



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° 013-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE CLADRIBINA EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TRICOLEUCEMIA**



**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

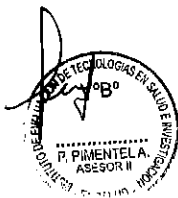
Febrero, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Rosario Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Antonio Marty Quispe Gutiérrez – Médico Evaluador de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
6. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
7. Matilde Noemí Corante Zambrano - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
8. Juan Ramón Navarro Cabrera - Médico Hematólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins –ESSALUD
9. Marlies Gyssel Pizarro Perea - Médica Hematóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins –ESSALUD
10. Daniel Rubén Del Carpio Jayo - Médico Hematólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins –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 de cladribina en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de tricoleucemia. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 013-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

LISTA DE ABREVIATURAS

AVAC	Años de vida ajustados a la calidad
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos y Drogas
EMA	Agencia de Medicamentos Europea
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Administración de Drogas y Alimentos
GPC	Guías de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
HSE	Health Systems Evidence
IC	Intervalo de confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
MA	Meta-Análisis
NGC	National Guideline Clearinghouse de los Estados Unidos
NHS	Sistema de Salud Británico
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	Instituto Nacional de Investigación en Salud del Reino Unido
OR	Odds Ratio
RS	Revisión Sistemática
SMC	Consortio Médico Escocés
SAKK	Grupo Suizo de Investigación Clínica del Cáncer
TPP	Acuerdo de Asociación Transpacífico
TRC	Tasa de respuesta completa
TRIP	Translating Research into Practice
TRP	Tasa de respuesta parcial
TRT	Tasa de respuesta total



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. ASPECTOS GENERALES	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	10
III. METODOLOGIA.....	15
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	15
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	15
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	15
IV. RESULTADOS.....	16
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	17
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	18
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	18
ii. EVALUACIONES DE TEGNOLOGÍA SANITARIA.....	20
iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	22
iv. ENSAYOS CLÍNICOS	23
v. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS.....	25
vi. ENSAYOS CLÍNICOS NO PUBLICADOS	26
vii. ESTUDIOS OBSERVACIONALES	26
V. DISCUSIÓN.....	29
VI. CONCLUSIONES.....	33
VII. RECOMENDACIONES.....	35
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	36
ANEXO N°1: Condiciones de uso	40



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La leucemia de células vellosas o tricoleucemia es una neoplasia de los linfocitos B pequeños que se caracteriza por la presencia de "células vellosas" o células con núcleos ovales indentados y citoplasma abundante con proyecciones citoplasmáticas "vellosas", observables en el 90% de los pacientes que la padecen.
- Clínicamente, la tricoleucemia es una enfermedad silente por lo que, de inicio, la mayoría de los pacientes no manifiestan síntomas sino hasta que aparece esplenomegalia y las complicaciones relativas a la pancitopenia (trombocitopenia, anemia y neutropenia) como son las infecciones recurrentes.
- Epidemiológicamente, la tricoleucemia representa el 2% de las leucemias en adultos, con incidencias más altas en hombres que en mujeres (aproximadamente 4:1), en poblaciones de raza blanca (4:1 comparado con cualquier otra raza), y en adultos mayores que en adultos jóvenes (con una edad media de 52 años al momento del diagnóstico).
- Debido a la naturaleza indolente de la tricoleucemia, no todos los pacientes requieren tratamiento, reservándose el mismo para los pacientes con esplenomegalia sintomática, casos asintomáticos con citopenias severas y los casos que desarrollan infecciones oportunistas.
- Como alternativas de tratamiento para los casos en los que el tratamiento está indicado se disponen de los análogos de purinas cladribina y pentostatina, los cuales pueden darse en conjunto con rituximab. Rituximab ha sido empleado en EsSalud como primera línea de tratamiento frente a la falta de acceso a cladribina. Sin embargo, ciertos pacientes presentan respuesta inadecuada o intolerancia a rituximab y requieren otras alternativas de tratamiento. Adicionalmente, se ha solicitado el uso de cladribina como terapia de primera línea en pacientes con tricoleucemia dado que en la actualidad se emplea un medicamento que no se encuentra indicado como primera línea para la condición. En base a esta solicitud se llevó a cabo una revisión de la literatura sobre la eficacia y seguridad de cladribina en las poblaciones de pacientes previamente tratados y no-tratados.
- Las GPC emiten recomendaciones similares con respecto al uso de cladribina en pacientes con tricoleucemia. Así, tanto ESMO como NCCN recomiendan cladribina como una alternativa de tratamiento de primera línea en pacientes con tricoleucemia, junto con pentostatina que es el otro análogo de purina disponible en el mercado internacional (no disponible en Perú). Los elaboradores de ambas organizaciones han graduado las recomendaciones como recomendaciones



fuertes, a pesar de estar respaldadas por evidencia graduada como de baja calidad.

- Se identificó un estudio de fase II, no controlado, un estudio de fase III de comparación entre dos dosis de cladribina, y un estudio observacional que compara las tasa de respuesta de cladribina y pentostatina. Dada la ausencia de grupo control en estos estudios, la eficacia atribuible a cladribina no ha podido ser evaluada, y el riesgo de sesgo en los resultados es alto. Sin embargo, se rescata que estos estudios muestran tasas altas de respuesta completa al tratamiento con cladribina y tasas similares entre cladribina y pentostatina, por lo cual, a pesar del riesgo de sesgo, cladribina podría ser de beneficio para los pacientes con tricoleucemia.



- La evidencia aunque escasa y de baja calidad, es consistente en cuanto a las altas tasas de respuesta observadas con el tratamiento con cladribina, sugiriendo que dicho medicamento es una alternativa terapéutica en pacientes con tricoleucemia. Frente a esta evidencia de baja calidad y ante la falta de alternativas terapéuticas disponibles se toma la opinión de los expertos quienes postulan que cladribina es una alternativa de tratamiento eficaz y segura para pacientes con tricoleucemia, tanto en primera como en segunda línea, en concordancia con la evidencia encontrada y con su experiencia clínica. Su postulación se apoya principalmente en las tasas de respuesta altas y duraderas observadas en la práctica clínica tanto en pacientes previamente tratados como no tratados, ante la ausencia de otras alternativas de primera línea en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD, y frente al riesgo alto de complicaciones asociadas a la citopenia y el consecuente incremento en la morbimortalidad. Adicionalmente, afirman que los aspectos de seguridad relacionados al uso de cladribina son manejables.



- Además, los especialistas recalcan que se trata de una condición de muy baja prevalencia, la cual asciende a alrededor de 3-4 casos por año en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de cladribina como alternativa de tratamiento en pacientes con tricoleucemia previamente tratados o como primera línea de tratamiento, según lo establecido en el anexo 1. El periodo de vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen preliminar expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad del uso de cladribina en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de leucemia de células vellosas o tricoleucemia. Así, los médicos hematólogos Dra. Marlies Gyssel Pizarro Perea y Dr. José Luis Untama Flores del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, enviaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio de producto farmacéutico a ser evaluado, según las siguientes preguntas PICO iniciales:

P	Paciente con diagnóstico de Tricoleucemia
I	Cladribina 0.09 mg/kg/E diario por 7 días (1 ciclo)
C	No existe
O	Alcanzar remisión completa de la enfermedad

P	Pacientes con Leucemia de Células Peludas
I	Uso de CLADRIBINE 0.1 mg/Kg/día por siete días
C	No hay comparador disponible aprobado en EsSalud
O	Respuesta hematológica, tasas de respuesta completa, tasas de respuesta parcial, sobrevida global.

P	Pacientes adultos con Leucemia de Células Peludas
I	Uso de agente análogo de purina: CLADRIBINE 0.1 mg/Kg/día por siete días
C	Otros tratamientos
O	Respuesta hematológica, tasas de respuesta completa, tasas de respuesta parcial, sobrevida global.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con los médicos especialistas en hematología, Dr. Daniel Del Carpio, Dra. Marlies Pizarro, Dr. José Carlos Salinas, Dra. Evelyn Herrera, y Dr. Hugo Ríos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

P	Paciente adulto con leucemia de células vellosas (tricoleucemia) con respuesta inadecuada o intolerancia a rituximab de primera línea, o que no ha recibido tratamiento previo
I	Cladribina
C	No hay comparador (placebo o mejor terapia de soporte)
O	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta completa • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

La leucemia de células vellosas o tricoleucemia es una neoplasia de los linfocitos B pequeños que se caracteriza por la presencia de "células peludas" o células con núcleos ovales indentados y citoplasma abundante con proyecciones citoplasmáticas "peludas", observables en el 90% de los pacientes que la padecen. Los marcadores más comunes expresados por las células peludas son el CD19, CD20 y CD22, con una notable co-expresión de CD103, CD25, y CD11c (Sarvaria et al., 2016). En el caso de la médula ósea las células peludas tienen un citoplasma más abundante y bordes marcados, con una apariencia visual de "huevo frito".

Clínicamente, la tricoleucemia es una enfermedad silente por lo que, de inicio, la mayoría de los pacientes no presentan síntomas sino hasta que aparecen las manifestaciones relacionadas a la esplenomegalia y las complicaciones relativas a su pancitopenia como son las infecciones pirógenas recurrentes (Golomb et al., 1978). Al momento del diagnóstico suele encontrarse en la gran mayoría de los casos (>70-80%) esplenomegalia acompañada de trombocitopenia, anemia y neutropenia.

Epidemiológicamente, la tricoleucemia representa el 2% de las leucemias en adultos, con incidencias más altas en hombres que en mujeres (aproximadamente 4:1), en poblaciones de raza blanca (4:1 comparado con cualquier otra raza), y en adultos mayores que en adultos jóvenes (con una edad media de 52 años al momento del

diagnóstico). Un grupo de pacientes con tricoleucemia padecen la variante de la tricoleucemia (LCP-V), la cual dado que no está biológicamente relacionada con la tricoleucemia clásica suele clasificarse dentro de los linfomas/leucemias de células B esplénicas inclasificables, siendo reconocida por la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una entidad provisional (Grever et al., 2014). Como tal la LCP-V representa el 10% de todos los casos de tricoleucemia, sin predominio en hombres o mujeres, pero sí en ancianos, con una edad media de 71 años.

