriba a Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

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

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



Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Tiotepa como acondicionamiento mieloablatoivo, en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con donante HLA compatible para Trasplante Alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

Código: **UFETS-INEN.RR N°
007-2022**

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

Elaboración: **2022**

Versión:
V.01

ÍNDICE

I.	RESUMEN EJECUTIVO	4
II.	ANTECEDENTES	5
III.	DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	5
V.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	8
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA	9
VII.	RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	17
VIII.	RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS	17
IX.	RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	18
X.	DISCUSIÓN	18
XI.	CONCLUSIONES	19



Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Tiotepa como acondicionamiento mieloablativo, en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con donante HLA compatible para Trasplante Alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.	Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

I. RESUMEN EJECUTIVO

- Las leucemias en general son los desórdenes malignos oncohematológicos más comunes que afectan a la población. Las leucemias de linaje linfóide son más frecuentes que las leucemias mieloides. Las leucemias linfoides reciben un tratamiento inicial con quimioterapia de inducción, consolidación y posterior mantenimiento. Sin embargo, tenemos leucemias de alto riesgo o leucemias en recaída con compromiso del sistema nervioso central, que luego de haber alcanzado una respuesta adecuada al tratamiento de inducción o reinducción, se debe optimizar el manejo de acondicionamiento para llegar a un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.
- A nivel mundial en el año 2018, las leucemias ocuparon la ubicación 15 de los cánceres más frecuentemente diagnosticados, con un total de 437,033 casos; y en relación a mortalidad ocupó el lugar 11, con 309,006 fallecimientos. En Perú, en el periodo 2013-2015 ocurrieron 2047 casos nuevos de leucemia entre los residentes de Lima Metropolitana, con una tasa de incidencia estandarizada de 7,1 casos por 100 000 habitantes. Dichas leucemias representan el 2.9% de todas las neoplasias malignas. Con una incidencia total de cáncer en pacientes pediátricos en el periodo 2013-2015 de 209,4 por millón para los niños y 284,7 por millón para las niñas, dando una relación de niños a niñas de 1,2:1. Se tiene que la incidencia de leucemias en pacientes pediátricos ocupa el primer lugar. Más de un tercio (39,8%) de todas las neoplasias malignas en los niños son leucemias.
- Dentro de los esquemas de acondicionamiento tenemos los que son mieloablativos y los no mieloablativos. Sin embargo, al momento no existe un régimen de acondicionamiento estándar. En la presente ETS se considera la evaluación de un agente alquilante, Tiotepa, como parte de uno de los regímenes de tratamiento en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo o en recaída con compromiso del sistema nervioso central, que tengan donante HLA idéntico para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico emparentado. El Tiotepa es un agente antineoplásico alquilante, con una acción radiomimética, liberando radicales de etilénimina, similares a la terapia de radiación, rompiendo los enlaces del ADN. Tiene la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica, alcanzando misma concentración en LCR como en plasma.
- Se ha realizado una búsqueda sistemática en la base de datos Medline a través de PubMed, y se encontró: un estudio fase 3, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, de no inferioridad y dos estudios observacionales de reportes de casos, donde se realizó comparación sobre el uso de Tiotepa versus Irradiación corporal total (TBI), evidenciando beneficio en sobrevida global y sobrevida libre de eventos para el uso de TBI (Irradiación Corporal Total); sin embargo el acondicionamiento de Fludarabina, Tiotepa y Busulfan/Treosulfan es una alternativa valiosa para pacientes inelegibles para TBI, ya sea por edad del paciente al momento del tratamiento o comorbilidades presentes. Se cuenta con 04 Guías de Práctica Clínica internacionales y locales, que favorecen el uso de Tiotepa como parte de uno de los regímenes de acondicionamiento para trasplante alogénico en leucemias linfoblásticas agudas de alto riesgo, recaídas, o con enfermedad del SNC.



Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Tiotepa como acondicionamiento mieloablativo, en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con donante HLA compatible para Trasplante Alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.	Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

- Tiotepa tiene aprobación tanto por la FDA y EMA para su uso como parte del tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo o en recaída con compromiso del sistema nervioso central.
- El costo del tratamiento varía de acuerdo con la dosis utilizada, entre 185 mg/m²/día (5 mg/Kg/día) y 481 mg/m²/día (13 mg/Kg/día) dividida en una o dos infusiones diarias, administrada durante 1 o 2 días consecutivos antes del TPH alogénico. Sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 555 mg/m² (15 mg/Kg) durante el acondicionamiento. Obteniendo los costos que varían entre S/. 55 428.00 (5 mg/Kg/día) a S/. 166 284.00 (15 mg/Kg).

Por lo expuesto, la UFETS en consenso con el Panel de ETS, concluye que el régimen de acondicionamiento que incluye Tiotepa, es una alternativa en pacientes (pediátricos o adultos) con leucemia linfoblástica aguda (B o T) con compromiso del sistema nervioso central (SNC).

II. ANTECEDENTES

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

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	Tiotepa
Indicación específica:	Tratamiento de pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con compromiso del SNC, con donante HLA compatible para TPH alogénico.
Población	1-2 casos al año*

*Proyectado por el área de Medicina oncológica.

