



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 022-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE NELARABINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS T CON RECAÍDA O REFRACTARIEDAD A DOS LÍNEAS DE QUIMIOTERAPIA

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

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Junio, 2019



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD.
2. Paula Alejandra Burela Prado - Sub Gerente (e), Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Matilde Noemí Corante Zambrano - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.

REVISOR CLÍNICO

- Ninoska Julia Rojas Soto – Médica Hematóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebaligati Martins – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

- La Dra. Ninoska Rojas Soto manifiesta haber recibido financiamiento para asistir a un congreso de Hematología por parte de la casa farmacéutica Biotoscana Farma.
- Los otros miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de nelarabina en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de células T con recaída o refractariedad a dos líneas de quimioterapia. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 022-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ASCO	American Society of Clinical Oncology
B-LLA	Leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B
EA	Eventos adversos
EAS	Eventos adversos serios
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
ITT	Intention-to-treat
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
MA	Meta-análisis
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RS	Revisión sistemática
SG	Sobrevida global
SMC	Scottish Medicines Consortium
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
TRG	Tasa de respuesta global
T-LLA	Leucemia linfoblástica aguda LLA de linfocitos T

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	9
A. <u>ANTECEDENTES</u>	9
B. <u>ASPECTOS GENERALES</u>	10
C. <u>TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: NELARABINA</u>	11
<u>III. METODOLOGÍA</u>	12
A. <u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	12
B. <u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	12
C. <u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	13
<u>IV. RESULTADOS</u>	14
A. <u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	15
B. <u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	17
i. <u>GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>	17
ii. <u>EVALUACIÓN DE TECNOLOGIAS SANITARIAS</u>	18
iii. <u>ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS</u>	20
<u>V. DISCUSIÓN</u>	26
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	29
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	31
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	32
<u>X. ANEXO</u>	34
<u>Anexo N° 1: Condiciones de uso</u>	34
<u>XI. MATERIAL SUPLEMENTARIO</u>	36

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El tratamiento estándar en el manejo de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) con varias recaídas es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), utilizado como terapia de consolidación una vez que el paciente se encuentra en remisión. En la actualidad, EsSalud cuenta con clofarabina como tratamiento que lleva a los pacientes a remisión de manera que puedan ser trasplantados. El uso por fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud de clofarabina para el tratamiento de pacientes con LLA (de linfocitos T [T-LLA] y de linfocitos B [B-LLA]) que han recaído luego de dos líneas de quimioterapia fue aprobado en el 2016 mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 001-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 y se encuentra vigente a la fecha. Sin embargo, los especialistas de la institución sostienen que, de acuerdo a su experiencia desde la aprobación de clofarabina hace más de dos años, si bien ésta muestra tasas de respuesta moderadas en pacientes con inmunofenotipo B (i.e., B-LLA), esto no se ha logrado en pacientes con inmunofenotipo T (i.e., T-LLA), y que por lo tanto se requiere de otra alternativa terapéutica en este subgrupo específico de pacientes. Además, afirman que los pacientes no remitirán espontáneamente y que la sobrevida general es de alrededor de tres meses con tratamiento paliativo.
- Por lo mencionado, se ha solicitado al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) la evaluación de la eficacia y seguridad de nelarabina para la inducción de remisión para trasplante en pacientes con T-LLA específicamente. Así, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de nelarabina, en comparación con clofarabina, en el tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células T con recaída o refractariedad a dos líneas de quimioterapia.
- A la fecha, la evidencia disponible relacionada al tratamiento con nelarabina de pacientes pediátricos con T-LLA es muy escasa, y no se ha publicado ningún estudio de la eficacia comparativa entre nelarabina y clofarabina. Con ello, la evidencia identificada en la presente búsqueda sistemática e incluida en el presente dictamen corresponde principalmente a un ensayo de fase IV no controlado del uso de nelarabina, una guía de práctica clínica (GPC) y una evaluación de tecnología sanitaria (ETS). Adicionalmente, en ausencia de estudios comparativos, y frente a la preocupación de los especialistas de una eficacia diferenciada de clofarabina entre inmunofenotipos, se llevó a cabo una búsqueda de la evidencia del uso de clofarabina en la población de pacientes con T-LLA específicamente, con la finalidad de evaluar si se trata de una alternativa factible para dicha subpoblación. De ella se obtuvo únicamente un ensayo de fase II de un solo brazo que explora la respuesta diferenciada al

tratamiento con clofarabina/ciclofosfamida/etopósido entre pacientes pediátricos con B-LLA y T-LLA con dos o más recaídas.

- En cuanto a la GPC, los elaboradores de las recomendaciones mencionan tanto nelarabina como clofarabina como alternativas de tratamiento de LLA de células T refractaria o recurrente, sin hacer una distinción jerárquica entre ellas. Por otra parte, la ETS identificada concluye en una aprobación condicional de nelarabina en pacientes con T-LLA que no hayan respondido o hayan recurrido luego de tratamiento con al menos dos regímenes de quimioterapia. Dicha aprobación es restringida a pacientes en quienes nelarabina vaya a ser usado como tratamiento puente al trasplante alogénico de células madre, y al uso por parte de especialistas en hemato-oncología. La evidencia empleada tanto por la GPC como por la ETS corresponde a dos ensayos de fase II en pacientes con T-LLA refractaria o recurrente luego de al menos una línea de tratamiento, un ensayo en mayores de 16 años y otro en niños y adolescentes, donde se observaron tasas de respuesta de alrededor de 30 %. Ninguno fue incluido en el presente dictamen por haberse identificado además un ensayo de fase IV en la población específica de la pregunta PICO.
- El ensayo de fase II de un solo brazo identificado en relación al uso de clofarabina reporta una diferencia marcada en la respuesta entre los pacientes con B-LLA (n=17) y los pacientes con T-LLA (n=8) donde tanto la respuesta al tratamiento (76 % vs 12.5 %) como la supervivencia global a los 18 meses (33 % vs 0 %, $p < 0.001$) son bastante menores en los pacientes con T-LLA a pesar del tratamiento con clofarabina. Con respecto a la subpoblación de pacientes con T-LLA es importante mencionar que dicho inmunofenotipo es un factor de mal pronóstico identificado en estudios previos sobre otros tratamientos. Con lo que los resultados del ensayo de fase II sugieren que el mal pronóstico de los pacientes con T-LLA se mantiene a pesar del tratamiento con clofarabina.
- Por otro lado, los resultados del ensayo de fase IV de un solo brazo identificado en relación al uso de nelarabina en pacientes pediátricos (n=28) con T-LLA que han progresado luego de dos ciclos de quimioterapia muestran una tasa de respuesta con nelarabina de aproximadamente 39 % (al final del ciclo de tratamiento de 5 días) y que se lograron 9 trasplantes (9/28). Con respecto a la supervivencia global, al año de seguimiento, aproximadamente el 64 % de los pacientes había fallecido. Dada la ausencia de grupo control en el estudio, no es posible atribuir la modesta tasa de respuesta ni la supervivencia observadas en este estudio al uso de nelarabina, por lo que su beneficio clínico neto es aún incierto. No obstante, es de notar que ambos desenlaces han mostrado mejores resultados que los observados en el ensayo de fase II mencionado anteriormente. Aunque la comparabilidad de los estudios sea limitada, se rescata una tendencia a un mejor pronóstico en los pacientes con T-LLA que reciben nelarabina. Adicionalmente, es necesario considerar que, si bien esta tendencia

tendría que corroborarse en un ensayo comparativo aleatorizado de fase III entre clofarabina y nelarabina, los casos de pacientes pediátricos con T-LLA que han progresado a dos líneas de tratamiento son pocos, por lo que un ensayo aleatorizado para estos pacientes que cuente con poder estadístico suficiente puede ser un desafío.

- En relación a la seguridad de nelarabina, el ensayo de fase IV (n=28) reporta una frecuencia de eventos adversos (EA) de 46 % y eventos adversos serios (EAS) de 14 % que en dos casos llevaron a la muerte, en 18 meses de seguimiento. Por otra parte, en los ensayos de fase II del uso de clofarabina (n=25) descritos en un dictamen previo se reportan muertes por EAS en 7 de 25 pacientes, en 13 meses de seguimiento. Estos resultados sugieren un mejor perfil de seguridad de nelarabina, aunque se requeriría un estudio comparativo para corroborarlo.
- En conclusión, la evidencia central en torno a nelarabina correspondiente al ensayo de fase IV no controlado descrito previamente no permite establecer la eficacia comparativa entre nelarabina y clofarabina. Más aun, a la fecha no es posible determinar la eficacia de nelarabina frente a placebo, ni el beneficio atribuible a nelarabina, en ausencia de estudios con grupo control. Asimismo, al no tener un grupo control no es posible tener de referencia la historia natural de la enfermedad la cual se daría de manera independiente al uso de una intervención. Por otro lado, la evidencia proveniente de ensayos no controlados del uso de nelarabina y clofarabina (no comparados directamente), en la subpoblación de pacientes con T-LLA sugieren que las tasas de respuesta son de mayor magnitud tras el uso de nelarabina, aunque esta evidencia es descriptiva e indirecta. En este sentido, el beneficio de nelarabina en comparación con clofarabina es aún incierto.
- A pesar de que la evidencia que apoya el uso de nelarabina en pacientes con T-LLA es escasa y de baja calidad, y la comparación con clofarabina es descriptiva e indirecta, la baja tasa de respuesta y la tasa nula de supervivencia al año observada en la población con T-LLA tras el uso de clofarabina sugieren que esta no sería una alternativa de tratamiento factible para dicho inmunofenotipo. Por lo tanto, nos encontraríamos en un escenario de vacío terapéutico para dicha población. Además, considerando que, de acuerdo a los especialistas de la institución y la historia natural de la enfermedad, los pacientes no remitirán espontáneamente, se tiene entonces que nelarabina podría ofrecer un beneficio en términos de sobrevida global y tasa de respuesta.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), aprueba el uso fuera del peticionario de nelarabina en el tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células T con recaída o refractariedad a dos líneas de quimioterapia

según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación.