Debido a la naturaleza indolente de la tricoleucemia, no todos los pacientes requieren tratamiento, reservándose el mismo para los pacientes con esplenomegalia sintomática (saciedad temprana, malestar abdominal o dificultad respiratoria), casos asintomáticos con citopenias severas (neutropenia, anemia y trombocitopenia severas con complicaciones) y los casos que desarrollan infecciones oportunistas (como las causadas por *Aspergillus* y *Mycobacteria*) (Naik & Saven, 2012). Como alternativas de tratamiento para el manejo de los pacientes con LCP se disponen de la esplenectomía y el uso de Interferón α -2b. Previo a la introducción de la esplenectomía como alternativa de tratamiento para los pacientes con tricoleucemia, la sobrevida media de los mismos se estimaba en alrededor de los cuatro años; sin embargo, con la esplenectomía los pacientes alcanzaban tasas de respuesta completa (TRC) del 40% al 62% y una tasa de sobrevida global del 61% a 68% (Jansen & Hermans, 1981). Aunque esta terapia, con el tiempo ha sido reemplazada por otras alternativas, la esplenectomía aún cumple un rol en el manejo de los pacientes con tricoleucemia, particularmente en aquellos con esplenomegalia sintomática, trombocitopenia severa con sangrado, pacientes embarazadas o infecciones activas (Naik & Saven, 2012). En el caso del Interferón α -2b, algunos estudios observacionales le han atribuido como beneficio mejorar la anemia, leucopenia y trombocitopenia (Quesada et al., 1984); sin embargo, las TRC reportadas como atribuible a esta terapia han sido estimadas en alrededor del 10%, por lo que en la actualidad solo es considerada como una alternativa de tratamiento de segunda línea (Seymour et al., 1995) o como terapia de mantenimiento (Benz et al., 2009). Desde que los primeros análogos de purinas, cladribina (Piro et al., 1990) y pentostatina (Spiers et al., 1987), fueron desarrollados a finales de los 80's, los mismos fueron propuestos como el tratamiento innovador que podía alterar dramáticamente el curso de enfermedad de estos pacientes.

Pentostatina, que fue el primer análogo de purinas en ser desarrollado, fue asociado en estudios observacionales con tasas de respuesta objetiva del 84% a 100%, TRC del 64% al 89%, tasas de sobrevida libre de progresión a los 10 años del 67% a 76% (en aquellos que respondieron al tratamiento), tasas altas de fiebre (48%, la mitad de las mismas en ausencia de infección) y eventos adversos de tipo fiebre, citopenia, vómitos, rash, parestesias y disgeusia (Flinn et al., 2000; Johnston et al., 2000; Maloisel et al., 2003). En el caso de cladribina, la misma ha sido estudiada en múltiples estudios usando combinaciones de dosis distintas en pacientes con tricoleucemia. Estas dosis incluyeron la infusión semanal por 5 ó 6 semanas (T. Robak et al., 2007), dosis subcutáneas de 5 ó 7 días (von Rohr et al., 2002) e infusiones



durante un periodo de 5 días, todas con eficacias similares (Damasio et al., 1998). Según estudios observacionales de largo plazo cladribina ofrece como beneficio una TRT del 98% al 100%, una TRC del 75% al 98%, tasas de relapso del 20% al 30% a los 2-3 años y tasas de SG superiores al 95% (Chadha et al., 2005; Hoffman et al., 1997); no obstante, se acompañan con una incidencia de eventos adversos de tipo fiebre, neutropenia, anemia, entre otras citopenias (Saven et al., 1998). En la actualidad, pese a los beneficios que ofrece, aún no se disponen de ensayos clínicos que hayan comparado pentostatina con cladribina en pacientes con tricoleucemia por lo que se desconoce si una alternativa de tratamiento es superior a la otra. Peor aún, existe una creciente preocupación debido a los diferentes estudios que dan cuenta que muchos pacientes desarrollan resistencia a cladribina y que la misma se asocia con altas tasas de recaídas, lo que ha derivado en la emergencia de diferentes regímenes de terapias alternativas que incluyen retratamientos sucesivos y alternancia con otro análogo de purinas. Esto ha motivado que la búsqueda de nuevas y más eficaces alternativas de tratamiento continúe. Independientemente de ello y con el objeto de evaluar cuál es la utilidad de esta tecnología para el manejo de los pacientes con tricoleucemia de EsSalud es que se ha realizado la presente evaluación de tecnología sanitaria.



C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Cladribina (Litak®, Leustatin™) es un agente antineoplásico sintético que se encuentra disponible en viales para infusión endovenosa continua. Farmacológicamente, es un análogo sintético de la purina nucleósido, adenosina y su nombre químico es 2-chloro-6-amino-9-(2'-deoxy-β-D-erythro-pentofuranosyl)-purine ó 2-Clorodeoxiadenosina. Cladribina para infusión endovenosa continua se puede adquirir en el mercado internacional con diferentes nombres: Litak® (10mg/5 mL), Leustatin™ (10mg/10 mL), Cladribina (2mg/1 mL), Leustat® (10mg/10 mL) y Biodribin® (10mg/10 mL). Sin embargo, en el Perú solo encuentra disponible como Litak®, siendo fabricado por Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH (Wolfratshausen, Alemania) y comercializado por BIOTEFAR SAC. De esta manera se puede adquirir en cajas de 1 ó 5 viales de 5 mL (10mg de cladribina/5mL).



Originalmente la licencia de comercialización de cladribina para infusión endovenosa en 1993 como droga huérfana para el manejo de la tricoleucemia por la Agencia de Administración de Drogas y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés) en 1993 como por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) en 1994 a la luz de los resultados del estudio SAKK32/93. Adicionalmente, cladribina cuenta con licencia de comercialización otorgado por la FDA y la EMA para el manejo de pacientes con leucemia linfocítica crónica. En el caso de los pacientes con tricoleucemia la dosis recomendada tanto por la FDA y EMA es de 0.09 mg/kg/día (3.6 mg/m²/día) administrado mediante infusión continua endovenosa (EV) durante 7 días

consecutivos, aunque adicionalmente se han estudiado su infusión EV en 2-h a una dosis de 0.12-0.14 mg/kg durante 5-7 días, así como a una dosis de infusión EV en 2-h de 0.12-0.15 mg/kg una vez a la semana durante 6 cursos.

Posteriormente, cladribina fue probada en pacientes con esclerosis múltiple y su licencia de formulación oral adquirida por *Ortho-Clinical* (una subsidiaria de *Johnson & Johnson*), quienes fallaron en conseguir su licencia de comercialización en 1997 tanto por la FDA como por la EMA en reiteradas oportunidades. Dichos rechazos se debieron fundamentalmente a la creciente preocupación sobre una alta incidencia de segundas neoplasias y el efecto de las mismas en el balance riesgo-beneficio. Recientemente, con una nueva formulación y nuevos estudios, cladribina oral ha sido ingresada para evaluación nuevamente en el año 2016, la misma que hasta septiembre del 2016 aún se encontraba en proceso.

Si bien Litak® cuenta con un registro sanitario vigente en el Perú (vigente hasta el 26 de febrero del 2020), según el Observatorio de Productos Farmacéuticos de DIGEMID, este medicamento no se puede adquirir en ninguna de las farmacias y boticas registradas a nivel nacional. Sin embargo existen registro de compra en EsSalud en el 2011 donde se observa que el precio al cual lo adquirió la institución fue de S/. 1899.99 por una caja de 1 vial de 10mg/5mL.

Food and Drug Administration, FDA(FDA, 2003): La primera solicitud de aprobación de cladribina (Leustatina™) fue solicitada a la FDA en el año 1994 pero su licencia de comercialización para el manejo de pacientes con tricoleucemia fue otorgada en el año 1997 como una droga huérfana. Dicha aprobación se planteó primariamente en base a los resultados de dos ensayos clínicos de fase I, uno reportado como Estudio A (Santana et al., 1991) y el otro reportado como estudio B (no publicado), y la base de datos eventos adversos de los estudios K90-091 y L91-048. Cabe mencionar que se trata de estudios preliminares que no permiten responder a la pregunta PICO de interés de este dictamen, por lo que a continuación resumiremos brevemente los principales hallazgos de cada uno:

- **Los estudios A y B.** En el estudio realizado en la Fundación Scripps de Clínica e Investigación (Estudio A), 89 pacientes fueron tratados con una única dosis inyectable de Leustatina administrada por infusión intravenosa continua durante 7 días a una dosis de 0.09 mg/kg/día. En el estudio llevado a cabo en el Centro Oncológico MD Anderson (Estudio B), 35 pacientes fueron tratados con una infusión EV continua de 7 días de Leustatina a una dosis de 3.6 mg/m²/día.

Con respecto a la eficacia estimada por estos dos estudios, según el análisis por protocolo (n=106), utilizando criterios de respuesta hematológicas y de médula ósea, se estimó que la TRC al tratamiento fue del 65% en el Estudio A y del 68% en el Estudio B, para una TRC combinada del 66%; mientras que la TRT (obtenida combinando las TRC y TRP) fue del 89% en el Estudio A y del 86% en el Estudio B, para una TRT combinada del 88% en ambos estudios. En el análisis de intención

de tratar (n, 123), utilizando la resolución de la esplenomegalia como criterio de RC, se estimó que la TRC fue del 65% en el Estudio A y del 68% en el Estudio B, para una TRC combinada del 66%; mientras que la TRT fue del 89% en el Estudio A y del 86% en el Estudio B, para una TRT combinada del 88% en ambos estudios. En estos estudios, el 60% recibió cladribina como tratamiento del primera línea y el 40% restante como tratamiento de segunda línea (post Interferón α -2b/o pentostatina). La TRT estimada para cladribina como terapia de primera línea fue del 92% y como segunda línea del 84%. Cladribina mostró actividad en los pacientes previamente tratados; sin embargo, el análisis retrospectivo de los casos sugirió que la TRT disminuye en pacientes previamente tratados con esplenectomía o pentostatina y en pacientes refractarios a interferón α -2b.



Con respecto a la seguridad de cladribina en pacientes con tricoleucemia, la misma fue evaluada en base a los 576 participantes con tricoleucemia de los estudios K90-091 y L91-048 (n, 576), los cuales fueron expuestos al menos a una inyección de cladribina. Sobre la base de los datos de seguridad agrupados de estos dos ensayos clínicos se encontró que los eventos adversos secundarios a cladribina más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) fueron: pirexia (33%), fatiga (31%), náuseas (22%), erupción (16%), cefalea (14%), y reacción en el lugar de administración (11%). Adicionalmente de acuerdo con los resultados del estudio K90-091 (n, 124) se reportó que durante el primer mes del tratamiento, el 72% desarrolló fiebre post tratamiento, un 70% neutropenia grave y un 31% infecciones. De ahí que entre las alertas del producto se incluyeron: un alto riesgo de inmunosupresión de la médula ósea, anemia, neutropenia y trombocitopenia, requiriéndose hasta en el 44% de los casos transfusiones con paquete globular y en el 14% transfusiones de plaquetas. De los 196 participantes de los dos ensayos clínicos, ocho fallecieron durante el tratamiento, incluyendo seis muertes secundarias a infecciones concomitantes. Finalmente, dado que cladribina es un medicamento teratogénico su uso está prohibido en mujeres embarazadas.



