



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 025-DETS-IETSI-2025
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL RÉGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO
CON TIOTEPA MÁS FLUDARABINA Y BUSULFANO EN NIÑOS
MENORES DE 4 AÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
CON INDICACIÓN DE TRASPLANTE DE PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICO ALOGÉNICO**

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Junio, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Lida Esther Hildebrandt Pinedo – subgerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI – EsSalud.
3. Karen Estefany Neira Cruzado – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
4. Jhonatan Ricardo Mejía Santiváñez – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
5. Lucy Jesús Gendrau Castillo – profesional parte del equipo técnico de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI – EsSalud. Eficacia y seguridad del régimen de acondicionamiento con tiotepa más fludarabina y busulfano en niños menores de 4 años con leucemia linfoblástica aguda con indicación de trasplante de progenitores hematopoyético alogénico. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 025-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021 y ampliada por la Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad del régimen de acondicionamiento con tiotepa más fludarabina y busulfano en niños menores de 4 años con leucemia linfooblástica aguda con indicación de trasplante de progenitores hematopoyético alogénico.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016 (IETSI - EsSalud 2016), los médicos especialistas en hematología Eduardo Fernández Vertiz y Alfredo Wong Chang del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, enviaron al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico tiotepa no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión con el médico especialista en hematología Alfredo Wong Chang médico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y el equipo técnico del IETSI. Así, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Pacientes menores de 4 años con leucemia linfooblástica aguda con indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico
Intervención	Acondicionamiento ¹ con: Tiotepa + Fludarabina + Busulfano (Tio/Flu/Bu)
Comparador	Acondicionamiento ¹ con: Busulfano + Ciclofosfamida con/sin etopósido (Bu/Cy) o (Bu/Cy/Eto)
Desenlaces (Outcome)	Sobrevida global Recaídas Prendimiento ² Eventos adversos serios TRM ³ Enfermedad injerto contra huésped

¹ Tratamiento usado para preparar al paciente para el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los tres principales objetivos de este régimen son: 1) erradicación de la enfermedad, 2) creación de un "espacio" en la médula ósea del paciente para que los progenitores hematopoyéticos trasplantados puedan incorporarse y 3) inmunosupresión para disminuir el riesgo de rechazo de las células donantes por el huésped.

² Prendimiento (o "Engraftment"): recuento de neutrófilos > 500 x 10⁶/L por 3 días consecutivos. Como resultado que las células trasplantadas producen nuevos componentes dentro del nicho de la médula ósea del huésped.

³ TRM (Treatment related mortality): mortalidad debido a una causa relacionada con el trasplante y no a la recaída de la enfermedad (medida hasta los 100 días después del trasplante).

II. ASPECTOS GENERALES

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se caracteriza por la proliferación incontrolada de células linfoides (Pagliaro et al. 2024). La LLA es la neoplasia más común en niños, representando aproximadamente la tercera parte de todas las neoplasias para este grupo (Ward et al., 2014). El pico de incidencia de la LLA ocurre entre las edades de 2 a 5 años y es más común en niños que niñas (Bhojwani, Yang, y Pui 2015).

El trasplante hematopoyético de células madre (THCM) alogénico, procedimiento en el que el paciente recibe células madre de un donador, es considerado el estándar de cuidado para pacientes pediátricos con LLA con alto riesgo de recaída en remisión completa (RC) primaria* y secundaria†. El riesgo de recaída post THCM es influenciado por el régimen de acondicionamiento, el estatus de remisión al momento del trasplante y el tipo de donante (Peters et al., 2021).

En los días previos al THCM, el paciente receptor de las células madres recibe un régimen denominado de acondicionamiento o preparación, que consiste en el uso de quimioterapia/inmunoterapia, a veces combinado con radioterapia (National Cancer Institute 2024). Este régimen tiene el objetivo de i) crear espacio en la médula ósea del receptor para que las células del donante se injerten, ii) inhibir el sistema inmunitario o eliminar las células T del receptor para minimizar el riesgo de rechazo, y iii) tratar intensivamente el cáncer (si está presente) con altas dosis de agentes activos para superar la resistencia al tratamiento (National Cancer Institute 2024).

Los regímenes de acondicionamiento pueden ser mieloablativos, de intensidad reducida y no mieloablativos (Bacigalupo et al., 2009). Los regímenes mieloablativos causan citopenia irreversible y requieren apoyo con células madre; mientras que, los regímenes de intensidad reducida general citopenia mínima y no requiere de células madre (Bacigalupo et al., 2009). Los regímenes no mieloablativos ocasionan citopenia reversible y requiere de células madre (Bacigalupo et al. 2009). La mayoría de los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida incluyen fludarabina y dosis intermedias de agentes alquilantes como tiotepa y busulfano, entre otros (Servais, Baron, y Beguin 2011).

En el contexto de EsSalud se cuenta con fludarabina, busulfano, ciclofosfamida, y etopósido que pueden ser usados como regímenes de acondicionamiento en pacientes candidatos a THCM alogénico. No obstante, los especialistas de la institución consideran que el régimen de acondicionamiento con tiotepa, fludarabina y busulfano

* Primera vez que un paciente logra la remisión completa tras el tratamiento inicial.

