INFORME DE RECOMENDACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 13-2023-IETSI-RENETSA

FECHA : 18 de setiembre de 2023

Este informe de recomendación de tecnología sanitaria fue generado en el marco de la Décima sexta Disposición Complementaria Final del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional del Cáncer, Decreto Supremo N°004-2022-SA. Es realizado para aquellos productos farmacéuticos oncológicos no considerados en el PNUME o sus listas complementarias que, a la fecha de publicación del DS N°004-2022-SA hayan sido aprobados para su uso por algún miembro de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA).

1. ANTECEDENTES

- Con fecha 30 de marzo, la RENETSA recibió el OFICIO N°57-IETSI-ESSALUD-2023 en donde el IETSI remite a la RENETSA el listado de dictámenes aprobatorios publicados hasta el 30 de marzo del 2022, no incluidos en el PNUME, ni en el listado complementario y que superan el umbral de alto costo determinado por la Autoridad Nacional de Salud (9UIT), conteniendo 22 dictámenes.
- Del total de 22 dictámenes, se acordó mediante sesión de miembros del RENETSA, que se procederá con las actualizaciones de 19 dictámenes asignados a IETSI.

2. ANÁLISIS

- Se identificó el ***"DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 013-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE CLADRIBINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TRICOLEUCEMIA"*** publicado en febrero del 2017. Dicho dictamen responde a la siguiente pregunta PICO validada por especialistas:

Población	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
Intervención	Cladribina
Comparación	Placebo o mejor terapia de soporte

Desenlaces	Respuesta completa Sobrevida global* Calidad de vida Eventos adversos

*Tiempo transcurrido desde el inicio de la aleatorización hasta que el paciente fallece.

2.1 Evaluación de eficacia y seguridad

a. Metodología

- Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 013-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos: PubMed, The Cochrane Library y LILACS y en el metabuscador TRIPDatabase. Además, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y el Scottish Medicines Consortium (SMC).

- La actualización se realizó desde enero de 2017 hasta el 14 de julio de 2023, según se detalla en el Anexo 01. Posteriormente, los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web del Rayyan (https://rayyan.ai/) para una revisión manual por título y resumen.

- La selección de los estudios en las diferentes bases de datos se realizó en una primera fase por dos evaluadores del equipo técnico del IETSI de manera independiente. Durante este proceso, se evaluaron los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO, seleccionando aquellos que serían evaluados a texto completo en una segunda fase. En esta segunda fase, se dio lectura a las referencias identificadas, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión contenidos en el dictamen aprobatorio.

b. Resultados de evidencia

Se realizó una actualización basada en la mejor evidencia disponible del Dictamen Preliminar N° 013-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, sobre eficacia y seguridad de cladribina en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia de células vellosas (tricoleucemia) con respuesta inadecuada o intolerancia a rituximab de primera línea, o que no ha recibido tratamiento previo. El comparador de interés fue placebo o mejor terapia de soporte. Los desenlaces fueron respuesta completa, sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos. Como resultado de una búsqueda exhaustiva se identificaron una GPC (elaborada por la National Comprehensive Cancer Network – NCCN-2023) y una

revisión sistemática con metaanálisis que evalúa las respuestas a diferentes regímenes terapéuticos utilizados en la leucemia de células vellosas.

Guías de práctica clínica (GPC)

National Comprehensive Cancer Network – NCCN. 2023

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hairy Cell Leukemia. Version 1.2023 — August 30, 2022.

La actualización del 2023 de la NCCN mantiene su recomendación del uso de análogos de purina para pacientes adultos con diagnóstico de tricoleucemia, entre los que se incluye cladribina con o sin rituximab como régimen preferido de primera línea (categoría 2A[1]). Para esta recomendación se hace la aclaración que el uso de dosis estándar de análogos de purina no debe administrarse en pacientes con infecciones activas que amenacen la vida del paciente o en pacientes con infecciones crónicas; la infección debe ser tratada antes del inicio de la terapia con análogos de purinas.

Para mantener esta recomendación, la GPC de la NCCN incluye los estudios de Zenhausern et al., 2009; Goodman et al., 2003; Tallmann et al., 1992; Zinzani et al., 2004; Chadha et al., 2005; Dearden et al., 2011 y Else et al., 2009.

Además, se encontró la guía del 2017 de la Hairy Cell Leukemia Foundation y la guía del 2020 del British Committee for Standards in Haematology; las cuales, no fueron incluidas por no haber realizado gradación en sus recomendaciones. Cabe mencionar que no se encontraron actualizaciones de la guía ESMO 2015 "Leucemia de células vellosas: Guías de Práctica Clínica de la ESMO para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento".

Evaluación de Tecnología Sanitaria: (ETS)

No se encontraron nuevas ETS que respondan adecuadamente la pregunta PICO.

Ensayo clínico aleatorizado (ECA)

No se encontraron nuevos ensayos clínicos que respondan adecuadamente la pregunta PICO del presente informe.