Agencia Europea de Medicamentos (EMA, 2004): Cladribina (Litek®) fue evaluado y aprobado con el estatus de droga huérfana para el manejo de pacientes con tricoleucemia desde el 1994, basado primariamente en los resultados del ensayo clínico de fase II SAKK 32/93. Dicha decisión posteriormente fue revisada en el año 2004, ya cuando se contaban con resultados de los ensayos clínicos de fase II no controlados SAKK 32/93 (dosis, 0.14 mg/kg/d SC), SAKK 39/93 (dosis, 0.1 mg/kg/d SC o EV), SAKK 32/95 (dosis, 0.25 mg/kg SC) y SAKK 37/95 (dosis, 0.1 mg/kg/d SC), así como de los resultados del ensayo clínico de fase III SAKK 32/98 (dosis, 0.14 mg/kg/semana SC vs. 0.14 mg/kg/d SC). Al respecto cabe resaltar que de estos estudios ninguno representa un ensayo clínico de fase III que permita estimar la eficacia y seguridad de cladribina en pacientes con tricoleucemia por lo que constituyen evidencia de baja calidad para responder a la pregunta de interés del

presente dictamen preliminar. Es importante tener en consideración que de acuerdo con la EMA, la mejor evidencia disponible cuando otorgaron la aprobación a cladribina provenía de los estudios SAKK 32/93, SAKK 32/95 y SAKK 32/98, todos llevados a cabo por el Grupo Suizo de Investigación Clínica del Cáncer (SAKK); estos estudios serán descritos en la sección resultados del presente dictamen preliminar, con excepción del estudio SAKK 32/95, el cual solo será descrito brevemente a continuación por tratarse de un estudio de relevancia mínima para el presente dictamen:



- **El estudio SAKK 32/95 (Zenhausem et al., 2009b).** Este estudio fue diseñado como un ensayo clínico de fase II de un solo brazo a etiqueta abierta, multicéntrico (21 centros en Suiza) y en el mismo se enrolaron un total de 74 pacientes con tricoleucemia (incluyendo 50 no tratados, 17 pacientes con recaídas y 7 con enfermedad progresiva post tratamiento), entre los años 1995 y 1998. Todos los pacientes recibieron un primer ciclo de tratamiento con cladribina a una dosis única de 0.25 mg/kg por inyección subcutánea en bolo en un solo día y todos aquellos que no respondieron a este primer ciclo posteriormente recibieron un máximo de dos ciclos adicionales con cladribina a una dosis estándar de 0.14 mg/kg/día en bolos subcutáneos en cinco días consecutivos. Los criterios de elegibilidad incluyeron pacientes de cualquier edad con tricoleucemia recientemente diagnosticada o enfermedad progresiva a algún tratamiento previo excluyendo cladribina.

De acuerdo con los resultados de eficacia del estudio SAKK 32/95 cladribina ofrece como beneficio en el manejo de pacientes con tricoleucemia, en pacientes con una mediana de seguimiento de 44 meses, una TRT del 66% (IC al 95%, 55% a 77%), la cual se asoció con una mediana de tiempo libre de progresión de 44 meses. Al término de estudio, de los 74 participantes enrolados en este estudio ninguno respondió durante el primer ciclo de tratamiento, 49 respondieron al segundo ciclo de tratamiento, incluyendo, 17 durante el segundo ciclo del tratamiento y 39 durante el tercer ciclo de tratamiento. De los 17 pacientes que remitieron durante las primeras 10 semanas del segundo ciclo dos tuvieron respuestas de tipo completa (ambos en pacientes previamente tratadas) y 15 de tipo parcial. De acuerdo con estas cifras la TRT atribuible al segundo ciclo de tratamiento se estimó en un 23% (IC al 95%, 14% a 34%). Estas remisiones fueron registradas con una mediana de tiempo de 44 meses (rango, 2 a 60 meses).



Todas las respuestas se lograron con un solo curso de tratamiento y la mediana de tiempo hasta el fracaso del tratamiento para todos los pacientes fue de 38 meses. En total, al término del estudio (mediana de seguimiento, 3.8 años), se observaron los siguientes fracasos al tratamiento: siete casos de progresión (uno de los cuales falleció), ocho casos de recaída, tres casos de aparición de segundas neoplasias (dos de los cuales fallecieron) y dos casos de muerte por otras causas. Adicionalmente, este estudio reportó que los pacientes con niveles de hemoglobina

inicial normal tuvieron una mayor chance de alcanzar una RC temprana (OR, 3.6; IC al 95%, 1.02 a 12.09; valor p , 0.047), y que entre los pacientes pre-tratados, las chances de alcanzar una RC fue más alta en mujeres que en varones (OR, 9.5; IC al 95%, no reportado; valor p , 0.06).



De acuerdo con los resultados de seguridad reportados por el estudio SAKK 32/93, al término del primer ciclo de tratamiento se asocia con tasas de eventos adversos de grado 3 ó más por linfocitopenia del 77%, neutropenia del 73%, trombocitopenia del 64%), anemia del 18%, trombocitopenia del 17% e infecciones del 12%. Al término del estudio, se observaron 10 pacientes que fallecieron durante el estudio para una tasa de mortalidad del 14% (10/74). Las causas de muerte fueron: aparición de segundas neoplasias (n, 4 pacientes) y eventos cardiovasculares (n, 3 pacientes), infecciones relacionadas con el tratamiento (n, 2 pacientes) y progresión de la enfermedad (n, 1 paciente).



Al evaluar la evidencia generada por el estudio SAKK 32/95 podemos decir que el mismo constituye un antecedente de importancia mínima para este dictamen por los siguientes motivos: 1) porque este segundo ensayo clínico de fase II con cladribina en pacientes con tricoleucemia fue realizado con una dosis y vía de administración distinta a la de interés de este dictamen; 2) porque sus hallazgos originales, aunque fueron favorables a cladribina, con los resultados del primer ensayo clínico de fase III que sí permite estimar la eficacia y seguridad de cladribina en pacientes con tricoleucemia; 3) porque este estudio, de manera poco ortodoxa, publicó sus resultados finales en una carta al editor y no en un estudio original.



III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de cladribina en el tratamiento de pacientes con tricoleucemia en las bases de datos de MEDLINE, EMBASE, SCOPUS, WEB OF SCIENCE, CINAHL, COCHRANE y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

La estrategia de búsqueda incluyó los siguientes términos libres:

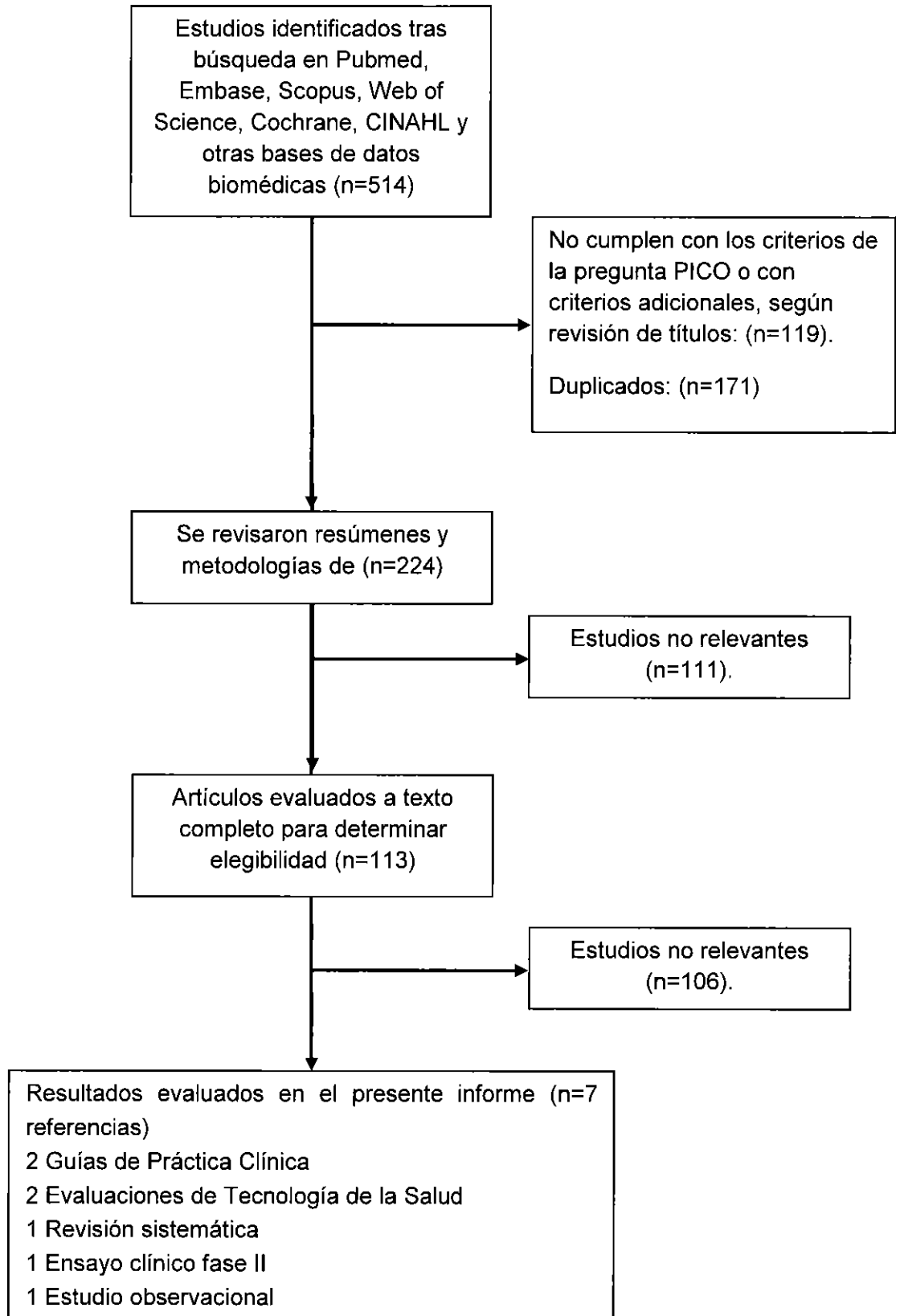
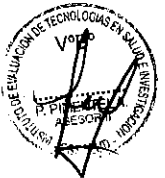
- Hairy Cell Leukemia
- Hairy Cell Leukemias
- Leukemias, Hairy Cell
- Leukemic Reticuloendotheliosis
- Leukemic Reticuloendothelioses
- Reticuloendothelioses, Leukemic
- Reticuloendotheliosis, Leukemic
- Cladribine
- 2-Chloro-2'-deoxyadenosine
- 2'-Deoxy-2-chloroadenosine
- Leustatin
- Clinical Trial
- Clinical Trial, Phase III
- Clinical Trial, Phase IV
- Controlled Clinical Trial
- Randomized Controlled Trial

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de una intervención terapéutica se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y ensayos controlados que hayan evaluado los efectos de cladribina en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de tricoleucemia. Luego se recurrió a estudios observacionales prospectivos y con grupo control, estudios retrospectivos, casos controles o series de casos. Además se incluyeron las GPC publicadas en los últimos 10 años.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica que sustente el uso de cladribina en el tratamiento de la tricoleucemia según la pregunta PICO establecida. Para el presente documento se seleccionó el siguiente cuerpo de evidencia que es resumido a continuación:



Guías de práctica clínica (GPC): Se identificaron dos GPC, una elaborada por la Sociedad Europea de Medicina Oncológica (ESMO) y otra por la Red Comprehensiva Nacional del Cáncer (NCCN), las cuales coincidieron en plantear una recomendación favorable a cladribina en el manejo de pacientes con tricoleucemia, haciendo la salvedad de que se encuentra contraindicada en pacientes embarazadas, con neutropenia severa y/o infecciones.



Evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS): Se identificaron dos ETS, una elaborada por el Consorcio Médico Escocés (SMC) y otra por el Instituto Nacional de Investigación en Salud del Reino Unido (NHS), las cuales tenían como denominador común que ninguna evaluó cladribina en el marco de una pregunta PICO similar a la interés de este dictamen. Mientras que la SMC evaluó una nueva formulación de cladribina la NHS evaluó cladribina en comparación con otro análogo de purina, pentostatina. Independientemente de ello, al analizar cada una en detalle se encontró constituían antecedentes de importancia relativa.



Revisiones sistemáticas (RS): Se encontró una RS que constituye un antecedente importante puesto que revisó la mejor evidencia disponible sobre la eficacia de cladribina en pacientes con tricoleucemia, clasificándola incluso con la clasificación GRADE para análisis de evidencias en RS.



Ensayos clínicos aleatorizados (ECA): Al revisar la literatura en extenso no se encontró ningún ECA que respondiera a la pregunta de interés de este dictamen o que permitiera estimar la eficacia de cladribina en el marco de una pregunta PICO similar a la pregunta PICO de interés de este dictamen. De hecho, se pudo verificar que a la fecha solo se ha publicado un ECA de fase III en el cual se evaluó la eficacia y seguridad de cladribina en pacientes con tricoleucemia; sin embargo, el objetivo del mismo fue determinar la superioridad de una dosis semanal en comparación con la dosis diaria estándar de cladribina aprobada tanto por la FDA como por la EMA para el manejo de los pacientes con tricoleucemia.

Estudios observacionales: Se incluyó también un estudio observacional retrospectivo en pacientes con tricoleucemia del 2011.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Sociedad Europea de Medicina Oncológica (ESMO)– “Leucemia de células vellosas: Guías de Práctica Clínica de la ESMO para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento” (T. Robak et al., 2015).



Los elaboradores de la GPC concluyeron que los análogos de purinas, incluyendo cladribina y pentostatina, constituyen el tratamiento de elección de primera línea para los pacientes con tricoleucemia solo si se encuentran sintomáticos, son varones o mujeres no embarazadas y no presentan neutropenia severa (Recomendación II1A2).



Para realizar dicha recomendación esta GPC se basó en los hallazgos de los ensayos

clínicos de fase I de Robak et al (T Robak et al., 1996), los estudios de cohortes de Cheson et al (Cheson et al., 1998) y Saven et al (Saven et al., 1998), el ensayo clínico de fase II SAKK 32/93 (von Rohr et al., 2002), el ensayo clínico de fase III SAKK 32/98 (Zenhäusern et al., 2009), el ensayo clínico aleatorizado de fase II en el que se comparó dos dosis distintas de cladribina de Robak et al (T Robak et al., 2007) y el estudio observacional comparativo entre cladribina y pentostatina de Dearden et al (Dearden et al., 2011).



En el caso de pentostatina, esta GPC basó su recomendación en los hallazgos del ensayo clínico de fase III reportado por Finn et al (Flinn et al., 2000). Dicho estudio, en breve, reportó que sobre la base de un total de 241 casos de pacientes con tricoleucemia, se pudo estimar una sobrevida global a los 5 años del 90% (IC al 95%, 80% a 91%) y una sobrevida global a los 10 años del 81% (IC al 95%, 58% a 76%). Entre los 173 pacientes con RC la sobrevida libre de progresión se estimó a los 5 años en un 85% (IC al 80%, 80% a 91%) y una sobrevida global a los 10 años del 67% (IC al 67%, 58% a 76%). Asimismo reportó que las tasas de mortalidad y las tasas de aparición de segundas neoplasias no fueron más altas de lo esperado en la población general.



Con respecto a la relevancia de esta guía como antecedente para el presente dictamen, vale la pena resaltar lo siguiente: 1) que esta guía es la primera que plantea una recomendación favorable a cladribina en el manejo de pacientes con tricoleucemia; 2) que esta GPC en su sustentación consideró que la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del cladribina en pacientes con tricoleucemia provenía de los ensayos clínicos aleatorizados de fase II SAKK 32/93 y fase III SAKK

¹ Recomendación de nivel II de evidencia o procedente de un ensayo clínico aleatorizado pequeño, un ensayo clínico aleatorizado grande con sospecha de sesgo (calidad metodológica baja) o un meta-análisis de estos ensayos clínicos o de ensayos clínicos con demostrada heterogeneidad

² Grado de recomendación A o recomendación fuerte puesto que cuenta con evidencia de un beneficio clínico sustancial.

32/98, los cuales constituyen evidencia de baja calidad en la medida en la que no permiten evaluar la eficacia atribuible al uso de cladribina; 3) que la recomendación favorable planteada por esta GPC para cladribina no se hizo extensiva a los pacientes con neutropenia severa (complicación relativamente frecuente en los pacientes con tricoleucemia) dado que en estos casos las consecuencias podrían ser fatales, por lo que esta recomendación debe ser considerada en el marco de las advertencias de seguridad; 4) finalmente, es importante resaltar que pese a su relevancia relativa, ninguno de los dos estudios reconocidos como la mejor evidencia disponible responde directamente a pregunta PICO de interés de este dictamen, la cual requiere de una comparación entre cladribina y placebo.



Red Comprehensiva Nacional del Cáncer (NCCN) –“Linfoma No Hodgkin. V3.2016” (NCCN, 2016).

Los elaboradores de la GPC de la NCCN, en el capítulo dedicado a las tricoleucemia, recomiendan cladribina y pentostatina (análogos de purinas) como las dos alternativas de tratamiento de elección de primera línea para pacientes con tricoleucemia sintomática (Recomendación 2A3).



Para realizar dicha recomendación esta GPC se basó en los hallazgos de los estudios observacionales reportados por Tallman et al (Tallman et al., 1992), Goodman et al (Goodman et al., 2003), Zinzani et al (Zinzani et al., 2004) y Chadha et al (Chadha et al., 2005); el ensayo clínico aleatorizado de fase II en el que se comparó dos dosis distintas de cladribina de Robak et al (T Robak et al., 2007); el ensayo clínico de fase III SAKK 32/98 (Zenhäusern et al., 2009); el estudio observacional comparativo entre cladribina vs pentostatina de Dearden et al (Dearden et al., 2011); y el estudio comparativo de cladribina vs. pentostatina, ambos en combinación con rituximab (Eise et al., 2007). Adicionalmente, desde el punto de vista de seguridad, esta GPC hace una importante alerta: “cladribina no debe ser administrado a pacientes con infecciones activas que puedan amenazar la vida del paciente o infecciones crónicas”.



Con respecto a la relevancia de esta guía para el presente dictamen, vale la pena resaltar lo siguiente: 1) los elaboradores de la GPC recomiendan cladribina como una de las dos alternativas de tratamiento de primera línea de elección para los pacientes con tricoleucemia; 2) dicha recomendación fue clasificada como de fortaleza intermedia y no con la máxima fortaleza de recomendación como lo hizo la guía ESMO; 3) dicha recomendación se basó en la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del cladribina en pacientes con tricoleucemia proveniente del ensayo clínico aleatorizado de fase III SAKK 32/98, el cual constituye evidencia de baja calidad en la medida en la que compara dos dosis de cladribina y no permite concluir acerca del beneficio atribuible al uso del fármaco; 4) que a la fecha no se

³ Recomendación de categoría 2A o basada en evidencia de baja calidad, aunque hay un consenso uniforme en la NCCN de que la intervención es apropiada

dispone de ningún ensayo clínico de fase III que haya comparado cladribina con placebo como es requerido por la pregunta PICO de interés de este dictamen; 5) que debido a su alta incidencia de infecciones de severidad 3 o más, aún cuando cladribina se encuentre disponible, esta no debe ser administrada en pacientes con infecciones activas que puedan amenazar la vida del paciente o infecciones crónicas.



ii. EVALUACIONES DE TEGNOLOGÍA SANITARIA

Consortio Médico Escocés (SMC) – “Cladribina 2mg/mL solución para inyección (Litek®) para leucemia de células vellosas”(SMC, 2009).



Según esta ETS, luego de realizar una revisión abreviada, el SMC decidió “sí recomendar cladribina (2mg/mL) para el tratamiento de tricoleucemia dentro del Sistema de Salud de Escocia”. Dicha recomendación fue planteada para todos los “pacientes en los que cladribina es considerado un agente apropiado para esta indicación”. Adicionalmente, agrega que la “solución de 2 mg/ml ofrece como ventaja que se administra mediante inyección en bolo subcutánea durante cinco días consecutivos en lugar de por infusión intravenosa continua de la solución de 1 mg/ml durante siete días consecutivos”. Asimismo esta ETS resalta el hecho de que “esta forma de administración confiere ventajas tanto en términos de comodidad para los pacientes como permitir además una prestación de servicios a un menor costo por curso de tratamiento”.



Al respecto de esta ETS cabe precisar que la misma se trata de una evaluación abreviada básicamente porque se trata de una nueva formulación y no de un producto nuevo. Contradictoriamente el SMC no tiene registro alguno de haber realizado una ETS por el procedimiento regular de cladribina para tricoleucemia, por lo que no se pudo revisar qué evidencias utilizaron para plantear esta recomendación.



Con respecto a la relevancia de esta ETS para la pregunta PICO de interés de este dictamen, podemos concluir que como ETS solo constituye un antecedente de relevancia relativa. Esto se debe a que esta ETS solo evaluó una nueva formulación de cladribina y no la eficacia y seguridad de cladribina como una alternativa de tratamiento superior a placebo como fue requerido por la pregunta PICO del presente dictamen.

Instituto Nacional de Investigación en Salud del Reino Unido (NIHR)– “Costo-efectividad de pentostatina en comparación con cladribina en el tratamiento de la leucemia de células pilosas en el Reino Unido”(Guest et al., 2009).

Según esta ETS, luego de realizar una revisión sistemática de la literatura los investigadores evaluaron la relación costo-eficacia de pentostatina, en comparación con cladribina, como tratamiento inicial para pacientes con tricoleucemia.

En esta ETS cladribina fue evaluada a dosis de 0.14 mg/kg administrada por vía subcutánea o EV una vez cada tres días (un ciclo) durante cinco ciclos o una vez al día durante cinco días consecutivos de forma ambulatoria, o como infusión EV continua durante siete días según cada caso, asumiendo que un tercio de los pacientes reciben un segundo curso de cladribina tres meses más tarde. Los estimados de eficacia disponibles en la literatura junto con las estimaciones de uso de los recursos de atención médica obtenidos por consulta a 10 hematólogos consultores de todo el Reino Unido fueron utilizados para construir un modelo de Markov de 5 años que represente el manejo estándar de los pacientes con tricoleucemia en el Reino Unido. Las utilidades para estados de salud en el modelo se obtuvieron del público en general mediante la metodología del “juego estándar o apuesta normalizada”, con compensación de tiempo y técnicas de la escala visual análoga. El modelo fue utilizado para analizar la decisión de los médicos de tratar o no a un paciente nuevo con tricoleucemia, ya sea con pentostatina o cladribina, y para estimar la relación costo-eficacia de pentostatina a más de 5 años (con precios de los años 2007/2008) desde la perspectiva del Sistema de Salud Británica (NHS).