† Esto ocurre cuando un paciente logra la RC de nuevo tras una recaída o después de un período en el que el cáncer no estuvo en remisión.

lograría aumentar la sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad y mejorar el desarrollo cognitivo en niños menores de 4 años con LLA.

Tiotepa es un agente alquilante del tipo polifuncional y está relacionado química y farmacológicamente a la mostaza nitrogenada (EMA 2024). Se cree que su mecanismo de acción es a través de la liberación de radicales, los cuales, al igual que la irradiación, afectan los enlaces del ácido desoxirribonucleico (EMA 2024). Tiotepa potencia la inmunosupresión y la mieloablación del receptor, fortaleciendo así el injerto (EMA 2024).

En relación con las autorizaciones de comercialización de tiotepa, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) aprobó en el 2009 su uso en combinación con otros agentes de quimioterapia con o sin radiación corporal total como tratamiento de acondicionamiento antes del THCM alogénico o autólogo en enfermedades hematológicas en adultos y niños (EMA 2024; 2023). Por su parte, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) en el 2017 aprobó el uso de tiotepa en combinación con busulfano a dosis altas y ciclofosfamida antes del THCM en pacientes pediátricos con talasemia clase 3 beta (FDA 2017).

En Perú, tiotepa cuenta con registro sanitario aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para su comercialización bajo las denominaciones TEPACITOX®, TEPAKIN®, TEPADINA® y TIOTEPA®. Tiotepa se encuentra aprobada por la DIGEMID para ser usado en combinación con otros medicamentos quimioterapéuticos con o sin radiación corporal total, como tratamiento de acondicionamiento antes de un THCM alogénico o autólogo en pacientes adultos y pediátricos con enfermedades hematológicas (DIGEMID 2022a; 2023; 2022c; 2022b; 2024). Los detalles de los registros sanitarios vigentes identificados en DIGEMID se muestran en la Tabla 2. En las fichas técnicas de tiotepa se señala que, la dosis recomendada en enfermedades hematológicas varía entre 125 mg/m²/día (5 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones intravenosa (IV) diarias, administradas durante 1 a 3 días consecutivos antes de un THCM alogénico dependiendo de la combinación con otros fármacos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 375 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento (DIGEMID 2022a; 2023; 2022c; 2022b; 2024).

Tabla 2. Registros sanitarios de tiotepa en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Nombre	Registro Sanitario	Titular del registro	Laboratorio Fabricante	Presentación	Fecha vencimiento
Tiotepa 100 mg	EE13042	ADVANCE SCIENTIFIC DEL PERU S.A.C.	BRUCK PHARMA PRIVATE LIMITED	POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION	26/09/2029

Tiotepa 15 mg	EE13041	ADVANCE SCIENTIFIC DEL PERU S.A.C.	BRUCK PHARMA PRIVATE LIMITED	POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION	26/09/2029
TEPADINA 100mg	EE12164	EUROLABS PERU S.A.C.	BSP PHARMACEU TICALS S.P.A.	POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION	24/11/2028
TEPADINA 15mg	EE12136	EUROLABS PERU S.A.C.	BSP PHARMACEU TICALS S.P.A.	POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION	15/11/2028
TEPADINA 400mg	EE11961	EUROLABS PERU S.A.C.	BSP PHARMACEU TICALS S.P.A.	POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION	13/09/2028
TEPAKIN 100mg	EE11562	MSN LABS PERU S.A.C.	MSN LABORATORI ES PRIVATE LIMITED	POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION	25/04/2028
TEPAKIN 15 mg	EE11402	MSN LABS PERU S.A.C.	MSN LABORATORI ES PRIVATE LIMITED	POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION	21/02/2028
TEPACITOX 100mg	EE11190	FARMA VITA GROUP SOCIEDAD ANONIMA CERRADA	THYMOORGA N PHARMAZIE GMBH	POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION	28/11/2027
TEPACITOX 15mg	EE11129	FARMA VITA GROUP SOCIEDAD ANONIMA CERRADA	THYMOORGA N PHARMAZIE GMBH	POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION	27/10/2027

Registros sanitarios encontrados en la página web de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>) el día 18 de abril del 2025.

Los costos estimados para el régimen de acondicionamiento con tiotepa, fludarabina y busulfano ascenderían a S/ 15,140.00 para un niño que pesa 10 kilos y a S/ 22,640.00 para un niño que pesa 20 kilos. Por otro lado, el costo del régimen con busulfano, ciclofosfamida y etopósido, disponible en EsSalud, ascendería a S/ 5,310.00 para un niño que pesa 10 kilos y S/ 5,702.00 para un niño que pesa 20 kilos. Los costos de cada medicamento se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Costos de los regímenes de acondicionamiento con tiotepa, fludarabina y busulfano; y de busulfano, ciclofosfamida y etopósido en pacientes pediátricos de 10 kg (0.45 m²) y de 20 kg (0.78 m²).

