



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

Dirección General  
de Medicamentos,  
Insumos y Drogas

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 061-2022

## CLADRIBINA 10 mg Inyección

PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON  
DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA DE CÉLULAS  
VELLOSAS

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de  
medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al  
Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales)

Lima, Julio de 2022.

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU*  
*Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM*



## Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Lida Esther Hildebrandt Pinedo  
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez  
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solis Ricra  
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos –URM.

### Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME:

Representantes de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

**Equipo Técnico Facilitador:** Equipo de Uso Racional de Medicamentos.

### Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

### Conflicto de intereses:

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

### Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Cladribina 10 mg Inyección para el tratamiento de pacientes con leucemia de células vellosas.. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N° 061-2022. Lima, Julio de 2022.

### Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: [eurm.digemid@minsa.gob.pe](mailto:eurm.digemid@minsa.gob.pe)

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID  
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU  
Av. Parque de las Leyendas N°240.  
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando  
San Miguel. Lima 32, Perú  
<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>



## TABLA DE CONTENIDO

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 1.     | INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA                   | 4  |
| 1.1.   | Descripción de la condición de salud de interés                             | 4  |
| 1.1.1. | Descripción de la condición clínica   | 4  |
| 1.1.2. | Datos epidemiológicos   | 4  |
| 1.1.3. | Tratamiento   | 5  |
| 1.2.   | Descripción de la tecnología de interés                                     | 6  |
| 1.2.1. | Denominación Común Internacional y formulación solicitada                   | 6  |
| 1.2.2. | Farmacodinamia  | 6  |
| 1.2.3. | Farmacocinética   | 6  |
| 1.2.4. | Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.                      | 7  |
| 1.2.5. | Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS                 | 7  |
| 1.2.6. | Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) | 7  |
| 2.     | PREGUNTA CLÍNICA  | 7  |
| 3.     | ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)           | 8  |
| 3.1.   | Estrategia de búsqueda  | 8  |
| 3.2.   | Criterios de inclusión  | 8  |
| 3.3.   | Criterios de exclusión  | 8  |
| 3.4.   | Estudios identificados y seleccionados                                      | 9  |
| 4.     | RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA                     | 9  |
| 4.1.   | SUMARIOS  | 9  |
| 4.2.   | Guías de Práctica Clínica   | 11 |
| 5.     | EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS                                      | 15 |
| 6.     | RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD                | 16 |
| 6.1.   | Revisiones Sistemáticas   | 16 |
| 6.2.   | Ensayos clínicos aleatorizados  | 17 |
| 6.3.   | Estudios observacionales  | 17 |
| 7.     | RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD                            | 20 |
| 7.1.   | Revisiones sistemáticas   | 20 |
| 7.2.   | Ensayos clínicos controlados aleatorizados                                  | 20 |



|      |  |    |
|------|--|----|
| 7.3. | Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) | 21 |
| 7.4. | VigiAccess   | 22 |
| 7.5. | Eudravigilancia  | 23 |
| 8.   | DATOS DE CONSUMO   | 23 |
| 9.   | RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS                                | 24 |
| 10.  | RESUMEN  | 24 |
| 11.  | CONCLUSIONES   | 26 |

**La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.**



## 1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

### ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) del Ministerio de Salud solicita la inclusión de Cladribina 10 mg Inyección a la Lista Complementaria de Medicamentos para Enfermedades Neoplásicas para el tratamiento de pacientes con leucemia de células vellosas. En la solicitud no se reporta el número de casos al año.

|  |                                 |
|--|---------------------------------|
| <b>Denominación Común Internacional:</b>     | Cladribina                      |
| <b>Formulación solicitada</b>                | Cladribina 10 mg Inyección      |
| <b>Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>       | 01 registro sanitario cancelado |
| <b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b> | No tiene alternativas           |

#### 1.1. Descripción de la condición de salud de interés

##### 1.1.1. Descripción de la condición clínica

La leucemia de células vellosas es una neoplasia linfóide indolente poco común caracterizada por la acumulación de células B neoplásicas con abundante citoplasma y proyecciones "peludas" dentro de la sangre periférica, la médula ósea y la pulpa roja esplénica. Suele causar esplenomegalia y una reducción variable de la producción de glóbulos rojos, plaquetas, granulocitos y monocitos. Las citopenias resultantes tienen una variedad de consecuencias sistémicas, que incluyen anemia, sangrado y un mayor riesgo de infección.

Si bien la patogenia de la enfermedad no se conoce por completo. Se postula que la mayoría de los casos surgen de una célula B de memoria activada tardíamente que adquiere una mutación del gen BRAF V600E. La activación anómala resultante de la vía de señalización RAF-MEK-ERK conduce a un fenotipo distinto y a una mayor supervivencia celular.<sup>3</sup>

##### 1.1.2. Datos epidemiológicos

La leucemia de células vellosas es una neoplasia maligna poco común, que representa aproximadamente el 2 por ciento de todas las leucemias y menos del 1 por ciento de las neoplasias linfóides. En los Estados Unidos, la incidencia estimada es de tres casos por

<sup>1</sup> MINSA. DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet] [consultado 09 Jun 22]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud". Lima, 2018.

