



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° 001-SDEPF y OTS-DETS-IETSI-2016**

**SEGURIDAD Y EFICACIA DEL REGIMEN: CLOFARABINA +
CICLOFOSFAMIDA + ETOPOSIDO EN PACIENTES PEDIATRICOS CON
LEUCEMIA LINFOCITICA AGUDA RECURRENTE Y/O REFRACTARIA A
DOS LINEAS DE TRATAMIENTO**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF y OTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



Enero, 2016



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Miriam Roman Morillo - Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias– IETSI-ESSALUD.
4. Adriana Janet Bustinza Álvarez - Médica asistente del Servicio de Hematología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins
5. Ninoska Julia Rojas Soto - Médica asistente del Servicio de Hematología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins
6. Lourdes Aranda Gomero - Médica asistente del Servicio de Hematología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins



CONFLICTO DE INTERÉS.

La Dra. Adriana Janet Bustinza Álvarez recibió una beca auspiciada por TECNOFARMA para asistir al congreso de la Sociedad Peruana de Hematología en octubre del 2015 y para asistir a la Reunión de la Sociedad Peruana de Hematología en junio del 2015. El resto de los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

ABREVIATURAS

EMR - Enfermedad Mínima residual negativa

LLA Leucemia Linfocítica Aguda

LMA Leucemia Mieloide Aguda

rrLLA Leucemia linfocítica Aguda con recaídas o resistencias

RC Respuesta Completa

RCp Respuesta Completa sin recuperación de plaquetas

RP Respuesta Parcial

SG Sobrevida Global

SLE Sobrevida libre de enfermedad

TPH trasplante de progenitores hematopoyéticos

TG Tasa global de respuesta



CONTENIDO

I. RESUMEN.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	6
A. ANTECEDENTES.....	6
B. ASPECTOS GENERALES	8
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: CLOFARABINA.....	9
III. METODOLOGÍA.....	10
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	10
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	10
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	10
IV. RESULTADOS	11
A. GUÍAS CLÍNICAS.....	13
B. ENSAYOS CLÍNICOS.....	13
C. ESTUDIOS OBSERVACIONALES.....	17
V. DISCUSIÓN.....	23
VI. CONCLUSIONES.....	26
VII. RECOMENDACIONES.....	27
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	28
IX. ANEXOS.....	30
ANEXO N° 1: Condiciones de uso.....	30
ANEXO N° 2: Tabla de evidencia.....	31



I. RESUMEN

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria la evidencia es escasa respecto a la eficacia y seguridad del esquema triple de clofarabina, etopósido y ciclofosfamida en el tratamiento de pacientes pediátricos con LLA y con recaídas y/o resistencia. Se identificaron dos ensayos fase II no comparativos y cuatro estudios de series de casos, que sugieren que el esquema triple puede lograr la remisión general (RC y RCp) en cerca de la mitad de los pacientes tratados. Sin embargo, debido a las limitaciones metodológicas de los estudios, esta evidencia es de baja calidad, significando que la confianza en los estimados es aún muy baja respecto a pacientes pediátricos con LLA que requieren tratamiento de rescate, en quienes es un desafío realizar ensayos clínicos fase III.
- Aunque la evidencia que apoya el esquema en base a clofarabina + etopósido + ciclofosfamida es escasa y de baja calidad, los especialistas hematólogos proponen su uso en los pacientes que han recaído o son resistentes a dos o más líneas de tratamiento. Las razones que son expuestas por los especialistas para el uso de este esquema incluyen la inexistencia de alternativas terapéuticas en este tipo de pacientes y la pobre sobrevida que tienen. Consecuentemente, en estos pacientes con más de dos líneas de tratamiento previos, se han agotado las opciones terapéuticas. Además existe la afirmación clínica de los especialistas locales de que estos pacientes no remitirán espontáneamente y que la sobrevida general es de aproximadamente tres meses o menos con tratamiento paliativo. En cambio, la remisión que puede ofrecer el esquema triple es de alrededor del 50% comparado con 0% de no recibir ningún tratamiento.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba temporalmente el uso del esquema triple de clofarabina, etopósido y ciclofosfamida para el tratamiento de pacientes pediátricos con LLA y con recaídas o resistencias según lo establecido en el Anexo N° 1.
- Dado que la evidencia que respalda este uso del esquema triple de clofarabina, etopósido y ciclofosfamida es aún limitada, se establece que el efecto del esquema triple se evaluará con los datos de los pacientes que hayan recibido el esquema por el lapso de un año para determinar el impacto de su uso en varios desenlaces clínicos. Esta información será tomada en cuenta en la re-evaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente Dictamen Preliminar.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del medicamento clofarabina respecto a su uso en combinación con ciclofosfamida y etopósido, en pacientes menores de 21 años con leucemia linfocítica aguda recurrente y/o refractaria a dos líneas de tratamiento con donante disponible. Se realiza esta evaluación a solicitud de la Dra. Ninoska Julia Rojas Soto y la Dra. Vanessa Hilda Díaz Rada, médicas especialistas del servicio de Hematología del Hospital Nacional Edgardo Martins, Red Asistencial Rebagliati, siguiendo la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015**, quienes envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso de clofarabina según las siguientes preguntas PICO iniciales:

Pregunta PICO 1

P	Pacientes con LLA refractarios a 2 líneas de tratamiento
I	Uso de esquemas de quimioterapia que contengan clofarabina
C	Tratamiento de quimioterapia convencionales sin uso de clofarabina
O	Tasas de respuesta de LLA

Pregunta PICO 2

P	Paciente varón de 12 años con LLA tipo T refractario a 2 líneas de tratamiento. Paciente con donante HLA compatible
I	Clofarabina: 40 mg/m ² EV por 5 días en 2 ciclos
C	Quimioterapia estándar
O	Se aspira lograr remisión completa de enfermedad para llevar a cabo trasplante de progenitores hematopoyéticos emparentado alogénico

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron tres reuniones con los médicos especialistas del HNERM: Dr. Juan Navarro, Dra. Lourdes Aranda Gomero, Dra. Adriana Bustinza Álvarez, Dra. Ninoska Rojas Soto y Dr. Daniel de Carpio; y el Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, la cual fue consensuada de la siguiente forma:

P	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.
I	Clofarabina + ciclofosfamida + etopósido
C	Cualquier esquema de los disponibles sin clofarabina
O	Respuesta completa morfológica (RC) Enfermedad mínima residual negativa (EMR-) Respuesta parcial (RP)



DEFINICIONES

La remisión completa (RC) se define con los siguientes criterios: (i) ausencia de signos físicos de leucemia o de células leucémicas detectables en frotis de sangre periférica, (ii) medula ósea con hematopoyesis activa y <5% células leucémicas, (iii) recuento absoluto de granulocitos $>1 \times 10^9/L$ y de plaquetas $> 100 \times 10^9/L$, y LCR normal.

La remisión completa sin recuperación de plaquetas (RCp) se define como la presencia de todos los criterios descritos para RC con la excepción del recuento de plaquetas $> 100 \times 10^9/L$.

La tasa general de respuesta (TR) se definió como el número de pacientes que lograron RC o RCp dividido por el número de pacientes tratados.

La respuesta parcial (RP) se define cuando el nivel de blastos en medula ósea es $> 5\%$ y $< 25\%$, hay un recuento absoluto de granulocitos $>0.5 \times 10^9/L$ y de plaquetas $>25 \times 10^9/L$.

Enfermedad Mínima Residual (EMR) se mide en muestras de la medula ósea usando la citometría de flujo. Si la EMR afecta a $>1/10\ 000$ células ($> 0.01\%$) se designa como EMR positiva.



B. ASPECTOS GENERALES

La leucemia aguda es el cáncer más frecuente en la población pediátrica, comprendiendo aproximadamente el 30% de todas las enfermedades malignas pediátricas (1). De todas las leucemias, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) ocurre cinco veces más frecuentemente que la leucemia mieloide aguda (LMA).

El tratamiento de la LLA ha experimentado progresos notables en las últimas décadas, con tasas de sobrevida cerca del 90% a los cinco años (2). Sin embargo, hasta un 20% de los niños con LLA serán refractarios al tratamiento o recaerán después del tratamiento. Las tasas de remisión completa con el tratamiento de re-inducción para los pacientes después de una primera recaída varían entre 71% y 93%, dependiendo del momento de la recaída, con las tasas de remisión más bajas en los pacientes que recaen en menos de 18 meses, comparados con aquellos con recaídas más tardías (3-5).