De acuerdo con el modelo, se espera que un 64% (IC al 95%, 61% a 67%) de todos los pacientes tratados con pentostatina entren en remisión libre de recaídas a los 5 años del tratamiento, en comparación con un 49% (IC al 95%, 47% a 52%) de los pacientes tratados con cladribina (valor P, 0.04). Repetir el tratamiento de pacientes con respuesta parcial, no respondedores y con una recaída durante los 5 años permitiría una RC en el 92% (IC al 95%, 82% a 100%) de los pacientes tratados con pentostatina y el 90% (IC al 95%, 79% a 100%) en los pacientes tratados con cladribina a los 5 años del tratamiento. De acuerdo con el modelo de Markov, se espera que los pacientes tratados con pentostatina le cuestan al NHS alrededor de £21,609 (IC al 95%, £18,581 a £24,118) por paciente durante 5 años, mientras que los pacientes tratados con cladribina alrededor de £21,325 (IC al 95%, £18,972 a £23,128) por paciente durante 5 años. De acuerdo con ello, al usar pentostatina en lugar de cladribina se espera que una mejora del 2% en remisión completa (del 90% al 92%) a los 5 años, un costo adicional por cada paciente adicional en remisión de <£20,000, una mejora del 4% en el estado de salud (de 3.64 a 3.77 AVAC). Por lo tanto, el costo por AVAC ganado con el uso de pentostatina se estima sería de £2,180 (IC al 95%, £2,030 a £2750). Finalmente de acuerdo con el análisis de sensibilidad probabilístico el uso de pentostatina por cladribina se asocia con al menos una probabilidad de 0.85 de ser más rentable con un umbral de £10,000 por AVAC, una probabilidad de 0.90 de



ser más rentable con un umbral de £20,000 por AVAC, y una probabilidad de 0.93 de ser más rentable con un umbral de £30,000 por AVAC.

Con respecto a la relevancia de esta ETS para la pregunta PICO de interés de este dictamen, podemos concluir que como ETS constituye un antecedente de relevancia relativa dado que si bien no es una ETS que haya comparado cladribina con placebo o mejor terapia de soporte, da cuenta de la eficacia de cladribina, y en general de los análogos de purinas, en la población de interés del dictamen. Adicionalmente esta ETS cobra mayor relevancia si tomamos en consideración que las evidencias ulteriormente seleccionadas para realizar esta ETS son las mismas que han sido seleccionadas como relevantes para este dictamen.



iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Al completar la búsqueda bibliográfica se encontró solo una RS (Cheng et al., 2012), la cual tenía como objetivo revisar las evidencias disponibles de 41 enfermedades oncológicas consideradas huérfanas, entre ellas la tricoleucemia.



Cheng et al., 2012– “Revisión sistemática de los datos comparativos de la eficacia de los medicamentos oncológicos huérfanos”(Cheng et al., 2012).

De acuerdo con esta RS la mejor evidencia disponible con respecto a la eficacia de cladribina en pacientes con tricoleucemia provenía hasta junio del año 2010 de los estudios observacionales comparativos de Dearden et al (cladribina vs pentostatina) (Dearden et al., 2011), Else et al (cladribina vs pentostatina) (Else et al., 2009) y Else et al (cladribina vs. pentostatina, ambos en combinación con rituximab) (Else et al., 2007); y del ensayo clínico de fase II SAKK 32/93 (von Rohr et al., 2002). Estas evidencias analizadas en conjunto fueron clasificadas por los autores de esta RS, utilizando la clasificación GRADE como de recomendación moderada. Es decir, que cuando se disponga de nuevos estudios es probable que estos tengan un impacto importante en nuestra confianza para estimar el efecto y que se pueda cambiar los estimados actuales (los ensayos clínicos aleatorizados tenían importantes limitaciones, inconsistencias, imprecisiones o evidencia de sesgo de información; los estudios observacionales no reportaban amenazas para la validez y produjeron estimados de efectos moderados o evidencia de un gradiente de dosis-respuesta).



Con respecto a la relevancia de esta RS para nuestra pregunta PICO de interés cabe resaltar lo siguiente: 1) esta RS consideró que la mejor evidencia disponible sobre la eficacia de cladribina provenía del ensayo clínico no controlado de fase II SAKK32/93 y de tres estudios observacionales que comparaban cladribina con pentostatina; 2) que este cuerpo de evidencias fue considerado por esta RS como evidencia de recomendación GRADE moderada, lo cual refleja básicamente que a la fecha no se ha

publicado ningún ensayo clínico aleatorizado bien diseñado que permitan estimar la eficacia de cladribina en pacientes con tricoleucemia; sin embargo, se rescata que los estudios identificados reportaron altas tasas de respuesta sugiriendo un potencial beneficio del uso de cladribina en pacientes con tricoleucemia 3) que esta RS excluyó los estudios SAKK 32/95 y SAKK 32/98 toda vez que ambos estudios, pese a tratarse de ensayos clínicos solo comparaban regímenes distintos de cladribina y, por ende, no permiten sacar mayores conclusiones con respecto a la eficacia atribuible a cladribina en pacientes con tricoleucemia; 4) de hecho, esta RS consideró mejor evidencia a los estudios observacionales que han comparado cladribina con pentostatina, precisamente porque, pese a su naturaleza observacional, han comparado cladribina con pentostatina, la cual cuenta con evidencia consistente de eficacia y seguridad en pacientes con tricoleucemia, y por lo tanto puede aportar mejores evidencias que estudios no controlados.



iv. ENSAYOS CLÍNICOS

Los ensayos clínicos que se encontraron fueron principalmente no-aleatorizados, de un solo brazo y de etiqueta abierta, y de fase II. Dentro de estos, el de mayor calidad fue el ensayo clínico SAKK32/93, el cual se describe a continuación:

von Rohr A et al. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. (SAKK 32/93) (von Rohr et al., 2002).

Este estudio fue diseñado como un ensayo clínico de fase II de un solo brazo y etiqueta abierta, multicéntrico (14 centros en Suiza, 3 centros en Alemania y uno en Austria) y en el mismo se incluyeron un total de 62 pacientes con tricoleucemia (incluyendo 33 no tratados, 15 previamente tratados-esplenectomía, Interferón α -2b o pentostatina, y 14 con enfermedad progresiva al tratamiento durante el tratamiento con cladribina). Todos los pacientes recibieron un primer ciclo de tratamiento con cladribina a una dosis de 0.14 mg/kg/día por inyección subcutánea en bolo durante cinco días consecutivos (dosis total de 0.7 mg/kg) y todos aquellos que no respondieron a este primer ciclo posteriormente recibieron un máximo de dos ciclos adicionales con cladribina (con la misma dosis total) por infusión endovenosa continua durante siete días consecutivos. Los criterios de elegibilidad incluyeron un estatus funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ≤ 2 , una expectativa de supervivencia > 3 meses, creatinina sérica < 200 mmol/L y bilirrubina < 35 mmol/L (a no ser que sea consecuencia de la tricoleucemia) y serología VIH negativa. Las variables desenlace primarias del estudio fueron respuesta completa al tratamiento, respuesta parcial al tratamiento, tiempo a la remisión, tiempo a la falla al tratamiento y supervivencia global. El tamaño de muestra para la primera fase (una de dos fases) del estudio fue estimada con el objetivo de demostrar que cladribina en pacientes con tricoleucemia permitía



una respuesta al tratamiento mínima del 70%, es decir si 11 ó menos de los 15 participantes enrolados respondían al tratamiento el estudio debería cerrarse. Dado que eso no ocurrió se procedió con la segunda fase del estudio y a la extensión del mismo hasta mayo de 1995.

De acuerdo con los resultados de eficacia del estudio SAKK 32/93 cladribina ofrece como beneficio en el manejo de pacientes con tricoleucemia una TRT del 97% (n, 60/62; IC al 95%, no reportado), la cual resulta de combinar una TRC del 76% (n, 47/62; Intervalo de confianza [IC] al 95%, 63% a 86%) con una TRP del 21% (n, 13/62; IC al 95%, no reportado). Todas las respuestas se lograron con un solo curso de tratamiento y la mediana de tiempo hasta el fracaso del tratamiento para todos los pacientes fue de 38 meses. En total, al término del estudio (mediana de seguimiento, 3.8 años), se observaron los siguientes fracasos al tratamiento: siete casos de progresión (uno de los cuales falleció), ocho casos de recaída, tres casos de aparición de segundas neoplasias (dos de los cuales fallecieron) y dos casos de muerte por otras causas. Adicionalmente, este estudio reportó que los pacientes con niveles de hemoglobina inicial normal tuvieron una mayor chance de alcanzar una RC temprana (odds ratio [OR], 3.6; IC al 95%, 1.02 a 12.09; valor *p*, 0.047), y que entre los pacientes pre-tratados, las chances de alcanzar una RC fue más alta en mujeres que en varones (OR, 9.5; IC al 95%, no reportado; valor *p*, 0.06).

De acuerdo con los resultados de seguridad reportados por el estudio SAKK 32/93, todos los participantes de este estudio experimentaron algún grado de deterioro de parámetros hematológicos, siendo los más frecuentes entre aquellos con un grado de severidad 3 ó más: neutropenia (98%), linfocitopenia (95%) y trombocitopenia (50%). Al término del estudio se estimó una tasa de eventos adversos del 64%, una tasa de mortalidad del 8% (n, 5/62) y una tasa de infecciones asociadas al tratamiento del 58%, incluyendo 12/35 infecciones de grado 3 ó más de severidad. Otros eventos severos graves observados (grado 3 ó más) incluyeron un caso de hemorragia gastrointestinal (en un paciente con úlcera péptica preexistente), un caso de insuficiencia cardíaca (en un paciente con enfermedad cardíaca coronaria preexistente) y un caso de depresión mayor, aunque se desconoce cuál fue el rol del tratamiento en estos eventos.

Al evaluar la evidencia generada por el estudio SAKK 32/93 podemos decir que el mismo constituye un antecedente importante para este dictamen por los siguientes motivos: 1) porque fue el primer ensayo clínico de fase II con cladribina en pacientes con tricoleucemia en ser publicado; 2) porque sus hallazgos originales siendo favorables para cladribina motivaron que tanto la FDA y la EMA le otorgaran el estatus de droga huérfana; 3) con respecto al beneficio del tratamiento, dado que el estudio SAKK 32/93 es un estudio no controlado, el mismo no permite sacar mayores conclusiones con respecto a la eficacia atribuible a cladribina en pacientes con tricoleucemia; sin embargo, es posible rescatar que las altas tasas de respuesta sugieren que cladribina podría representar una alternativa promisoriosa para dichos



pacientes, aun en presencia de sesgo 4) con respecto a la seguridad, cladribina en pacientes con tricoleucemia, el fármaco muestra efectos negativos pero manejables sobre los parámetros hematológicos en todos los pacientes tratados con cladribina, y un alto riesgo de infecciones.

v. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

No se encontraron ECAs que evalúen la eficacia y seguridad de cladribina en comparación con placebo o mejor terapia de soporte, es decir, que permitan estimar la eficacia atribuible al uso de cladribina en pacientes con tricoleucemia. El único ECA relacionado al uso de cladribina fue uno de fase III que comparó diferentes dosis del mismo, y que por lo tanto no permitió evaluar la eficacia atribuible a cladribina. Sin embargo, este se describe a continuación por ser el único ECA de fase III sobre el uso de cladribina.

