



PERÚ

**Sector
Salud**

**Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas**



**DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N°026-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE CLADTRIBINA EN EL TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOAS

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, 12 de octubre del 2021

Revisión Rápida N° 026-2021. Eficacia y seguridad de Cladribina en el tratamiento médico oncológico de la leucemia de células vellosas		Código: UFETS-INEN.RR N° 026-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección De Control Del Cáncer

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Virgilio Efraín Failoc Rojas

Fuente de financiación:

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

Conflicto de intereses:

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

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida N°026-2021. Eficacia y seguridad de Cladribina en el tratamiento médico oncológico de la leucemia de células vellosas Lima, octubre de 2021.

Correspondencia:

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

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

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

Revisión Rápida N° 026-2021. Eficacia y seguridad de Cladribina en el tratamiento médico oncológico de la leucemia de células vellosas		Código: UFETS-INEN.RR N° 026-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

ÍNDICE

I. RESUMEN EJECUTIVO	3
II. ANTECEDENTES	3
III. DATOS DE LA SOLICITUD.....	3
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	4
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA.....	6
VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA	7
VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	12
VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS.....	12
IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	13
X. DISCUSIÓN	13
XI. CONCLUSIONES	14

INDICACIONES DE CLADRIBINA EN TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS	Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021	
Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico	Elaboración: 2021	Versión: V.01

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La leucemia de células vellosas es una neoplasia de linfocitos B pequeños que se caracteriza por la presencia de núcleos ovals indentados y citoplasma abundante.
- Colocar la población esperada. La población a esperada en el INEN es de 2 pacientes al año, según reportes de la oficina de epidemiología.
- La cladribina es un análogo de las purinas, aprobado por la FDA y EMA para el tratamiento de la LCV.
- Un párrafo de sumarios, guías y ETS. El sumario de Uptodate indica el uso de análogos de purina como tratamiento de primera línea en pacientes con LCV sintomáticos. Se encontró que tanto ESMO como NCCN recomiendan cladribina como tratamiento de primera línea en pacientes con LCV, también está indicado el uso de pentostatina.
- Se realizó una búsqueda sistemática encontrando 1 RS-MS y 2 estudios del mundo real.
- La evidencia encontrada es de calidad muy baja, debido a que los principales estudios son ensayos clínicos de un solo brazo, alta heterogeneidad, o estudios no experimentales.
- Cladribina logra una alta tasa de respuesta (>95%), tasa de remisión completa (>80%) y un adecuado nivel de sobrevida global a los cinco años en pacientes con LCV.
- La evidencia es limitada y de baja calidad probablemente al tratarse de una enfermedad rara, aunque consistente en cuanto a las altas tasas de respuesta observadas. El panel de ETS sugiere continuar con el uso de cladribina para LCV así como cumplir con las indicaciones dadas en la GPC INEN.

II. ANTECEDENTES

Como parte de las funciones de UFETS inciso e: "Evaluar las tecnologías sanitarias ya existentes en la entidad, y proponer estrategias para su uso eficiente y/o reposición", se ha elaborado el presente informe sobre el uso de Cladribina en el tratamiento de pacientes con leucemia de células vellosas.

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Tecnología solicitada	Cladribina
Indicación clínica solicitada	Leucemia de células vellosas
Número de casos anuales	Aproximadamente 2 casos al año*.

*Datos de Oficina epidemiológica del INEN. De 1998 al 2018 hubo 26 casos.

**INDICACIONES DE CLADRIBINA EN TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA
LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS**
Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021
Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico

Elaboración: 2021

Versión: V.01

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN
a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes adultos con leucemia de células vellosas ¿Cuál es la eficacia y seguridad de cladribina como primera línea de tratamiento?

P	Pacientes adultos con leucemia de células vellosas que no han recibido tratamiento previo
I	Cladribina
C	Placebo o mejor terapia
O	Sobrevida global Respuesta completa Respuesta parcial Eventos adversos

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR
Tipos de estudios:

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

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

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

Fuentes de información:

- De acceso libre
- Bases de datos: Pubmed y Cochrane.
- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados en los últimos 10 años.