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En los pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con compromiso del sistema nervioso central, que tengan donante HLA compatible para TPH alogénico, ¿Cuál es la eficacia y seguridad sobre el uso de Tiotepa como



Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Tiotepa como acondicionamiento mieloablativo, en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con donante HLA compatible para Trasplante Alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

Código: **UFETS-INEN.RR N° 007-2022**

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

Elaboración: **2022**

Versión:
V.01

acondicionamiento mieloablativo?

P	Pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con compromiso del sistema nervioso central, con donante HLA compatible para TPH alogénico
I	Regímenes con Tiotepa
C	Quimioterapia – TBI (irradiación corporal total)
O	• Sobrevida global. • Sobrevida libre de enfermedad. • Sobrevida libre de recaída. • Toxicidad.

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

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

- Guías de práctica clínica.
- Documentos Técnicos institucionales
- Ensayos fase 3, aleatorizados.
- Estudios Observacionales (cohortes, descriptivos)

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

Fuentes de información:

- De acceso libre
- Bases de datos: Medline (A través de Pubmed).

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

Términos de Búsqueda

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

Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Tiotepa como acondicionamiento mieloablativo, en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con donante HLA compatible para Trasplante Alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.	Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PUBMED	(((((thiotepa[MeSH Terms]) OR (Thio-Tepa[Title/Abstract])) OR (Tris(1-aziridiny)phosphine Sulfide[Title/Abstract])) OR (Thiophosphamide[Title/Abstract])) OR (Tespamin[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((((((((((((((((((((((Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Leukemia, Acute Lymphoblastic[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphoblastic[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphocytic, Acute[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Lymphoma[Title/Abstract])) OR (Lymphocytic Leukemia, Acute[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Acute Lymphocytic[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, Lymphoblastic[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphoid Leukemia[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Acute Lymphoid[Title/Abstract])) OR (Lymphoid Leukemia, Acute[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphoid, Acute[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1[Title/Abstract])) OR (Lymphocytic Leukemia, L1[Title/Abstract])) OR (L1 Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Leukemia, L1 Lymphocytic[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, Childhood[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, Childhood[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, L1[Title/Abstract])) OR (ALL, Childhood[Title/Abstract])) OR (Childhood ALL[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L1[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphocytic, Acute, L2[Title/Abstract])) OR (Lymphocytic Leukemia, L2[Title/Abstract])) OR (L2 Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Leukemia, L2 Lymphocytic[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, L2[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L2[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive[Title/Abstract])) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[MeSH Terms])) Fecha de búsqueda: marzo 2022	Total, de búsqueda: 29 Estudios seleccionados: 10 Inclusión Final: 3



Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Tiotepa como acondicionamiento mieloablativo, en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con donante HLA compatible para Trasplante Alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.	Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

A nivel mundial en el año 2018, las leucemias ocuparon la ubicación 15 de los cánceres más frecuentemente diagnosticados, con un total de 437,033 casos; y en relación a mortalidad ocupó el lugar 11, con 309,006 fallecimientos. La distribución geográfica de las leucemias es universal, con una alta prevalencia en los países más desarrollados. La tasa de mortalidad sin embargo es más alta en los países en desarrollo. Habiendo algunas diferencias en comparación a América Latina y el Caribe, donde 32,386 menores de 18 años fueron diagnosticados con cáncer. En Colombia según el reporte de situación del cáncer del 2017, se presentaron 1754 casos de leucemia.¹ En México, cada año se diagnostican entre 5000 y 6000 niños con cáncer. De estos 5 de cada 10 niños son diagnosticados con leucemia.² En Perú, las leucemias agudas de acuerdo a los datos epidemiológicos del departamento de Estadística del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) para el año 2018, se ubican en el cuarto lugar, con registro de casos nuevos en 673 pacientes, lo cuales vienen incrementándose con el transcurso de los años.³ En las leucemias agudas, de acuerdo con la edad de presentación, se establece su tasa de incidencia y de mortalidad. En la población pediátrica es el cáncer más frecuente comprendiendo aproximadamente más de un tercio (39,8%) de todas las neoplasias malignas, según el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana (2013-2015) con una incidencia de 78,44 por millón, cifras mayores respecto al periodo 2010-2012.⁴

En el periodo 2013-2015 en la población no pediátrica ocurrieron 2047 casos nuevos de leucemias entre los residentes de Lima Metropolitana con una tasa de incidencia estandarizada de 7,1 casos por 100 000 habitantes, representando el 2,9% de todas las neoplasias malignas. Teniendo en cuenta la mortalidad para ambos sexos, las leucemias fueron la séptima causa de muerte por cáncer en Lima Metropolitana, registrándose 1443 muertes por leucemia entre los años 2013 y 2015, correspondiéndole una tasa de mortalidad de 4,8 muertes por 100 000 habitantes. En la población pediátrica, la tasa de mortalidad estandarizada por edad por millón de niños fue de 66,15 para ambos sexos; dichas cifras son mayores a las del periodo 2010-2012.

Existe un grupo de pacientes al diagnóstico con enfermedad de alto riesgo, así como pacientes en recaída con compromiso del sistema nervioso central, el cual amerita un manejo adecuado previo a un trasplante alogénico.⁵ Se debe tener en cuenta a los pacientes con factores pronósticos desfavorables: edad menor a 1 año y mayores de 10 años, hiperleucocitosis con más de $30 \times 10^9/L$ en linaje B o más de $50 \times 10^9/L$ en linaje T, medula ósea con más del 5% de blastos en el día 14 del tratamiento, Enfermedad Mínima Residual (EMR) positiva luego de inducción, alteraciones

¹ Ospina ML, Huertas JA, Montañón JI, Rivillas JC. Observatorio Nacional de Cáncer Colombia. Fac Nac Salud Pública El Escen Para Salud Pública Desde Cienc. 2015;33(2):262-76. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfnsp/v33n2/v33n2a13.pdf>.