Las respuestas en los pacientes con más de dos recaídas o resistencias son menos alentadoras. Las tasas de remisión disminuyen progresivamente conforme aumenta el número previo de recaídas o recurrencias de la enfermedad. Así, en el estudio de Ko et al 2010 (6), se observó una disminución de las tasas de remisión de una cohorte retrospectiva, con tasas de RC de 44%, 27% y 12%, después de 2, 3 y 4 recaídas, respectivamente. Igualmente, la sobrevida libre de enfermedad (SLE) está afectada de manera negativa por el número de recaídas del paciente. Esta asociación también se evaluó en el estudio de Ko et al, en el que las tasas de SLE a los 5 años fueron de $27\pm 4\%$ y $15\pm 7\%$ para los pacientes después de una recaída y dos recaídas, respectivamente. A pesar que un número pequeño de pacientes experimentará más de dos recaídas, menos del 50% de ellos responderá al tratamiento de re-inducción y solo el 15% de ellos permanecerá libre de enfermedad al cabo de 5 años.

Para los pacientes con varias recaídas, el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es usualmente realizado como terapia de consolidación después de conseguir la remisión con el tratamiento de re-inducción, y puede aumentar la sobrevida global (SG) de los pacientes. El estudio de Chessels et al 2008 mostró que la SG en aquellos pacientes que logran una RC por tercera vez, es decir después de dos recaídas, puede modificarse con el TPH. Así, los pacientes con remisión después de dos recaídas previas tenían una sobrevida general de 20% si recibieron un TPH, y del 10% si recibían solo quimioterapia. Igualmente, Saarinen-Pihkala et al 2006 (7), encontraron que pacientes con remisión después dos recaídas previas tenían tasas de SG y SLE, a los 5 años, de 36% para aquellos que recibían TPH y de 15% para aquellos que recibían quimioterapia. Ellos también encontraron que para pacientes con RC después de un tercer tratamiento de re-inducción, la SLE a los 10 años fue de $28\% \pm 2\%$ en pacientes que recibían solo quimioterapia. Einsiedel et al 2005 (8) reportó que solo el 12% de los pacientes que sufrieron una segunda recaída permaneció en RC continua. Los pacientes con varias recaídas y que son trasplantados después de conseguir remisión con el tratamiento de re-inducción tendrían mayor SG respecto a los que solo recibieron el tratamiento de re-inducción.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: CLOFARABINA

La clofarabina es un análogo nucleósido purínico de segunda generación. Después de varias fosforilaciones consecutivas, la clofarabina es convertida en su metabolito activo trifosfato. Se cree que la actividad anticancerígena de clofarabina trifosfato se debe a tres mecanismos: (1) la incorporación del trifosfato en el DNA por intermedio de la DNA polimerasa que conduce a su inhibición resultando en la detención de la elongación del DNA y/o la reparación o síntesis del DNA, (2) inhibición de la ribo nucleótido reductasa con reducción del pool de trifosfato deoxinucleótido (dNTP), e (3) inducción de la apoptosis a través de la acción directa e indirecta en la mitocondria produciendo la liberación de citocromo C y otros factores proapoptóticos. Por lo tanto, la Clofarabina interrumpe el metabolismo de los nucleótidos inhibiendo la incorporación del nucleósido en el DNA, previniendo así el reciclaje de nucleótidos al inhibir a la enzima ribo nucleótido reductasa. Esto trae como consecuencia una alteración de la integridad de la mitocondria y consecutivamente la liberación de las proteínas mitocondriales con apoptosis posterior de las células. La citotoxicidad de clofarabina es dependiente de la acumulación intracelular del metabolito trifosfato y los linfocitos son particularmente vulnerables a la clofarabina debido a los altos niveles de la enzima que fosforila a la clofarabina (9).



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del esquema de clofarabina + ciclofosfamida + etopósido para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda en pacientes pediátricos con dos o más recaídas y/o recurrencias a líneas de quimioterapias, en las bases de datos de OVID MEDLINE y TRIPDATABASE. También se hizo una búsqueda adicional en www.clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos en desarrollo. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por grupos que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y The National Guideline of Clearinghouse.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales: "Leukemia, Acute Lymphoblastic", "ALL, Childhood", "pediatric", "clofarabine", "etoposide", "cyclophosphamide", "combination therapy", "relapsed/resistant pediatric leukemia", "hematopoietic stem cell transplant", "HSCT", "HCT", "response rate", "complete response".

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se seleccionaron guías de práctica clínica, ensayos clínicos y estudios observacionales que permitieran responder a la pregunta PICO formulada.



IV. RESULTADOS

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso del esquema combinado de clofarabina con etopósido y ciclofosfamida como tratamiento de re inducción en pacientes pediátricos con LLA y con 2 o más recaídas o resistencias al tratamiento. Lo encontrado se muestra en la siguiente lista:

Guías Clínicas: la búsqueda identificó sólo dos guías sobre el manejo de la leucemia linfoblástica aguda: la guía del NCCN y del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.

La sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) (siglas en inglés: European Society for Medical Oncology), la National Institute for Care Excellence NICE y la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) no tienen disponibles en sus respectivas páginas de internet alguna guía para el manejo de la leucemia linfoblástica aguda en niños.



Evaluaciones de tecnología sanitaria: no se identificó alguna evaluación del medicamento de Clofarabina.

Revisiones sistemáticas: no se identificó alguna revisión sistemática que haya respondido a la pregunta PICO de esta evaluación.

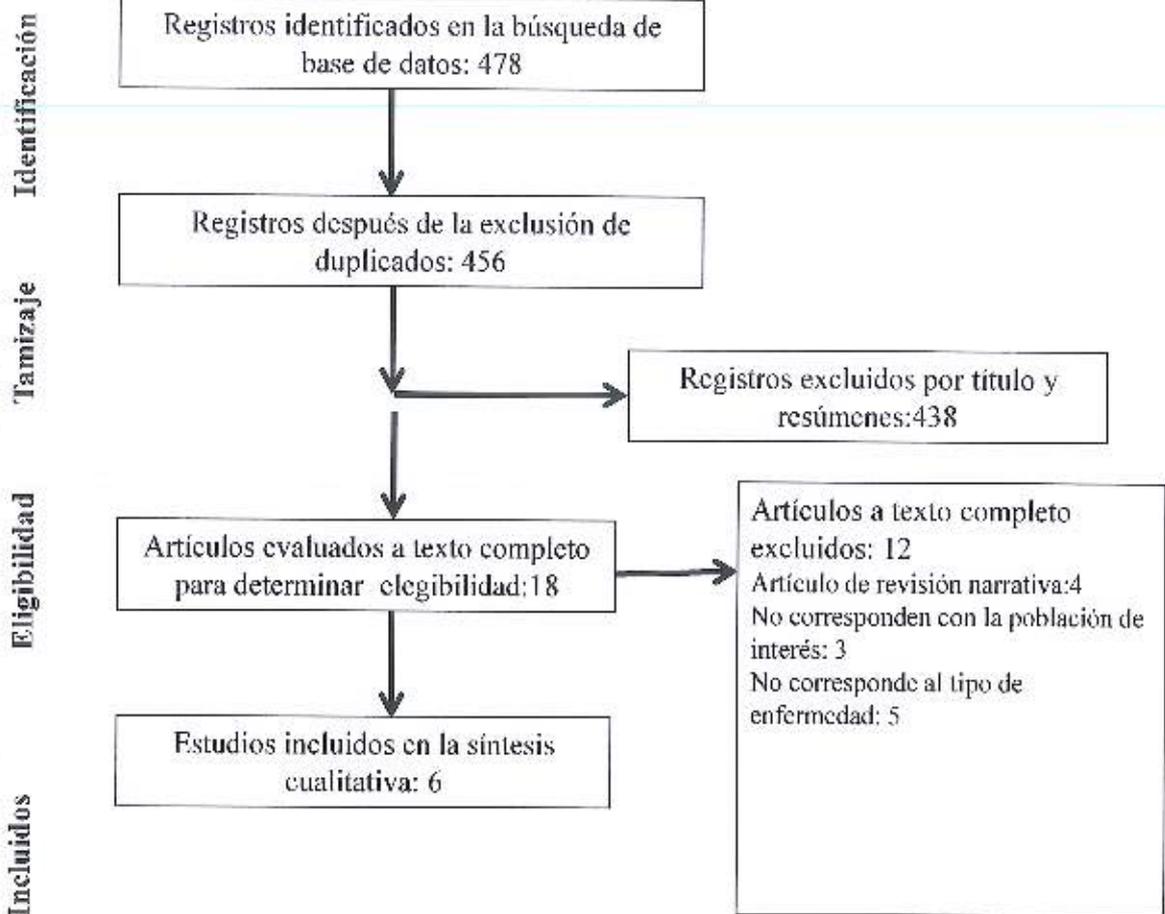
Ensayos clínicos: Se incluyeron los resultados de dos ensayos clínicos fase II abiertos sin grupo control.