**INDICACIONES DE CLADRIBINA EN TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA
LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS**
Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021
Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico

Elaboración: 2021

Versión: V.01

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma y publicados durante el año 2011 al 2021. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta octubre del 2021.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
PUBMED	Árbol de búsqueda #1 P: (Lymphoma [MeSH] OR Lymphomas [tiab] OR "Leukemia, Hairy Cell"[Mesh] OR "Leukemia, Hairy Cell"[Tiab] OR "Leukemic Reticuloendotheliosis"[Tiab] OR ("Hairy [tiAB] AND leuk*[Tiab])) I: (Cladribine[Mesh] OR Cladribine[Tiab] OR Leustatin[Tiab]) C: - O: ("Mortality"[Mesh] OR "Survival Rate"[Mesh] OR "Survival Analysis"[Mesh] OR Mortality[tiab] OR Death[tiab] OR Deaths[tiab] OR Survival[tiab] OR "Drug-Related side effects and Adverse reactions"[Tiab] OR "Response rate"[Tiab]) Tipo de estudio: RS: (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])) OR ("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])) Fecha de búsqueda 04/10/21 Total: 235	MET/ RS: 1 OBS: 2
Cochrane	([mh Lymphoma] OR Lymphomas:ti,ab OR [mh "Leukemia, Hairy Cell"] OR "Leukemia, Hairy Cell":ti,ab OR "Leukemic Reticuloendotheliosis":ti,ab OR ([mh ("Hairy [tiAB] AND" NEXT leuk*[Tiab])) NEXT "AND (Cladribine[Mesh] OR Cladribine[Tiab] OR Leustatin[Tiab]) AND (Mortality")]) OR [mh "Survival Rate"] OR [mh "Survival Analysis"] OR Mortality:ti,ab OR Death:ti,ab OR Deaths:ti,ab OR Survival:ti,ab OR "Drug-Related side effects and	OBS: 1

INDICACIONES DE CLADRIBINA EN TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS	Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021	
Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico	Elaboración: 2021	Versión: V.01

	Adverse reactions":ti,ab OR "Response rate":ti,ab) AND (((((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic)) OR ("Systematic Review":pt OR Meta-Analysis:pt OR [mh "Meta-Analysis as Topic"] OR "Systematic Review":ti,ab OR "Meta Analysis":ti,ab OR Metanalysis:ti,ab OR Metaanalysis:ti,ab OR "Meta Analyses":ti,ab)))	
--	--	--

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

5.1 ANTECEDENTES

La leucemia de células vellosas (LCV) es una neoplasia maligna crónica de células B que afecta la médula ósea, el bazo y la sangre periférica¹, es una neoplasia rara que representa el 2% de todas las leucemias y el 0.4% de todas las neoplasias linfoides crónicas², considerado un linfoma no Hodgkin de bajo grado de malignidad. En el INEN durante 1998 a 2018 se han reportado 26 casos de pacientes con LCV.

La etiología de LCV no está bien aclarada. Se postula que más del 90% de los casos derivan de la mutación del gen BRAF V600E de células B de memoria activadas tardíamente³, algunos pacientes refieren exposición a sustancias químicas como pesticidas, fertilizantes entre otras⁴.

El hemograma completo puede revelar pancitopenia, incluida monocitopenia. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 55 años, con predominancia de población masculina⁵. Las características de mal pronóstico, aunque algo variables en la literatura, pueden incluir edad, hemoglobina menor de 10 g/dl, plaquetopenia, presencia de linfadenopatía y esplenomegalia masiva⁶.

El diagnóstico diferencial incluye otros trastornos linfoproliferativos de células B, incluido el linfoma de la zona marginal esplénica. También existe una entidad distinta que se conoce como variante de leucemia de células vellosas (LCV-V), que es biológicamente distinta de la LCV. La variante puede identificarse por diferencias inmunofenotípicas, ausencia de mutación BRAF y monocitopenia⁷.