Zenhäusern R et al. Randomized trial of daily versus weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia: a multicenter phase III trial (SAKK 32/98) (Zenhausern et al., 2009a).

Este estudio fue diseñado como un ensayo clínico de tipo superioridad (ClinicalTrials.gov ID: NCT00003746), a etiqueta abierta, multicéntrico, en el cual un total de 100 pacientes con tricoleucemia fueron asignados aleatoriamente 1:1 a uno de los dos brazos del estudio: dosis diaria, 0.14 mg/kg/día SC en los días 1-5 (grupo control) vs. dosis semanal, 0.14 mg/kg/semana SC por 5 semanas (grupo experimental). Los criterios de elegibilidad incluyeron pacientes de cualquier edad con tricoleucemia recientemente diagnosticada o enfermedad progresiva a algún tratamiento previo excluyendo cladribina. La hipótesis de superioridad fue planteada como una reducción de la media de control de leucocitos dentro de las primeras seis semanas post aleatorización calculada mediante la prueba ANCOVA (a los días 8, 15, 22, 29, 36 y 43).

De acuerdo con los resultados de eficacia del estudio SAKK 32/98 al comparar los regímenes diario y semanal de cladribina no se encontraron diferencias en términos de TRT a las 10 semanas (78% vs 68%; IC al 95%, 64% a 88% vs. 54% a 80%; valor p , 0.13) y las TRT durante el seguimiento resultaron idénticas en ambos brazos del estudio (86% vs 86%). Durante el estudio 4% de los pacientes tratados con el régimen diario vs. 2% de los pacientes tratados con el régimen semanal terminaron prematuramente el estudio. En total se registraron tres fallecimientos durante el estudio, dos durante el tratamiento (uno en cada brazo) y uno durante el seguimiento.

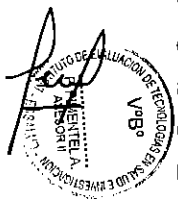


De acuerdo con los resultados de seguridad reportados por el estudio SAKK 32/98, no se encontraron diferencias significativas en las tasas de leucopenia de grado 3 ó 4 de severidad (94% vs. 84%), neutropenia de grado 3 o 4 de severidad (90% vs. 80%), infección aguda (44% vs. 40%), hospitalización (38% vs. 34%) y requerimiento de soporte sanguíneo (22% vs. 30%) dentro de 10 semanas. La toxicidad más frecuente reportada durante el seguimiento fueron las infecciones leves. Los eventos adversos más serios fueron observados en el grupo de pacientes expuestos al régimen semanal, los cuales incluyeron: un caso de isquemia cardiaca de grado 3, un caso de apendicitis de grado 3, una infección de grado 3 y una obstrucción intestinal de grado 4. En el caso del grupo de pacientes expuestos al régimen diario sólo se registró un caso de infección de grado 3 de severidad.



En función a los resultados previamente descritos los investigadores de este estudio concluyeron que el mismo no sugiere que existieran ventajas evidentes tanto en términos de eficacia como de toxicidad entre los regímenes de tratamiento diario y semanal de cladribina en pacientes con tricoleucemia.

Con respecto a la relevancia del estudio SAKK 32/94 para la pregunta PICO de interés de este dictamen cabe resaltar lo siguiente: 1) que el mismo solo constituye un antecedente de importancia relativa para este dictamen puesto que carece de un comparador más apropiado lo que no permite sacar mayores conclusiones con respecto a la eficacia atribuible a cladribina en pacientes con tricoleucemia; 2) que contrario a la hipótesis principal de este estudio la dosis semanal de cladribina no contribuyó a una disminución significativa de la incidencia de toxicidad, por lo que la misma tampoco puede ser recomendada a los pacientes con tricoleucemia neutropénicos; 3) correctamente este estudio al no encontrar diferencias en su variable respuesta primaria concluyó que el mismo no permitía demostrar ni la superioridad ni la no inferioridad del régimen semanal en comparación con el régimen diario de cladribina; 4) que no da cuenta de la eficacia de cladribina con respecto a placebo.



vi. ENSAYOS CLÍNICOS NO PUBLICADOS

Además de los citados, al revisar los registros de los ECA en desarrollo en *Clinicaltrials.gov* no se encontró ningún ECA con resultados disponibles sobre su eficacia y seguridad en pacientes con tricoleucemia.

vii. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Se identificaron 9 estudios observacionales: seis fueron estudios de cohorte (Cheson et al 1998, Saven et al 1998, Tallman et al 1992, Goodman et al 2003, Zinzani et al 2004, y Chadha et al 2005), y tres estudios compararon cladribina versus pentostatina (Dearden et al 2011, Else et al 2007, y Else et al 2009). Dichos estudios fueron

incluidos en la RS por Cheng et al, donde fueron considerados como evidencia de calidad moderada de un potencial beneficio de cladribina en pacientes con tricoleucemia. A pesar de su naturaleza observacional y los sesgos que ello implica, se rescata que dichos estudios muestran en general altas tasas de respuesta a cladribina en pacientes con tricoleucemia, y una eficacia similar a la observada con el uso de pentostatina. Brevemente, se describe el estudio observacional de mayor relevancia por su mayor tamaño muestral, por ser el más reciente y por la comparación entre cladribina y pentostatina.



Darden C et al. Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. 2011 (Dearden et al., 2011)



Estudio observacional de 251 casos de tricoleucemia en The Royal Marsden Hospital y Cancer Research clinical entre 1986 y 2010 que recibieron tratamiento con un único análogo de purina (cladribina o pentostatina). De estos, 242 estuvieron disponibles para el análisis. La mediana de seguimiento fue 16 años desde el momento del diagnóstico.



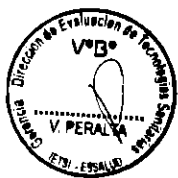
Los pacientes tuvieron una media de edad de 49 años (23-76) y se encontraron en un ratio varones: mujeres de 4:1. El número de pacientes que recibió pentostatina fue 188 y cladribina 54. La mayoría de los pacientes que no respondió inicialmente a la terapia con alguno de los análogos de purina, recibió tratamiento de segunda línea con el análogo de purina alternativo. Frente a recurrencia de la enfermedad, los pacientes fueron retratados con el mismo o con el otro análogo de purina. Adicionalmente, a partir del 2003, los pacientes con enfermedad recurrente recibieron también rituximab en combinación con cladribina o pentostatina. En este punto cabe mencionar que la naturaleza observacional retrospectiva del estudio implica ciertas limitaciones serias en la medida en la que no ha sido posible controlar factores importantes y no se ha utilizado un grupo control, por lo que los estimados se encuentran sujetos a sesgo.



Se presentan las tasas de respuesta y la sobrevida libre de enfermedad en primera, segunda y tercera línea. Así, no se observaron diferencias significativas en la respuesta global o en la respuesta completa entre cladribina y pentostatina en cualquier línea de tratamiento. Así, la tasa de respuesta completa fue de 76% con cladribina y 82% con pentostatina. De los 188 pacientes que recibieron cladribina, 18 pacientes que mantuvieron respuesta parcial al tercer o cuarto mes repitieron el tratamiento. De estos el 78% (14 pacientes) lograron respuesta completa, de los cuales 13 se mantuvieron en remisión por una mediana de tiempo seguimiento de 6 años (1-6 años). Cabe resaltar que dado que no se trata de una comparación de data prospectiva en una población aleatorizada, los pacientes tratados con cada medicamento fueron diferentes en número y en momento de tratamiento. Aunque los pacientes fueron similares en características demográficas, la ausencia de aleatorización y mediciones prospectivas no permite controlar por el efecto de confusores medidos y no-medidos que podrían estar sesgando los resultados.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 013-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CLADRIBINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TRICOLEUCEMIA

De los 242 pacientes analizados, 45 murieron (19%), lo cual es similar a lo observado en la población general ajustando por edad y género. Solo ocho muertes fueron relacionadas a tricoleucemia. Sin contar el cáncer de piel, 31 pacientes desarrollaron segundas neoplasias, 28 de las cuales fueron subsecuentes a tricoleucemia. Los autores resaltan que esto es similar a lo observado en la población general ajustada por edad y género.



V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar expone la evidencia disponible a la fecha (Febrero 2016) sobre la eficacia y seguridad del uso de cladribina en pacientes con tricoleucemia. En EsSalud, rituximab es la primera línea de tratamiento de tricoleucemia. Sin embargo, ciertos pacientes presentan respuesta inadecuada o intolerancia a rituximab, en ellos se requieren otras alternativas de tratamiento. Adicionalmente, se ha solicitado el uso de cladribina como terapia de primera línea en pacientes con tricoleucemia. En base a esta solicitud se llevó a cabo una revisión de la literatura sobre la eficacia y seguridad de cladribina en las poblaciones de pacientes previamente tratados y no-tratados. Se encontró que todos los ensayos clínicos de cladribina fueron en una población mixta de pacientes previamente tratados y no tratados, lo cual responde a la pregunta PICO del presente dictamen.

Así, para responder a la pregunta PICO se identificaron dos GPC, una de ESMO y una de NCCN; dos ETS del Consorcio Médico Escocés y de NIHR; una RS del uso de medicamentos oncológicos huérfanos en general; un ensayo clínico de fase II; un ensayo clínico de fase III de la comparación entre dos dosis de cladribina; y un estudio observacional retrospectivo.

Las GPC emiten recomendaciones similares con respecto al uso de cladribina en pacientes con tricoleucemia. Así, tanto ESMO como NCCN recomiendan cladribina como una alternativa de tratamiento de primera línea en pacientes con tricoleucemia, junto con pentostatina que es el otro análogo de purina disponible en el mercado internacional. Cabe resaltar que en ambos casos esta recomendación esta circunscrita a pacientes sintomáticos. Adicionalmente, los elaboradores de la GPC de ESMO recalcan que el uso de cladribina no debe darse en mujeres embarazadas ni en pacientes con neutropenia severa. Ambas GPC han graduado esta recomendación como recomendación fuerte, aunque basada en evidencia de baja calidad, la cual corresponde principalmente a estudios de fase II, de etiqueta abierta y estudios observacionales.

Las ETS identificadas son de aplicabilidad limitada para responder a la pregunta PICO del presente dictamen en la medida en la que se refieren al uso de cladribina en los contextos específicos de los países en y para los cuales fueron desarrolladas. Así, la ETS del Consorcio Médico Escocés fue una evaluación abreviada únicamente para evaluar una nueva formulación de cladribina y no como un producto nuevo a ser incluido en el sistema de salud escocés. Contradictoriamente, no existe un registro de una ETS por el procedimiento regular de cladribina en tricoleucemia realizada por el Consorcio. Por otra parte, la ETS de NIHR involucra un análisis de costo-efectividad de la comparación entre cladribina y pentostatina en el tratamiento de tricoleucemia, donde se concluyó que pentostatina es la alternativa más costo-efectiva en el Reino Unido. Sin embargo, dada la variabilidad entre países, relacionada al costo del medicamento y el umbral de costo-efectividad, no es posible aplicar las conclusiones



de dicho análisis al contexto de EsSalud. Por ello, las ETS mencionadas, si bien informan sobre el uso de cladribina en otros países, no constituyen evidencia que apoye su uso en EsSalud.