² Gómez-Mercado CA, Segura-Cardona AM, Pájaro-Cantillo DE, Mesa-Largo M. Incidencia y determinantes demográficos de la leucemia linfocítica aguda en pacientes con cáncer pediátrico, Antioquia. Univ. Salud. 2020;22(2):112-119. DOI: <https://doi.org/10.22267/rus.202202.182>

³ Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>

⁴ Disponible en: Registro de Cáncer de Lima Metropolitana 2013-2015.

⁵ Christopoulos P, Bertz H, Ihorst G, Marks R, Wäsch R, Finke J. Radiation-free allogeneic conditioning with fludarabine, carmustine, and thiotepa for acute lymphoblastic leukemia and other hematologic malignancies necessitating enhanced central nervous system activity. Biol Blood Marrow Transplant. 2012 Sep;18(9):1430-7. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.02.016. Epub 2012 Mar 16. PMID: 22430085.



Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Tiotepa como acondicionamiento mieloablativo, en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con donante HLA compatible para Trasplante Alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.	Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

citogenéticas (complejas >5 anormalidades, baja hipodiploidia 30-39 cromosomas o triploidias 66-79 cromosomas), Cromosoma Philadelphia (o BCR-Abl), t(8;14).⁶

La definición del acondicionamiento mieloablativo es la búsqueda de un régimen de tratamiento antineoplásico que busca eliminar células tumorales y hematopoyéticas, el crear espacio medular para los nuevos progenitores a infundir e inmunosuprimir al paciente para evitar el rechazo del injerto.

Se cuenta con numerosos esquemas de acondicionamiento para TPH autólogo y alogénico, sin embargo, no existe un régimen de acondicionamiento estándar en LLA. Se cuenta con algunos regímenes de tratamiento de acondicionamiento previos al trasplante alogénico. Uno de esos regímenes tiene como agente a Tiotepa. El cual es un agente antineoplásico alquilante, tiene una acción independiente de la fase del ciclo celular. Además, presenta una acción radiomimética que libera radicales de etilenimina, similares a la terapia de radiación, rompiendo los enlaces del ADN. Tiene una toxicidad hematológica y mielosupresora (dosis-dependiente). Y una de sus acciones más importantes es cruzar la barrera hemato-encefálica, alcanzando misma concentración en LCR como en plasma.⁷

El presente informe analizará la eficacia y seguridad de Tiotepa como acondicionamiento mieloablativo, en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con donante HLA compatible para Trasplante Alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

6.1.- RECOMENDACIONES DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.

- **Guía de Regímenes de acondicionamiento. Agencia Valenciana de Salud. Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Fe. España 2010⁸:**
 - Dentro de los regímenes de acondicionamiento previo a un trasplante alogénico de células progenitoras, se considera el uso de Tiotepa, Busulfan y Fludarabina en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo.
- **Guía de práctica clínica para el trasplante de precursores hematopoyéticos. Dpto Oncología Médica- INEN. Lima, Perú 2013⁹:**
 - En los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo, previo a TPH alogénico, el uso de Tiotepa como parte del acondicionamiento, se administra en combinación con otros agentes quimioterápicos.

⁶ Guía de practica estandar: Programa de Trasplante de medulla osea (ALBERTA). BMT Standard Practice Manual. Canada 2021.

⁷ Heideman et al. Phase I and pharmacokinetic evaluation of thiotepa in the cerebrospinal fluid and plasma of pediatric patients. 1989.

⁸ Guía de Regimenes de acondicionamiento. Agencia Valenciana de Salud. Srvicio de Hematologia, Hospital Universitario La Fe, España 2010.

⁹ Guía de practica clínica para el trasplante de precursores hematopoyeticos. Dpto Oncología Medica- INEN. Lima, Perú 2013.



Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Tiotepa como acondicionamiento mieloablativo, en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con donante HLA compatible para Trasplante Alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.	Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

Basados en las guías de práctica clínica internacionales y en los estudios retrospectivos de reportes de caso.

- **Guía de práctica clínica para el trasplante de precursores hematopoyéticos. Dpto Oncología Pediátrica - INEN. Lima, Perú 2015.¹⁰:**
 - En mayores de 3 años, dentro de los agentes mieloablativos para acondicionamiento previo a TPH alogénico en leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo o recaída con compromiso del sistema nervioso central, se menciona el uso de Tiotepa-Busulfan-Ciclofosfamida. La vía de administración es endovenosa, y la dosis varían entre 5 a 15 mg/Kg/día dividida en una o dos infusiones diarias, administrada durante 1 o 2 días consecutivos antes del TPH alogénico. Basados en un estudio fase 3 prospectivo aleatorizado de no inferioridad, sugiriendo que dicho régimen es una alternativa para pacientes inelegibles para TBI, ya sea por edad o comorbilidades.
- **Guía de práctica estándar: Programa de Trasplante de medula ósea (ALBERTA). BMT Standard Practice Manual. Canadá 2021¹¹:**
 - Uso de Tiotepa dentro de régimen de acondicionamiento previo a trasplante alogénico, en pacientes con compromiso del Sistema nervioso central y en neoplasias linfoproliferativas.