- Debido a que la evidencia que respalda el uso de nelarabina es aún limitada, se establece que el efecto del tratamiento se evaluará con los datos reportados de los pacientes que lo hayan recibido por el periodo de un año, considerando su impacto sobre los desenlaces clínicos de relevancia. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

II.

INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de nelarabina en el tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de células T con recaída o refractariedad a dos líneas de quimioterapia. Así, la Dra. Claudia Pascual Morales, médica del Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso por fuera del petitorio del producto farmacéutico nelarabina según la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Almenara

P	Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células T recurrente a dos líneas de tratamiento o refractaria
I	Tratamiento con nelarabina
C	No hay comparador disponible en ESSALUD
O	Lograr remisión de enfermedad para llevar al paciente a trasplante de médula ósea Mejorar la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global

La pregunta PICO planteada en la solicitud fue revisada por el equipo evaluador del IETSI en conjunto con la Dra. Ninoska Julia Rojas Soto, médica hematóloga del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y se realizaron ajustes con la finalidad de que ésta aplique para la población con la misma condición que el paciente que inspiró la solicitud. En este sentido, la pregunta PICO utilizada en la presente evaluación es:

Pregunta PICO validada con los especialistas

P	Pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células T con recaída o refractariedad a dos líneas de quimioterapia
I	Nelarabina
C	Clofarabina
O	Remisión* de enfermedad para trasplante de médula ósea Sobrevida libre de progresión Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos

*Remisión completa es requerida para ser tributario a trasplante.

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales de la LLA, se encuentran detallados a profundidad en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 001-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Brevemente, la LLA, también llamada leucemia linfocítica aguda, es el cáncer de células linfáticas que tiene origen en la médula ósea y es de rápida progresión. La leucemia aguda es el tipo de cáncer más frecuente en la población pediátrica, siendo responsable del 30 % de las neoplasias pediátricas. Esta se puede presentar como LLA de linfocitos T (T-LLA) o de linfocitos B (B-LLA). La T-LLA es responsable de alrededor del 15 % de todos los casos de LLA, y se presenta con el doble de frecuencia en hombres que en mujeres (Dores et al. 2012).

Las tasas de respuesta completa a tratamiento en pacientes con LLA en general después de una primera recaída se encuentran por encima de 70 %. Sin embargo, estas disminuyen progresivamente a medida que aumenta el número de recaídas, encontrándose tasas de respuesta completa de alrededor de 44 %, 27 % y 12 % luego de dos, tres y cuatro recaídas, respectivamente (Ko et al. 2010). En la población pediátrica, los pacientes con T-LLA tienen peor pronóstico que los pacientes con B-LLA, y esto es aún más marcado en enfermedad refractaria o recurrente, donde los avances en términos de tratamiento y respuesta al tratamiento para la población con B-LLA superan a los avances en T-LLA (McMahon and Luger 2019). Así, mientras que las tasas mencionadas anteriormente engloban a todos los pacientes con LLA - aunque son mayormente de células B (87 %)- , las tasas de respuesta al tratamiento en pacientes con T-LLA se han reportado alrededor de 10 % menores a las observadas en la población con B-LLA (Hunger et al. 2012). Más aún, el inmunofenotipo (i.e., T o B) es un conocido factor pronóstico de respuesta al tratamiento, donde el fenotipo T-LLA tiene un peor pronóstico. Es así que en el estudio por Hunger et al. del 2012 se observa, al 2005, un riesgo relativo (RR) de muerte de 2.04 en pacientes con T-LLA en comparación con B-LLA ($p < 0.001$).

El tratamiento estándar en el manejo de pacientes con varias recaídas es el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), el cual es utilizado como terapia de consolidación una vez que el paciente se encuentra en remisión (i.e., respuesta completa). En la actualidad, EsSalud cuenta con clofarabina para la inducción de remisión en pacientes pediátricos con LLA (tanto T-LLA como B-LLA) que han recaído luego de dos líneas de quimioterapia, la cual fue aprobada a través del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 001-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. El objetivo del tratamiento con clofarabina es llevar a los pacientes a remisión de manera que puedan ser trasplantados. Este medicamento fue solicitado para la población pediátrica general con LLA, siendo la única alternativa disponible en el mercado peruano a la fecha de la solicitud (i.e. enero 2016). Sin embargo, los especialistas de la institución manifiestan que, de acuerdo a su experiencia desde la aprobación de clofarabina hace más de dos años, si bien ésta muestra tasas de respuesta moderadas en pacientes con inmunofenotipo B (i.e., B-LLA), esto no se ha

logrado en pacientes con inmunofenotipo T (i.e., T-LLA), y que por lo tanto se requiere de otra alternativa terapéutica en este subgrupo específico de pacientes. No obstante, cabe mencionar que solo se ha reportado un caso de T-LLA en la institución en los últimos dos años, siendo esta la única evidencia disponible sobre el tratamiento de T-LLA con clofarabina en nuestro contexto. De todos modos, la manifestación de los especialistas se condice con un estudio por Locatelli et al. del 2009, donde se observa que las tasas de respuesta a clofarabina en pacientes con T-LLA son bastante menores que las obtenidas en pacientes con B-LLA (12.5 % vs 39 %). Adicionalmente, los especialistas afirman que los pacientes no remitirán espontáneamente y que la sobrevida general es de alrededor de tres meses con tratamiento paliativo.

En la actualidad, nelarabina se encuentra disponible en el mercado internacional para el tratamiento de pacientes con LLA, aunque no se encuentra disponible en el mercado peruano. A pesar de ello, se ha solicitado al IETSI la evaluación de su eficacia y seguridad, relativa a clofarabina. En ese sentido, el presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de nelarabina, en comparación con clofarabina, en el tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células T con recaída o refractariedad a dos líneas de quimioterapia.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: NELARABINA

Nelarabina (2-amino-9 β -D-arabinosyl-6-methoxy-9H-guanina), de nombre comercial ARRANON®, es un análogo de purina de cuarta generación. Este es un profármaco del análogo de desoxiguanosina ara-G sintetizado (9- β -D-arabinofuranosylguanina). Este profármaco es desmetilado rápidamente por la adenosina desaminasa (ADA) a ara-G y una vez dentro de la célula es fosforilado por la desoxiguanosina quinasa y la desoxicitidina quinasa a su metabolito 5'-monofosfato. Dicho metabolito monofosfato es convertido a la forma activa 5'-trifosfato ara-GTP. Ara-GTP se acumula en los blastos leucémicos lo que lleva a la incorporación preferente de ara-GTP en el ácido desoxirribonucleico (ADN), conduciendo a la inhibición de su síntesis. La inhibición de la síntesis de ADN lleva a la muerte de los blastos leucémicos. Es este el mecanismo a través del cual nelarabina podría tener un impacto sobre la proliferación de células cancerosas en pacientes con LLA.

Nelarabina cuenta con aprobación por la agencia reguladora americana *Food and Drug Administration* (FDA) desde el 2005 para su comercialización en los Estados Unidos como tratamiento de LLA de células T y linfoma linfoblástico (LLB) de células T en pacientes cuya enfermedad no ha respondido o ha recaído luego de al menos dos líneas de quimioterapia. La comercialización de este fármaco también ha sido aprobada en Europa por la *European Medicines Agency* (EMA) para la misma indicación en el 2007. En Perú, nelarabina no cuenta con registro sanitario por parte de la entidad reguladora nacional, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

En la actualidad, no se cuenta con información en relación al costo del tratamiento con nelarabina en nuestro país.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de nelarabina en el tratamiento de pacientes pediátricos con LLA de células T con recaída o refractariedad a dos líneas de quimioterapia en las bases de datos de PubMed, Cochrane Library, el metabuscador TRIPdatabase y el sitio web www.clinicaltrials.gov. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de evaluaciones de tecnologías y guías de práctica clínica en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud en general como *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Instituto de Evaluación de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS); así como en organizaciones especializadas en oncología como *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y *American Society of Clinical Oncology* (ASCO).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población de interés, la intervención, el fármaco comparador y los tipos de estudio priorizados. Se emplearon términos MeSH¹ y términos generales de lenguaje libre para la búsqueda en PubMed (Tabla 1 del material suplementario).