La RS identificada reporta que la mejor evidencia disponible con respecto a la eficacia de cladribina provenía hasta Junio del 2010 de los estudios observacionales comparativos de Dearden et al 2011, Else et al 2009 y Else et al 2007, de los cuales el de mayor relevancia y mejor metodología será discutido posteriormente; y del ensayo clínico de fase II SAKK 32/93, también descrito en el presente dictamen. En este sentido, la RS ha brindado información relevante para responder a la pregunta PICO en la medida en la que presentó la mejor evidencia disponible al 2010, corroborando lo encontrado en la revisión de la literatura realizada para la elaboración del presente dictamen preliminar.

El ensayo clínico de fase II de mayor relevancia fue el SAKK 32/93 el cual fue de un solo brazo y etiqueta abierta en 62 pacientes con tricoleucemia tratados y no-tratados. Dada la ausencia de grupo control este estudio no permitió evaluar la eficacia atribuible a cladribina en dicha población. Sin embargo, es posible rescatar que, a pesar de las limitaciones metodológicas y el alto riesgo de sesgo, el estudio reporta altas tasas de respuesta completa y sostenida (97%; IC95% no reportado), siendo la mediana de tiempo hasta el fracaso de 38 meses. En cuanto a la seguridad, el estudio reporta que todos los participantes del estudio experimentaron algún grado de deterioro de parámetros hematológicos, donde los más frecuentes entre aquellos con un grado de severidad 3 o más fueron neutropenia (98%), linfocitopenia (95%) y trombocitopenia (50%). Adicionalmente, la tasa de infecciones asociadas al tratamiento fue de 58%, donde 12 de 35 infecciones fueron de grado 3 o más.

Así, la evidencia generada por el estudio SAKK 32/93 responde a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar y sugiere que cladribina ofrece un beneficio a los pacientes con tricoleucemia. Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados en el marco de las limitaciones del estudio, el cual no ha sido controlado y por lo tanto presenta alto riesgo de sesgo. En este sentido, la evidencia no es concluyente con respecto a la eficacia atribuible a cladribina, pero sugiere que este es una alternativa promisoriosa en el tratamiento de tricoleucemia.

Se identificó también un ensayo de fase III de comparación entre dos dosis de cladribina en pacientes con tricoleucemia tratados y no-tratados: ensayo SAKK 32/98. Los resultados del estudio muestran tasas de respuesta completa similares entre las dosis de tratamiento empleadas (0.14 mg/kg/día SC en los días 1-5 (grupo control) vs. dosis semanal, 0.14 mg/kg/semana SC por 5 semanas (grupo experimental)). De relevancia para la pregunta PICO del presente dictamen preliminar es que las tasas de respuesta se encontraron entre 54% y 88%, independientemente de la dosis. Los hallazgos con respecto al perfil de seguridad mencionan que este es similar entre los brazos de estudio, donde las tasas de leucopenia de grado 3 o más de severidad fue 94% en el grupo control y 84% en el grupo experimental, las tasas de neutropenia de



grado 3 o más de severidad fueron 90% en el grupo control y 80% en el grupo experimental, y las tasas de infecciones fueron 44% y 40%. Estos resultados de seguridad constituyen una alerta sobre los efectos secundarios del uso de cladribina, principalmente sobre los parámetros hematológicos.

Los resultados de eficacia del ensayo SAKK 32/98 sugieren un efecto positivo del uso de cladribina en pacientes con tricoleucemia; sin embargo, como se ha mencionado antes, la ausencia de un grupo control que no haya recibido cladribina no permite determinar la eficacia atribuible al uso del medicamento. En este sentido, el estudio constituye evidencia de baja calidad que responde a la pregunta PICO del presente dictamen. Adicionalmente, es importante tomar en cuenta las alertas relacionadas al perfil de seguridad del medicamento al momento de interpretar el riesgo/beneficio del uso de cladribina.

Se tomó también un estudio observacional como evidencia relevante para responder a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar, ya que este comparó las tasas de respuesta a cladribina con las tasas observadas con pentostatina, la cual ha sido evaluada en estudios de fase II. El estudio fue retrospectivo, donde los pacientes habían recibido un análogo de purina (i.e. cladribina o pentostatina) de primera línea y fueron seguidos por 24 años. El estudio reporta que las tasas de respuesta completa luego de una primera línea con cladribina fue de 76% y en segunda línea 69%. Estos resultados sugieren un efecto positivo del uso de cladribina en el tratamiento de tricoleucemia, aunque estos deben ser tomados con precaución en la medida en la que han sido obtenidos en el marco de un estudio observacional retrospectivo, en ausencia de grupo control y control de sesgo. A pesar de las limitaciones, el estudio constituye evidencia relevante para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, tomando en cuenta también que se trata de una comparación con pentostatina, cuya eficacia también ha sido evaluada en estudios de largo plazo.

Finalmente, existe una preocupación relacionada al perfil de seguridad que limita el uso de cladribina a la población de varones o mujeres no-embarazadas y a aquellos sin neutropenias severas o infecciones actuales o crónicas.

Si bien la evidencia del uso de cladribina es de baja calidad, los estudios no-controlados y observacionales son consistentes en cuanto a las altas tasas de respuesta observadas en los pacientes con tricoleucemia. Adicionalmente se toma la opinión de expertos, la cual concuerda con la evidencia consistente de los estudios y las GPC identificadas, y se apoya también en su experiencia clínica en el tratamiento de pacientes con tricoleucemia previamente tratados y no-tratados. Así, el Dr. Juan Ramón Navarro, el Dr. Daniel del Carpio y la Dra. Marlies Pizarro, médicos hematólogos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, señalan que, cladribina constituiría una alternativa segura y de beneficio en el tratamiento de tricoleucemia ya que ha presentado resultados positivos en su experiencia clínica. Esta recomendación por parte de los especialistas se apoya principalmente en las tasas de respuesta altas y duraderas observadas en la práctica clínica tanto en pacientes previamente tratados



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 013-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CLADRIBINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TRICOLEUCEMIA

como no-tratados, ante la ausencia de otras alternativas de primera línea en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD, y frente al riesgo alto de complicaciones asociadas a la citopenia que incluye infecciones serias, sangrado, requerimiento transfusional, síndrome anémico, y por lo tanto el incremento en la morbi-mortalidad. Adicionalmente, los especialistas recalcan que se trata de una condición de muy baja prevalencia, la cual asciende a alrededor de 3-4 casos por año en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Finalmente, afirman que los aspectos de seguridad relacionados a su uso son manejables.



VI. CONCLUSIONES

- Rituximab ha sido empleado en EsSalud como primera línea de tratamiento frente a la falta de acceso a cladribina. Sin embargo, ciertos pacientes presentan respuesta inadecuada o intolerancia a rituximab y requieren otras alternativas de tratamiento. Adicionalmente, se ha solicitado el uso de cladribina como terapia de primera línea en pacientes con tricoleucemia dado que en la actualidad se emplea un medicamento que no se encuentra indicado como primera línea para la condición. En base a esta solicitud se llevó a cabo una revisión de la literatura sobre la eficacia y seguridad de cladribina en las poblaciones de pacientes previamente tratados y no-tratados.
- Las GPC emiten recomendaciones similares con respecto al uso de cladribina en pacientes con tricoleucemia. Así, tanto ESMO como NCCN recomiendan cladribina como una alternativa de tratamiento de primera línea en pacientes con tricoleucemia, junto con pentostatina que es el otro análogo de purina disponible en el mercado internacional. Los elaboradores de ambas organizaciones han graduado las recomendaciones como recomendaciones fuertes, a pesar de estar respaldadas por evidencia graduada como de baja calidad.
- Se identificó un estudio de fase II, no controlado, un estudio de fase III de comparación entre dos dosis de cladribina, y un estudio observacional que compara las tasa de respuesta de cladribina y pentostatina. Dada la ausencia de grupo control en estos estudios, la eficacia atribuible a cladribina no ha podido ser evaluada, y el riesgo de sesgo en los resultados es alto. Sin embargo, se rescata que estos estudios muestran tasas altas de respuesta completa al tratamiento con cladribina y tasas similares entre cladribina y pentostatina, por lo cual, a pesar del riesgo de sesgo, cladribina podría ser de beneficio para los pacientes con tricoleucemia.
- La evidencia aunque escasa y de baja calidad, muestra consistentemente altas tasas de respuesta al tratamiento con cladribina, sugiriendo que dicho fármaco es una alternativa de tratamiento que podría ofrecer un beneficio tanto a pacientes previamente tratados como en primera línea. Esta evidencia está dada principalmente por el ensayo de fase II SAKK 32/93 y el estudio observacional por Darden et al del 2011. Frente a esta evidencia de baja calidad se toma la opinión de los expertos quienes postulan que cladribina es una alternativa de tratamiento eficaz y segura para pacientes con tricoleucemia, tanto en primera como en segunda línea, en concordancia con la evidencia encontrada y con su experiencia clínica. Su postulación se apoya principalmente en las tasas de respuesta altas y duraderas observadas en la práctica clínica tanto en pacientes previamente tratados como no-tratados, ante la ausencia de otras alternativas de primera línea en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD, y frente al riesgo alto de complicaciones asociadas a la citopenia y el consecuente incremento en la



morbi-mortalidad. Adicionalmente, afirman que los aspectos de seguridad relacionados al uso de cladribina son manejables. Finalmente, los especialistas recalcan que se trata de una condición de muy baja prevalencia, la cual asciende a alrededor de 3-4 casos por año en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de cladribina como alternativa de tratamiento en pacientes con tricoleucemia previamente tratados o como primera línea de tratamiento, según lo establecido en el anexo 1. El periodo de vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que se beneficien con dicho tratamiento y a nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda que el médico tratante reporte los resultados clínicos obtenidos como respuesta al tratamiento con cladribina al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N°1):

- Biopsia
- Citometría de flujo de sangre periférica y/o medula ósea.
- Imágenes: Tomografía y/o ecografía
- Hemograma



VIII. BIBLIOGRAFÍA

Benz, R., Siciliano, R. D., Stussi, G., & Fehr, J. (2009). Long-term follow-up of interferon-alpha induction and low-dose maintenance therapy in hairy cell leukemia. *Eur J Haematol*, 82(3), 194-200. doi:10.1111/j.1600-0609.2008.01190.x

Chadha, P., Rademaker, A. W., Mendiratta, P., Kim, B., Evanchuk, D. M., Hakimian, D., . . . Tallman, M. S. (2005). Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. *Blood*, 106(1), 241-246. doi:10.1182/blood-2005-01-0173

Cheng, M. M., Ramsey, S. D., Devine, E. B., Garrison, L. P., Bresnahan, B. W., & Veenstra, D. L. (2012). Systematic review of comparative effectiveness data for oncology orphan drugs. *Am J Manag Care*, 18(1), 47-62.