¹ Naing PT, Acharya U. Hairy Cell Leukemia. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499845/>

² Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021 Jan;71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654. Epub 2021 Jan 12. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2021 Jul;71(4):359.

³ Tiaci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, Martelli MP, Pucciarini A, Bigerna B, Pacini R, Wells VA, Sportoletti P, Pettrossi V, Mannucci R, Elliott O, Liso A, Ambrosetti A, Pulsoni A, Forconi F, Trentin L, Semenzato G, Inghirami G, Capponi M, Di Raimondo F, Patti C, Arcaini L, Musto P, Pileri S, Haferlach C, Schnittger S, Pizzolo G, Foà R, Farinelli L, Haferlach T, Pasqualucci L, Rabadan R, Falini B. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. N Engl J Med. 2011 Jun 16;364(24):2305-15. doi: 10.1056/NEJMoa1014209. Epub 2011 Jun 11.

⁴ Hardell L, Eriksson M, Nordstrom M. Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. Leuk Lymphoma. 2002 May;43(5):1043-9.

⁵ Polliack A. Hairy cell leukemia: biology, clinical diagnosis, unusual manifestations and associated disorders. Rev Clin Exp Hematol. 2002 Dec;6(4):366-88; discussion 449-50.

⁶ Naing PT, Acharya U. Hairy Cell Leukemia. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499845/>

⁷ Pande P, Yelkar BR, Kumar U M. A hairy cell leukaemia variant - a rare case report. J Clin Diagn Res. 2013 Feb; 7(2):358-60. Epub 2012 Dec 29

INDICACIONES DE CLADRIBINA EN TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA
LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS

Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021

Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico

Elaboración: 2021

Versión: V.01

Las indicaciones más comúnmente aceptadas para el tratamiento son neutropenia $<1-1,5 \times 10^9$ células/L, hemoglobina $<10-12$ g/dl, y las plaquetas $<100 \times 10^9$ células/L⁸

Las opciones de tratamiento de esta enfermedad iniciaron con el interferón-alfa, sin embargo, actualmente solo es considerado para pacientes durante el embarazo cuando se justifique tratamiento⁹. La esplenectomía se ha reservado a pacientes con esplenomegalia masiva sintomática, pancitopenia severa y como medida temporal en mujeres embarazadas sintomáticas¹⁰.

La cladribina y la pentostatina, dos análogos de la purina, son el tratamiento de primera línea para la LCV. La cladribina es un agente antineoplásico sintético que se encuentra disponible en viales para infusión endovenosa continua, siendo un profármaco rápidamente absorbido por las células después de su administración parenteral, y se fosforila intracelularmente en el nucleótido activo 2-clorodesoxiadenosina-5-trifosfato (CdATP) por la desoxicitidina cinasa (dCK). Los tejidos no hematológicos no parecen verse afectados, lo que explica la baja incidencia de toxicidad no hematológica de cladribina¹¹.

La cladribina se considera quimioterapia de primera línea debido a su perfil de toxicidad favorable. Un solo curso de cladribina induce una respuesta completa en aproximadamente el 90% de las personas después de un ciclo (5 a 7 días)¹².

El presente informe analizará la eficacia y seguridad de cladribina como tratamiento de primera línea en pacientes con tricoleucemia.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

En la selección de los estudios se priorizaron los Sumarios, ETS, GPC y RS/MA las cuales se detallan a continuación:

a. SUMARIOS

- **Uptodate¹³: Treatment of hairy cell leukemia:** La cladribina es un medicamento aprobado para LCV. Uso de análogos de purina como tratamiento de primera línea en pacientes con LCV sintomáticos.
- Debe administrarse bajo la supervisión de un proveedor de atención médica calificado con experiencia en el uso de terapia antineoplásica.
- Tener mucho cuidado con la supresión de médula ósea (reversible y dosis-dependiente), neurotoxicidad (Paraparesia y cuadriparesia irreversibles en dosis continua alta, 4 a 9 veces dosis recomendada para LCV, es decir son dosis-dependiente) y la toxicidad renal.

