

# INFORME DE RECOMENDACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 14-2023-IETSI-RENETSA

FECHA : 04 de diciembre 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° 001-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016 SEGURIDAD Y EFICACIA DEL REGIMEN: CLOFARABINA + CICLOFOSFAMIDA + ETOPOSIDO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA RECURRENTE Y/O REFRACTARIA A DOS LÍNEAS DE TRATAMIENTO”** publicado en enero del 2016. Dicho dictamen responde a la siguiente pregunta PICO validada por especialistas:

<b>Población</b>	Pacientes menores de 21 con diagnóstico de leucemia linfática aguda que hayan tenido recurrencia de la enfermedad, o que sean refractarios primarios y que hayan recibido dos líneas de tratamiento previas
<b>Intervención</b>	Clofarabina + ciclofosfamida + etopósido
<b>Comparación</b>	Cualquier esquema de los disponibles sin clofarabina



<b>Desenlaces</b>	Respuesta completa morfológica (RC) Enfermedad mínima residual negativa (EMR-) Respuesta parcial (RP)
-------------------	---

## 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° 001-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos: PubMed, The Cochrane Library, Web of Science 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 2016 hasta el 10 de noviembre 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 de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 001-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016, sobre eficacia y seguridad del uso de clofarabina en combinación con ciclofosfamida y etopósido para el tratamiento de pacientes menores de 21 con diagnóstico de leucemia linfática aguda que hayan tenido recurrencia de la enfermedad, o que sean refractarios primarios y que hayan recibido dos líneas de tratamiento previas. El comparador de interés fue el mejor esquema disponible sin clofarabina. Los desenlaces fueron respuesta completa morfológica (RC), enfermedad mínima residual negativa (EMR-) y respuesta parcial (RP). Como resultado de una búsqueda exhaustiva se identificaron.



### **Guías de práctica clínica (GPC)**

La guía de la Red Nacional de Centros para el Tratamiento Integral del Cáncer de los Estados Unidos (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) publicada en 2023 recomienda el uso de los regímenes que tienen clofarabina para pacientes pediátricos de 1 a 21 años con leucemia linfoblástica aguda, y con un relapso o enfermedad refractaria al menos para dos regímenes previos.<sup>1</sup> Entre ellos, se encuentra el régimen de clorafabina, ciclofosfamida y etopósido (Recomendación 2A). El uso de estos regímenes debería de realizarse en instituciones con la experiencia necesaria para este manejo, de preferencia en el contexto de ensayos clínicos. Para esta recomendación se basa en los ensayos clínicos de fase II incluidos en el dictamen ya publicado, que consideran el esquema en específico de la pregunta PICO planteada.<sup>2,3</sup> No obstante, también considera evidencia de pacientes adultos reconociendo que existe evidencia limitada.

### **Evaluación de Tecnología Sanitaria (ETS)**

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) de Perú, publicó en el 2022 una ETS en la que concluye que el régimen de clofarabina, ciclofosfamida y etopósido es una opción de tratamiento con un beneficio mayor a no recibir ningún tratamiento o el manejo paliativo en pacientes menores de 21 años con leucemia linfocítica aguda en recaída o refractario a 1 o más líneas de tratamiento previas, como terapia puente antes del trasplante de células progenitoras<sup>4</sup>. Además, los autores consideraron que no se tendría un gran impacto económico en su institución, con un costo anual estimado de S/ 179200.00 (4 casos por año).

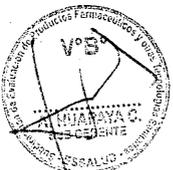
### **Ensayo clínico aleatorizado (ECA)**

No se encontraron ECA que respondan a la pregunta PICO planteada en este informe.

### **Revisión sistemática y metaanálisis**

No se encontraron revisiones sistemáticas que respondan a la pregunta PICO planteada en este informe.

Posterior a la evaluación de la bibliografía actualizada, no se identificaron nuevas evidencias de eficacia y seguridad que cambien la dirección de la recomendación contenida en el dictamen aprobatorio del uso de clofarabina en combinación con ciclofosfamida y etopósido. Por lo tanto, se considera pertinente mantener el juicio crítico realizado en el dictamen ya publicado. 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 clofarabina en combinación con ciclofosfamida y etopósido 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 10 de noviembre de 2023. El reporte de la búsqueda se encuentra disponible en el Anexo 02 del presente informe.
- No se identificaron estudios de costo-efectividad del uso de clofarabina en combinación con ciclofosfamida y etopósido de acuerdo a la pregunta PICO del dictamen aprobatorio.

## 3. CONCLUSIONES

- Por lo expuesto, la recomendación emitida en el dictamen aprobatorio del uso de clofarabina en combinación con ciclofosfamida y etopósido, se mantiene de la siguiente manera:

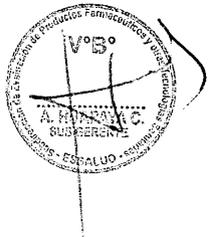


Se recomienda el uso de clofarabina en combinación con ciclofosfamida y etopósido en pacientes menores de 21 con diagnóstico de leucemia linfática aguda que hayan tenido recurrencia de la enfermedad, o que sean refractarios primarios y que hayan recibido dos líneas de tratamiento previas. (Recomendación a favor del uso)

### Comentario:

Los médicos tratantes deben llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que son tratados con clofarabina en combinación con ciclofosfamida y etopósido. 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 la aparición de reacciones adversas relacionadas al uso del tratamiento propuesta de corresponder.



Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre riesgo/beneficio ¿La TS es eficaz y segura?	El balance de riesgo/beneficio estaría a favor del uso de clofarabina en combinación con ciclofosfamida y etopósido comparado con el mejor tratamiento de soporte.

Tipo de desenlace evaluado	Corresponden a desenlaces finales e intermedios válidos.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No se identificaron estudios de costo-efectividad que estén a favor del uso de clofarabina en combinación con ciclofosfamida y etopósido comparado con el mejor tratamiento de soporte.

**4. RECOMENDACION**

- 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. National Comprehensive Cancer Network. Acute Lymphoblastic Leukemia Version 3.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/all.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf)
2. Hijjiya N, Thomson B, Isakoff MS, Silverman LB, Steinherz PG, Borowitz MJ, Kadota R, Cooper T, Shen V, Dahl G, Thottassery JV, Jeha S, Maloney K, Paul JA, Barry E, Carroll WL, Gaynon PS. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2011 Dec 1;118(23):6043-9
3. Locatelli F, Testi AM, Bernardo ME, Rizzari C, Bertaina A, Merli P, Pession A, Giraldi E, Parasole R, Barberi W, Zecca M. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2009 Nov;147(3):371-8
4. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Revisión rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. 2022. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/11/1400396/revision-rapida-n-004-2022.pdf>



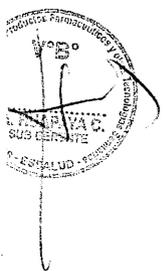
## Anexo 1. Actualización de estrategias de búsqueda para Eficacia y seguridad

### Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 10 de noviembre de 2023		Resultado
Estrategia	#1	"Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[MeSH Terms] OR "Lymphoma"[Title/Abstract] OR "lymphoblastic leukemia"[Title/Abstract] OR "lymphocytic leukemia"[Title/Abstract] OR "lymphoid leukemia"[Title/Abstract] OR "lymphocytic leukaemia"[Title/Abstract] OR "lymphoblastic leukaemia"[Title/Abstract]	256,853
	#2	"Clofarabine"[MeSH Terms] OR "Clofarabine"[Title/Abstract] OR "Clolar"[Title/Abstract] OR "Evoltra"[Title/Abstract] OR "Clofarex"[Title/Abstract]	623
		#1 AND #2 Filters: from 2016/1 - 2023/11/10	65

### Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 10 de noviembre de 2023		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	1413
	#2	(Lymphoma):ti,ab,kw	13403
	#3	(lymphoblastic leukemia):ti,ab,kw	3476
	#4	(lymphocytic leukemia):ti,ab,kw	2277
	#5	(lymphoid leukemia):ti,ab,kw	1030
	#6	(lymphocytic leukaemia):ti,ab,kw	2277
	#7	(lymphoblastic leukaemia):ti,ab,kw	3476
	#8	{OR #1-#7}	16688
	#9	MeSH descriptor: [Clofarabine] explode all trees	47
	#10	(Clofarabine):ti,ab,kw	168
	#11	(Clolar):ti,ab,kw	1
	#12	(Evoltra):ti,ab,kw	14
	#13	(Clofarex):ti,ab,kw	0
	#14	{OR #9-#13}	169
	#15	#8 AND #14 with Cochrane Library publication date from Jan 2016 to present	38



## Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS (BVS) Fecha de búsqueda: 10 de noviembre de 2023		Resultado
Estrategia	#1	(clofarabina) OR (clolar) OR (evoltra) OR (clofarex)	0

## 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	10/11/2023		
Rango de fecha de búsqueda	Desde el inicio de los tiempos - 10/11/2023		
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	"Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[MeSH Terms] OR "Lymphoma"[Title/Abstract] OR "lymphoblastic leukemia"[Title/Abstract] OR "lymphocytic leukemia"[Title/Abstract] OR "lymphoid leukemia"[Title/Abstract] OR "lymphocytic leukaemia"[Title/Abstract] OR "lymphoblastic leukaemia"[Title/Abstract]	256,853
Intervención	2	"Clofarabine"[MeSH Terms] OR "Clofarabine"[Title/Abstract] OR "Clolar"[Title/Abstract] OR "Evoltra"[Title/Abstract] OR "Clofarex"[Title/Abstract]	623
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 pharmaco-economic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmaco-economic*[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]))	262,426
Final	4	#1 AND #2 AND #3	7



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

Fecha de búsqueda		10/11/2023	
Institución	Link	Estrategia de búsqueda	Resultado
DIGEMID	<a href="https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/handle/DIGEMID/321?show=full">https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/handle/DIGEMID/321?show=full</a>	Búsqueda manual considerando término DECS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• "clofarabina"</li> </ul>	0
BRISA	<a href="https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/">https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/</a>	Búsqueda manual considerando término: <ul style="list-style-type: none"> <li>• "clofarabina"</li> </ul>	0
IETS, Colombia	<a href="http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/">http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/</a>	Búsqueda manual considerando término DECS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• "clofarabina"</li> </ul>	0
CONITEC, Brasil	<a href="https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude">https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude</a>	Búsqueda manual considerando término DECS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• "clofarabina"</li> </ul>	0
IECS Argentina	<a href="https://www.iecs.org.ar/home-ets/">https://www.iecs.org.ar/home-ets/</a>	Búsqueda manual considerando término DECS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• "clofarabina"</li> </ul>	0
CONETEC Argentina	<a href="https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets">https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets</a>	Búsqueda manual considerando término DECS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• "clofarabina"</li> </ul>	0
MINSAL, Chile	<a href="https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/">https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/</a>	Búsqueda manual considerando término DECS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• "clofarabina"</li> </ul>	0



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