Revisión sistemática y metaanálisis

No se encontraron nuevas RS con o sin MA que respondan a la pregunta PICO planteada en el dictamen y que cumplan nuestros criterios de elegibilidad.

Posterior a la evaluación de los informes mencionados, no se identificaron nuevas evidencias de eficacia y seguridad que cambien la dirección de la

[1]Categoría 2A: basada en un nivel de evidencia bajo y un consenso uniforme de que la intervención es apropiada

recomendación contenida en el dictamen aprobatorio de cladribina. El reporte de selección se encuentra disponible en el Anexo 03 del presente informe.

2.2 Evaluación de costo efectividad

- Para la identificación de evidencia de costo-efectividad del uso de cladribina de acuerdo a la pregunta PICO del dictamen aprobatorio, se construyó una estrategia de búsqueda en la base de datos de Medline (PubMed). La fecha de búsqueda fue el 14 de julio de 2023. El reporte de la búsqueda se encuentra disponible en el Anexo 02 del presente informe.

- No se identificaron estudios de costo-efectividad en el ámbito local ni regional del uso de cladribina en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia de células vellosas (tricoleucemia) con respuesta inadecuada o intolerancia a rituximab de primera línea, o que no ha recibido tratamiento previo de acuerdo a la pregunta PICO del dictamen aprobatorio.

3. CONCLUSIONES

- Por lo expuesto, la recomendación emitida en el dictamen aprobatorio de cladribina para el tratamiento de leucemia de células vellosas (tricoleucemia) con respuesta inadecuada o intolerancia a rituximab de primera línea, o que no ha recibido tratamiento previo, se mantiene de la siguiente manera:

Se recomienda el uso de cladribina en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia de células vellosas (tricoleucemia) con respuesta inadecuada o intolerancia a rituximab de primera línea, o que no han recibido tratamiento previo. (Recomendación a favor del uso) **Comentario:** Los médicos tratantes deben llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que son tratados con cladribina. Además, también se recomienda reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente, según lo especificado en la normatividad vigente para tales fines. Los médicos tratantes realizan la evaluación del paciente respecto a los eventos adversos hematológicos, infecciosos, dermatológicos y otras reacciones adversas relacionadas al uso del tratamiento propuesto.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre riesgo/beneficio ¿La TS es eficaz y segura?	El balance de riesgo/beneficio estaría a favor de cladribina comparado con la mejor terapia de soporte o placebo
Tipo de desenlace evaluado	Corresponden a desenlaces finales e intermedios válidos.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No se identificó estudios de costo-efectividad de cladribina comparado con la mejor terapia de soporte o placebo.

4. RECOMENDACIÓN

- Remitir el presente informe sobre recomendación de uso a la IAFAS correspondiente; así mismo publicar en el repositorio web de la RENETSA.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)- Hairy Cell Leukemia V.1.2023 [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 14]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hairy_cell.pdf
2. Andrasiak I, Rybka J, Wrobel T. Response to the Therapy in Hairy Cell Leukemia: Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018;18(6):392-399.e3.

Anexo 1. Actualización de estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 14 de julio de 2023		Resultado
Estrategia	#1	"leukemia, hairy cell"[MeSH Terms] OR "hairy cell"[Title/Abstract] OR "leukemic reticuloendotheli*"[Title/Abstract]	5,586
	#2	"Cladribine"[MeSH Terms] OR "cladribine"[Title/Abstract] OR "Leustatin"[Title/Abstract]	2,506
	#3	#1 AND #2 Filters: from 2017/1 - 2023/7/14	108

Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 14 de julio de 2023		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Leukemia, Hairy Cell] explode all trees	50
	#2	(hairy cell):ti,ab,kw	138
	#3	(leukemia reticuloendotheli*):ti,ab,kw	4
	#4	#1 OR #2 OR #3	142
	#5	MeSH descriptor: [Cladribine] explode all trees	126
	#6	(Cladribine):ti,ab,kw	452
	#7	(Leustatin):ti,ab,kw	2
	#8	#5 OR #6 OR #7	452
	#9	#4 AND #8 with Cochrane Library publication date from Jan 2017 to present	63

Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS (BVS) Fecha de búsqueda: 14 de julio de 2023		Resultado
Estrategia	#1	cladribina [Words] or leustatin [Words]	18