Medicamento presentación	Costo unitario ¹ (S/)	Dosis recomendada	Cantidad requerida	Costo estimado por paciente (S/)
Régimen con tiotepa (intervención)				
Tiotepa 100 mg	7080.00 ²	10 mg/kg/día por 1 día	10 kg: 1	10 kg: 7500
			20 kg: 2	20 kg: 15 000
Fludarabina	499.50	30 mg/m ² /día por 5 días	10 kg: 5	10 kg: 2400

50 mg			20 kg: 5	20 kg: 2400
Busulfano 60 mg	1310.00	10 kg: 1.2 mg/kg cada 6 horas por 4 días	10 kg: 4	10 kg: 5240
		20 kg: 1.1 mg/kg cada 6 horas por 4 días	20 kg: 6	20 kg: 7860
Régimen disponible en EsSalud (comparador)				
Ciclofosfamida 200 mg	23.00	60 mg/kg/día por 2 días	10 kg: 6	10 kg: 138
			20 kg: 12	20 kg: 276
Etoposido 100 mg	15.5	60 mg/kg/día por 1 día	10 kg: 6	10 kg: 93
			20 kg: 12	20 kg: 186
Busulfano 60 mg	1310.00	10 kg: 1.2 mg/kg cada 6 horas por 4 días	10 kg: 4	10 kg: 5240
		20 kg: 1.2 mg/kg cada 6 horas por 4 días	20 kg: 6	20 kg: 7860

¹ obtenidos del sistema informático SAP R/3-EsSalud (Fecha de consulta: 06/06/2025).

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de régimen de acondicionamiento con tiotepa más fludarabina y busulfano en niños menores de 4 años con LLA con indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico.

III. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, *The Cochrane Library* y Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS). Además, se realizó una búsqueda manual en Google, las páginas web pertenecientes a grupos internacionales y nacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica y sociedades especializadas en oncología, tales como *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), Instituto Nacional de Salud de Perú (INS), Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ), *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), *New Zealand Guidelines Group* (NZGG), *Haute Autorité de Santé* (HAS), *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), *Canadian Medical Association* (CMA), *American College of Physicians* (ACP): *Clinical Practice Guidelines*, *Registered Nurses Association of Ontario* (RNAO), y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las bases *The Guidelines International Network* (GIN) y el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Finalmente, se realizó

una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del *National Institutes of Health* (NIH) para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados. De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección: guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de fase III. Ante la ausencia de ECA o RS con o sin MA que evalúen la comparación entre tiotepa más fludarabina y busulfano frente a busulfano más ciclofosfamida o busulfano más ciclofosfamida y etopósido en niños menores de 4 años con LLA e indicación de THCM alogénico, se decidió revisar ensayos clínicos no aleatorizados y estudios observacionales que ayuden a responder a la pregunta PICO del presente dictamen.

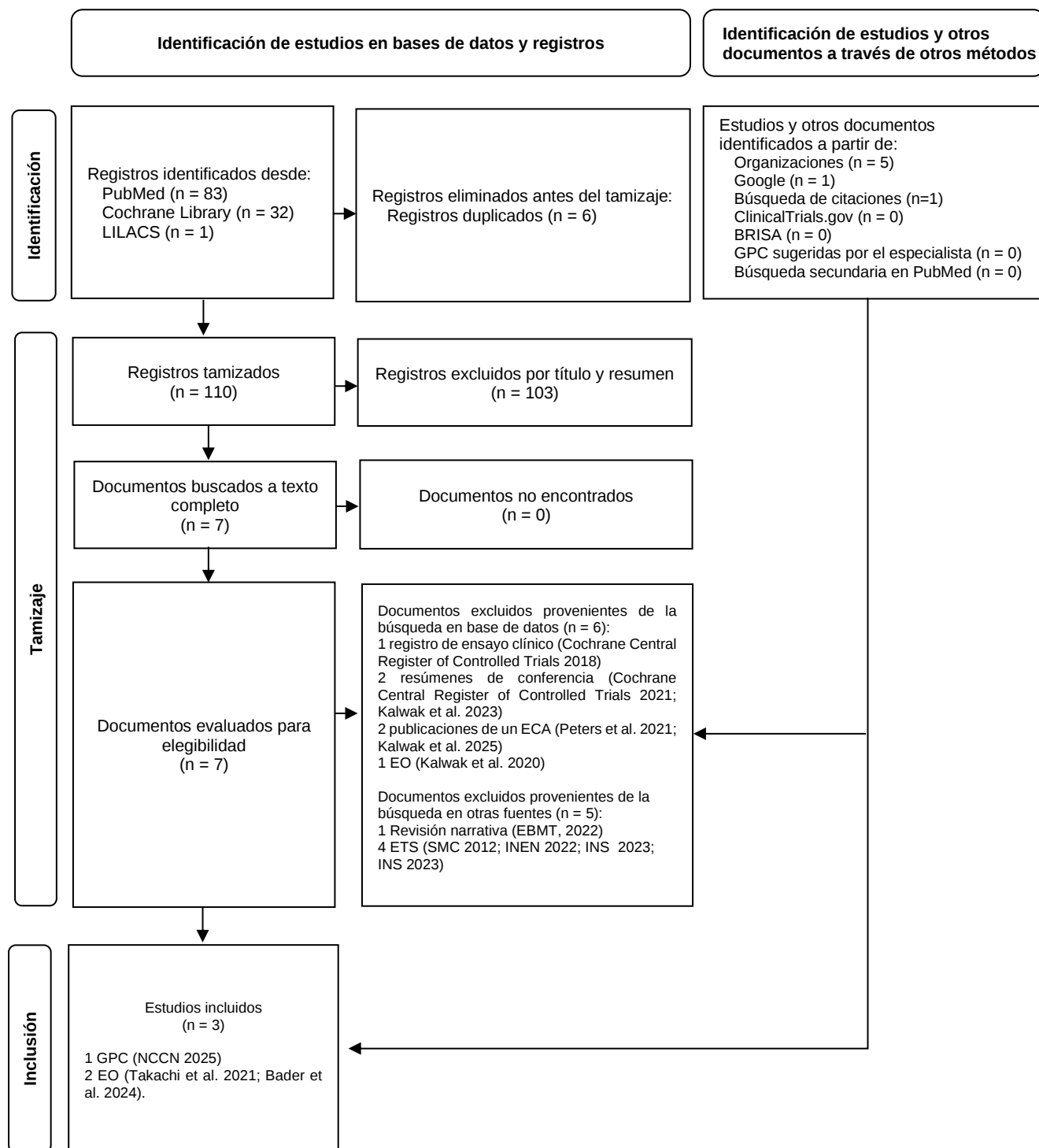
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases, primero dos evaluadores de manera independiente revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían más información para decidir. Luego, en la segunda fase, uno de los evaluadores realizó la revisión a texto completo de los estudios preseleccionados para la selección final de los estudios.