6.3.- ESTUDIOS CLINICOS RELEVANTES:

Se encontraron referencias en Medline/PubMed, de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/meta análisis y/o estudios clínicos aleatorizados, se encontró 01 estudio clínico fase 3 aleatorizado de no inferioridad y 02 estudios clínicos retrospectivos, que tras la lectura se detallan a continuación.

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DE LA RS/MA	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III	Objetivo primario: Sobrevida global (OS). Objetivo secundario: Sobrevida libre de eventos (EFS), Mortalidad relacionada a tratamiento (TRM), Incidencia acumulada de recaída (CIR) Metodología: Estudio fase III, prospectivo,	Baja

¹⁰ Guía de practica clínica para el trasplante de precursores hematopoyeticos. Dpto Oncología Pediátrica - INEN. Lima, Perú 2015.

¹¹ Guia de practica estandar: Programa de Trasplante de medulla osea (ALBERTA). BMT Standard Practice Manual. Canada 2021.



Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Tiotepa como acondicionamiento mieloablativo, en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con donante HLA compatible para Trasplante Alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.	Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

Study. (Peters C, Dalle JH, Locatelli F, Poetschger U et al., J Clin Oncol. 2021)¹²	aleatorizado, controlado, multicéntrico (88 centros en 21 países), estudio de no inferioridad ("FORUM"). Se incluyó 417 pacientes menores de 18 años al diagnóstico (rango 4-21 años). Aleatorización: 212 recibieron TBI y 201 recibieron acondicionamiento con quimioterapia. Inclusión: respuesta completa pre TPH y tener donante HLA compatible relacionado o donante no relacionado . Regímenes de tratamiento brindados: -TBI (12 Gy, 6fx) + etoposido (60 mg/Kg) - Fludarabina (30 mg/m²/5 días), Tiotepa (5 mg/Kg/12h x 1 día) y Busulfan (14 mg/m²/d x 4 días) /Treosulfan (14 mg/m²/d x 3 días). Resultados: • La mediana de seguimiento fue de 2.1 años. • Pacientes llegaron al TPH en RC1 (54%), RC2 (40%) y RC3 (4%) • En la población con intención a tratar, la OS a 2 años fue significativamente alto en los pacientes que recibieron TBI (0.91; 95% CI, 0.86 a 0.95; p<0.0001) vs acondicionamiento con quimioterapia de (0.75; 95% CI, 0.67 a 0.81). • EFS a 2 años 0.86 para TBI vs 0.58 para acondicionamiento con QT (p<0.0001) • La CIR y la TRM a los 2 años fue de 0.12 (95% CI, 0.08 a 0.17; P<0.0001) y de 0.02 (95% CI, 0.01 a 0.05; P= 0.0269) en los pacientes que recibieron TBI, en comparación a los 0.33 (95% CI, 0.25 a 0.40) y 0.09 (95% CI, 0.05 a 0.14) de los pacientes que recibieron acondicionamiento con quimioterapia, respectivamente. • La Sobrevida libre de recaída y sobrevida libre de EICH fue de 72% para TBI y 51% (p=0.0003) para QT	
--	---	--

¹² Peters C et al. Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study. J Clin Oncol. 2021 Feb 1;39(4):295-307.



Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Tiotepa como acondicionamiento mieloablativo, en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con donante HLA compatible para Trasplante Alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.	Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

	- Se observa mejoría en la sobrevida global y bajo riesgo de recaída en los pacientes >4 años con LLA de alto riesgo, que recibieron acondicionamiento con TBI + etoposido comparado a los que recibieron quimioterapia. Conclusiones: - El acondicionamiento de Fludarabina, Tiotepa y Busulfan/Treosulfan es una alternativa valiosa para pacientes inelegibles para TBI, ya sea por edad o comorbilidades. - TBI tiene eventos adversos de por vida: alteraciones en el crecimiento, de la función gonadal, función cognitiva, cataratas, posibilidad de segundas neoplasias.	
--	--	--

a. Análisis de la evidencia

En el estudio de Peters C. al ser un estudio fase 3 aleatorizado, el objetivo principal fue hacer una comparación entre dos regímenes de tratamiento que son opciones de tratamiento en relación al acondicionamiento previo a un trasplante alogénico. Este estudio de no inferioridad comparó los tratamientos de TBI (Irradiación corporal total) vs régimen de quimioterapia que incluía a Tiotepa. Fue un estudio que incluyó 417 pacientes menores de 18 años (rango 4-21 años), siendo la población pediátrica la de mayor porcentaje. Los pacientes tenían como condición estar en respuesta completa posterior a sus tratamientos de inducción o reinducción, previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Dicho trasplante tenía como criterio de inclusión el tener donante HLA compatible relacionado o donante no relacionado. Su objetivo principal fue sobrevida global, mientras que los objetivos secundarios fueron sobrevida libre de eventos o mortalidad relacionada al tratamiento.