⁸ Kreitman RJ, Arons E. Diagnosis and treatment of hairy cell leukemia as the COVID-19 pandemic continues. Blood Rev. 2021 Sep 4;100888. doi: 10.1016/j.blre.2021.100888. Epub ahead of print.

⁹ Kreitman RJ, Arons E. Update on hairy cell leukemia. Clin Adv Hematol Oncol. 2018 Mar;16(3):205-215

¹⁰ Kreitman RJ, Arons E. Update on hairy cell leukemia. Clin Adv Hematol Oncol. 2018 Mar;16(3):205-215

¹¹ Deeks ED. Cladribine Tablets: A Review in Relapsing MS. CNS Drugs. 2018 Aug;32(8):785-796. doi: 10.1007/s40263-018-0562-0. Erratum in: CNS Drugs. 2019 Feb;33(2):193.

¹² King AC, Kabel CC, Pappacena JJ, Stump SE, Daley RJ. No Loose Ends: A Review of the Pharmacotherapy of Hairy Cell and Hairy Cell Leukemia Variant. Ann Pharmacother. 2019 Sep;53(9):922-932

¹³ Tallman M et al. UpToDate® Treatment of hairy cell leukemia. Fecha de actualización: Sep 2021. [Internet]. [En línea]. [Fecha de consulta: Septiembre 2021]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>

INDICACIONES DE CLADRIBINA EN TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA
LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS

Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021

Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico

Elaboración: 2021

Versión: V.01

b. Guía de Práctica Clínica

- **Hairy Cell Leukemia Foundation (LCVF): Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia**¹⁴

En esta guía de práctica clínica, la LCVF desarrolló criterios reproducibles y aceptados internacionalmente para evaluar y comparar ensayos clínicos; este consenso fue elaborado por expertos mundiales, y se basaron en los estudios clínicos del grupo suizo Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)¹⁵.

Cabe destacar que los criterios de respuesta se mencionan en el cuadro N°01.

En consenso se da dos indicaciones para el inicio de tratamiento en LCV: a) Incluir al menos uno de los siguientes: hemoglobina <11 g / dL, recuento de plaquetas <100 000 / μ L o recuento absoluto de neutrófilos <1000 / μ L. B) Incluir organomegalia sintomática, linfocitosis progresiva o linfadenopatía, pérdida de peso inexplicable (> 10% en los 6 meses anteriores), fatiga excesiva (Criterios de terminología común para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer grado > 2).

Los análogos de purina (cladribina y pentostatina) son tratamiento de primera línea en pacientes con LCV.

Cuadro N° 1: Criterios de respuesta al tratamiento en pacientes con LCV

Respuesta	Criterios de respuesta
Momento de la evaluación de la respuesta	El examen de médula ósea para evaluar la respuesta en pacientes tratados con cladribina no debe realizarse antes de cuatro a seis meses después de la terapia. En los pacientes tratados con pentostatina, se puede evaluar la médula ósea después de que los recuentos sanguíneos se hayan normalizado y el examen físico no muestre esplenomegalia.
Respuesta Completa (RC)	Normalización de los recuentos de sangre periférica: hemoglobina > 11 g / dL (sin transfusión); plaquetas > 100 000 / μ L; recuento absoluto de neutrófilos > 1500 / μ L. Regresión de la esplenomegalia en la exploración física. Ausencia de evidencia morfológica de LCV tanto en el frotis de sangre periférica como en el examen de médula ósea.
Respuesta Parcial (RP)	Una RP requiere casi la normalización del recuento sanguíneo periférico (como en RC) con una mejora mínima del 50% en la organomegalia y la infiltración de la biopsia de médula ósea con LCV.