La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen está descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se describen a detalle en las Tabla 1, 2 y 3 del material suplementario.

El análisis crítico de los documentos incluidos en el presente dictamen se realizó con los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para las GPC, y los siguientes instrumentos: *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR-2) para las RS, *Risk of Bias* (RoB) de *Cochrane* para los ECA y *Risk of Bias in Non-randomized Studies- of interventions* (ROBINS-I) para los estudios no aleatorizados. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



NCCN: National Comprehensive Cancer Network; EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation. GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; EO: Estudio observacional; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.

La búsqueda bibliográfica se realizó el 23 de abril del 2025. Luego del proceso de selección, se incluyó una GPC elaborada por *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (NCCN 2025). En la búsqueda bibliográfica no se identificó evidencia proveniente de ECA ni RS con o sin MA que evalúe la comparación entre tiotepa más fludarabina y busulfano versus busulfano más ciclofosfamida o busulfano más ciclofosfamida y etopósido en niños con LLA, menores de 4 años y con indicación de THCM alogénico. En su lugar se incluyeron dos estudios observacionales que evaluaron el uso de busulfano más ciclofosfamida y etopósido en niños con LLA menores de un año y el uso de tiotepa más fludarabina y busulfano en niños con LLA menores de cuatro años, respectivamente (Takachi et al., 2021; Bader et al., 2024).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de la NCCN no brinda una recomendación específica sobre qué régimen de acondicionamiento se debe usar en niños con LLA (NCCN 2025). En su lugar brinda una serie de principios para orientar el manejo de pacientes con indicación de THCM. Así, la GPC de la NCCN menciona que tanto los regímenes con o sin radiación corporal total han sido utilizados en niños y adultos jóvenes con LLA; pero un reciente ECA ha indicado que el régimen con radiación corporal total es superior en comparación con aquellos sin radiación corporal total en niños con LLA mayores de 4 años. Esto se basó en los resultados de dos ECA que evaluaron el uso de regímenes con busulfano más ciclofosfamida y etopósido, tiotepa más fludarabina y busulfano, y otros agentes alquilantes versus regímenes con radiación corporal total (Bunin et al., 2003; Peters et al., 2021) y un estudio no aleatorizado que comparó los regímenes de busulfano más ciclofosfamida versus ciclofosfamida más radiación corporal total (Davies et al., 2000); comparación que no es objeto de la presente evaluación. Los autores de la guía también señalan que los regímenes sin radiación corporal total se encuentran en investigación en la actualidad. Además, en la GPC se indica que el uso de regímenes con radiación corporal total ha demostrado mejorar la sobrevida libre de enfermedad, independientemente del origen del donante (THCM emparentado versus no emparentado). Esto basado en los resultados de un ECA que evaluó el uso de busulfano más ciclofosfamida y etopósido versus regímenes con radiación corporal total (Peters et al., 2021). Finalmente, la NCCN señala que, si hay un donante disponible en lactantes se prefiere un régimen de acondicionamiento sin radiación corporal total y edad menor o igual a 6 meses al momento del THCM. Todas las recomendaciones de la NCCN se realizaron con el segundo nivel más alto de evidencia (nivel 2A[†]) y el nivel de recomendación fue apropiado (no se brinda definición).