Si bien no se tiene un régimen de acondicionamiento estándar dentro de las guías en general; en nuestra institución (INEN) se cuenta tanto con el manejo de irradiación corporal total en la mayoría de los casos (tanto pediátricos como adultos) así como en un menor porcentaje el uso de acondicionamiento con algún régimen de quimioterapia sistémica, algunos de ellos utilizando el agente alquilante Tiotepa. En el estudio de Peters C. se tuvo en el brazo A el uso de TBI (12 Gy, 6fx) + etoposido (60 mg/Kg) Fludarabina (30 mg/m²/5 días) y en el brazo B al régimen conformado por Tiotepa (5 mg/Kg/12h x 1 día) + Busulfan (14 mg/m²/d x 4 días) /Treosulfan (14 mg/m²/d x 3 días). Los tratamientos utilizados en el INEN son similares por lo cual dicho estudio nos aporta buena información en relación a los resultados obtenidos.

Se ha comentado previamente la importancia de alcanzar una respuesta completa en



Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Tiotepa como acondicionamiento mieloablativo, en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con donante HLA compatible para Trasplante Alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.	Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

las líneas más tempranas de tratamiento, ya que nos ofrece una mejor sobrevida libre de eventos.¹³ Y conforme se administre tratamiento en líneas subsecuentes, dicha respuesta disminuye. En el estudio de Peters C. se obtuvo que los pacientes llegaron al trasplante de progenitores hematopoyéticos en RC1 (54%), RC2 (40%) y RC3 (4%). Se tienen los datos que la sobrevida global a 2 años fue significativamente alta en los pacientes que recibieron TBI (0.91; 95% CI, 0.86 a 0.95; $p < 0.0001$) vs acondicionamiento con quimioterapia de (0.75; 95% CI, 0.67 to 0.81). Así mismo la sobrevida libre de eventos a 2 años para TBI fue de 0.86 para TBI vs 0.58 para acondicionamiento con QT ($p < 0.0001$).

Se obtuvo que la sobrevida libre de recaída y sobrevida libre de enfermedad injerto contra huésped (EICH) fue de 72% para TBI y 51% ($p = 0.0003$) para QT. El estudio de Peters C. demostró que existe mejoría en la sobrevida global y bajo riesgo de recaída en los pacientes > 4 años con LLA de alto riesgo, que recibieron acondicionamiento con TBI + etopósido comparado a los que recibieron quimioterapia sistémica; sin embargo dentro del grupo de pacientes que eran inelegibles para TBI (dado por su edad o por alguna otra comorbilidad), el acondicionamiento con Fludarabina, Tiotepa y Busulfan/Treosufan es una alternativa de tratamiento como acondicionamiento para TPH.

Finalmente, dentro de los eventos adversos comentados en el estudio, tenemos los presentados a los 100 días de haber administrado el tratamiento como náuseas, citopenias, mucositis, infecciones y EICH agudo en grado 3-4. Este último se dio en un 12% en los pacientes que recibieron TBI y en un 9% en los pacientes que recibieron Tiotepa. Dentro de los eventos adversos no hematológicos, un 85% se presentó al administrar TBI (grado 3-4) y en un 82% de los que recibieron regímenes con tiotepa.

Como limitante, se debe mencionar que los hallazgos en este estudio no pueden ser generalizados a otros centros donde exista un acceso limitado o no acceso al uso de irradiación corporal total. Otra limitación fue el seguimiento corto a los pacientes (2.1 años). El cierre temprano de la asignación aleatoria, límite al tamaño de la muestra en el estudio, haciendo que el análisis primario pre-especificado no sea factible. Además, se evaluó el poder condicional del estudio para explorar de que se pudiera concluir la no inferioridad con un tamaño de muestra de 1000, sin embargo, resultó ser extremadamente bajo.

Teniendo en cuenta que el objetivo de los estudios de no inferioridad es evaluar la eficacia de un tratamiento experimental vs un control activo, en dicho estudio fase 3 de no inferioridad, el brazo experimental fue con la quimioterapia combinada y el brazo control fue con irradiación corporal total (TBI). Hay que objetivar que dicho estudio no pudo alcanzar el poder condicional para concluir la no inferioridad, ya que se requería de un número de 1000 pacientes para poder realizarlo; solo se llegó a 417 pacientes en total (212 con TBI y 201 con acondicionamiento con quimioterapia). Todo esto debido también al cierre temprano de la asignación aleatoria. Si bien dentro de los hallazgos se tuvo que para sobrevida global a 2 años con TBI se alcanzaba un HR de 0.91 frente a 0.75 con quimioterapia. Y para sobrevida libre de eventos se alcanzó un HR de 0.86

¹³ Ko RH, Ji L, Barnette P, Bostrom B, Hutchinson R, Raetz E, Seibel NL, Twist CJ, Eckroth E, Spoto R, Gaynon PS, Loh ML. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. J Clin Oncol. 2010 Feb 1;28(4):648-54. doi: 10.1200/JCO.2009.22.2950. Epub 2009 Oct 19. PMID: 19841326; PMCID: PMC2815999.



Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Tiotepa como acondicionamiento mieloablatoivo, en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con donante HLA compatible para Trasplante Alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.	Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

para TBI frente a 0.58 para quimioterapia. Siendo ambos a favor del uso de TBI frente a acondicionamiento con quimioterapia, pero sugiriendo que el acondicionamiento de Fludarabina, Tiotepa y Busulfan/Treosulfan es una alternativa valiosa para pacientes inelegibles para TBI, ya sea por edad o comorbilidades. Dichos datos no podríamos extrapolarlos a otros centros donde exista acceso limitado o no acceso a TBI.