Estudios observacionales: se incluyeron cuatro estudios de series de casos.

Ensayos Clínicos registrados en www.clinicaltrials.gov: no se identificaron estudios registrados que tengan como objetivo evaluar los efectos del régimen triple con clofarabina, ciclofosfamida y etopósido en pacientes menores 21 años con rLLA.



Flujograma de Selección de Bibliografía Encontrada



A. GUÍAS CLÍNICAS

La GPC de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) sobre Leucemia Linfoblástica Aguda (10).

Esta guía contiene recomendaciones para pacientes mayores de 15 años, es decir no están incluidos los niños entre 0 y 14 años, el cual es una sección importante de la población objetivo de esta evaluación.

Respecto al manejo de la rLLA, la guía hace recomendaciones según se trate de un caso de LLA positivo o negativo al cromosoma Filadelfia. Para los casos que son negativos al cromosoma Filadelfia, se recomiendan los regímenes que contienen clofarabina o citarabina. En cambio, para los casos que son positivos al cromosoma Filadelfia, la guía hace referencia a las diferentes alternativas de inhibidores de tirosin kinasa acompañadas de poliquimioterapia, los medicamentos recomendados son los siguientes: Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, o Ponatinib. Estas recomendaciones están basadas en evidencia de bajo nivel o en consenso de expertos.

La guía de práctica clínica de Ministerio de Salud y Protección social y Colciencias para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. 2013 (11).

Esta guía ha desarrollado recomendaciones para los pacientes pediátricos con diagnóstico inicial de leucemia aguda. Es decir, no se incluyen recomendaciones para pacientes que han presentado una o más recaídas o que son refractarios o resistentes al tratamiento, que es la población de interés en la presente evaluación de tecnología.

B. ENSAYOS CLÍNICOS

Se encontraron 2 ensayos clínicos de fase II, pequeños (cada uno con 25 pacientes), abiertos no aleatorizados y sin grupo control. Se describen a continuación.

Locatelli 2009 (13).

El objetivo de este estudio fue estimar la tasa global de respuesta (TG) con el régimen triple de clofarabina, ciclofosfamida y etopósido en pacientes pediátricos con LLA que fueron refractarios o recurrentes a tratamientos anteriores.

Se reclutaron a 25 pacientes con una mediana de edad de 8 años (rango 1-15). Ocho pacientes fueron tratados por una segunda (n=6) o tercera (n=2) recaída de la médula ósea, mientras que 17 pacientes eran resistentes al anterior curso de quimioterapia. Entre estos 17 pacientes, seis pacientes fueron resistentes a dos cursos de quimioterapia administradas para tratar una primera recaída de médula ósea, cuatro pacientes fueron resistentes a un curso de quimioterapia usado para tratar una primera



recaída de la médula ósea, y los siete pacientes restantes fueron resistentes a un curso de quimioterapia administrado para tratar una segunda recaída de médula ósea.

Los niños debían tener un estatus ≤ 2 de acuerdo a ECOG y ninguna infección activa. Ningún paciente tenía enfermedad activa en el sistema nervioso central (SNC) verificado por evaluación del líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar. El tratamiento consistió en clofarabina: 40 mg/m², ciclofosfamida 400 mg/m² y etopósido 150 mg/m². Todas las drogas fueron administradas por 5 días consecutivos.

Un curso del régimen triple con clofarabina, ciclofosfamida y etopósido logró una tasa de remisión ligeramente superior al 50%. Específicamente, trece pacientes (52%) lograron RC y uno (4%) obtuvo RCp, resultando en una TG de 56%. Dos pacientes (8%) tuvieron RP y nueve pacientes (36%) tuvieron resistencia al tratamiento, resultando en una tasa de falla del tratamiento de 44% (11 pacientes). Según el inmunofenotipo, los pacientes con LLA de células precursoras B lograron mejores resultados que los pacientes con LLA de células T. Trece de 17 pacientes (76%) con LLA de células precursoras B lograron RC/RCp, mientras que uno de ocho pacientes con LLA de células T (12%) respondieron al tratamiento ($P < 0.01$). La mitad de los pacientes tratados respondieron al tratamiento, esta respuesta fue más clara en aquellos con LLA de células precursoras B. La mediana de duración de remisión para los 14 pacientes que lograron RC o RCp, censurando a los pacientes en el momento que fueron trasplantados, fue 6 meses (rango, 3–8.5).



El trasplante de progenitores hematopoyéticos se realizó solo en el 28% (n=7) de los pacientes tratados con el esquema triple. De los 13 pacientes que lograron RC, seis pacientes no fueron trasplantados debido a que los pacientes recayeron mientras se buscaba un donante (n=5) o porque los padres se rehusaron al trasplante (n=1). El tiempo promedio entre el inicio del tratamiento y el TPH fue 1.8 meses (rango 1.2 y 4 meses). No se registró algún caso de enfermedad veno-oclusiva después del trasplante. Por otro lado, ninguno de los pacientes con RCp, RP o que no respondieron al tratamiento con clofarabina, ciclofosfamida y etopósido recibieron un trasplante debido a la progresión de la enfermedad. Cuatro de los siete pacientes que fueron trasplantados después de obtener RC estaban vivos (57%) hasta el final del estudio (tres de ellos libres de enfermedad) con una mediana de seguimiento de 8 meses (rango, 4–17 meses). El trasplante se realizó después de un promedio de 2 meses en cerca de la mitad de los pacientes que lograron RC. Cerca del 40% de los pacientes que respondieron inicialmente al tratamiento presentaron progresión de la enfermedad durante este periodo impidiendo ser trasplantados. Después de 18 meses de recibir el esquema triple la probabilidad de estar vivo fue 20% (IC 95%, 0–39%).



Las toxicidades más frecuentemente observadas fueron la hepática y las infecciones. Se evidenció disfunción hepática en 16 pacientes (64%), aunque ninguno fue fatal y todos fueron reversibles. La elevación de la transaminasas se observó entre el 5to y 6to día de haber iniciado el tratamiento, restableciéndose la función hepática dentro de los 10 días después de iniciarse la toxicidad hepática. Las infecciones también fueron

eventos adversos comunes. Al menos el 85% (n=21) de los pacientes desarrollaron al menos un episodio de fiebre de origen desconocido. Entre las infecciones documentadas (8 pacientes, 32%) seis pacientes desarrollaron neumonía y dos septicemia. Otra toxicidad derivada del tratamiento se observó a nivel hematológico con mielosupresión profunda de más de 20 días de duración. El tiempo promedio de recuperación del recuento de neutrófilos (definido como recuento de $>0.5 \times 10^9/L$) y de plaquetas (definido como recuento $> 25 \times 10^9/L$) fue de 26 días (rango, 18–42) y 28 días (rango, 18–57), respectivamente. La leucopenia podría haber contribuido al desarrollo de las infecciones. De los 25 niños incluidos en este estudio, 16 (64%) murieron aunque los autores reportaron que todas las muertes se debieron a progresión de la enfermedad y no por complicaciones relacionadas con el tratamiento.

Este estudio mostró que el esquema triple logró la remisión en un poco más de la mitad de los pacientes (56%) aunque con alta ocurrencia de toxicidad hepática e infección asociada a mielosupresión. La tasa de remisión fue más alta en los pacientes con LLA de células precursoras B comparado con la de células T. Sólo la cuarta parte de los pacientes que recibieron el esquema triple pudieron consolidar la remisión con el TPH (7 de 25 pacientes). Para toda la cohorte la probabilidad de estar vivo después de un año y medio de recibir el esquema triple de clofarabina, etopósido y ciclofosfamida, fue del 20%. La obtención de la remisión para recibir un TPH, conocido también como terapia puente, se pudo obtener solo en un poco más de la cuarta parte (7 de 25 pacientes, 28%) de los pacientes que recibieron el esquema triple de clofarabina, etopósido y ciclofosfamida.