En la evaluación de la calidad metodológica de la GPC de la NCCN se advierte que no se brinda información sobre el periodo de tiempo en el que se realizó la búsqueda de la evidencia. En relación con el conflicto de interés, 13 de los 42 autores (31%) reportaron

[†] Evidencia de bajo nivel, consenso uniforme de que la intervención es apropiada.

haber participado en las juntas de apoyo a la investigación clínica o de monitoreo de seguridad de datos, haber realizado asesorías científicas, consultorías o asesorías promocionales para diversas empresas farmacéuticas, aunque ninguna fue fabricante de tiotepa.

El estudio observacional de Bader et al. publicado en el 2024, corresponde a la parte no aleatorizada del ECA multicéntrico de fase 3 y etiqueta abierta denominado FORUM[§] (Bader et al., 2024). En este estudio observacional se evaluó el uso de tiotepa más fludarabina y busulfano, y otro régimen de acondicionamiento en 191 niños menores de 4 años y con LLA de alto riesgo asignados a terapias de acondicionamiento. Los autores señalan que el enrolamiento de los participantes se realizó en 88 centros de 21 países, dentro de ellos el único país latinoamericano considerado fue Argentina. Para fines de la presente ETS, se tomaron en cuenta los resultados de la cohorte que recibió como régimen de acondicionamiento tiotepa más fludarabina y busulfano.

Los participantes del estudio tenían LLA en recaída o de alto riesgo, e indicación para el THCM alogénico de acuerdo con los protocolos de tratamiento. Además, presentaban una respuesta completa (RC^{**}) morfológica antes del THCM y tenían un donante antígenos leucocitarios humanos (ALH) idéntico o compatible después de la tipificación de los ALH. Las participantes recibieron fludarabina 30 mg/m² una vez al día por 5 días (dosis total: 150 mg/m²), tiotepa 5 mg/kg dos veces al día por 1 día (dosis total: 10 mg/kg), y busulfano 4 mg/kg por 4 días consecutivos. El busulfano fue administrado según las guías locales, comúnmente con monitoreo terapéutico del medicamento y ajuste de dosis. La primera dosis recomendada de busulfano se realizó de acuerdo con el nomograma de la EMA, con un monitoreo terapéutico del medicamento objetivo de un área bajo la curva diaria de 14.8 a 21.6 mg/h por L (Choong et al., 2018).

En el estudio observacional de Bader et al., el desenlace principal fue la sobrevida global (SG) calculada desde la fecha del trasplante hasta la muerte por cualquier causa. Dentro de los desenlaces secundarios se incluyeron la incidencia acumulada de recaídas^{††}, la mortalidad sin recaída, la enfermedad de injerto contra huésped aguda en el día 100, la incidencia acumulada de la enfermedad de injerto contra huésped crónica y los eventos adversos (EA) no hematológicos de grado 3 o 4 hasta el día 100. La SG se estimó con el método Kaplan-Meier, y la diferencia entre grupos se comparó con la prueba log-rank. En la publicación se reportan los estimados a los tres años de seguimiento e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La proporción de los pacientes con enfermedad de injerto contra huésped aguda de grado 3/4 y otros EA de grado 3/4 en el día 100 así como la distribución de las características basales se compararon usando la prueba X². La incidencia acumulada de recaídas, mortalidad sin recaída y la malignidad secundaria

§ ClinicalTrials.gov ID: NCT01949129

** RC: definida como una medula ósea con <5% de blastos y no evidencia de enfermedad extramedular.

†† La recaída se definió como ≥5% blastos en la medula ósea y/o evidencia de enfermedad extramedular.

se estimó teniendo en cuenta los eventos competitivos y se compararon con la prueba Gray.

Del total de niños incluidos en el estudio, 100 participantes recibieron tiotepa más fludarabina y busulfano. Dentro de las características basales de los niños que recibieron tiotepa más fludarabina y busulfano se señala que el 42% (42/100) fueron de sexo femenino, el 42% (42/100) tuvo una edad menor de 2 años antes del THCM y el 67% (67/100), 31% (31/100) y el 2% (2/100) tuvo RC^{††} primaria, secundaria y terciaria^{§§}, respectivamente.

Los resultados de eficacia del estudio de Bader et al., muestran que los participantes que recibieron tiotepa más fludarabina y busulfano tienen un 63% de probabilidad de sobrevivir 3 años (IC 95%: 52% al 72%) y un 42% de probabilidad de recaída a los 3 años (IC 95%: 31% al 52%). Adicionalmente, la incidencia acumulada de mortalidad no relacionada con recaídas a los tres años fue del 6.0% (IC 95%: 2.0% a 12.0%). Todos los participantes que recibieron trasplante después del régimen de acondicionamiento con tiotepa más fludarabina y busulfano presentaron un evento de enfermedad de injerto contra huésped aguda; la mayoría de ellos de grado 0 a 1 (71% [71/100]), seguido de grado 2 (19% [19/100]) y de grado 3 a 4 (10% [10/100]). La incidencia acumulada de enfermedad de injerto contra huésped crónica hasta los 3 años fue 7% (IC 95%: 3% a 13%).