6.4.- ESTUDIOS OBSERVACIONALES:

Se encontraron 02 estudios observacionales que respondían a la pregunta PICO de esta ETS, y que se presentan a continuación.

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DEL ESTUDIO	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Thiotepa-based conditioning for allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia—A survey from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. (Sandra Eder. et al. Am. J. Hematol. 92:18–22, 2017)¹⁴	Objetivo: evalúa el uso de Tiotepa como régimen de acondicionamiento y otros regímenes sin tiotepa para TPH alogénico en pacientes adultos con LLA. Metodología: Estudio retrospectivo, Se incluyó 323 pacientes, mayores de 18 años (edad media de 43 años). Estatus de enfermedad al trasplante: con primera remisión completa (CR1) 48.9%, CR2 21.7%, CR3 6.2%. Un 23.2% de pacientes presentaban enfermedad activa al momento del trasplante. Regímenes de tratamiento brindados: - Thio + Bu + Flu: 136 (42.2%) - Thio + Flu: 63 (19.6%) - Thio + Bu: 38 (11.8%) - Thio + Mel +/- Flu: 37 (11.5%) - Otros: Flu+Bu/Treo o Flu+Mel: 48 (14.9%) Resultados: - Se tuvieron HLA compatible emparentado en 49.8% o con donante emparentado no relacionado en 51.2%. - Con un seguimiento de 16 meses, la mortalidad por no recaída fue de 12.4 y 25.3% a los 100 días y al año respectivamente.	Baja

¹⁴ Sandra Eder. et al. Thiotepa-based conditioning for allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia—A survey from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Am. J. Hematol. 92:18–22, 2017



Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Tiotepa como acondicionamiento mieloablativo, en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con donante HLA compatible para Trasplante Alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.	Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

	- La incidencia de recaída al año fue de 33.3%, sin diferencias para pacientes en RC1 (27%). - La sobrevida libre de leucemia al año y la sobrevida global fue de 57% y 66% respectivamente, para toda la cohorte, y de 50% y 66% respectivamente para los pacientes en RC1. - La incidencia de EICH (enfermedad injerta contra huésped) agudo fue de 26.6% versus 35.9% en EICH crónico, al año de seguimiento. - Tiotepa/busulfan +/- melfalan (n=213) en comparación con otros regímenes con tiotepa u otros regímenes sin tiotepa (n=110), resultaron en una incidencia de recaída alta al año de 34.9 vs 30.3% p=0.016 y una baja sobrevida libre de leucemia en 38.8 vs 45.9% p=0.0203; mientras que la mortalidad por no recaída fue de 23.8 vs 26.3% y la sobrevida global de 59.6 vs 51.1% p=0.109, sin diferencias. Conclusión: Sugiere que el acondicionamiento basado en Tiotepa para un trasplante alogénico en LLA es factible y efectivo, con resultados comparables con otros regímenes utilizados.	
Radiation-free allogeneic conditioning with fludarabine, carmustine, and thiotepa for acute lymphoblastic leukemia and other hematologic malignancies necessitating enhanced central nervous system activity.	Objetivo: valorar el uso de acondicionamiento con Tiotepa, Fludarabina, Carmustina, en pacientes con menor estatus performance, con el diagnóstico de LLA con compromiso del SNC u otras neoplasias hematológicas. Acondicionamiento libre de Radiación. Metodología: Estudio retrospectivo de reporte de casos, donde se incluyó 30 pacientes con LLA de alto riesgo con compromiso del SNC u otras neoplasias hematológicas, sin condiciones para recibir acondicionamiento con TBI. Ingreso de pacientes con edad entre 42-70 años (media 60). 22 pacientes con LLA, 17 en RC y 5 en recaída. Régimen de acondicionamiento: - Fludarabina 25 mg/m²/día (día -6 al -4)	Baja



Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Tiotepa como acondicionamiento mieloablativo, en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con donante HLA compatible para Trasplante Alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

Código: **UFETS-INEN.RR N° 007-2022**

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

Elaboración: **2022**

Versión:
V.01

(Christopoulos P, Bertz H, Ihorst G, Marks R, Wäsch R, Finke J. Biol Blood Marrow Transplant. 2012.)¹⁵	- Carmustina 400 mg/m² en día -6 - Tiotepa 5 mg/Kg/12 hr en día -5 y -4 Resultados: - Mediana de seguimiento de 968 días (rango 58 – 1989 días) - A los 2 años, la supervivencia global (OS) fue de 52%. - Supervivencia libre de eventos (EFS) fue de 39% - Incidencia acumulada de recaída/progresión (ICR) fue de 30% - Mortalidad relacionada al tratamiento (TRM) de 31% Conclusión: Existe factibilidad de uso de este régimen como una alternativa de acondicionamiento a la irradiación corporal total, con opción potencialmente curativa en pacientes menos fit que requieran acondicionamiento altamente activo a nivel del sistema nervioso central.	
--	--	--