Este estudio presenta limitaciones metodológicas por las que sus resultados deben ser considerados preliminares a ser corroborados en un estudio con diseño ensayo clínico aleatorizado comparado, con tamaño muestral adecuado. De hecho, este estudio de Locatelli et al 2009 se trató de un estudio de pequeño tamaño muestral, sin grupo control y no aleatorizado. Pequeños cambios en el número absoluto de pacientes que responden o no, hacen variar substancialmente las tasas de respuesta. Asimismo, sin un grupo control no es posible atribuir cualquier resultado a la intervención, la cual incluye clofarabina.

Los ensayos de fase II, como éste de Locatelli et al (2009) forman una parte importante en la cadena de investigación de una droga. Son importantes para definir claramente los criterios de inclusión y de exclusión, dado que la selección de los pacientes tiene un rol importante en la respuesta. Asimismo, este tipo de ensayos sirven para evaluar si la tasa de respuesta es "suficientemente alta" para ameritar ser evaluado en un ensayo de fase III (17). Por lo tanto, estos resultados deben ser evaluados en conjunción a otros estudios similares para decidir si es relevante evaluar la intervención en un ensayo clínico de mayor escala de fase III.

Hijiya 2011 (14).

Este estudio incluyó a 25 pacientes con una edad media de 14 años (rango 1-21). La mayoría de ellos había recibido previamente 2 o más regímenes (21 de 25 pacientes, 84%). La mayoría de los pacientes (15 de 25 pacientes, 60%) fueron refractarios a su régimen inmediato previo. Todos los pacientes tenían un estatus de funcionamiento ≥ 50 según la escala de Karnofsky o Lansky. Debido a que cuatro de los ocho primeros pacientes reclutados e incluidos en el estudio, desarrollaron hepatotoxicidad severa después de recibir la intervención, sugestiva de enfermedad veno-oclusiva, el protocolo fue modificado para excluir a los pacientes con trasplante de células hematopoyéticas previo, hepatitis viral, cirrosis, o niveles elevados de bilirrubina. Otros criterios de inclusión incluyeron función hepática adecuada, depuración de creatinina ≥ 90 mL/min per 1.73 m^2 y función cardíaca adecuada con fracción de eyección $\geq 46\%$. La mayoría tenía LLA B (84%).

El tratamiento consistió en clofarabina: 40 mg/m^2 , etopósido: 100 mg/m^2 y ciclofosfamida: 440 mg/m^2 . Estas drogas se administraron por 5 días consecutivos como terapia de inducción, el cual era seguido de otro ciclo de 4 días consecutivos como tratamiento de consolidación. Los pacientes fueron evaluados con aspiración de la médula ósea en los días 14 y 21 después de la primera inducción para determinar el próximo curso de tratamiento. Los pacientes con $\geq 5\%$ de blastos en ausencia de una médula hipocelular recibían un segundo ciclo de inducción, mientras que aquellos con $<5\%$ podían proceder a recibir un curso de consolidación. Los pacientes podían recibir hasta 2 ciclos de inducción, seguidos de uno de consolidación. Los pacientes con $> 5\%$ de blastos después del segundo ciclo de inducción habían fallado al tratamiento y eran retirados del estudio. Al finalizar la terapia de inducción o re-inducción, se evaluó la EMR (enfermedad mínima residual) en muestras de la médula ósea usando la citometría de flujo. Esta evaluación no se hizo a todos los pacientes debido a que era opcional.

Siete pacientes lograron tener RC y cuatro RCp después de la inducción, que se tradujo en una TG de 44% con un promedio de la duración de la remisión de 67.3 semanas (17 meses). La mayoría de los pacientes recibieron terapias alternativas después de haber recibido el régimen del estudio. Diez pacientes (10 de 25, 40%) procedieron a TPH. La media del tiempo hasta el trasplante desde la última dosis fue 6.8 semanas (rango, 6.0- 26.7 semanas). Para todos los pacientes la mediana de la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y la mediana de la SG fueron de 10.7 semanas (2 meses).

Después de una media de seguimiento de 53.7 semanas post trasplante (13 meses), seis de los 10 pacientes que procedieron al trasplante permanecían vivos y aun en remisión (60%). Las complicaciones post trasplante incluyeron VOD en dos pacientes y un GVHD (enfermedad injerto versus huésped).

Siete pacientes murieron debido a eventos adversos; seis de los cuales fueron considerados relacionados con el tratamiento (7 de 25, 28%). Las causas de muerte fueron enfermedad veno-oclusiva (2 pacientes), choque séptico (2 pacientes),

insuficiencia renal aguda (1 paciente), edema pulmonar (1 paciente), e infección (1 paciente). Los eventos adversos grado 3 más frecuentes fueron la mielosupresión (60%), la neutropenia febril (60%) y la hepatotoxicidad (30%).

Así, en resumen, este reciente estudio mostró que el esquema triple logró la remisión en menos de la mitad de los pacientes (11 de 25 pacientes, 44%). Diez pacientes pudieron ser trasplantados, significando que la eficacia del esquema triple como terapia puente fue del 40%, con una alta tasa de mortalidad (28%) relacionada con hepatotoxicidad e infección. Estos hallazgos deben ser considerados como referenciales, al tratarse de un estudio sin grupo de referencia o de comparación con el cual contrastar los resultados.

Nuevamente, este ensayo de fase II debe ser considerado como fase preliminar en la evaluación de la eficacia de una intervención. A diferencia del estudio de Locatelli 2009, la tasa de SG del estudio de Hijiya 2011 fue menor (56% en el estudio de Locatelli versus 44% en el estudio de Hijiya) con una tasa de mortalidad del 24% debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento. Debido al número pequeño de sujetos incluidos cualquier cambio en los resultados se debe a pequeñas variaciones de los números absolutos. Asimismo, la falta de un grupo de control no permite atribuir los resultados al efecto de la intervención. Por otro lado, no se pudo evaluar la tasa de eficacia en el subgrupo de pacientes con EMR negativa que progresaron a TPH. Es importante resaltar que en este estudio se observó mayor ocurrencia de eventos adversos fatales asociados al tratamiento que incluye clofarabina, aspecto que debe tenerse en cuenta para valorar los potenciales efectos de beneficio y daño de la intervención.



C. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Se encontraron cuatro reportes de series de casos que describen los resultados del uso de clofarabina combinada con etopósido y ciclofosfamida en pacientes previamente tratados y con alta tasa de recaídas y/o resistencia.

O' Connor 2011 (15). Este es un reporte que describe los resultados del uso de clofarabina solo o en combinación con otras drogas fuera del contexto de un ensayo clínico en el Reino Unido.

Se incluyó información de 23 pacientes con una mediana de edad de 6 años, la mayoría de ellos (72%) tenían leucemia del linaje de células B. Cinco pacientes (22%) habían tenido tres recaídas, diez pacientes (43%) tuvieron dos recaídas y siete (30%) sólo una vez. Cinco pacientes recibieron el agente único de clofarabina (rango 40-52 mg/m²), mientras que 18 recibieron un curso de la combinación de clofarabina (40 mg/m²) con ciclofosfamida (400 mg/m²) y etopósido (100 -200 mg/m²) por un curso de 5 días.

El curso combinado de clofarabina con ciclofosfamida y etopósido logró una TG del 55% (10 de 18 pacientes), mientras que clofarabina sola consiguió una tasa de respuesta del 40% (2 de 5 pacientes). De estos 12 pacientes que consiguieron un RC, 10 prosiguieron al trasplante, significando que el uso de clofarabina sola o en



combinación mostró un beneficio de terapia puente del 43% (10 de 23 pacientes). Un paciente no pudo ser trasplantado debido a una aspergilosis invasiva que desarrolló durante el tratamiento con clofarabina y recayó. El otro paciente tenía LLA Ph+ y permaneció en remisión con otra droga: imatinib, después de haber recibido clofarabina sola. De los 10 pacientes que fueron trasplantados, hubo dos muertes relacionadas con el trasplante dando una mortalidad relacionada al trasplante del 20%. Las muertes fueron secundarias a la reactivación del citomegalovirus y enfermedad contra injerto severa. Dos pacientes recayeron post trasplante a los 3 y 6 meses y fueron tratados paliativamente. Seis pacientes permanecían en remisión con una mediana de 13 meses de seguimiento post trasplante (rango 6-21 meses). Los dos pacientes que lograron RP y ocho pacientes que fueron refractarios tuvieron progresión de la enfermedad y fueron tratados paliativamente.