Anexo 2. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

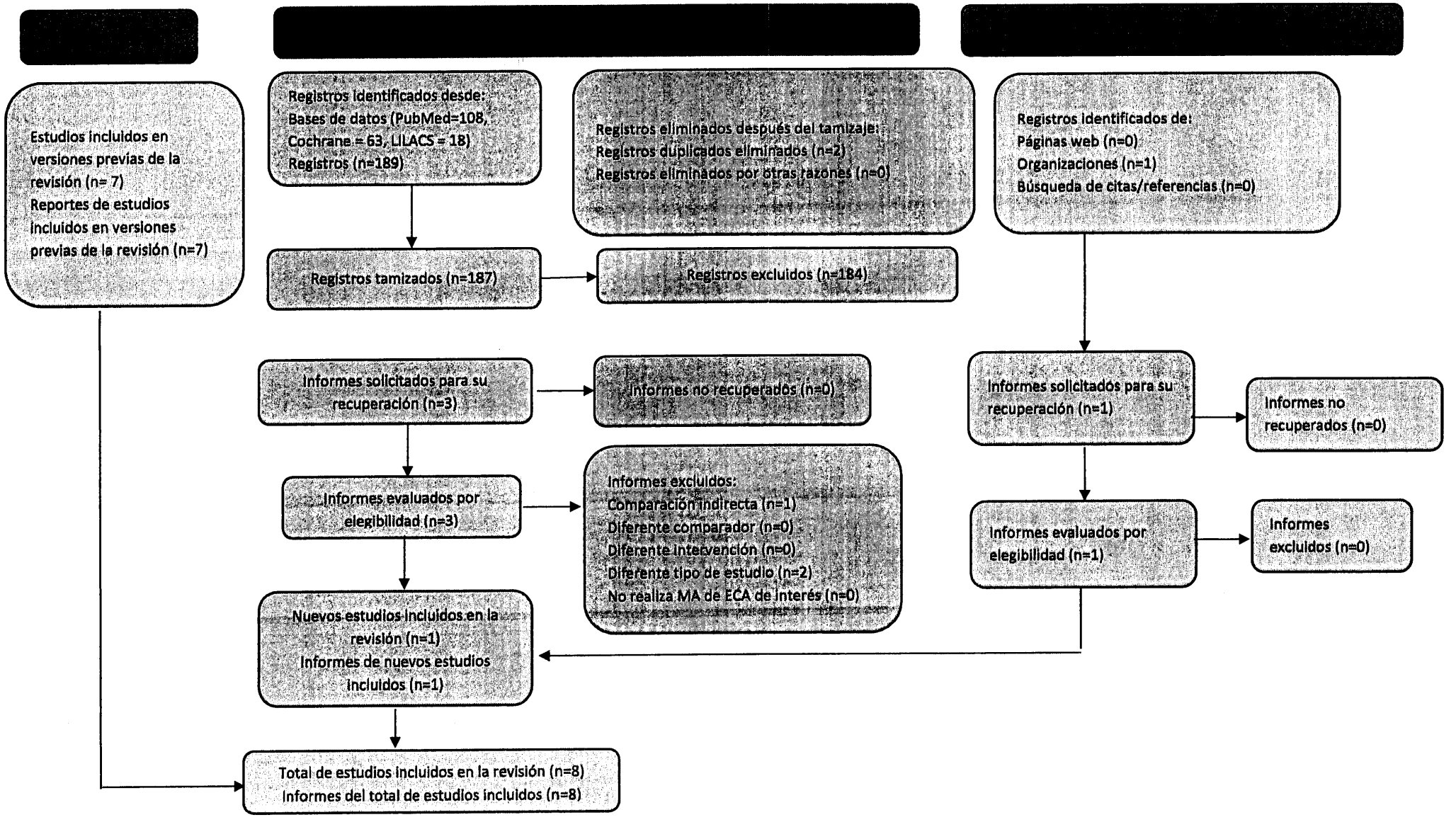
A. Búsqueda para identificar evidencia sobre costo-efectividad en bases de datos

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		14/07/2023	
Rango de fecha de búsqueda		Desde el inicio de los tiempos - 14/07/2023	
Concepto	**N°**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	**1**	"leukemia, hairy cell"[MeSH Terms] OR "hairy cell"[Title/Abstract] OR "leukemic reticuloendotheli*"[Title/Abstract]	**5,582**
Intervención	**2**	"Cladribine"[MeSH Terms] OR "cladribine"[Title/Abstract] OR "Leustatin"[Title/Abstract]	**2,503**
Tipo de estudio: costo-efectividad	**3**	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmacoeconomic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmacoeconomic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit[ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	**257,017**
Final	**4**	#1 AND #2 AND #3	**2**

V°B° E. MALAVER M. GERENTE

V°B° A. HUAPAYA C. SUB GERENTE

B. Búsqueda para identificar evidencia sobre costo-efectividad – agencias locales y regionales

Fecha de búsqueda		14/07/2023	
Institución	**Link**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
DIGEMID	https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/handle/DIGEMID/321?show=full	Búsqueda manual considerando término DECS: • "cladribina"	**0**
BRISA	https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	Búsqueda manual considerando término: • "cladribina"	**0**
IETS, Colombia	http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/	Búsqueda manual considerando término DECS: • "cladribina"	**0**
CONITEC, Brasil	https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude	Búsqueda manual considerando término DECS: • "cladribina"	**0**
IECS Argentina	https://www.iecs.org.ar/home-ets/	Búsqueda manual considerando término DECS: • "cladribina"	**0**
CONETEC Argentina	https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets	Búsqueda manual considerando término DECS: • "cladribina""	**0**
MINSAL, Chile	https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	Búsqueda manual considerando término DECS: • "cladribina"	**0**

Anexo 3. Flujograma de selección de la evidencia para evaluar eficacia y seguridad