¹⁴ Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, Banerji V, Barrientos J, Blachly JS, Call TG, Catovsky D, Dearden C, Demeter J, Else M, Forconi F, Gozzetti A, Ho AD, Johnston JB, Jones J, Juliusson G, Kraut E, Kreitman RJ, Larratt L, Lauria F, Lozanski G, Montserrat E, Parikh SA, Park JH, Polliack A, Quest GR, Rai KR, Ravandi F, Robak T, Saven A, Seymour JF, Tadmor T, Tallman MS, Tam C, Tiacci E, Troussard X, Zent CS, Zenz T, Zinzani PL, Falini B. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. Blood. 2017 Feb 2;129(5):553-560. doi: 10.1182/blood-2016-01-689422. Epub 2016 Nov 30.

¹⁵ Mhawech-Fauceglia P, Oberholzer M, Aschenafi S, et al; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Potential predictive patterns of minimal residual disease detected by immunohistochemistry on bone marrow biopsy specimens during a long-term follow-up in patients treated with cladribine for hairy cell leukemia. Arch Pathol Lab Med. 2006;130(3):374-377.

INDICACIONES DE CLADRIBINA EN TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS

Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021

Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico

Elaboración: 2021

Versión: V.01

Progresión de enfermedad (PE)	Los pacientes que tienen un aumento de los síntomas relacionados con la enfermedad, un aumento del 25% en la organomegalia o una disminución del 25% en sus parámetros hematológicos califican para progresión. Debe hacerse un esfuerzo para diferenciar una disminución en los recuentos sanguíneos relacionada con los efectos de mielosupresión de la terapia frente a la PE.
-------------------------------	---

- **Hairy Cell Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines¹⁶**

Esta guía de ESMO abarca diagnóstico, biología molecular, estadificación del riesgo para LCV e indicaciones de tratamiento basados en los estudios de SAKK.

Su recomendación es que los análogos de purina (cladribina o pentostatina) sean el tratamiento inicial de pacientes con LCV sintomáticos y pacientes jóvenes. No indicado en pacientes asintomáticos. Contraindicado en pacientes embarazadas, con neutropenia severa y/o infecciones.

- **Guía de Práctica clínica de Leucemia de Células Vellosas-INEN¹⁷**

En esta guía institucional, estandarizan el manejo médico de la LCV, se emite la recomendación de tratar con cladribina a pacientes sintomáticos y criterios de tratamiento. Así mismo, en pacientes con la variante de LCV y que presentaron recaída o recurrencia menor a un año se debe añadir rituximab al uso de cladribina.

d. METAANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

Se realizó una búsqueda sistemática encontrando 1 referencia que cumplieran con los criterios de inclusión.

Nombre de la RS o MA	Resumen de la Revisión	Calidad de evidencia
Response to the Therapy in Hairy Cell Leukemia: Systematic Review and Meta-Analysis. Andrasiak et al 2018	En esta RS, el objetivo fue realizar una revisión sistemática para estimar la tasa de respuesta a las terapias contra LCV. Realizaron búsqueda de artículos publicados en 1992 a 2017. Utilizaron definiciones internacionales para el diagnóstico de LCV. Encontraron 21 estudios, solo 10 estudios responden a	Certeza de evidencia: Muy baja (GRADE) Alta heterogeneidad en los estudios incluidos, inconsistencia y sesgo de publicación.

¹⁶ Robak T, Matutes E, Catovsky D, Zinzani PL, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v100-7. doi: 10.1093/annonc/mdv200. Epub 2015 Aug 12.

¹⁷ Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Guía de Práctica Clínica Leucemia de Células Vellosas. 2020. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2020/09/RJ-295-2020-J-INEN.pdf>

INDICACIONES DE CLADRIBINA EN TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS

Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021

Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico

Elaboración: 2021

Versión: V.01

	nuestra PICO. La tasa de respuesta completa, parcial o menor fue de 0.96 (IC 95%: 0.90 a 1.00) (I2=91.5%). Solo la tasa de respuesta completa fue de 80%. (I2=92.7%).	
--	---	--

Con el fin de ampliar la evidencia, se buscó estudios originales, seleccionando dos estudios que se detallan a continuación:

NOMBRE DEL ESTUDIO ORIGINAL	RESUMEN DEL ESTUDIO ORIGINAL	CALIDAD EVIDENCIA
Hairy Cell Leukemia (LCV): 'Real World' Outcome. Joshi et al, 2020. ¹⁸	En este estudio del mundo real tuvieron como objetivo recopilar y reportar datos de la experiencia con LCV en un centro oncológico en India. Revisaron a los pacientes tratados del 2001 hasta 2018. Encontraron que 16 pacientes fueron diagnosticados con LCV. 13 pacientes fueron tratados con cladribina, 2 con interferón y 1 tratamiento de soporte. Todos lograron una respuesta completa. Más del 50% desarrollaron neutropenia febril, no hubo muertes reportadas. La sobrevida global a los 5 años fue de 80%, hubo recaída de enfermedad en 27%(4/16).	Calidad de evidencia: Muy baja.
Long-Term Outcomes of Hairy Cell Leukemia Treated With Purine Analogs: A Comparison With the General Population. Madanat et al, 2017 ¹⁹	En este estudio analizaron retrospectivamente 61 pacientes consecutivos con LCV diagnosticados entre 1995 y 2013 en Cleveland Clinic. Se administró cladribina como terapia de primera línea a 59 pacientes (97%). La tasa de respuesta global (ORR) fue del 97%, y el 78% de los pacientes	Calidad de evidencia: Muy baja.

¹⁸ Joshi A, Dhanushkodi M, Ganesan P, Radhakrishnan V, Kannan K, Mehra N, Kalaiyarasi JP, Krupashankar S, Sundersingh S, Ganesan TS, Sagar TG. "Hairy Cell Leukemia (LCV): 'Real World' Outcome". Indian J Hematol Blood Transfus. 2020 Apr;36(2):267-270.

¹⁹ Madanat YF, Rybicki L, Radivoyevitch T, Jagadeesh D, Dean R, Pohlman B, Kalaycio M, Sekeres MA, Smith MR, Hill BT. Long-Term Outcomes of Hairy Cell Leukemia Treated With Purine Analogs: A Comparison With the General Population. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017 Dec;17(12):857-862. doi: 10.1016/j.clml.2017.07.003.

**INDICACIONES DE CLADRIBINA EN TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA
LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS**
Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021
Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico

Elaboración: 2021

Versión: V.01

	alcanzaron respuesta completa (RC). La tasa de mortalidad de pacientes con LCV era similar a la de la población general en 5 años después del diagnóstico.	
--	--	--

Adicionalmente se tiene experiencia en INEN, donde se reporta que desde octubre 2020 a julio del 2021, son 5 los pacientes con LCV que reciben cladribina. La edad de pacientes fue de 40 a 65 años, 3/5 han recibido un curso completo y 2/5 aún no. 3/5 pacientes han tenido respuesta parcial al tratamiento, 2/5 aún no. 1/5 paciente tuvo plaquetopenia grado 4. 2/5 pacientes tuvieron neutropenia. (Fuente: Departamento de Medicina Oncológica del INEN).

ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS:

Revisión sistemática.

La revisión sistemática²⁰ encontrada realizó una metodología de búsqueda adecuada. Realizaron búsquedas en Web of Science, PubMed y Cochrane de estudios en inglés que compararan ambas pruebas, publicadas en 1992 a 2017. El estudio excluyó las variantes de LCV. La dosis de cladribina variaron de 0,10 mg/kg/día a 0,14 mg/kg/día o de 3,4 mg/m²/día. Para monoterapia de cladribina evaluaron 902 pacientes. La tasa de respuesta completa, parcial o menor fue de 0.96 (IC 95%: 0.90 a 1.00) (I²=91.5%). La tasa de respuesta completa fue de 80%. (I²=92.7%). Al año, la tasa de recaída para pacientes que alcanzaron RC fue 4%(sin heterogeneidad).