No se reportaron muertes directamente atribuibles al tratamiento. En general, 16 de 23 pacientes (70%) experimentaron uno o más eventos adversos. El evento adverso más común fue la neutropenia (15 de 23 pacientes, 65%), mucositis (seis de 23 pacientes, 26%) y diarrea (cuatro de 23 pacientes, 17%). Ocurrieron algunas infecciones graves incluyendo dos infecciones fúngicas invasivas y dos infecciones virales.

En esta serie de pacientes con una a tres recaídas, el tratamiento triple de clofarabina + etopósido + ciclofosfamida logró la remisión en el 55% de los pacientes (10 de 18 pacientes). La eficacia como tratamiento de puente, es decir ser trasplantado después de conseguir remisión, del esquema triple con clofarabina fue del 44% (8 de 18 pacientes). Aunque se reportó que el 60% de los pacientes trasplantados permanecían vivos a una mediana de 13 meses (rango: 6-21 meses), no se describe la sobrevida de todos los pacientes que recibieron tratamiento con clofarabina. Por otro lado, el reporte de los eventos adversos de este estudio fue incompleto, porque no se describió el grado de severidad, así, se reportó que los eventos más frecuente fueron la neutropenia (65%), la mucositis (26%) y la diarrea (17%) pero no se sabe el nivel de daño para el paciente. Aunque la TG se observó en aproximadamente la mitad de los pacientes que recibieron clofarabina sola o combinada y que su uso como terapia puente se observó en el 44% de los pacientes, no se puede valorar este beneficio por el reporte incompleto de los eventos adversos.

Este reporte es una recolección de datos de pacientes que recibieron monoterapia con clofarabina (5 pacientes) o combinada (18 pacientes), cuyos resultados pueden ser considerados como anecdóticos debido a que la información se recogió fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado comparado. La inclusión de los pacientes en este estudio de O'connor et al., no se planeó en base a una lista de criterios de inclusión y exclusión. No tuvo un grupo de control con el cual comparar los resultados y en los que se hayan balanceado los factores pronóstico mediante la aleatorización. Se desconocen los criterios explícitos por los que los pacientes fueron seleccionados para recibir la intervención, con lo que sus resultados no pueden ser comparados con otros reportes debido a que podrían tratarse de poblaciones diferentes en relación a los factores que favorecen o disminuyen la respuesta al tratamiento.

Por otro lado, como no existe un protocolo de estudio en el que se determine los objetivos y los procedimientos a realizar, la disponibilidad de datos no siempre es uniforme y completa. Así, se puede notar que en este estudio no se ha reportado el tiempo de duración de la remisión, aspecto importante relacionado con la oportunidad de proceder al TCH. Asimismo, no existen datos relacionados con el tiempo de seguimiento de los pacientes y la sobrevida de todos los pacientes intervenidos.

Miano 2012 (16). En este estudio se reporta la experiencia de siete centros italianos respecto al uso de clofarabina en asociación a etopósido y ciclofosfamida en el tratamiento de 40 niños con LLA (n=24) y LMA (n=16) quienes habían recaído a dos o más tratamientos, o eran resistentes a uno o más tratamientos.

En este estudio se incluyeron niños de 0 a 20 años, incluyendo a 6 infantes (menores de 1 año). La mediana de edad de los pacientes con LLA (n=24) fue 7.8 años (rango: 1.3–19.6). La mayoría de los pacientes habían recibido entre 2 y 3 tratamientos anteriores (n=18, 75%). Ocho pacientes (33%) mostraron ser resistentes a uno o más tratamientos, otros ocho pacientes (33%) habían recaído a su anterior tratamiento, y los ocho restantes tenían EMR (33%). El tratamiento evaluado consistió en la combinación de clofarabina (40 mg/m²) más etopósido (100 mg/m²) y ciclofosfamida (440 mg/m²) por un curso de 5 días consecutivos. Los pacientes que conseguían RC recibían cursos posteriores de consolidación con las mismas drogas por cuatro días consecutivos. Si los niños conseguían RP recibían un segundo curso de inducción seguido de cursos de consolidación. Se podía recibir hasta un máximo de 4 cursos incluyendo los de inducción y consolidación.

Para todos los pacientes incluidos, el curso combinado de clofarabina más ciclofosfamida y etopósido logró una tasa de RG en cerca de la tercera parte de los pacientes. Nueve pacientes lograron RC y seis RCp, resultando en una TG=37% (15/40 pacientes). Esto significó que 23 (58%) pacientes fueron refractarios al tratamiento y 2 obtuvieron RP (5%). De los 15 pacientes respondedores, 10 tenían LLA (RC=9 pacientes y RCp=1 paciente) y 5 tenían LMA, lo que significó una TG de 42% (10/24 pacientes) para los niños con LLA y de 31% (5/16 pacientes) en los niños con LMA. Las tasas de respuesta fueron similares entre los niños con LLA y LMA.

Quince (37%) pacientes (11 con LLA, cuatro con LMA) subsecuentemente fueron trasplantados luego de una mediana de tiempo de 2.5 meses después del tratamiento (rango: 1–5 meses) en RC (n=13) o en ausencia de respuesta al tratamiento (uno con enfermedad persistente, y un paciente con enfermedad mínima residual persistente). Ocho (53%) de los 15 pacientes trasplantados estaban vivos en el momento del reporte y permanecían en remisión continua (mediana de la duración de la remisión: 18.8 meses; rango: 4.6–28.0 meses), cuatro pacientes (27%) recayeron después del trasplante, y los tres niños restantes (20%) murieron debido a infección (n=2) y a enfermedad veno oclusiva, respectivamente. Seis pacientes con LLA sobrevivieron a una mediana de tiempo de 24 meses (rango 2-36 meses) después del tratamiento (nueve en remisión completa y uno en recaída).



Veintiséis (65%) pacientes experimentaron al menos un episodio de toxicidad grado 3-4 de gravedad. Un total de 29 (43%) ciclos de 63 cursos administrados se complicaron con al menos un evento tóxico de grado 3-4. La toxicidad hematológica consistió en mielosupresión, el cual se observó en todos los casos, con recuperación del conteo de neutrófilos y plaquetas en 20 (56%) y 13 (35%) de los 37 niños con disponibilidad de información, respectivamente. La mediana de la duración de la neutropenia y de la trombocitopenia fue 17 (rango: 8-33) y 16 (6-38) días, respectivamente. Dos pacientes murieron debido a infección bacteriana después del primer ciclo del tratamiento

En este reporte de casos de pacientes con recaídas o resistencia a dos o más tratamientos, el tratamiento de reinducción con clofarabina + etopósido + ciclofosfamida logró respuesta en el 42% de los pacientes con LLA. Dos pacientes murieron debido a infección y todos los pacientes padecieron la mielosupresión de grado 3 o 4. Todos los respondedores fueron trasplantados, de los cuales, el 53% permanecían vivos al cabo de una mediana de seguimiento de 19 meses. El 25% de los pacientes estaban vivos tras una mediana de seguimiento de 2 años

Trioche 2012 (17).

Es un reporte de casos de 38 pacientes con LLA con recaídas anteriores que recibieron monoterapia con clofarabina (n=9), o el esquema triple de clofarabina, etopósido y ciclofosfamida (n=29). El desenlace de eficacia fue la tasa de remisión general definida como el número de pacientes que lograron RC o RCp. También se estimaron la duración de la sobrevida y de la respuesta por medio del método de Kaplan-Meier. Los pacientes que no presentaban el desenlace evaluado eran censurados en la fecha del último seguimiento.