a. Análisis de la evidencia

En vista de no tener mucha evidencia de estudios controlados aleatorizados, se realizó una búsqueda de estudios observacionales de reporte de casos, de los cuales se encontraron 02 estudios. Se debe mencionar que tanto los estudios de Sandra Eder¹⁶ y de Christopoulos P.(15) fueron estudios retrospectivos de reportes de casos, los cuales tuvieron como población principal a la población adulta; sin embargo, el objetivo de cada uno de ellos fue diferente. En el estudio de Sandra Eder se quiso hacer una comparación entre los diversos regímenes de acondicionamiento previo al TPH, la mayoría incluían Tiotepa y otros regímenes de tratamiento sin incluir al agente alquilante (tiotepa). Aquí se incluyeron a 323 pacientes de los cuales más del 45% habían alcanzado una primera remisión completa previo al acondicionamiento. Por otro lado, en el estudio de Christopoulos fue un estudio libre de radiación como acondicionamiento; aquí se valoró el uso de regímenes de quimioterapia en pacientes adultos menos fit y con compromiso del sistema nervioso central. Aquí se utilizó el régimen de tratamiento con Fludarabina, carmustina y tiotepa; se incluyó solo a 30 pacientes con LLA de alto riesgo o con compromiso del SNC inelegibles a TBI. Se puede mencionar que en el INEN se cuenta con pacientes que cumplen las condiciones

¹⁵ Christopoulos P, Bertz H, Ihorst G, Marks R, Wäsch R, Finke J. Radiation-free allogeneic conditioning with fludarabine, carmustine, and thiotepa for acute lymphoblastic leukemia and other hematologic malignancies necessitating enhanced central nervous system activity. Biol Blood Marrow Transplant. 2012.

¹⁶ Sandra Eder. et al. Thiotepa-based conditioning for allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia—A survey from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Am. J. Hematol. 92:18–22, 2017



Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Tiotepa como acondicionamiento mieloablativo, en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con donante HLA compatible para Trasplante Alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.	Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

de dichos estudios, así como el uso de los regímenes de acondicionamiento que incluyeron tiotepa.

Todo paciente que ingreso a ambos estudios contaba con donante HLA compatible emparentado en alrededor de un 49-50% y otro grupo contaba con donante emparentado no relacionado en un 51-52%, siendo un requisito para todo aquel paciente en el cual el objetivo final sea el TPH.

En ambos estudios se valoró tanto la sobrevida libre de eventos como sobrevida global, siendo en el estudio de Sandra Eder de un 50% y 66% respectivamente para el grupo que entro con primera remisión completa previo al TPH. Así mismo para el estudio de Christopoulos fue de 39% y 52% respectivamente.

Así mismo, se objetivo algunos de los eventos posteriores al trasplante como la presencia de la enfermedad injerto contra huésped (EICH), siendo la incidencia en el estudio de Sandra Eder de 26.6% para EICH agudo y de 35.9% para EICH crónico, eventos que se presentaron al año de seguimiento.

Se puede concluir que los regímenes de acondicionamiento basados en tiotepa son efectivos y pueden ser tomados como alternativas de tratamiento, tanto en los pacientes que son inelegibles al uso de irradiación corporal total, como también en los pacientes con LLA de alto riesgo que sean unfit y que tengan compromiso del sistema nervioso central.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Tiotepa tiene aprobación por la FDA desde abril 2007 y por la EMA desde enero 2007. Iny de 100 mg.

VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

Denominación Común Internacional (DCI)	Forma Farmacéutica	Concentración	Vía de Administración	Dosis	Costo por ampolla	Costo anual por paciente
--	--------------------	---------------	-----------------------	-------	-------------------	--------------------------



Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Tiotepa como acondicionamiento mieloablativo, en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con donante HLA compatible para Trasplante Alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

Código: **UFETS-INEN.RR N° 007-2022**

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

Elaboración: **2022**

Versión:
V.01

Tiotepa	Iny	100 mg	vía endovenosa	5 mg/Kg /día x 2 días	S/. 18 476.00	S/. 55 428.00
				O	S/. 18 476.00	S/. 110 856.00
				10 mg/Kg/día x 2 días		
				O	S/. 18 476.00	S/. 166 284.00
				15 mg/Kg/día x 2 días		

* Costo proporcionado por el Área de Logística

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

A. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA ¹⁷	EMA ¹⁸
TIOTEPA	Aprobado en abril 2007 por FDA como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Aprobado en enero 2007 por EMA como tratamiento de acondicionamiento previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

X. DISCUSIÓN

Tomando los criterios para un marco de valor de la *Health Technology Assessment International* (2018)¹⁹ para la toma de decisiones y formulación de la recomendación, se describe:

Se ha encontrado 01 estudio clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado, de no

¹⁷ Disponible en: <https://www.drugs.com/history/clolar.html>

¹⁸ Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evolutra>

¹⁹ Pichon-Riviere, A., Garcia-Marti, S., Oortwijn, W., Augustovski, F., & Sampietro-Colom, L. (2019). Definiendo el valor de las tecnologías sanitarias en Latino-América: Desarrollo de marcos de valor par ainformar la priorización de recursos sanitarios. *International Journal of Technology Assessment in HealthCare*, 35(1), 69-74.



Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Tiotepa como acondicionamiento mieloablativo, en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con donante HLA compatible para Trasplante Alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.	Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

inferioridad, así como 02 estudios retrospectivos de reportes de casos, los cuales han demostrado eficacia y seguridad con el uso Tiotepa, con una sobrevida libre de eventos de alrededor de 40% y una sobrevida global aproximada de 55%. Los pacientes deben tener como 02 condiciones importantes: una de ellas es tener un donante HLA compatible emparentado y la segunda es estar en respuesta completa previo al uso del régimen de acondicionamiento que incluye a tiotepa.