Población de interés: Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma [MeSH] (término MeSH), Acute Lymphoblastic Leukemia (término libre), T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (término libre).

Intervención: "nelarabine" [Supplementary Concept], nelarabine (término libre), ARRANON (término libre), ATRIANCE (término libre).

Comparador: "clofarabine" [Supplementary Concept], clofarabine (término libre).

Inicialmente se llevó a cabo la búsqueda en PubMed que incluyera tanto la intervención de interés (i.e., nelarabina) como el comparador (i.e., clofarabina) además de la población de interés. Sin embargo, dicha búsqueda dio como resultado

¹Término MeSH: acrónimo de Medical Subject Headings, que es el nombre del vocabulario terminológico controlado de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos que se utiliza para indizar artículos en PubMed.

únicamente 21 revisiones narrativas de la literatura, por lo que se decidió ampliar la búsqueda para que incluya estudios sobre la intervención y la población de interés. Dicha búsqueda arrojó 76 estudios, los cuales fueron filtrados de acuerdo a los criterios de elegibilidad y empleando la herramienta digital RAYYAN. De estos, 10 fueron los ensayos clínicos revisados. Los artículos producto de esta búsqueda fueron elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

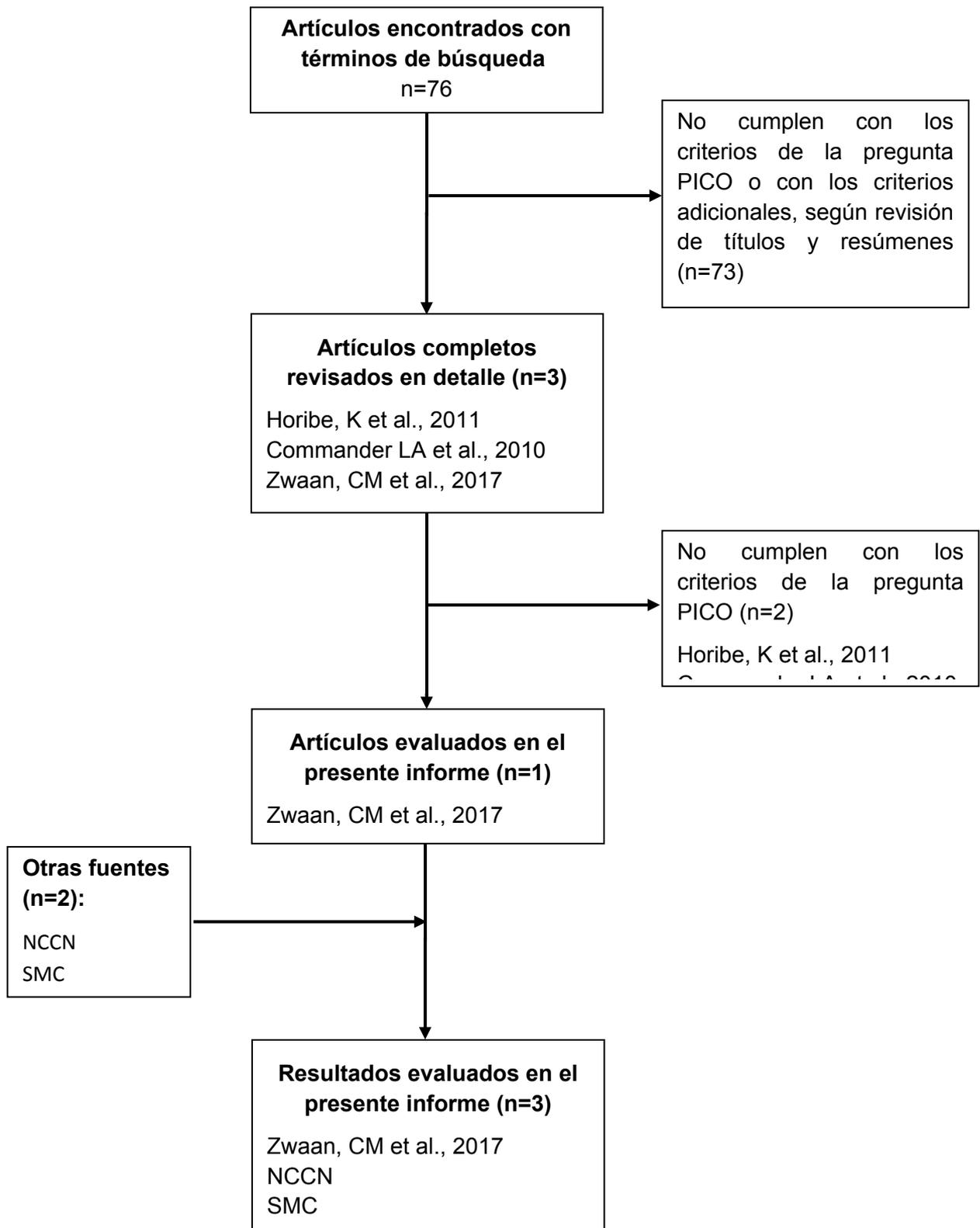
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

En la selección de los estudios se priorizaron las guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III de acuerdo con la pregunta PICO.

IV.

RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de nelarabina en el tratamiento de pacientes pediátricos con LLA de células T recurrente o refractario a dos líneas de quimioterapia. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de Práctica Clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- National Comprehensive Cancer Network “Acute Lymphoblastic Leukemia” 2018. Versión 1.2018 (National Comprehensive Cancer Network 2018).

Publicaciones **no** incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Alberta Health Services “Acute Lymphoblastic Leukemia” 2016 (“Acute Lymphoblastic Leukemia,” 2016 versión 1). No fue incluida por no contar con recomendaciones para la población pediátrica.
- Cancer Care Ontario “Systemic Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia” 2016 (Cancer Care Ontario 2016b). No fue incluida por abarcar únicamente a la población adulta.
- Cancer Care Ontario “Stem Cell Transplantation in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: Recommendations” 2016 (Cancer Care Ontario 2016a). No fue incluida por abarcar únicamente a la población adulta.
- European Society for Medical Oncology (ESMO) “Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” (Hoelzer et al. 2016). No fue incluida por no contar con recomendaciones para la población pediátrica.

Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS)

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Scottish Medicines Consortium (SMC) “Nelarabine, 5mg/dl solution for infusion (Atriance®)” 2008 (Scottish Medicines Consortium 2008).

Publicaciones **no** incluidas en la evaluación de la evidencia:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) “Nelabarine for treating acute lymphoblastic leukaemia after two therapies”. ETS en proceso de

elaboración. La publicación de la ETS de NICE estaba prevista para diciembre del 2017; sin embargo, su elaboración se ha descontinuado porque ésta ha sido derivada al Cancer Drugs Fund (CDF) para que siga un proceso de evaluación de productos fuera de etiqueta, por las modalidades de uso que tiene en la práctica clínica en el Reino Unido. La CDF ha aprobado el financiamiento de nelarabina en el Reino Unido bajo ciertas condiciones, aunque no se ha publicado una ETS por parte de este grupo.

Ensayos clínicos Aleatorizados (ECA)

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Zwaan, CM et al., 2017 *“Safety and efficacy of nelarabine in children and young adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukaemia or T-lineage lymphoblastic lymphoma: results of a phase 4 study”* (Zwaan et al. 2017).

Publicaciones **no** incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Gökbuget, N et al., 2011 *“High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation”* (Gökbuget et al. 2011). No fue incluido por estudiar una población adulta y no pediátrica como lo requiere la pregunta PICO
- Horibe, K et al., 2011 *“[Phase I study of nelarabine in patients with relapsed or refractory T-ALL/T-LBL]”* (Horibe et al. 2011). No fue incluido por encontrarse disponible únicamente la versión en japonés.
- Kurtzberg, J et al., 2005 *“Phase I study of 506U78 administered on a consecutive 5-day schedule in children and adults with refractory hematologic malignancies”* (Kurtzberg et al. 2005). No fue incluido por estudiar tanto adultos como población pediátrica y en enfermedades hematológicas en general, no específicamente LLA, además de ser de fase I.
- Commander L.A. et al., 2010 *“Salvage therapy with nelarabine, etoposide, and cyclophosphamide in relapsed/refractory paediatric T-cell lymphoblastic leukaemia and lymphoma”* (Commander et al. 2010). No fue incluido por contar un ensayo de fase IV posterior y en un mayor número de pacientes.
- Berg et al., 2005 *“Phase II Study of Nelarabine (Compound 506U78) in Children and Young Adults with Refractory T-Cell Malignancies: A Report from the Children’s Oncology Group”* (Berg et al. 2005). No fue incluido por considerar pacientes refractarios o recurrentes tras una única línea de tratamiento y no dos o más como lo plantea la pregunta PICO del presente dictamen y como se ha encontrado en el estudio por Zwaan et al del 2017.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network - “Acute Lymphoblastic Leukemia” 2018

Los elaboradores de la GPC de NCCN recomiendan tanto nelarabina como clofarabina como alternativas de tratamiento de LLA de células T refractaria o recurrente en la población general de pacientes con enfermedad cromosoma Philadelphia negativo (Ph-), sin hacer una distinción jerárquica entre ellas. La evidencia y nivel de consenso con respecto a las recomendaciones fue graduada por los elaboradores de la GPC como de categoría 2A, la cual indica que la evidencia es de menor nivel, en comparación con la categoría A de evidencia de alto nivel, y que existe consenso uniforme de que la intervención es apropiada.