La RS incluye el estudio de Von Rohr que es el primer estudio en fase II, de un solo brazo, etiqueta abierta, multicentrico. (62 pacientes). Usaron dosis de cladribina a 0.14 mg/kg/día 5 días consecutivos. Con un solo curso la mediana de tiempo hasta fracaso fue de 38 meses. Siete de 62 progresaron, ocho tuvieron recaída, tres con segunda neoplasia. Cinco pacientes fallecieron.

En la RS, se encontró que el evento adverso más frecuente fue linfocitopenia grado mayor igual a 3 en 84% (IC 95%: 71% - 94%), seguido de neutropenia con 69% (IC 95%: 53%-83%). Malignidad secundaria un año post-tratamiento fue de 2%. La mortalidad al año fue de 2%.

Se vio una marcada heterogeneidad de los estudios, por lo que debieron usar un análisis por efectos aleatorios antes que, por efectos fijos, además hubo sesgo de selección de los estudios incluidos (un solo brazo de estudio, ensayos clínicos y estudios observacionales) y sesgo de publicación; es por ello que la calidad de evidencia es muy baja.

El estudio observacional analizó retrospectivamente 61 pacientes consecutivos con LCV diagnosticados en Cleveland Clinic. Ellos administraron cladribina como terapia

²⁰ Andrasiak I, Rybka J, Wrobel T. Response to the Therapy in Hairy Cell Leukemia: Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 Jun;18(6):392-399.e3.

INDICACIONES DE CLADRIBINA EN TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS
Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021
Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico

Elaboración: 2021

Versión: V.01

de primera línea a 59 pacientes (97%). La tasa de respuesta global fue del 97%, y el 78% de los pacientes alcanzaron RC. La tasa de mortalidad de pacientes con LCV era similar a la de la población general en 5 años después del diagnóstico. Si bien este estudio es uno de las cohortes más largas en el mundo, tiene como principal limitación el sesgo de selección, pues estos pacientes recibían tratamiento en base a criterios médicos.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Cladribina tiene aprobación de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) para LITAK 10MG/5ML, el titular del producto es BIOTEFAR PERU S.A. Su registro sanitario es EE00776.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

En la página web del INEN se encuentra la siguiente información:

Cladribina 1mg/mL inyectable 10ml la unidad cuesta S/ 4.588.00 por lo que un ciclo del uso de cladribina en LCV estaría costando S/ 22 940.00

Denominación Común Internacional (DCI)	Forma Farmacéutica	Vía de Administración	Dosis Diaria	Costo Diario	Duración de Tratamiento	Costo mensual del Tratamiento
Cladribina	Solución Inyectable	Endovenosa	10 mg/5ml (5 viales)	S/ 4 588.00* (unidad) S/ 22 940.00 (5 viales cápsulas)	Un ciclo	S/ 22 940.00

Un estudio de costo-efectividad en Reino Unido²¹, evaluó la rentabilidad de la pentostatina en comparación con la cladribina en el tratamiento de LCV. Construyeron un modelo de Markov con un espacio temporal de 5 años. Usaron evidencia y opinión de expertos. El 64% de todos los pacientes tratados con pentostatina estén en remisión sin recaída a los 5 años en comparación con el 49% de los pacientes tratados con cladribina ($p = 0,04$). Se espera que el uso de pentostatina en lugar de cladribina produzca un aumento mínimo del costo (de 21,325 libras a 21,609 libras) y una mejora en el estado de salud (de 3,64 a 3,77 años de AVAC) durante 5 años.

²¹ Guest JF, Smith H, Sladkevicius E, Jackson G. Cost-effectiveness of pentostatin compared with cladribine in the management of hairy cell leukemia in the United Kingdom. Clin Ther. 2009;31 Pt 2:2398-415. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.11.016. PMID: 20110049.