Si bien el objetivo de un estudio de no inferioridad era evaluar la eficacia entre el tratamiento experimental (quimioterapia combinada) vs el control activo (TBI), en el estudio de Peters C. et al no se pudo alcanzar el poder condicional para concluir en una no inferioridad debido a no haber llegado a un número de 1000 pacientes requeridos (solo se obtuvieron 417 pacientes entre los dos grupos). Con los resultados se vio que en dicho estudio fase 3, el uso de TBI obtuvo una mejor sobrevida libre de eventos y sobrevida global, pero que en ciertos casos los regímenes con tiotepa alcanzan una respuesta significativa y pueden ser una alternativa de tratamiento en los pacientes que son inelegibles a TBI, así como por ser unfit y/o tener infiltración del sistema nervioso central, dadas las propiedades del tiotepa para llegar a niveles adecuados en LCR.

La población de nuestra institución cumple con los criterios de inclusión de los estudios evaluados, tanto en población (pediátrica o adulta), como el estatus de la enfermedad (pacientes con LLA de alto riesgo o recaída que tuvieran compromiso del sistema nervioso central). Además, el beneficio de administrar algún régimen que incluya Tiotepa tiene un mejor beneficio en comparación a otros regímenes sin tiotepa, y más en el grupo de pacientes que tengan infiltración del SNC.

Dentro de los eventos adversos mencionados en los estudios tenemos a alteraciones en el crecimiento, de la función gonadal, función cognitiva, cataratas o posibilidad de segundas neoplasias. En el INEN entre los años 2014-2022 se tuvo a 09 pacientes que utilizaron régimen con Tiotepa, de los cuales 09 de ellos siguen vivos y en seguimiento continuo. Dentro de los eventos adversos presentados se tuvo 01 caso de retardo en el crecimiento por déficit de hormona de crecimiento y un caso de sospecha por EICH hepático, los demás pacientes sin complicaciones mayores.

El impacto económico de esta tecnología para el INEN se ha considerado en relación a la particularidad de la población involucrada, la cual se beneficiaría de dicha tecnología y al ser un grupo limitado de pacientes beneficiados (aproximadamente 1-2 pacientes al año).

Luego de la discusión, se comenta que la calidad de la evidencia es baja, sin embargo, el panel concluye que el uso de un régimen de acondicionamiento que incluya Tiotepa es una opción de tratamiento en pacientes pediátricos y adultos con LLA con debut o recaída en el SNC que no puedan utilizar TBI y que cuenten con un donante HLA idéntico emparentado.

XI. CONCLUSIONES

1. Dentro de la población de pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda, existe un grupo de alto riesgo, pacientes en recaída o con compromiso extramedular (incluyendo sistema nervioso central); para lo cual, al



Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 007-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Tiotepa como acondicionamiento mieloablativo, en pacientes pediátricos y adultos con leucemia linfoblástica aguda con donante HLA compatible para Trasplante Alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.	Código: UFETS-INEN.RR N° 007-2022	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2022	Versión: V.01

alcanzar una remisión completa deben ir a un trasplante de progenitores hematopoyéticos con donante HLA idéntico, requiriendo previamente recibir un régimen de acondicionamiento.

2. Se realizó la búsqueda sistemática (Medline a través de PubMed) y se identificaron 01 estudio aleatorizado fase 3 de no inferioridad, 01 estudio retrospectivo y 01 estudio de reporte de casos, que incluyeron a la población de estudio. Además, se revisó 04 guías de práctica clínica con las recomendaciones de uso de tiotepa como acondicionamiento.
3. Se ha visto que el uso de regímenes con Tiotepa tiene buena difusión por el sistema nervioso central, líquido cefalorraquídeo, alcanzando similares concentraciones que, en plasma, por lo cual es una alternativa de tratamiento en pacientes con compromiso del SNC.
4. La comparación del uso de Tiotepa versus Irradiación corporal total en el estudio fase 3 no se pudo concluir la no inferioridad debió a la pequeña muestra de pacientes (N=417) requiriendo al menos un número de 1000. Sin embargo, dentro de los hallazgos e el estudio se evidencio beneficio en sobrevida global y sobrevida libre de eventos para el uso de TBI, sin embargo, el acondicionamiento con quimioterapia combinada (uso de Fludarabina, Tiotepa y Busulfan/Treosulfan) es una alternativa valiosa para pacientes inelegibles para TBI, ya sea por edad o comorbilidades.
5. En la población del INEN se recomienda el uso de Tiotepa a pacientes (pediátricos o adultos) con leucemia linfoblástica aguda (B o T) con enfermedad de alto riesgo, con enfermedad en SNC al debut o recaída en SNC. En menores de 3 años o en mayores de 3 años con enfermedad en SNC donde no se pueda usar TBI.
6. Dentro de los eventos adversos presentados en los estudios se tuvieron citopenias, infección, mucositis, EICH (agudo o crónico).
7. En nuestra institución, los pacientes que utilizan Tiotepa son aproximadamente 1 a 2 por año. Debiendo tener un monitoreo regular de los pacientes para evaluar respuestas, toxicidades y sobrevida.