Respecto a las características generales de los pacientes, todos eran menores de 21 años (mediana: 7; rango: 0-18), la mayoría tenía LLA de inmunofenotipo B (n=33, 87%) con sólo 2 pacientes (5%) con linaje T, y 3 pacientes: linaje bifenotípico (8%). Dos pacientes tenían compromiso del SNC, sólo 2 pacientes tenían citogenética adversa y 10 (26%) habían recibido TPH. El promedio de tratamientos previos recibidos fue 2.5 (rango: 1-4). Los pacientes recibieron tratamiento de reinducción por recaídas (n=30), o por EMR+ (n=8). De los 29 pacientes que recibieron el esquema triple, 23 pacientes lo recibieron por recaídas y seis por EMR positiva.

En este grupo de pacientes con LLA y con EMR positiva o con más de dos recaídas, el tratamiento combinado logró una tasa de respuesta global baja. De los 23 pacientes que recibieron la intervención por recaídas, ocho pacientes consiguieron RC (n=6) o RCp (n=2) lo cual se traduce en una TG=35%. Por otro lado, el tratamiento combinado no logró negativizar a ninguno de los 8 pacientes con EMR positiva. La eficacia del tratamiento combinado con clofarabina, etopósido y ciclofosfamida en términos de disminución en <5% de blastos pacientes con más de dos recaídas fue menor al 30%, y no consiguió negativizar la EMR.



Diecisiete de 38 pacientes fueron trasplantados (45%) de los cuales siete correspondían a los ocho tratados por EMR, significando que la práctica clínica de los centros no consideraba como criterio para realizar el TPH tener EMR negativa. Del total de pacientes trasplantados once (65%) permanecían vivos al final del estudio (rango: 4.5 -22 meses). Uno de los pacientes con EMR positiva y que no fue trasplantado permaneció vivo en el momento de terminar el estudio.

Aunque el estudio no lo reporta, la mediana de supervivencia global (SG) para toda la cohorte fue aproximadamente 7 meses (dato obtenido mediante inspección visual del gráfico del artículo publicado). La SG después de un año de recibir el tratamiento fue de 38% (IC 95% 13.7-100%). Los pacientes tratados por EMR positiva tuvieron una probabilidad de supervivencia significativamente más alta que aquellos tratados por recaídas (SG al año=87.5% IC 95%: 67.3-100% versus 29.1% IC 95% 16.5-51.4%) (p=0.003). Entre los pacientes tratados por recaídas, la SG al año de los que lograron o no lograron remisión en términos de RC o RCp, fue 63.6% (IC 95% 40.7-99.5%) y 6.6% (IC 95% 1-42.1%) (p=0.0015), respectivamente. Los valores presentados en el intervalo de confianza de la SG son demasiado amplios debido al número pequeño de sujetos analizados, significando que al cabo de un año de recibir la intervención todos los pacientes pueden estar vivos o solo el 13%. El hallazgo de que los pacientes tratados por EMR positiva tuvieron una SG mayor que aquellos tratados por recaídas, debe tomarse con cautela por corresponder a un análisis retrospectivo de una muestra pequeña de pacientes, significando que la variable de EMR debe ser incluida como factor pronóstico en un estudio comparativo y aleatorizado.

Este reporte de casos muestra un valor de TG por debajo de los dos ensayos fase II descritos anteriormente (Hijiya 2011 y Locatelli 2009). La mediana de la SG de los pacientes que recibieron la intervención fue baja (alrededor de 7 meses). Estos resultados deben tomarse únicamente como referenciales y no como estimaciones del efecto. Una serie de casos no puede considerarse que contribuya con la evidencia de la eficacia de un medicamento. De hecho, por ejemplo, en estas series de casos se desconoce los criterios por los cuales los pacientes fueron seleccionados para recibir la intervención, la cual fue administrada de manera abierta y sin un protocolo definido, así como también, en este tipo de reporte la información depende de los datos registrados, no siempre completos. Por lo tanto, existe un alto riesgo de sesgo de selección y de información que podrían estar afectando de manera importante la validez de los resultados. La utilidad de la revisión retrospectiva de casos versa en que puede establecer tasas de remisión de base en los pacientes con ≥ 2 recaídas de LLA, los cuales servirían como valores de referencia para futuros ensayos clínicos. Estos valores de base ayudarán a diseñar futuros ensayos que evalúen los agentes o regímenes en beneficio de estos pacientes.

Gossai 2014 (18).

Este estudio de serie de casos describió el impacto de la terapia de re-inducción para realizar el TPH (conocido también como "terapia puente") en la toxicidad y el

aclareamiento de la EMR, así como los desenlaces del TPH en niños con rLLA y antecedente de TPH previos. Se incluyeron a 8 pacientes con 2 o más tratamientos de re-inducciones previas. La mediana de edad de los pacientes fue 12.5 años (rango 23 meses a 20 años).

La terapia puente fue bien tolerada en la serie de casos reportados en este estudio. Los 8 pacientes pudieron proceder a un TPH en un promedio de 53 días (rango, 41–201) después de completar un ciclo de 5 días. Todos los pacientes tenían evidencia de EMR (>0.01%, por citometría de flujo, pero menor al 5%) antes del tratamiento puente. Seis (75%) pacientes se hicieron EMR negativos (<0.01% leucemia) después de un curso de tratamiento con dos pacientes logrando reducción significativa de sus EMR (0.28%-0.02% y 0.14%-0.07%, respectivamente).

Hubo siete eventos de toxicidad grado 3/4 en 4 pacientes: una de grado 4 (osteomielitis mandibular) y seis eventos grado 3 (sinusitis, rash, fiebre/ neutropenia, tendinitis de Aquiles, herpes zoster e insuficiencia renal transitoria). Sin embargo, ninguna de las toxicidades impidió que los pacientes procedieran al TPH, a excepción de paciente con zoster que retrasó el TPH debido a infección después de haber logrado negativizar la EMR y tuvo que recibir quimioterapia oral con 6-mercaptopurina y metotrexate mientras esperaba recuperarse de la infección.

En el momento de la finalización del reporte de este estudio, cuatro pacientes (50%) permanecían vivos sin enfermedad con una media de 217 días después del TPH (rango, 84 a 360 días). La supervivencia libre de enfermedad al año para los ocho pacientes fue 44% (IC 95%: 6–81) con una mediana de 140 días post TPH. Dos pacientes recayeron (25%), uno caso ocurrió en un paciente con cromosoma filadelfia positivo quien recibió la terapia puente, pero permaneció con EMR positiva antes del TPH. El segundo paciente que presentó recaída después de 106 días post TPH. Este paciente luego recibió otro curso de régimen en base a clofarabina resultando en eliminación de la enfermedad y volviéndose EMR negativo y procedió a terapia con células T con receptores antigénicos quiméricos.

Los resultados presentados en este reporte de casos se deben considerar aún preliminares. Aunque la terapia triple logró negativizar la EMR en el 75% de los pacientes, el número de pacientes incluidos fue muy pequeño y no existe un grupo de comparación. Pequeñas variaciones en los números absolutos pueden hacer variar significativamente los porcentajes. Sin un grupo de comparación es difícil atribuir este resultado a la intervención evaluada, que es el tratamiento combinado. Además la implicancia de realizar el trasplante en pacientes con EMR negativa no puede ser evaluada en este estudio.



V. DISCUSIÓN

La evidencia de la eficacia y seguridad del esquema triple de clofarabina, etopósido y ciclofosfamida en el tratamiento de tercera línea de pacientes pediátricos con LLA y con dos o más recaídas o resistencia es muy escasa. Específicamente, se encontraron estudios primarios pequeños y de diversa metodología, los que incluyeron cuatro reportes de series de casos y dos ensayos de fase II no comparativos y no aleatorizados, todos los cuales tuvieron resultados variables.

Las cuatro series de casos describieron tasas de respuesta general variables a los regímenes que contenían clofarabina, entre el 30% y el 55%. Entre los pacientes que respondieron, el porcentaje de pacientes que fueron trasplantados también fue variable, entre el 50% y el 100%. Desafortunadamente, este tipo de estudios tienen muchas limitaciones que no permitirían distinguir entre los efectos de la intervención y los efectos de otras variables. Así, en este tipo de estudios los criterios de selección de los pacientes son inciertos pudiendo llevar a un sesgo de selección cuyo impacto en los resultados es difícil de determinar.