**INDICACIONES DE CLADRIBINA EN TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA
LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS**
Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021
Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico

Elaboración: 2021

Versión: V.01

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO
a. AGENCIAS REGULADORAS

INTERVENCIÓN	INDICACIONES APROBADAS		
	FDA	EMA	DIGEMID-MINSA
CLADRIINA	La primera aprobación se dio en 1993 como droga huérfana en base a 2 ensayos clínicos ²² , para el tratamiento de LCV	Se aprobó su uso en LCV en 1994, basados en los estudios clínicos del Grupo Suizo de Investigación Clínica del Cáncer (SAKK), esta decisión fue aprobado nuevamente en el 2004 cuando ya se encontraban los resultados de los ensayos clínicos fase II no controlados de SAKK. ²³	Cladribina cuenta con aprobación por la DIGEMID ²⁴ .

X. DISCUSIÓN

Tomando los criterios para un marco de valor de la Health Technology Assessment International (2018)²⁵ para la toma de decisiones y formulación de la recomendación, se describe:

La calidad de la evidencia encontrada es muy baja. La evidencia analizada ha consistido en revisiones sistemáticas con meta análisis, los cuales encabezan la pirámide de calidad de evidencia, así como estudios observacionales, GPC y ETS de agencias reconocidas. La revisión sistemática encontró que el uso de cladribina en LCV tiene buena respuesta completa y parcial en los pacientes, sin embargo, se debe valorar también los eventos adversos. Esta revisión tuvo sesgo de selección, alta heterogeneidad, sesgo de publicación por lo que obtuvo muy bajo nivel de evidencia.

Los estudios observacionales encontrados tuvieron muy bajo nivel de evidencia, pues se realizaron evaluación del mundo real en un solo sitio por lo que el tamaño de muestra de los estudios es pequeño, además de alta heterogeneidad en dosis y características de los pacientes.

Una evaluación económica en la región no se tiene, sin embargo, en Reino Unido se realizó una, en la cual, las estimaciones de costo de los análogos de purina son muy parecidos, y ambos logran tener similar AVAC en la población tratada. En el marco temporal y de probabilidades incluyen recaídas y progresión, sin embargo, se basan en evidencia local de Reino Unido.

La magnitud del beneficio al momento es incierta, debido a una falta de comparador.

²² Cladribina. FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/022561s000lbl.pdf

²³ Litak, Cladribina, EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/litak-epar-product-information_es.pdf

²⁴ Digemid. Minsa. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/productosfarmaceuticos/principal/pages/default.aspx>

²⁵ Pichon-Riviere, A., Garcia-Marti, S., Oortwijn, W., Augustovski, F., & Sampietro-Colom, L. (2019). Definiendo el valor de las tecnologías sanitarias en Latino-América: Desarrollo de marcos de valor para informar la priorización de recursos sanitarios. *International Journal of Technology Assessment in HealthCare*, 35(1), 69-74.

**INDICACIONES DE CLADRIBINA EN TRATAMIENTO MÉDICO ONCOLÓGICO DE LA
LEUCEMIA DE CÉLULAS VELLOSAS**

Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2021

Emisor: Oficina de Planeamiento Estratégico

Elaboración: 2021

Versión: V.01

Se tiene una ligera experiencia en el INEN, donde los tres pacientes con LCV que recibieron cladribina han logrado una respuesta parcial al momento.

Se tiene aceptación por parte de los médicos tratantes para continuar el uso de cladribina en LCV. Se cuenta con el personal profesional en salud capacitado, y con los insumos para administrarla.

Luego de la discusión, el panel concluye que cladribina es una opción como tratamiento de LCV

XI. CONCLUSIONES

1. La leucemia de células vellosas es una neoplasia de linfocitos B.
2. Se hizo una búsqueda sistemática, encontrando 1 RS-MS y 2 estudios del mundo real.
3. La evidencia encontrada es de calidad muy baja, debido a que los principales estudios son ensayos clínicos de un solo brazo, alta heterogeneidad, o estudios no experimentales.
4. Cladribina logra una alta tasa de respuesta (>95%), tasa de remisión completa (>80%) y un adecuado nivel de sobrevida global a los cinco años en pacientes con LCV.
5. Se sugiere continuar con el uso de cladribina para LCV así como cumplir con las indicaciones de inicio de tratamiento incluidas en la GPC INEN.