De relevancia para el presente dictamen preliminar, la recomendación se refiere a la población con LLA refractaria o recurrente sin especificar si se trata de niños, jóvenes o adultos, mientras que la población de interés delimitada en la pregunta PICO corresponde a la población pediátrica específicamente. En este sentido se tiene que la GPC de NCCN recomienda tanto nelarabina como clofarabina para el tratamiento de pacientes con T-LLA refractaria o recurrente sin especificar el grupo etario.

Con respecto a la evidencia que respalda la recomendación de nelarabina para pacientes con enfermedad refractaria o recurrente Ph-, la referencia citada con la recomendación corresponde a un ECA de fase II que evaluó nelarabina como monoterapia en adultos (entre 16 y 66 años) con LLA de células T o leucemia linfoblástica de células T (DeAngelo et al. 2007). En este ECA la tasa de respuesta completa fue de 31 %, y la de respuesta parcial de 10 %. Además, las medianas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (SG) fueron de 20 semanas en ambos casos y la tasa de SG al año fue de 28 %. En cuanto a la seguridad, se observó una alta frecuencia de mielosupresión de grado 3 o 4, y un caso de toxicidad del sistema nervioso central de grado 4.

Por otra parte, en la sección de discusión de la GPC sobre nelarabina se menciona también un ensayo clínico de fase II de la evaluación de éste fármaco como monoterapia en niños y adolescentes con LLA de células T o linfoma no-Hodgkin de células T refractario o con una o más recaídas (Berg et al. 2005). En dicho ensayo clínico se reporta una tasa de respuesta completa de 27 % en el subgrupo con dos o más recaídas (n=36). En relación a la seguridad, el ensayo muestra toxicidades importantes incluyendo toxicidad neurológica de grado 3 o más en 18

% de los pacientes. Dicho ensayo no ha sido incluido como parte de los resultados del presente dictamen ya que se cuenta actualmente con un estudio más reciente de fase IV únicamente en la población específica de pacientes con T-LLA con dos o más recaídas como lo plantea la pregunta PICO. Sin embargo, se rescata la evidencia sobre la seguridad a ser tomada en cuenta en la valoración riesgo-beneficio de nelarabina, y se consideran los resultados de eficacia y en la discusión.

Se consideró el rigor metodológico de la GPC de la NCCN de acuerdo con los criterios del dominio III del instrumento de evaluación AGREE II. Así, en primer lugar, en la metodología de la GPC se menciona que se llevó a cabo una revisión de la literatura publicada en la base de datos PubMed entre el 2015 y el 2016 pero no se especifica si se trató de una revisión sistemática, ni dan mayores detalles al respecto. En relación a los criterios para seleccionar la evidencia, estos se centraron principalmente en ensayos de fase II, III y IV, guías de práctica clínica, meta-análisis, revisiones sistemáticas y estudios de validación, que son los tipos de estudio considerados como de mayor nivel metodológico. El único término de búsqueda utilizado fue "leucemia linfoblástica aguda". Por otra parte, las fortalezas y debilidades del conjunto de la evidencia no se encuentran claramente descritas, solo se cuenta con la gradación de acuerdo a la nomenclatura desarrollada por la NCCN. Los métodos para formular las recomendaciones no se encuentran descritos en la GPC y no se especifica si se consideraron tanto los beneficios como los efectos secundarios y los riesgos.

ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGIAS SANITARIAS

Scottish Medicines Consortium - “Nelarabine, 5mg/dl solution for infusion (Atriance®)” 2008 (Scottish Medicines Consortium 2008)

El Consorcio de medicamentos escocés (SMC, por sus siglas en inglés) evaluó el uso de nelarabina en el Servicio Nacional de Salud (NHS, por sus siglas en inglés) de Escocia en el 2008, luego de lo cual decidió aprobar el uso restringido del medicamento dentro de dicho sistema de salud para el tratamiento de pacientes con LLA de células T y linfoma linfoblástico (LLB) de células T que no hayan respondido o hayan recurrido luego de tratamiento con al menos dos regímenes de quimioterapia. La aprobación es restringida a pacientes en quienes nelarabina va a ser usado como tratamiento puente al trasplante alogénico de células madre, y al uso por parte de especialistas en hemato-oncología. Por otro lado, los elaboradores de la evaluación mencionan que el uso de nelarabina como paliativo no es costo-efectivo.

En la sección de información sobre la administración se menciona a las dosis para población adulta y pediátrica, por lo que se asume que la recomendación hace

referencia a todos los pacientes con LLA o LLB y las características adicionales mencionadas en la aprobación.

La evidencia que apoya la aprobación por parte de SMC proviene de los dos ECA de fase II utilizados también por la GPC. Uno de ellos en la población adulta (DeAngelo et al. 2007) y el otro en la población pediátrica (Berg et al. 2005) de pacientes con LLA o LLB refractaria o recurrente a pesar de dos regímenes inductivos previos. Ninguno ha sido incluido en el presente dictamen por no hacer referencia precisa a la población de interés de la pregunta PICO, cuando en la actualidad se cuenta con un ensayo en dicha población.

Brevemente, de acuerdo con la descripción de la ETS, en el estudio pediátrico (menos de 21 años al momento del diagnóstico, n=39), durante el año de seguimiento, el 97 % de los pacientes se retiraron debido a enfermedad progresiva o ausencia de respuesta. Se logró una respuesta completa con recuperación hematológica (RC) en 13 % de los participantes, una respuesta completa con o sin recuperación hematológica (RC*) en 23 % de los pacientes, y la duración de la respuesta se encontró entre 6.4 y 36.4 semanas. La mediana de SG fue de 13.1 semanas (3.2 meses). La supervivencia a un año fue de 14 %. Se logró trasplantar a 4 de los 9 pacientes que presentaron respuesta completa. En cuanto a los eventos adversos, los más frecuentes fueron de índole hematológica (con una frecuencia de 28-38 %), y de estos la mayoría de grado 3 o más. Los desórdenes del sistema nervioso ocurrieron en 28 % de los pacientes. Los eventos adversos serios más frecuentes fueron del sistema nervioso: neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica en 5.1 % de los pacientes cada una, y convulsión en 2.6 %.

En el estudio en adultos (n=28), los pacientes discontinuaron el tratamiento principalmente por progresión o recurrencia (43 %) y ausencia de respuesta (32 %). Se logró RC en 18 % de los participantes, con una duración entre 4 y 195.4 semanas (media 24.5 semanas). La mediana de SG fue de 20.6 semanas (5.15 meses). La supervivencia a un año fue de 29 %, y se lograron trasplantar 2 de 6 de los pacientes con RC. En relación a la seguridad, al igual que en la población pediátrica, los más comunes fueron los hematológicos (entre 57 % y 89 %). Los desórdenes del sistema nervioso se observaron en 61 % de los participantes. Se reportaron eventos adversos serios en 29 % de los pacientes y 89 % murieron.

Con respecto a la evidencia, los elaboradores mencionan que a la fecha de la evaluación (2008) no se contaba con ensayos clínicos aleatorizados y controlados, pero que esto se encuentra de alguna manera justificado por tratarse de una condición rara, especialmente porque se trata de una población con recaídas a dos líneas de quimioterapia. Por lo que los elaboradores de la evaluación toman la evidencia mencionada y consideran que las tasas de respuesta observadas son razonables y clínicamente relevantes al permitir que algunos pacientes logren el trasplante.

Realizaron también un análisis de costo-efectividad reportado como informal, es decir que no fue considerado para la toma de decisión, de una comparación entre nelarabina y clofarabina, adicional al de nelarabina vs. mejor terapia de soporte. En este, se concluye que nelarabina podría ser al menos tan costo-efectiva como clofarabina. Sin embargo, dentro de las limitaciones del análisis mencionan dos puntos muy importantes. En primer lugar, que la efectividad es dependiente de que se logre el trasplante, y, en segundo lugar, que no se tiene información sobre la sobrevida posterior al trasplante por lo que se utiliza solo una suposición de sobrevida.