Por su parte, la evidencia generada por los ensayos clínicos también tiene limitaciones. Estos estudios incluyeron a un grupo pequeño de sujetos y no tuvieron un grupo de comparación. En el primer estudio de Locatelli 2009 et al., 14 de 25 (56%) pacientes remitieron con el tratamiento, de los cuales 7 llegaron a recibir TPH (28% del total de pacientes incluidos). En el segundo estudio realizado por Hijiya 2011, 11 de 25 (44%) pacientes respondieron al esquema triple, de los cuales 10 (40% del total de pacientes incluidos) pudieron ser trasplantados (TPH). Debido al diseño de estos estudios, sin grupo de comparación, estos resultados observados deben ser considerados como no concluyentes, especialmente porque no permiten distinguir entre los efectos que se pueden atribuir a la clofarabina y los efectos de otras variables.

La necesidad de una condición de referencia específica o de comparación es un concepto importante para determinar la causalidad explicado por Rothman 2008 en su libro titulado *Modern Epidemiology*, tercera edición (19). Este concepto se refiere a que las causas componentes se deben definir respecto a una alternativa claramente especificada o condición de referencia. Para atribuir un efecto a una causa no es suficiente la observación del efecto ante la presencia de la condición (en este caso la intervención), sino que también se necesita una condición alternativa contra la cual contrastar la causa (i.e., grupo control). En otras palabras, un evento, una condición o característica no posee la propiedad intrínseca de ser una causa por si misma de manera aislada, sino más bien, lo debe mostrar como parte de un contraste causal con un evento, condición o característica alternativo (19). Para nuestro caso, para que el esquema triple de clofarabina + etopósido + ciclofosfamida sea considerado como el causante de que una proporción de los pacientes remita, se debe mostrar a la vez cuál es la proporción de pacientes que logra remitir con un tratamiento alternativo o placebo.



Así, a pesar de que los estudios existentes sugieren un modesto potencial beneficio, el sustento científico que lo apoya es de baja calidad, lo que significa que no es posible afirmar con solvencia que los pacientes que reciben esta intervención van a lograr el objetivo clínico deseado, el que incluye la remisión para poder ser trasplantados. Por ello, es importante que se realicen en el futuro más estudios con diseño adecuado que incluyan un grupo comparador y la asignación de los pacientes sea aleatoria, de tal manera que las estimaciones se realicen con menor riesgo de sesgo, aumentando así la confianza de los resultados. Esto significaría un desafío debido a que la población de estudio corresponde a pacientes pediátricos con LLA que requieren tratamiento de rescate.

Aunque la evidencia que apoya el esquema en base a clofarabina + etopósido + ciclofosfamida es escasa y de baja calidad, los especialistas hematólogos proponen su uso en los pacientes que han recaído o son resistentes a dos o más líneas de tratamiento. Las razones que son expuestas por los especialistas para el uso de este esquema incluyen la inexistencia de alternativas terapéuticas en este tipo de pacientes y la pobre sobrevida que tienen. Así, las doctoras especialistas en hematología del hospital Edgardo Rebagliati Martins: Adriana Bustinza, Ninoska Rojas y Lourdes Aranda, en las reuniones técnicas para la elaboración de la presente evaluación de tecnología, refirieron que este esquema triple sería la única alternativa disponible en el mercado peruano luego que el paciente ha agotado sin respuesta satisfactoria las opciones terapéuticas disponibles en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD. Además resaltaron el hecho de que sin tratamiento no se consigue remisión, condición necesaria para realizar el trasplante, progresando así la enfermedad hasta la muerte en casi la totalidad de los pacientes a los pocos meses (referido en aproximadamente 3 meses por las referidas especialistas).

Esta afirmación de las especialistas se condice con la literatura que pone de manifiesto que a pesar de que la ciencia médica ha conseguido establecer tratamientos de primera línea con resultados favorables, obteniendo tasas de respuesta cercanas al 90%, poco se ha avanzado en el tratamiento de los pacientes que recaen o son resistentes a dos o más líneas de tratamientos. En la actualidad, no existe un tratamiento estándar para este tipo de pacientes y en el mundo se utilizan diversos protocolos. De hecho, se ha reportado que la tasa de remisión completa se reduce conforme aumenta el número de tratamientos de reinducción. Así por ejemplo el estudio de Ko et al 2009 evaluó la eficacia de intentos terapéuticos subsecuentes observando que había una disminución significativa de la tasa de pacientes que lograba remisión completa, con tasas del 44%, 27% y 12% para el tercero, cuarto y posteriores intentos terapéuticos, respectivamente. Otro estudio, realizado por Saarinen-Pihkala et al 2006 evaluó la información de una base de datos a nivel poblacional de 3385 niños nórdicos con LLA tratados con los protocolos de la Sociedad Nórdica de Hematología y Oncología pediátrica. De toda la población evaluada, 274 (8%) pacientes presentaron dos recaídas. La remisión con el tratamiento de tercera línea se logró en el 72% de estos pacientes. El 28% de



pacientes restantes murieron por diferentes causas. Trece por toxicidad del tratamiento, 26 pacientes por resistencia al tratamiento, 28 pacientes por combinación de ambos, y cinco por cáncer secundario. Poco se conoce sobre la evolución de los pacientes que recaen o son resistentes a dos o mas líneas de tratamiento, y aun con estos pocos estudios, sus resultados son poco comparables por la diversidad de la población derivada de un gran numero de características relacionadas con la respuesta al tratamiento. Estas características se refieren a si se trata de una resistencia o recaída, si esta última es una recaída temprana o tardía, si la recaída es medular o extramedular, o si es portador del cromosoma filadelfia o no. Por otro lado, los esquemas de tratamientos de rescate utilizado son diferentes, cada sociedad internacional tiene sus propios protocolos ya que no existe uno estándar.

Con todo lo expuesto, la justificación de ofrecer un tratamiento alternativo, aun con poca evidencia, se basa en la observación de que los pacientes LLA que han fallado a varias líneas de tratamiento no lograrán remitir a menos de recibir un tratamiento alternativo y que su tiempo de sobrevida es muy corto (referido en 3 meses por los especialistas). Si bien las tasas de respuesta con los esquemas en investigación como el triple con clofarabina + etopósido + ciclofosfamida, o con otros esquemas quimioterapéuticos no disponibles en el mercado peruano, son alrededor del 50%, según lo referido por lo especialistas hematólogos consultados en esta evaluación, los pacientes no conseguirán remisión sin recibir algún tratamiento.



VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria la evidencia es escasa respecto a la eficacia y seguridad del esquema triple de clofarabina, etopósido y ciclofosfamida en el tratamiento de pacientes pediátricos con LLA y con recaídas y/o resistencia. Se identificaron dos ensayos fase II no comparativos y cuatro estudios de series de casos, que sugieren que el esquema triple puede lograr la remisión general (RC y RCp) en cerca de la mitad de los pacientes tratados. Sin embargo, debido a las limitaciones metodológicas de los estudios, esta evidencia es de baja calidad, significando que la confianza en los estimados es aún muy baja respecto a pacientes pediátricos con LLA que requieren tratamiento de rescate, en quienes es un desafío realizar ensayos clínicos fase III.
- La población objeto de esta evaluación corresponde a una con pobre pronóstico, con varias recaídas o resistencia, y para los cuales no existe una alternativa estándar recomendada. Consecuentemente, en estos pacientes con más de dos líneas de tratamiento previos, se han agotado las opciones terapéuticas. Además existe la afirmación clínica de los especialistas locales de que estos pacientes no remitirán espontáneamente y que la sobrevida general es de aproximadamente tres meses con tratamiento paliativo. En cambio, la remisión que puede ofrecer el esquema triple es de alrededor del 50% comparado con 0% de no recibir ningún tratamiento.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba temporalmente el uso del esquema triple de clofarabina, etopósido y ciclofosfamida para el tratamiento de pacientes pediátricos con LLA y con recaídas o resistencia según lo establecido en el Anexo N° 1.
- Dado que la evidencia que respalda este uso del esquema triple de clofarabina, etopósido y ciclofosfamida es aún limitada, se establece que el efecto del esquema triple se evaluará con los datos de los pacientes que hayan recibido el esquema por el lapso de un año para determinar el impacto de su uso en varios desenlaces clínicos. Esta información será tomada en cuenta en la re-evaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente Dictamen Preliminar.



VII. RECOMENDACIONES

Luego de usado el esquema triple con clofarabina (40 mg/m²) + etopósido (100 mg/m²) + ciclofosfamida (440 mg/m²), el médico tratante debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI según lo especificado en la Directiva 002-IETSI-ESSALUD.