En cuanto a la seguridad del régimen, el 78% (76/98) de los pacientes sufrió un EA no hematológico de grado 3 a 4 hasta el día 100. Los EA no hematológicos grado 3 a 4 más reportados en el grupo de tiotepa más fludarabina y busulfano fueron: estomatitis (33%), infección (42%), y náuseas (31%). La enfermedad veno-oclusiva del hígado ocurrió en el 12% con el régimen de tiotepa más fludarabina y busulfano. No se observó metástasis.

En el análisis crítico del estudio de Bader et al. se observó que, si bien incluye tanto a la población como a la intervención planteadas en la pregunta PICO, no contempla el régimen comparador de busulfano más ciclofosfamida y etopósido. En ese sentido, no es posible determinar si los efectos observados con el régimen de tiotepa más fludarabina y busulfano son superiores a los esperados con el régimen de busulfano más ciclofosfamida y etopósido, disponible en EsSalud. Incluso debido a la falta de aleatorización no se puede establecer una relación causal entre el uso de tiotepa más fludarabina y busulfano y los resultados reportados, dado que estos también pudieron deberse a otros factores externos no relacionados con el régimen recibido. Es relevante indicar que el estudio observacional de Bader et al. representa el estudio más reciente

^{††} Menos del 5% de blastos morfológicos en la médula ósea; sin enfermedad extramedular activa.

^{§§} Se refiere a lograr la remisión de nuevo tras una segunda recaída.

que evalúa el régimen de acondicionamiento para THCM alogénico con tiotepa más fludarabina y busulfano en niños con LLA menores de 4 años.

El estudio observacional de Takachi et al. del 2021, analizó 56 niños con LLA de alto riesgo con edad menor a un año que recibieron como régimen de acondicionamiento busulfano más ciclofosfamida y etopósido a fin de conseguir la RC primaria antes del THCM (Takachi et al., 2021). El alto riesgo fue definido por la presencia del rearreglo de genes KMT2A y edad menor de 180 días al diagnóstico, o presencia de leucemia del sistema nervioso central definido como estado sistema nervioso central - 3 (leucocitos $\geq 5/\mu\text{L}$ en el líquido cefalorraquídeo con blastos).

Del total de niños analizados en el estudio observacional de Takachi et al., 43 niños se sometieron a THCM. De ellos, el 76.8% (38/43) recibió el régimen de acondicionamiento con busulfano más ciclofosfamida y etopósido denominado por los autores como “protocolo especificado de THCM”. Los cinco participantes restantes recibieron otra terapia de acondicionamiento denominada “protocolo no especificado de THCM”. El protocolo especificado de acondicionamiento consistió en dosis de busulfano por vía endovenosa (4 veces diarias por dos horas en 4 días consecutivos) en combinación con etopósido (60 mg/kg por vía endovenosa, una vez al día) y ciclofosfamida (60 mg/kg por vía endovenosa, una vez al día). Es relevante mencionar que, a pesar de que en el manuscrito se señala que cinco participantes no recibieron el protocolo especificado de THCM, en otra sección de la publicación también se indica que tres de estos cinco participantes recibieron busulfano más ciclofosfamida y etopósido. En ese sentido, el 95.3% (41/43) de los niños que se sometieron a THCM recibió el régimen de acondicionamiento con busulfano más ciclofosfamida y etopósido. Para la presente ETS, se consideró los resultados del grupo de 43 niños que fueron sometidos a THCM.

En el grupo de niños que se sometieron a THCM, se reportó que la enfermedad de injerto contra huésped aguda de cualquier grado se observó en el 52.4% (22/42) de los participantes evaluados, de grado 1 en el 21.4% (9/42), de grado 2 en el 19% (8/42), de grado 3 en el 4.8% (2/42), y de grado 4 en el 7.1% (3/42). La enfermedad de injerto contra huésped crónica de cualquier grado se observó en el 12.5% (5/40) de los participantes evaluados. La recaída luego del THCM ocurrió en el 30.2% (13/43), y la mortalidad no relacionada a recaída fue del 2.3% (1/43).

En relación con el perfil de seguridad, analizado en 38 de los 56 niños analizados en el estudio, se reportó que los EA grado 3 a 4 relacionados con el régimen de acondicionamiento más frecuentes fueron: fiebre con neutropenia (55.3%; 21/38), diarrea (26.3%; 10/38), hipoxia (23.7%; 9/38) y estomatitis (13.2%; 5/38). Adicionalmente, se reportó que, entre los 32 pacientes con datos farmacocinéticos, el 21.9% (7/32) desarrolló síndrome de obstrucción sinusoidal y el 28.1% (9/32) desarrolló complicaciones pulmonares. Las complicaciones pulmonares fueron las siguientes: síndrome de dificultad respiratoria aguda (n=1), neumonía criptogénica (n=1), neumonía

intersticial (n=3), hemorragia pulmonar (n=2), e hipertensión pulmonar (n=3). No se reportan los resultados de la SG para el grupo de niños que se sometió a THCM.