La ETS responde directamente a la pregunta PICO del dictamen en la medida en que evalúa el uso de nelarabina que es la tecnología de interés en la población específica de interés, que es la de pacientes con T-LLA (incluida población pediátrica) con dos o más recaídas luego de tratamiento con quimioterapia. Además, los elaboradores de la ETS llevan a cabo una comparación de costo-efectividad con clofarabina. Así, se tiene que el sistema de salud escocés emite una aprobación restringida para el financiamiento de nelarabina en la población mencionada, donde las condiciones son que los pacientes reciban el tratamiento como puente al trasplante alogénico de células madre y que el uso del medicamento este restringido a los especialistas en hemato-oncología. De estas condiciones, el uso exclusivo como puente para trasplante es el mismo contexto que el de nuestra institución.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

A la fecha no se ha identificado ningún ensayo clínico que evalúe la eficacia comparativa de nelarabina frente a clofarabina. Se presenta a continuación, a manera de evidencia indirecta, un ensayo relacionado a la eficacia y seguridad de nelarabina en la población de pacientes pediátricos con LLA con dos o más recaídas tras tratamiento con quimioterapia.

Zwaan CM et al., 2017 - “Safety and efficacy of nelarabine in children and young adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukaemia or T-lineage lymphoblastic lymphoma: results of a phase 4 study”
(Zwaan et al. 2017)

Ensayo clínico fase IV, internacional, multicéntrico, de etiqueta abierta y un solo brazo que se llevó a cabo en 17 centros de 8 países (NCT00866671). Se enrolaron 28 pacientes menores de 21 años con LLA o LLB de células T refractaria o recurrente luego de 2 o más regímenes de quimioterapia. La naturaleza no controlada del ensayo no permite conocer el beneficio neto atribuible a nelarabina. Sin embargo, ha sido incluido en los resultados por ser la mejor evidencia

disponible relacionada al uso de dicho fármaco. Asimismo, se consideran pacientes con LLA y LLB, ya que siempre y cuando sean de células T, reciben el mismo tratamiento.

Se excluyeron los participantes que tuvieran hipersensibilidad conocida al compuesto activo de nelarabina o mostraran neurotoxicidad persistente (grado ≥ 2 , sin importar la etiología); fueran adolescentes (≥ 16 años) o adultos que requieran dosis de nelarabina para adultos (1500 mg/m^2) o hubiesen participado en estudios con otras drogas en investigación en los últimos 30 días o estar dentro del tiempo de 5 vidas medias de la droga bajo investigación (se considerará el lapso de tiempo que tuviera mayor duración).

La respuesta al tratamiento fue determinada por el investigador y se categorizó en respuesta completa (RC), respuesta completa sin mejoría hematológica (RC*), respuesta parcial (RP), no respuesta (NR) y enfermedad progresiva (EP). La respuesta completa se definió como conteo de blastos en medula ósea $\leq 5 \%$ y ausencia de evidencia de enfermedad extramedular y recuperación hematológica completa (hemoglobina, neutrófilos y plaquetas en sangre). La respuesta se evaluó al final de cada ciclo de tratamiento, al final de cada terapia (28 días luego del último ciclo de tratamiento o retiro temprano) y durante el seguimiento hasta 12 meses posteriores al inicio del tratamiento. Es decir que, aunque los pacientes hayan dejado de recibir el tratamiento, se les mantuvo en seguimiento por 1 año completo. Se llevaron a cabo además evaluaciones neurológicas en cada visita desde la visita basal.

El desenlace principal de eficacia del estudio fue la tasa de respuesta global (TRG), definida como la proporción de pacientes con RC o RC* determinada por el investigador. Los desenlaces secundarios de eficacia fueron duración de la RC (desde RC o RC* hasta EP o muerte), SG y tasa de sobrevida al año. Para el análisis se consideró como no-respondedores a aquellos con RP, NR, EP o no evaluados. Se registró también el tratamiento subsecuente, incluyendo trasplante de células madre, así como el resultado de dicho tratamiento.

Dentro de los desenlaces de seguridad se evaluaron las frecuencias de eventos adversos (EA) y eventos adversos serios (EAS)² de índole neurológica y no-neurológica, monitoreados en todas las visitas, con especial hincapié en el examen neurológico dada la conocida toxicidad de nelarabina. Además, mencionan que todos los pacientes recibieron profilaxis del sistema nervioso central como terapia de base, a discreción del investigador.

² Los eventos adversos serios son aquellos que requieren tratamiento, hospitalización o ponen en riesgo la vida del paciente.

Para el análisis estadístico de los desenlaces de eficacia los autores describen que se empleó la población analizada mediante el método por intención a tratar (ITT, por sus siglas en inglés), lo cual en realidad no es aplicable a un estudio observacional como este ya que el propósito de la evaluación de la población ITT es mantener la aleatorización al momento del análisis. Tal vez lo mencionan para dar a entender al lector que se consideraron todos los pacientes enrolados y no solo los que recibieron al menos una dosis del medicamento o fueron evaluados al menos una vez. Sin embargo, sigue siendo un uso incorrecto de la terminología población ITT que más bien puede llevar a confusión. La curva de supervivencia se obtuvo a través del método Kaplan-Meier. El análisis de seguridad se llevó a cabo en la población de pacientes que recibieron al menos una dosis de nelarabina.

Diez de los 28 pacientes completaron el seguimiento de un año y 17 pacientes murieron (61 %) dentro del año de seguimiento. De los pacientes que murieron, 13 muertes se debieron a progresión de la enfermedad, dos a EAS calificados por los investigadores como potencialmente asociados al tratamiento, uno de sepsis o falla multiorgánica, y uno por toxicidad juzgada como relacionada a trasplante. Un paciente se perdió en el seguimiento.

Eventos adversos

Trece pacientes (46 %) experimentaron un EA y seis (21 %) EA fueron calificados por los investigadores como relacionados al tratamiento. Estos incluyeron parestesia, pirexia, anemia, náuseas, neutropenia y trombocitopenia.

Cuatro pacientes presentaron EAS (14 %) que incluyeron encefalopatía, falla multiorgánica, parálisis del par craneal VII y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Dos de estos eventos fueron de grado 5, lo que quiere decir que llevaron a la muerte, uno fue la encefalopatía y el otro de falla multiorgánica.

Tasa de respuesta

La TRG fue de 39.3 % (11/28), 35.7 % (10/28) obtuvieron RC y 3.6 % (1/28) obtuvieron RC*. En este punto los investigadores reportan que 13 pacientes obtuvieron respuesta suficiente para ser candidatos a trasplante, es decir uno adicional a los mencionados con RC y RC*, aunque no especifica la razón. De los 13 pacientes candidatos a trasplante, se lograron nueve.

Sobrevida global

A la fecha de último contacto (considerando un seguimiento de 12 meses), 17 pacientes (61 %) habían muerto. La mediana de SG fue de 6.5 meses (IC95 %: 3.1-no alcanzado). De los 11 sobrevivientes, 10 pacientes se encontraban con vida al año de estudio, y un paciente fue censurado a los 9.4 meses y se perdió en el seguimiento.

El ensayo por Zwan et al., responde a la pregunta PICO del dictamen en la medida en que evalúa la intervención de interés en la población de interés. Sin embargo, no cuenta con el comparador de interés. De hecho, no cuenta con ningún comparador con lo que no es posible conocer el beneficio atribuible al uso de nelarabina y con ello la validez interna del estudio se ve comprometida. Asimismo, se tiene que la población del estudio se encuentra restringida para aquellos con sensibilidad neurológica, debido a los efectos adversos conocidos de nelarabina en cuanto a neurotoxicidad, con lo que la población del estudio se aleja de la observada comúnmente en la práctica clínica, limitando la extrapolación de los resultados a la población general, sobre todo los de seguridad.

A pesar de las limitaciones mencionadas, se rescata del ensayo que 11 de 28 pacientes lograron respuesta (39 %), nueve pacientes lograron trasplantarse (32 %), y al año de seguimiento diez pacientes se encontraban con vida. Estas tasas son mayores a las observadas en análisis de sub-grupo para los pacientes con T-LLA en los estudios de clofarabina (12.5 %), como se verá en detalle más adelante y además, de acuerdo con la historia natural de la enfermedad manifestada por los especialistas, son mayores a las tasas de 0 % observadas sin tratamiento o con tratamiento paliativo.

EVIDENCIA ADICIONAL SOBRE CLOFARABINA

Frente a la manifestación de los especialistas de que clofarabina es un medicamento eficaz para el manejo de la subpoblación de pacientes con B-LLA, pero no en aquella con T-LLA, y en ausencia de estudios comparativos de nelarabina versus clofarabina en pacientes con T-LLA, se vio necesario realizar una búsqueda de la evidencia de la eficacia de clofarabina específicamente en la población con T-LLA. Se llevó a cabo entonces una búsqueda en PubMed del uso de clofarabina en la población específica de pacientes con T-LLA, o de aquellos que evalúen una eficacia diferenciada de clofarabina en los inmunofenotipos mencionados (i.e., T-LLA o B-LLA) siguiendo la estrategia de búsqueda incluida en el Material Suplementario (Tabla 2). Los resultados de la búsqueda de relevancia para el presente dictamen preliminar corresponden a un ensayo de fase II por Locatelli et al, el cual se describe y analiza a continuación.