Cada informe debe contener principalmente y de manera sistemática la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente:

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 ser disponible, falla al tratamiento
3. Si fue trasplantado o no
4. Tiempo transcurrido desde la administración de la intervención hasta la realización del trasplante
5. Sobrevida total desde el inicio del tratamiento
6. Sobrevida libre de progresión de la enfermedad desde el inicio del tratamiento
7. Eventos adversos de cualquier nivel de gravedad



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/ (Accessed on August 25, 2014).
2. Hunger SP, Lu X, Devidas M, et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 1663-69.
3. Malempati S, Gaynon PS, Sather H, et al: Outcome after relapse among children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study CCG-1952. *J Clin Oncol* 25:5800-5807, 2007
4. Chessells JM, Veys P, Kempinski H, et al: Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 123:396-405, 2003
5. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, et al: Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group study. *Leukemia* 22:2142-2150, 2008.
6. Ko RH, Ji L, Barnette P, Bostrom B, Hutchinson R, Raetz E, Seibel NL, Twist CJ, Eckroth E, Sposto R, Gaynon PS, Loh ML. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 1; **28**(4):648-54.
7. Saarinen-Pihkala UM, Heilmann C, Winiarski J, et al: Pathways through relapses and deaths of children with acute lymphoblastic leukemia: Role of allogeneic stem-cell transplantation in Nordic data. *J Clin Oncol* 24:5750-5762, 2006.
8. Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, et al: Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: Results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87. *J Clin Oncol* 23:7942-7950, 2005
9. Lotfi K, Mansson E, Spasokoukotskaja T, et al. Biochemical pharmacology and resistance to 2-chloro-2'-arabino-fluoro-2-deoxyadenosine, a novel analogue of cladribine in human leukemic cells. *Clin Cancer Res*. 1999; **5**(9):2438-2444.
10. Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2015. NCCN.org.
11. Ministerio de Salud y Protección social y Colciencias. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes. 2013.
12. 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.
13. Simon, R. and Thall, P. F. 2005. Phase II Trials. *Encyclopedia of Biostatistics*. 6
14. Hijiya 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.

15. O'Connor D, Sibson K, Caswell M, Connor P, Cummins M, Mitchell C, Motwani J, Taj M, Vora A, Wynn R, Kearns PR. Early UK experience in the use of clofarabine in the treatment of relapsed and refractory paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2011 Aug; 154(4): 482-5.
16. Miano M, Pistorio A, Putti MC, Dufour C, Messina C, Barisone E, Ziino O, Parasole R, Luciani M, Lo Nigro L, De Rossi G, Varotto S, Bertorello N, Petruzzello F, Calvillo M, Micalizzi C. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. *Leuk Lymphoma*. 2012 Sep; 53(9): 1693-8
17. Trioche P, Nelken B, Michel G, Pellier I, Petit A, Bertrand Y, Rohrlich P, Schmitt C, Sirvent N, Boutard P, Marguerite G, Pautard B, Ducassou S, Plantaz D, Robert A, Thomas C, Desseaux K, Chevret S, Baruchel A. French "real life" experience of clofarabine in children with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Exp Hematol Oncol*. 2012 Dec 10; 1(1): 39
18. Gossai N, Verneris MR, Karras NA, Gorman MF, Patel NJ, Burke MJ. A clofarabine-based bridging regimen in patients with relapsed ALL and persistent minimal residual disease (MRD). *Bone Marrow Transplant*. 2014 Mar; 49(3):440-2.
19. Rothman, K.J., Greenland, S., & Lash, T.L. (2008). *Modern Epidemiology*, 3rd Edition. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins



IX. ANEXOS

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir el esquema de clofarabina (40 mg/m²) + etopósido (100 mg/m²) + ciclofosfamida (440 mg/m²), debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

Diagnóstico/ condición de salud	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leucemia linfática aguda con falla a dos líneas de tratamiento previas. 2. La confirmación del diagnóstico debe ser mediante aspirado de médula ósea.
Grupo etario	<p>De 0 a 21 años</p>
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. Buen estado general del paciente de acuerdo a las escalas: Karnofsky o Lansky ≥ 50 2. 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 3. Adecuada función renal: <ul style="list-style-type: none"> ○ Creatinina < 2 veces su valor normal superior. 4. Función cardíaca adecuada: fracción de eyección $\geq 50\%$ 5. Con disponibilidad de donante de médula ósea emparentado. 6. Cromosoma Filadelfia negativo
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento.	<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 ser disponible, falla al tratamiento 3. Si fue trasplantado o no 4. Tiempo transcurrido desde la administración de la intervención hasta la realización del trasplante 5. Sobrevida total desde el inicio del tratamiento 6. Sobrevida libre de progresión de la enfermedad desde el inicio del tratamiento 7. Eventos adversos de cualquier nivel de gravedad



ANEXO N° 2: Tabla de evidencia

Características principales de los estudios sobre los efectos del esquema de ciclofarabina + ciclofosfamida + etopósido

Estudio	Diseño	Objetivo	Población	n	Edad, años Mediana (rango)	Intervención (mg/m ²)	EMR	Seg	Desonlajes		
									TG	TCH	Sobrevivida global
Gossal 2014	Serie de casos	Describir el impacto de la "terapia puente" en el aclaramiento de la EMR + y la toxicidad	2 (2-3) tt 3 (5 pac, 62%) Todos tenían EMR+ (>0.01%).	8	12.5 (1.9-20)	Cic: 30-20 Eto: 100 Cic: 340-300 5 días	6-neg 2=pos	1 año	EMR= 6	8(100%)	SG _{6m} =8 meses (3-13 meses) SLE _{1-yr} =44% (IC 95% 6-81 meses) SLE _{5m} =5 meses Muertos=3 - Recaida=1 - Asociado al trasplante=2
Milano 2012	Serie de casos	Describir la experiencia respecto al uso de la terapia triple	≥ 2 recaídas (32%) 1 recaída (55%) Refractarios (52%) EMR+=8	40	4.6 (0.2 - 16.6)	Cic: 40 Eto: 100 Cic: 440	8 1=pos 7=neg	3 años	TR=37%	11(73%)	Trasplantados (n=15, 37%) LLA 100% 8 en remisión (mediana 18.8 meses, rango 4.6-28) 4 recayeron 3 muertos
Tríoche 2012	Serie de casos	Describir los efectos del régimen simple y combinado	2.5 (1-4)tt nLLA =23 EMR+=6	29	4 (0-16)*	Cic: 40 Eto: 100-150 Cic: 440	6 6=pos 2=neg	4 años	TR=35%	17(56%)	SG _{6m} =8 meses
Hijya 2011	Fase II	Evaluar la eficacia	≥ 2 tt=21(84%) 1tt=4(16%) Refract=15(80%)	25	14(1-21)	Cic: 40 Eto: 100 Cic: 440 5 días	4/11 3=neg 1=pos	2.3 años	TR=44%	10(91%)	SG _{6m} =2.7 meses SG (2.3 años)=20% Muertos=4 (mediana seguimiento 53.7ss)
O'Conn or 2011	Serie de casos	Describir la experiencia con la terapia simple y combinada	2-3 tt (15) 1tt(7) 4tt(1)	18	11(0-17)	Cic: 40 Eto: 100-200 Cic: 300-440 1-3 ciclos	NR	NR	TR=55%	10(100%)	NR
Localelli 2009	Fase II	Estimar la tasa de OR	Refract=17(68%) 2da recaid=6(24%) 3ra recaid=2(8%)	25	12.5 (4-21)	Cic: 40 Eto: 100 Cic: 440 5 días	NR	1.5 años	TR=56%	7(50%)	SG _{6m} =4 meses SG (1.5 años)=20% Muertos=3 (mediana de seguimiento 8 meses (4-17)

Tt: tratamientos, pac: pacientes, pos: positivos, neg: negativos, Seg: seguimiento, ORR (overall response rate): tasa de remisión global, SG_{6m}: mediana de la sobrevivida global, n: número de pacientes intervenidos, Cic: ciclofarabina, Eto: Etopósido, Cic: ciclofosfamida, NR: no reportado, SG_{6m}RR: mediana de la sobrevivida global de los que no responden, SGR_{6m}: mediana de la sobrevivida global de los que responden, LLA: leucemia linfoblástica aguda, SLE: sobrevivida libre de enferme.