En el análisis crítico del estudio de Takachi et al., al igual que en el estudio de Bader et al, se observó que sus principales limitaciones se deben a su diseño de tipo observacional. Esto debido a que con este diseño de estudio no se puede establecer una relación de causalidad entre los resultados reportados y el efecto del régimen de acondicionamiento con busulfano más ciclofosfamida y etopósido. Además, el diseño de tipo observacional lo hace susceptible a errores en los estimados debido a factores de confusión que no se han controlado (falta de aleatorización). Por otro lado, se debe resaltar que en este estudio se analizaron niños menores de un año, lo que representa solo parte de la población objetivo de la presente evaluación.

En conclusión, con todo lo mencionado previamente, se consideraron los siguientes aspectos: i) en la actualidad, en EsSalud los pacientes pediátricos con LLA, edad menor a 4 años e indicación de THCM tienen disponible el régimen de acondicionamiento con busulfano más ciclofosfamida con o sin etopósido; ii) hasta el momento de la elaboración del presente dictamen, no existe evidencia proveniente de ECA que evalúe la eficacia y la seguridad del régimen de acondicionamiento con tiotepa más fludarabina y busulfano en comparación con el régimen disponible en EsSalud (busulfano más ciclofosfamida y etopósido, o busulfano más ciclofosfamida) en niños con LLA, edad menor a 4 años e indicación de THCM; iii) la GPC de la NCCN no brinda una recomendación sobre cuál régimen de acondicionamiento sin radiación corporal total se debe usar en pacientes pediátricos; pero, señala que en lactantes se prefiere el uso de regímenes sin radiación corporal total tales como los regímenes con busulfano más ciclofosfamida y etopósido, busulfano más ciclofosfamida, y tiotepa más fludarabina y busulfano; iv) los estudios observacionales incluidos, debido a la naturaleza de su diseño y la falta del grupo de comparación, no permiten establecer una relación causal que demuestre que los efectos observados con el régimen de tiotepa más fludarabina y busulfano son superiores a los esperados con el régimen de busulfano más ciclofosfamida con o sin etopósido (régimen disponible en EsSalud) en niños con LLA y edad menor a 4 años; v) en un contexto donde no se ha demostrado que el régimen de acondicionamiento con tiotepa más fludarabina y busulfano brinde un beneficio adicional al uso del régimen con busulfano más ciclofosfamida y etopósido, así como el elevado costo del régimen de acondicionamiento con tiotepa más fludarabina y busulfano, el IETSI concluye que el perfil de costo-oportunidad de tiotepa más fludarabina y busulfano no es favorable.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI no aprueba el uso del régimen de acondicionamiento con tiotepa más fludarabina

y busulfano en niños menores de 4 años con LLA con indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bacigalupo, Andrea, Karen Ballen, Doug Rizzo, Sergio Giralt, Hillard Lazarus, Vincent Ho, Jane Apperley, et al. 2009. «DEFINING THE INTENSITY OF CONDITIONING REGIMENS: working definitions». *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 15 (12): 1628-33. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.07.004>.
- Bader, Peter, Ulrike Pötschger, Jean-Hugues Dalle, Laura M. Moser, Adriana Balduzzi, Marc Ansari, Jochen Buechner, et al. 2024. «Low rate of nonrelapse mortality in under-4-year-olds with ALL given chemotherapeutic conditioning for HSCT: a phase 3 FORUM study». *Blood Advances* 8 (2): 416-28. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010591>.
- Bhojwani, Deepa, Jun J. Yang, y Ching-Hon Pui. 2015. «Biology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia». *Pediatric Clinics of North America*, Childhood Leukemia and Cancer, 62 (1): 47-60. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.004>.
- Bunin, N., R. Aplenc, N. Kamani, K. Shaw, A. Cnaan, y S. Simms. 2003. «Randomized Trial of Busulfan vs Total Body Irradiation Containing Conditioning Regimens for Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Study». *Bone Marrow Transplantation* 32 (6): 543-48. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704198>.
- Choong, Eva, Chakradhara Rao Satyanarayana Uppugunduri, Denis Marino, Melanie Kuntzinger, Fabienne Doffey-Lazeyras, Rodolfo Lo Piccolo, Yves Chalandon, Christina Peters, Youssef Daali, y Marc Ansari. 2018. «Therapeutic Drug Monitoring of Busulfan for the Management of Pediatric Patients: Cross-Validation of Methods and Long-Term Performance». *Therapeutic Drug Monitoring* 40 (1): 84-92. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000468>.
- Davies, S. M., N. K. Ramsay, J. P. Klein, D. J. Weisdorf, B. Bolwell, J. Y. Cahn, B. M. Camitta, et al. 2000. «Comparison of Preparative Regimens in Transplants for Children with Acute Lymphoblastic Leukemia». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 18 (2): 340-47. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.2.340>.
- DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2022a. «FICHA TÉCNICA TEPACITOX». https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2022/EE11190_FT_V01.pdf.
- DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2022b. «TEPADINA 100 mg». https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE12164_FT_V01.pdf.
- DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2022c. «TEPAKIN 15». https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE11402_FT_V01.pdf.
- DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2023. «TEPAKIN 100». https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE11562_FT_V01.pdf.

- DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2024. «PROYECTO DE FICHA TÉCNICA TIOTEPA 100 mg». https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2024/EE13042_FT_V01.pdf.
- EMA, European Medicines Agency. 2023. «ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: Thiotepa Riemser». https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thiotepa-riemser-epar-product-information_en.pdf.
- EMA, European Medicines Agency. 2024. «ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: TEPADINA». https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tepadina-epar-product-information_en.pdf.
- FDA, Food and Drug Administration. 2017. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: TEPADINA®». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/208264Orig1s003Corrected_lbl.pdf.
- IETSI - EsSalud. 2016. «Resolución N° 014-IETSI-ESSALUD-2016». https://www.essalud.gob.pe/ietisi/pdfs/normas/Directiva_003_2016_Fuera_de_Petitorio_Concordada310717.pdf.
- National Cancer Institute. 2024. «PDQ Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant». NATIONAL CANCER INSTITUTE. Nciglobal.ncienterprise. 2024. <https://www.cancer.gov/types/childhood-cancers/hp-stem-cell-transplant/allogeneic>.
- NCCN, National Comprehensive Cancer Network. 2025. «NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Version 3.2025 — March 17, 2025». https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf.
- Pagliaro, Luca, Sai-Juan Chen, Daniel Herranz, Cristina Mecucci, Christine J. Harrison, Charles G. Mullighan, Ming Zhang, et al. 2024. «Acute Lymphoblastic Leukaemia». *Nature Reviews Disease Primers* 10 (1): 1-28. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00525-x>.
- Peters, Christina, Jean-Hugues Dalle, Franco Locatelli, Ulrike Poetschger, Petr Sedlacek, Jochen Buechner, Peter J. Shaw, et al. 2021. «Total Body Irradiation or Chemotherapy Conditioning in Childhood ALL: A Multinational, Randomized, Noninferiority Phase III Study». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 39 (4): 295-307. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02529>.
- Servais, Sophie, Frédéric Baron, y Yves Beguin. 2011. «Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) after Reduced Intensity Conditioning». *Transfusion and Apheresis Science: Official Journal of the World Apheresis Association: Official Journal of the European Society for Haemapheresis* 44 (2): 205-10. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2011.01.019>.
- Takachi, Takayuki, Tomoyuki Watanabe, Takako Miyamura, Akiko Moriya Saito, Takao Deguchi, Toshinori Hori, Tomomi Yamada, et al. 2021. «Hematopoietic stem cell transplantation for infants with high-risk KMT2A gene–rearranged acute lymphoblastic leukemia». *Blood Advances* 5 (19): 3891-99. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020004157>.

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda para PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 23 de abril de 2025		Resultado
Estrategia	#1	(Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[Mesh] OR Lymphocytic Leukemia[tiab] OR Lymphoblastic Leukemia[tiab] OR Lymphoid Leukemia[tiab] OR Lymphoblastic Lymphoma[tiab]) AND (Thiotepa[Mesh] OR Thiotepa[tiab] OR Thio-Tepa[tiab] OR Thiophosphamide[tiab] OR Tespamin[tiab] OR Tespa[tiab] OR Girostan[tiab])	83

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda para Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 23 de abril de 2025		Resultado
Estrategia	#1	MH Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma	23
	#2	(Lymphocytic NEAR/1 Leukemia):ti,ab,kw	2456
	#3	(Lymphoblastic NEAR/1 Leukemia):ti,ab,kw	3665
	#4	(Lymphoid NEAR/1 Leukemia):ti,ab,kw	846
	#5	(Lymphoblastic NEAR/1 Lymphoma):ti,ab,kw	171
	#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	6144
	#7	MH Thiotepa	11
	#8	Thiotepa:ti,ab,kw	522
	#9	Thio-Tepa:ti,ab,kw	32
	#10	Thiophosphamide:ti,ab,kw	0
	#11	Tespamin:ti,ab,kw	0
	#12	Tespa:ti,ab,kw	0
	#13	Girostan:ti,ab,kw	0
	#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	528
	#15	#6 AND #14	32

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda para LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 23 de abril de 2025		Resultado
Estrategia	#1	((mh:(precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma) OR (lymphocytic leukemia) OR (leucemia linfocítica) OR (lymphoblastic leukemia) OR (leucemia linfoblástica) OR (lymphoid leukemia) OR (leucemia linfoide) OR (lymphoblastic lymphoma) OR (linfoma linfoblástico)) AND (mh:(thiotepa) OR (thiotepa) OR (thio-tepa) OR (thiophosphamide) OR (tespamin) OR (tespa) OR (girostan))) AND (db:("LILACS"))	1