Locatelli et al., 2009 - “Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia” (Locatelli et al. 2009)

Ensayo de fase II multicéntrico de etiqueta abierta y un solo brazo de estudio que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de clofarabina en combinación con ciclofosfamida y etopósido en pacientes pediátricos con LLA con múltiples recaídas o refractariedad. Dentro de los criterios de inclusión se tiene que los pacientes debieron haber sido diagnosticados antes de los 15 años y tratados antes de los 21, con ECOG \leq 2 y sin infecciones activas. El estatus de la

enfermedad se evaluó utilizando la historia clínica, la evaluación clínica, y un análisis morfológico, citogenético e inmunofenotípico. Los pacientes recibieron clofarabina intravenosa a una dosis de 40 mg/m² en el transcurso de dos horas cada día. Adicionalmente, recibieron ciclofosfamida a dosis de 400 mg/m² en el transcurso de una hora, y etopósido a una dosis de 150 mg/m² en el transcurso de dos horas. Todos los medicamentos fueron administrados por 5 días. Luego del tratamiento mencionado los pacientes pudieron ser trasplantados o recibir terapia de consolidación.

La respuesta al tratamiento se evaluó utilizando análisis morfológicos, citogenéticos e inmunofenotípicos. La remisión completa (RC) se definió como: ausencia de signos físicos de leucemia o células de leucemia detectables en sangre periférica; médula ósea con hematopoyesis activa y <5 % de células de leucemia; conteo absoluto de granulocitos > 1x10⁹/L, y conteo de plaquetas >100x10⁹/L; y fluido cerebroespinal normal. La respuesta completa sin recuperación de plaquetas (RCp) se definió como la presencia de todos los criterios de RC con la excepción del conteo de plaquetas > 100x10⁹/L. La tasa de remisión global (TRG) se definió como el número de pacientes que lograron RC o RCp dividida entre el número de pacientes tratados. La respuesta parcial (RP) se definió como 5 % a 25 % de blastos de médula, conteo absoluto de granulocitos > 0.5x10⁹/L, y conteo de plaquetas > 25x10⁹/L.

La TRG fue el desenlace principal del estudio. Se evaluó además la influencia de ciertos factores pronósticos conocidos sobre la probabilidad de RC o RCp, tales como género (masculino vs femenino), inmunofenotipo (B-LLA vs T-LLA), conteo de glóbulos blancos al momento de diagnóstico (valores por encima de la mediana vs. valores por debajo de la mediana), previo trasplante homólogo de células madre (sí vs. no), edad del paciente al momento de inicio del tratamiento (menores a la mediana vs. mayores a la mediana) y fase de la enfermedad al momento del tratamiento (pacientes con LLA en segunda o tercera recaída de médula ósea vs. enfermedad refractaria o resistente). La probabilidad de SG a los 18 meses se estimó con el método Kaplan-Meier. Se empleó un nivel de significancia de 0.05 para la determinación de la significancia estadística donde fuese pertinente. Con ello se tiene que para el análisis exploratorio del efecto de los factores pronósticos mencionados no se ha llevado a cabo la corrección del nivel de significancia.

Se enrolaron 25 pacientes en el estudio, 18 hombres y 7 mujeres. La mediana de edad fue 8 años (rango 1-15). El 68 % (17) presentaron inmunofenotipo B y 32 % (8) presentaron inmunofenotipo T. El 24 % se encontró en segunda recaída, 8 % en tercera recaída y 68 % en enfermedad refractaria. Siete habían sido trasplantados previamente.

Tasa de respuesta objetiva

Trece de los 25 pacientes (52 %) lograron RC y uno (4 %) logró RCp, lo cual implica una tasa de remisión global de 56 %. Esto es relevante ya que los

pacientes son candidatos a trasplante si se encuentran en RC o RCp. Adicionalmente, dos pacientes (8 %) alcanzaron RP y nueve pacientes (36 %) fueron completamente resistentes, con lo que la tasa de falla al tratamiento fue de 44 %.

De relevancia para el presente dictamen preliminar, el ensayo reporta que 13 de los 17 que presentaron el inmunofenotipo B (i.e., B-LLA) alcanzaron RC/RCp, mientras que solo uno de los ocho pacientes con inmunofenotipo T (i.e., T-LLA) mostraron respuesta al tratamiento ($p < 0.01$). En la metodología no se especifica la prueba estadística utilizada para la comparación mencionada. Además, se trata de un análisis exploratorio, sin corrección del alfa por las múltiples comparaciones realizadas.

Sobrevida global

La sobrevida a los 18 meses para toda la cohorte desde el inicio de la terapia combinada con clofarabina fue de 20 % (IC95 %:0-39 %). La sobrevida a 18 meses incluye a los pacientes que fueron trasplantados o tratados con terapia de consolidación luego del tratamiento con clofarabina, ciclofosfamida y etopósido.

De relevancia para el dictamen, el estudio reporta una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida global de los pacientes con B-LLA, en comparación T-LLA (33 % vs 0 %, $p < 0.001$).

Recurrencia

Adicionalmente, el ensayo reporta que de los 14 pacientes que lograron respuesta global, se observó recurrencia en 6 (43%). La mediana de duración de remisión en los 14 pacientes que mostraron respuesta fue de 6 meses (rango 3-8.5) habiendo censurado a los pacientes al momento del trasplante.

El ensayo por Locatelli et al., brinda información relevante, aunque de baja calidad e indirecta para responder a la presente búsqueda. Así, se tiene que mientras que la pregunta de la presente búsqueda plantea el uso de clofarabina como monoterapia, el ensayo por Locatelli et al., emplea terapia combinada de clofarabina con ciclofosfamida y etopósido. Adicionalmente, con la búsqueda se pretende determinar si clofarabina es menos eficaz en pacientes con B-LLA que en aquellos con T-LLA, para lo cual se habría requerido de un ensayo que tuviera como objetivo una comparación entre estos subgrupos. Sin embargo, con lo que se cuenta en el ensayo por Locatelli et al., es una comparación como parte de un análisis exploratorio secundario del estudio. Específicamente en el estudio de Locatelli, se habría podido realizar una comparación empleando un modelo de regresión que pretenda controlar por los factores conocidos que generan confusión y medidos como una mejor aproximación, pero este no fue el caso. Habiendo mencionado las limitaciones del estudio, se tiene que éste muestra una diferencia marcada en la respuesta entre los pacientes con B-LLA y los pacientes con T-LLA, donde tanto la respuesta al tratamiento como la sobrevida global son bastante menores en los pacientes con T-LLA a pesar del tratamiento con clofarabina. Dado

que el presentar el inmunofenotipo T es un factor conocido de mal pronóstico en pacientes con LLA, los resultados del estudio de clofarabina en discusión sugieren que dicho pronóstico se mantiene a pesar del tratamiento con dicho fármaco.

V.

DISCUSIÓN

El presente dictamen expone la evidencia relacionada a la eficacia y seguridad del uso de nelarabina en comparación con clofarabina en el tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células T con recaída o refractariedad a dos líneas de quimioterapia. A la fecha (mayo 2019), no se ha publicado ningún estudio de eficacia comparativa entre nelarabina y clofarabina, ni de nelarabina frente a placebo. Además, la evidencia en torno a la eficacia de nelarabina en la población de interés del dictamen es bastante escasa. Así, se ha publicado únicamente un estudio observacional, registrado como un ECA de fase IV, de un solo brazo, etiqueta abierta, internacional y multicéntrico en pacientes menores de 21 años con diagnóstico de LLA o LLB de células T con recaída o refractariedad a al menos 2 líneas de quimioterapia. En cuanto a GPC y ETS se ha identificado únicamente una guía de NCCN y una evaluación de SMC. A manera de información complementaria se ha incluido en el dictamen un ensayo de fase II del uso de clofarabina que cuenta con un análisis de subgrupo en la población específica de pacientes con T-LLA con dos o más recaídas.

Con respecto a las GPC, se identificó únicamente la de NCCN del 2018. En ésta, los elaboradores del documento recomiendan tanto nelarabina como clofarabina como alternativas de tratamiento de LLA de células T refractaria o recurrente en general, sin hacer una distinción jerárquica entre ellas. La evidencia y nivel de consenso con respecto a las recomendaciones fue graduada por los elaboradores de la GPC como de categoría 2A, la cual indica que la evidencia es de bajo nivel, pero que existe consenso uniforme de que la intervención es apropiada. Con respecto a la evidencia que respalda la recomendación de nelarabina para pacientes con enfermedad refractaria o recurrente, la referencia citada con la recomendación corresponde a un ECA de fase II que evaluó nelarabina como monoterapia en adultos (entre 16 y 66 años) con LLA de células T o leucemia linfocítica de células T. Por otra parte, en la sección de discusión de la GPC sobre nelarabina se menciona también un ECA de fase II de la evaluación de éste fármaco como monoterapia en niños y adolescentes con LLA de células T o linfoma no-Hodgkin de células T refractario o recurrente (Berg et al. 2005). Con ello, no queda claro si la recomendación se refiere a la población general con LLA o solo a los pacientes adultos y en este sentido responde de manera parcial a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Como se menciona en la sinopsis de la evidencia, los estudios mencionados no fueron incluidos como parte de los resultados del dictamen, ya que las poblaciones incluidas en estos se diferencian de la de interés de la PICO en cuanto al tratamiento previo recibido, los grupos etarios o las condiciones clínicas incluidas. Adicionalmente, se cuenta con un ensayo reciente de fase IV en la población específica de interés, cuyos resultados si han sido incluidos en el presente dictamen.