Cheson, B. D., Sorensen, J. M., Vena, D. A., Montello, M. J., Barrett, J. A., Damasio, E., . . . Lauria, F. (1998). Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine via the Group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: a report of 979 patients. *J Clin Oncol*, 16(9), 3007-3015.

Damasio, E. E., Resegotti, L., Masoudi, B., Bruni, R., Cerri, R., Isaza, A., . . . Truini, M. (1998). Five day intermittent vs seven day continuous 2-chlorodeoxyadenosine infusion for the treatment of hairy cell leukemia. A study by Italian Group for the Hairy Cell Leukemia. *Recenti Prog Med*, 89(2), 68-73.

Dearden, C. E., Else, M., & Catovsky, D. (2011). Long-term results for pentostatin and cladribine treatment of hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*, 52 Suppl 2, 21-24. doi:10.3109/10428194.2011.565093

Else, M., Dearden, C. E., Matutes, E., Garcia-Talavera, J., Rohatiner, A. Z., Johnson, S. A., . . . Catovsky, D. (2009). Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *Br J Haematol*, 145(6), 733-740. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07668.x

Else, M., Osuji, N., Forconi, F., Dearden, C., Del Giudice, I., Matutes, E., . . . Catovsky, D. (2007). The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent/refractory hairy cell leukemia. *Cancer*, 110(10), 2240-2247. doi:10.1002/cncr.23032

EMA. (2004). *Lytak - Scientific discussion*. London, United Kingdom: European Medicines Agency (EMA). Retrieved from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000504/WC500041660.pdf.



FDA. (2003). Leustatin (cladribine) injection for intravenous infusion only. Rockville, Maryland: Food and Drug Administration (FDA) Retrieved from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020229s034lbl.pdf.

Flinn, I. W., Kopecky, K. J., Foucar, M. K., Head, D., Bennett, J. M., Hutchison, R., . . . Grever, M. R. (2000). Long-term follow-up of remission duration, mortality, and second malignancies in hairy cell leukemia patients treated with pentostatin. *Blood*, 96(9), 2981-2986.

Golomb, H. M., Catovsky, D., & Golde, D. W. (1978). Hairy cell leukemia: a clinical review based on 71 cases. *Ann Intern Med*, 89(5 Pt 1), 677-683.

Goodman, G. R., Burian, C., Koziol, J. A., & Saven, A. (2003). Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. *J Clin Oncol*, 21(5), 891-896.

Grever, M. R., Blachly, J. S., & Andritsos, L. A. (2014). Hairy cell leukemia: Update on molecular profiling and therapeutic advances. *Blood Rev*, 28(5), 197-203. doi:10.1016/j.blre.2014.06.003

Guest, J. F., Smith, H., Sladkevicius, E., & Jackson, G. (2009). Cost-effectiveness of pentostatin compared with cladribine in the management of hairy cell leukemia in the United Kingdom. *Clin Ther*, 31 Pt 2, 2398-2415. doi:10.1016/j.clinthera.2009.11.016

Hoffman, M. A., Janson, D., Rose, E., & Rai, K. R. (1997). Treatment of hairy-cell leukemia with cladribine: response, toxicity, and long-term follow-up. *J Clin Oncol*, 15(3), 1138-1142.

Jansen, J., & Hermans, J. (1981). Splenectomy in hairy cell leukemia: a retrospective multicenter analysis. *Cancer*, 47(8), 2066-2076.

Johnston, J. B., Eisenhauer, E., Wainman, N., Corbett, W. E., Zaentz, S. D., & Daeninck, P. J. (2000). Long-term outcome following treatment of hairy cell leukemia with pentostatin (Nipent): a National Cancer Institute of Canada study. *Semin Oncol*, 27(2 Suppl 5), 32-36.

Maloisel, F., Benboubker, L., Gardembas, M., Coiffier, B., Divine, M., Sebban, C., . . . Castaigne, S. (2003). Long-term outcome with pentostatin treatment in hairy cell leukemia patients. A French retrospective study of 238 patients. *Leukemia*, 17(1), 45-51. doi:10.1038/sj.leu.2402784

Naik, R. R., & Saven, A. (2012). My treatment approach to hairy cell leukemia. *Mayo Clin Proc*, 87(1), 67-76. doi:10.1016/j.mayocp.2011.09.001

NCCN. (2016). Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 3.2016. Philadelphia, U.S.: National Comprehensive Cancer Network Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf.



Piro, L. D., Carrera, C. J., Carson, D. A., & Beutler, E. (1990). Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med*, 322(16), 1117-1121. doi:10.1056/NEJM199004193221605

Quesada, J. R., Reuben, J., Manning, J. T., Hersh, E. M., & Gutterman, J. U. (1984). Alpha interferon for induction of remission in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med*, 310(1), 15-18. doi:10.1056/NEJM198401053100104

Robak, T., Błasińska-Morawiec, M., Krykowski, E., Hansz, J., Komarnicki, M., Kazimierzczak, M., . . . Grieb, P. (1996). 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) in 2-hour versus 24-hour intravenous infusion in the treatment of patients with hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*, 22(1-2), 107-111. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/cochrane/clcentral/articles/137/CN-00128137/frame.html> doi:10.3109/10428199609051736

Robak, T., Jamroziak, K., Gora-Tybor, J., Blonski, J., Kasznicki, M., Dwilewicz-Trojaczek, J., . . . Konopka, L. (2007). Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood*, 109(9), 3672-3675. Retrieved from <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/109/9/3672.full.pdf> doi:10.1182/blood-2006-08-042929

Robak, T., Jamroziak, K., Gora-Tybor, J., Blonski, J. Z., Kasznicki, M., Dwilewicz-Trojaczek, J., . . . Konopka, L. (2007). Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood*, 109(9), 3672-3675. doi:10.1182/blood-2006-08-042929

Robak, T., Matutes, E., Catovsky, D., Zinzani, P. L., Buske, C., & Committee, E. G. (2015). Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 26 Suppl 5, v100-107. doi:10.1093/annonc/mdv200

Santana, V. M., Mirro, J., Jr., Harwood, F. C., Cherrie, J., Schell, M., Kalwinsky, D., & Blakley, R. L. (1991). A phase I clinical trial of 2-chlorodeoxyadenosine in pediatric patients with acute leukemia. *J Clin Oncol*, 9(3), 416-422.

Sarvaria, A., Topp, Z., & Saven, A. (2016). Current Therapy and New Directions in the Treatment of Hairy Cell Leukemia: A Review. *JAMA Oncol*, 2(1), 123-129. doi:10.1001/jamaoncol.2015.4134

Saven, A., Burian, C., Koziol, J. A., & Piro, L. D. (1998). Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood*, 92(6), 1918-1926.



Seymour, J. F., Estey, E. H., Keating, M. J., & Kurzrock, R. (1995). Response to interferon-alpha in patients with hairy cell leukemia relapsing after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leukemia*, 9(5), 929-932.

SMC. (2009). Cladribine 2mg/ml solution for injection (Litak) - lipomed GmbH. Glasgow, Scotland: Scottish Medicines Consortium (SMC) Retrieved from https://www.scottishmedicines.org.uk/files/cladribine__LITAK__Abbreviated_FINAL_February_2009_for_website.pdf.



Spiers, A. S., Moore, D., Cassileth, P. A., Harrington, D. P., Cummings, F. J., Neiman, R. S., . . . O'Connell, M. J. (1987). Remissions in hairy-cell leukemia with pentostatin (2'-deoxycoformycin). *N Engl J Med*, 316(14), 825-830. doi:10.1056/NEJM198704023161401



Tallman, M. S., Hakimian, D., Variakojis, D., Koslow, D., Sisney, G. A., Rademaker, A. W., . . . Kaul, K. (1992). A single cycle of 2-chlorodeoxyadenosine results in complete remission in the majority of patients with hairy cell leukemia. *Blood*, 80(9), 2203-2209.



von Rohr, A., Schmitz, S. F., Tichelli, A., Hess, U., Piguet, D., Wernli, M., . . . Swiss Group for Clinical Cancer Research, B. S. (2002). Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. *Ann Oncol*, 13(10), 1641-1649.

Zenhäusern, R., Schmitz, S., Solenthaler, M., Heim, D., Meyer-Monard, S., Hess, U., . . . Tobler, A. (2009). Randomized trial of daily versus weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia: a multicenter phase III trial (SAKK 32/98). *Leuk Lymphoma*, 50(9), 1501-1511. Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1080/10428190903131755>







Zenhäusern, R., Schmitz, S. F., Solenthaler, M., Heim, D., Meyer-Monard, S., Hess, U., . . . Tobler, A. (2009a). Randomized trial of daily versus weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in patients with hairy cell leukemia: a multicenter phase III trial (SAKK 32/98). *Leuk Lymphoma*, 50(9), 1501-1511. doi:10.1080/10428190903131755

Zenhäusern, R., Von Rohr, A., Rufibach, K., Solenthaler, M., Meyer-Monard, S., Gratwohl, A., . . . Swiss Group for Clinical Cancer, R. (2009b). Low dose 2-chlorodeoxyadenosine given as a single subcutaneous injection in patients with hairy cell leukemia: a multicentre trial SAKK 32/95. *Leuk Lymphoma*, 50(1), 133-136. doi:10.1080/10428190802527681

Zinzani, P. L., Tani, M., Marchi, E., Stefoni, V., Alinari, L., Musuraca, G., . . . Baccarani, M. (2004). Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Haematologica*, 89(3), 309-313.

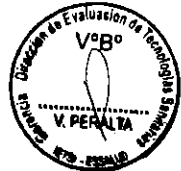
ANEXO N°1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir cladribina debe cumplir con los siguientes criterios clínicos acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016:

  <p>Diagnóstico/ condición de salud</p>	<p>Paciente con diagnóstico confirmado de Leucemia de células vellosas o tricoleucemia debut o con falla al tratamiento** con rituximab, y sintomático.</p> <p><i>**Falla a tratamiento se define como progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento de primera línea</i></p>
<p>Grupo etario</p>	<p>Adultos (>18 años)</p>
 <p>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</p>	<p>1 ciclo de 7 días</p>
 <p>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</p>	<p>Primera línea:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biopsia de médula ósea con hallazgos consistentes con tricoleucemia - Citometría de flujo CD25 positivo, CD11c positivo, y CD103 positivo - Sintomatología asociada a la condición: citopenia y complicaciones asociadas y/o organomegalia. <p>Segunda línea:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biopsia de médula ósea con hallazgos consistentes con tricoleucemia - Citometría de flujo CD25 positivo, CD11c positivo, y CD103 positivo - Sintomatología asociada a la condición: citopenia y complicaciones asociadas y/o organomegalia. - Evidencia de uso de rituximab

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 013-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE CLADRIBINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TRICOLEUCEMIA**

<p>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Biopsia - Citometría de flujo de sangre periférica y/o medula ósea. - Tomografía - Hemograma - Historia clínica que sustente la sintomatología.
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Biopsia a los 4-6 meses de tratamiento - Citometría de flujo de sangre periférica y/o medula ósea. - Tomografía - Hemograma



****El médico solicitante debe ser un especialista en hematología de un establecimiento de salud III-1 con capacidad resolutoria de acuerdo a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.-**