Se identificó también una ETS de SMC, en la cual se decidió aprobar el uso restringido de nelarabina dentro del sistema de salud escocés para el tratamiento de pacientes con LLA de células T y linfoma linfoblástico (LLB) de células T que no hayan

respondido o hayan recurrido luego de tratamiento con al menos dos regímenes de quimioterapia. La aprobación es restringida a pacientes en quienes nelarabina va a ser usado como tratamiento puente al trasplante alogénico de células madre y al uso por parte de especialistas en hemato-oncología. Además, los elaboradores de la ETS llevan a cabo una comparación informal, es decir que no fue considerado en la toma de decisión, entre nelarabina y clofarabina, sobre la cual concluyen que nelarabina sería al menos tan costo efectiva como clofarabina en pacientes con T-LLA, bajo las suposiciones de que se logra el trasplante y que el paciente sobrevive luego del trasplante. Con ello responden a la pregunta PICO del dictamen al hacer referencia a la misma población y contexto terapéutico, aunque no se cuente con una comparación apropiada entre nelarabina y clofarabina como se especifica en la pregunta PICO.

El ensayo de fase IV de un solo brazo identificado donde se estudia nelarabina, reporta que 39 % (11/28) de los pacientes obtuvieron respuesta suficiente para llevar a cabo el trasplante, aunque lograron nueve trasplantes y no 11. Con relación a la SG, se reporta que el 61 % de los pacientes (17/28) habían muerto a la fecha de último contacto, previo al término del estudio. La mediana de SG fue de 6.5 meses (IC95 %:3.1-no disponible). Una de las principales limitaciones del estudio está dada por su diseño no controlado, con lo cual la validez interna del mismo se ve afectada y no es posible atribuir en su totalidad los resultados observados al uso de nelarabina. Esto es así debido a que, en ausencia de un grupo control aleatorizado, la estimación de la eficacia no es controlada por el efecto de posibles variables que generan confusión, con lo cual se podría estar observando el efecto de una variable o conjunto de variables diferentes a la intervención que se está evaluando.

A pesar de las limitaciones del ensayo de fase IV, se rescata que la tasa de respuesta observada abre la posibilidad de trasplante como terapia de consolidación en cerca de 40 % de los pacientes y una mediana de sobrevida global de 6.5 meses. Estos valores son mayores a los observados en la práctica clínica, donde los especialistas afirman que la sobrevida no es mayor a los 3 meses en pacientes con T-LLA que no reciben tratamiento; y también mayores a los resultados observados en el estudio de fase II identificado del uso de clofarabina, donde un análisis por subgrupo muestra que los pacientes con T-LLA presentan una tasa de respuesta de 12.5 %, y sobrevida a un año de 0 %. Con ello se tiene que nelarabina podría representar una alternativa más eficaz que clofarabina para los pacientes con T-LLA. Si bien esto tendría que ser corroborado por un estudio comparativo, hay que considerar que dado que los casos de pacientes con T-LLA con dos o más recaídas son escasos los ensayos comparativos en ellos son poco factibles.

En cuanto a los eventos adversos, el ensayo de fase IV reporta que 13 pacientes (46%) experimentaron un EA, los cuales incluyeron parestesia, pirexia, anemia, náuseas, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro pacientes presentaron EAS³ (14 %)

³ Los eventos adversos serios son aquellos que requieren tratamiento, hospitalización o ponen en riesgo la vida del paciente.

que incluyeron encefalopatía, falla multiorgánica, parálisis del par craneal VII y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Dos de estos eventos fueron de grado 5, lo que quiere decir que llevaron a la muerte, uno fue la encefalopatía y el otro de falla multiorgánica. Por otro lado, en los ensayos de fase II del uso de clofarabina descritos en un dictamen previo se reportan muertes por EA en 7 de 25 pacientes, en 13 meses de seguimiento. Estos resultados sugieren un mejor perfil de seguridad de nelarabina, aunque se requeriría un análisis comparativo dentro del mismo estudio para corroborarlo.

En conclusión, la evidencia central en torno a nelarabina correspondiente al ensayo de fase IV no controlado descrito previamente no permite establecer la eficacia comparativa entre nelarabina y clofarabina. La evidencia de ensayos no controlados del uso de nelarabina y clofarabina (no comparados directamente), en la subpoblación de pacientes con T-LLA sugieren que las tasas de respuesta son de mayor magnitud tras el uso de nelarabina, aunque se trata de evidencia descriptiva e indirecta. En este sentido, el beneficio de nelarabina en comparación con clofarabina es aún incierto. A pesar de ello, la baja tasa de respuesta y la tasa nula de supervivencia al año observada en la población con T-LLA tras el uso de clofarabina sugieren que este no sería una alternativa de tratamiento factible para dicho inmunofenotipo y por lo tanto nos encontraríamos en un escenario de vacío terapéutico. Además, considerando que, de acuerdo a los especialistas de la institución y la historia natural de la enfermedad, los pacientes no remitirán espontáneamente y tendrían una sobrevida estimada alrededor de tres meses, se tiene que nelarabina podría ofrecer una tasa de respuesta de 39 % y una sobrevida de 6.5 meses.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad de nelarabina, en comparación con clofarabina, en el tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células T con recaída o refractariedad a dos líneas de quimioterapia.
- A la fecha, la evidencia disponible relacionada al tratamiento con nelarabina de pacientes pediátricos con T-LLA es muy escasa y no se ha publicado ningún estudio de la eficacia comparativa entre nelarabina y clofarabina. La evidencia identificada a la fecha corresponde principalmente a un ensayo de fase IV no controlado del uso de nelarabina, una GPC de NCCN y una ETS de SMC. Adicionalmente, se cuenta con un estudio de fase II del uso de clofarabina con un análisis por subgrupo en la población de pacientes con T-LLA específicamente, con la finalidad de evaluar si efectivamente clofarabina sería una alternativa para dicha subpoblación.
- En cuanto a la GPC, los elaboradores de las recomendaciones mencionan tanto nelarabina como clofarabina como alternativas de tratamiento de LLA de células T refractaria o recurrente, sin hacer una distinción jerárquica entre ellas. Por otra parte, la ETS identificada concluye en una aprobación condicional de nelarabina en pacientes con T-LLA que no hayan respondido o hayan recurrido luego de tratamiento con al menos dos regímenes de quimioterapia. Dicha aprobación es restringida a pacientes en quienes nelarabina vaya a ser usado como tratamiento puente al trasplante alogénico de células madre. La evidencia empleada tanto por la GPC como por la ETS corresponde a dos ensayos de fase II en pacientes con T-LLA refractaria o recurrente luego de al menos una línea de tratamiento donde se observaron tasas de respuesta de alrededor de 30 %.
- Los resultados del ensayo de fase IV de un solo brazo identificado en relación al uso de nelarabina en pacientes pediátricos con T-LLA que han progresado luego de dos ciclos de quimioterapia muestran una tasa de respuesta con nelarabina de aproximadamente 39 % (al final del ciclo de tratamiento de 5 días), y que se lograron 9 trasplantes (9/28). Además, la supervivencia global al año de seguimiento fue de 36%, y la mediana de supervivencia de 6.5 meses.
- El ensayo de fase II de un solo brazo identificado en relación al uso de clofarabina reporta que tanto la respuesta al tratamiento (76 % vs 12.5 %) como la SG a los 18 meses (33 % vs 0 %, $p < 0.001$) son bastante menores en los pacientes con T-LLA que en aquellos con B-LLA, a pesar del tratamiento con clofarabina. Estos resultados sugieren una eficacia diferenciada de clofarabina entre los inmunofenotipos de LLA (i.e., B-LLA y T-LLA), donde el beneficio para los pacientes con T-LLA es bastante pobre.

- Los resultados de seguridad sugieren un mejor perfil de seguridad de nelarabina, aunque se requeriría un estudio comparativo para corroborarlo.
- En conclusión, la evidencia identificada a la fecha no permite establecer la eficacia comparativa entre nelarabina y clofarabina. A pesar de que la evidencia que apoya el uso de nelarabina en pacientes con T-LLA es escasa y de baja calidad, y la comparación con clofarabina es descriptiva e indirecta, la baja tasa de respuesta y la tasa nula de supervivencia al año observada en la población con T-LLA tras el uso de clofarabina sugieren que este no sería una alternativa de tratamiento factible para dicho inmunofenotipo y, por lo tanto, nos encontraríamos en un escenario de vacío terapéutico. Además, considerando que, de acuerdo a los especialistas de la institución y la historia natural de la enfermedad, los pacientes no remitirán espontáneamente, se tiene entonces que nelarabina podría ofrecer una tasa de respuesta de alrededor de 40 %.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), aprueba el uso fuera del petitorio de nelarabina en el tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfooblástica aguda de células T con recaída o refractariedad a dos líneas de quimioterapia según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación.
- Debido a que la evidencia que respalda el uso de nelarabina es aún limitada, se establece que el efecto del tratamiento se evaluará con los datos reportados de los pacientes que lo hayan recibido por el periodo de un año, considerando su impacto sobre los desenlaces clínicos de relevancia. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.
-

VII. RECOMENDACIONES

Luego de utilizar el producto farmacéutico nelarabina, los médicos tratantes deben de llevar un registro sistemático de los resultados clínicos y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

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

1. Número de ciclos de inducción o reinducción administrados
2. Respuesta obtenida con el tratamiento: respuesta completa (RC), respuesta completa sin recuperación de plaquetas (RCp), respuesta parcial (RP) y enfermedad mínima residual (EMR) de estar disponible, falla al tratamiento
3. Si fue trasplantado o no
4. Tiempo transcurrido desde la administración de la intervención hasta la realización de trasplante
5. Sobrevida global desde el inicio del tratamiento
6. Eventos adversos

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

“Acute Lymphoblastic Leukemia.” n.d., 70.

Berg, Stacey L., Susan M. Blaney, Meenakshi Devidas, Tom A. Lampkin, Anthony Murgo, Mark Bernstein, Amy Billett, et al. 2005. “Phase II Study of Nelarabine (Compound 506U78) in Children and Young Adults with Refractory T-Cell Malignancies: A Report from the Children’s Oncology Group.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (15): 3376–82. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.426>.

Cancer Care Ontario. 2016a. “Stem Cell Transplantation in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: Recommendations.” <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/961>.

Cancer Care Ontario. 2016b. “Systemic Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia.” https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/guidelines/full/pebc12-16es_1.pdf.

Commander, Leah A., Alix E. Seif, Iris G. Insogna, and Susan R. Rheingold. 2010. “Salvage Therapy with Nelarabine, Etoposide, and Cyclophosphamide in Relapsed/Refractory Paediatric T-Cell Lymphoblastic Leukaemia and Lymphoma.” *British Journal of Haematology* 150 (3): 345–51. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08236.x>.

DeAngelo, Daniel J., Daohai Yu, Jeffrey L. Johnson, Steven E. Coutre, Richard M. Stone, Alison T. Stopeck, Jon P. Gockerman, Beverly S. Mitchell, Frederick R. Appelbaum, and Richard A. Larson. 2007. “Nelarabine Induces Complete Remissions in Adults with Relapsed or Refractory T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma: Cancer and Leukemia Group B Study 19801.” *Blood* 109 (12): 5136–42. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-11-056754>.

Dores, Graça M., Susan S. Devesa, Rochelle E. Curtis, Martha S. Linet, and Lindsay M. Morton. 2012. “Acute Leukemia Incidence and Patient Survival among Children and Adults in the United States, 2001-2007.” *Blood* 119 (1): 34–43. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-347872>.

Gökbuget, Nicola, Nadezda Basara, Herrad Baurmann, Joachim Beck, Monika Brüggemann, Helmut Diedrich, Björn Güldenzoph, et al. 2011. “High Single-Drug Activity of Nelarabine in Relapsed T-Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma Offers Curative Option with Subsequent Stem Cell Transplantation.” *Blood* 118 (13): 3504–11. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-329441>.

Hoelzer, D., R. Bassan, H. Dombret, A. Fielding, J. M. Ribera, C. Buske, and ESMO Guidelines Committee. 2016. “Acute Lymphoblastic Leukaemia in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up.” *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 27 (suppl 5): v69–82. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw025>.

Horibe, Keizo, Tetsuya Takimoto, Toshiya Yokozawa, Atsushi Makimoto, Yukio Kobayashi, Chitose Ogawa, Ryuzo Ohno, Nobuyuki Koh, Koichi Katsura, and Kensei Tobinai. 2011. “[Phase I Study of Nelarabine in Patients with Relapsed or Refractory T-

ALL/T-LBL].” [*Rinsho Ketsueki*] *The Japanese Journal of Clinical Hematology* 52 (6): 406–15.

Hunger, Stephen P., Xiaomin Lu, Meenakshi Devidas, Bruce M. Camitta, Paul S. Gaynon, Naomi J. Winick, Gregory H. Reaman, and William L. Carroll. 2012. “Improved Survival for Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia between 1990 and 2005: A Report from the Children’s Oncology Group.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (14): 1663–69. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.8018>.

Ko, Richard H., Lingyun Ji, Phillip Barnette, Bruce Bostrom, Raymond Hutchinson, Elizabeth Raetz, Nita L. Seibel, et al. 2010. “Outcome of Patients Treated for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: A Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium Study.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (4): 648–54. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.2950>.

Kurtzberg, J., T. J. Ernst, M. J. Keating, V. Gandhi, J. P. Hodge, D. F. Kisor, J. J. Lager, et al. 2005. “Phase I Study of 506U78 Administered on a Consecutive 5-Day Schedule in Children and Adults with Refractory Hematologic Malignancies.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (15): 3396–3403. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.199>.

Locatelli, Franco, Anna M. Testi, Maria Ester Bernardo, Carmelo Rizzari, Alice Bertaina, Pietro Merli, Andrea Pession, et al. 2009. “Clofarabine, Cyclophosphamide and Etoposide as Single-Course Re-Induction Therapy for Children with Refractory/Multiple Relapsed Acute Lymphoblastic Leukaemia.” *British Journal of Haematology* 147 (3): 371–78. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07882.x>.

McMahon, Christine M., and Selina M. Luger. 2019. “Relapsed T Cell ALL: Current Approaches and New Directions.” *Current Hematologic Malignancy Reports*, March. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00501-3>.

National Comprehensive Cancer Network. 2018. “Acute Lymphoblastic Leukemia. Versión 1.2018.” https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

Scottish Medicines Consortium. 2008. “Nelarabine, 5mg/DI Solution for Infusion (Atriance).” <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nelarabine-atricance-fullsubmission-45408/>.

Zwaan, Christian Michel, Jerzy Kowalczyk, Claudine Schmitt, Bella Bielorai, Mark W. Russo, Mary Woessner, Sulabha Ranganathan, and Guy Leverger. 2017. “Safety and Efficacy of Nelarabine in Children and Young Adults with Relapsed or Refractory T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukaemia or T-Lineage Lymphoblastic Lymphoma: Results of a Phase 4 Study.” *British Journal of Haematology* 179 (2): 284–93. <https://doi.org/10.1111/bjh.14874>.

IX.

X. ANEXO

Anexo N° 1: Condiciones de uso

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

Diagnóstico/condición de salud	<p>Pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células T con recaída o refractariedad a dos líneas de tratamiento previo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico confirmado por aspiración de médula ósea
Grupo Etario	De 0 a 21 años
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ol style="list-style-type: none"> 2. Buen estado general del paciente de acuerdo a las escalas: Karnofsky o Lansky ≥ 50 3. Adecuada función hepática: <ul style="list-style-type: none"> • Bilirrubina total conjugada ≤ 1.5 veces de su valor normal superior o • TGO/TGP ≤ 3 veces su valor normal superior 4. Adecuada función renal: <ul style="list-style-type: none"> • Creatinina < 2 veces su valor normal superior 5. Función cardíaca adecuada: fracción de eyección $\geq 50\%$ 6. Con disponibilidad de donante de médula ósea emparentado registrado en historia clínica. 7. Cromosoma Filadelfia negativo

* TGO: aspartato aminotransferasa / TGP: alanina aminotransferasa

<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Número de ciclos de inducción o reinducción administrados 2. Respuesta obtenida con el tratamiento: respuesta completa (RC), respuesta completa sin recuperación de plaquetas (RCp), respuesta parcial (RP) y enfermedad mínima residual (EMR) de estar disponible, falla al tratamiento 3. Si fue trasplantado o no 4. Tiempo transcurrido desde la administración de la intervención hasta la realización de trasplante 5. Sobrevida global desde el inicio del tratamiento 6. Eventos adversos
<p>Criterios para la suspensión del medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cualquier evento adverso grado 4 • Neurotoxicidad severa • Reacción alérgica al tratamiento • Ausencia de respuesta luego de 2 ciclos de tratamiento

* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de hematología.

XI. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda nelarabina

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 22 Abril 2019	Resultados
Estrategia	#1 T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract] OR Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract] OR Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]	24831
	#2 "Clofarabine"[Mesh] OR clofarabine[Title/Abstract]	505
	#3 nelarabine" [Supplementary Concept] OR nelarabine[Title/Abstract]	138
	#4 #1 AND #2 AND #3	21
	#5 #1 AND #3	76

Tabla 2. Estrategia de búsqueda clofarabina

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 22 Mayo 2019	Resultados
Estrategia	#1 "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR acute lymphoblastic leukemia[Title/Abstract] OR acute lymphocytic leukemia[Title/Abstract] OR lymphoblastic lymphoma[Title/Abstract] OR lymphocytic lymphoma[Title/Abstract]	41728
	#2 Clofarabine"[Mesh] OR clofarabine[Title/Abstract]	509
	#3 #1 AND #2	124