<sup>3</sup> UpToDate. Clinical features and diagnosis of hairy cell leukemia. [Internet] [actualizado 17 Mar 22, citado 10 Jul 22]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hairy-cell-leukemia>.



millón de personas por año. Debido a su curso indolente, la prevalencia de leucemia de células vellosas es mucho mayor.<sup>4</sup> Ocurre a una mediana de edad de 55 a 60 años y es más frecuente en el sexo masculino que el femenino, con una ratio de 4-5:1. Según la raza, se ha observado una alta frecuencia de en americanos comparado con los afroamericanos o asiáticos. La leucemia de células vellosas está clasificada dentro del grupo de leucemia/linfoma células B esplénico no clasificable. La leucemia de células vellosas variante es una entidad rara, que corresponde al 0.4% de todas las neoplasias linfoides crónicas y el 10 % de todos los casos de leucemia de células vellosas, sin una predominancia respecto al sexo. Según la base de datos SEER del instituto nacional del cáncer de Estados Unidos presenta una sobrevivencia superior al 90% a los 10 años.<sup>5</sup> En Perú, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), entre los años 1998 y 2018, se han reportado 26 casos de leucemia de células vellosas clásica, con una edad promedio de 53 años (rango de 39 a 88 años), con una proporción por sexo de 1.5:1, siendo 10 casos mujeres y 16 varones. Además, se ha documentado 1 caso de leucemia de células vellosas variante (Fuente: Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer - INEN).<sup>6</sup>

### 1.1.3. Tratamiento

Si bien no es curativa, la terapia moderna para la leucemia de células vellosas puede aliviar los síntomas, revertir las citopenias y prolongar la supervivencia a una vida casi normal. La mayoría de los pacientes pueden lograr remisiones duraderas con períodos prolongados sin tratamiento seguidos de terapia adicional cuando ocurre una recaída sintomática.

Muchos pacientes con leucemia de células vellosas son asintomáticos y se pueden observar durante meses o años después de que se establece el diagnóstico antes de requerir tratamiento. No hay una clara ventaja en el tratamiento temprano; la terapia está indicada solo cuando el paciente desarrolla uno o más de los siguientes problemas o síntomas:

- Citopenias significativas; los recuentos sanguíneos periféricos típicos que justifican el tratamiento incluyen un recuento absoluto de neutrófilos <1000/microL, concentración de hemoglobina <11 g/dL o recuento de plaquetas <100 000/microL
- Esplenomegalia sintomática (frecuente) o adenopatía sintomática (poco frecuente)
- Síntomas constitucionales (p. ej., fiebre, sudores nocturnos, fatiga, pérdida de peso)

El tratamiento también puede ser apropiado para pacientes con citopenias menos graves que son sintomáticas (p. ej., infecciones repetidas, sangrado) y para aquellos con linfocitosis progresiva.

Para el caso de pacientes asintomáticos, el tratamiento inmediato está indicado en pacientes con enfermedad activa que se manifiesta como citopenias significativas,

<sup>4</sup> UpToDate. Clinical features and diagnosis of hairy cell leukemia. [Internet] [actualizado 17 Mar 22, citado 10 Jul 22]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hairy-cell-leukemia>.

<sup>5</sup> U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health Cancer Stat Facts: Leukemia — Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lyl.html>

<sup>6</sup> Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Guía de Práctica Clínica. Leucemia de Células Vellosas. V01, 2020. Accedido el 10 de Jul 2022. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2020/09/RJ-295-2020-J-INEN.pdf>



esplenomegalia o adenopatía sintomática, o síntomas constitucionales graves relacionados con la enfermedad. De lo contrario, se recomienda un período de observación.

## 1.2. Descripción de la tecnología de interés

### 1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

Cladribina 10 mg Inyección

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos<sup>7</sup>

Código ATC: L01BB04

### 1.2.2. Farmacodinamia<sup>8</sup>

La Cladribina es un profármaco que necesita la fosforilación intracelular a su metabolito activo 2-clorodesoxiadenosina trifosfato (Cd-ATP). Cruza pasivamente la membrana celular y en células con una alta proporción de desoxicitidina quinasa: desoxinucleotidasa, es fosforilada por la desoxicitidina quinasa a 2-cloro-2'-desoxi-beta-D-adenosina monofosfato (2-CdAMP). Dado que la cladribina es resistente a la desaminación por la adenosina desaminasa y hay poca desoxinucleótido desaminasa en los linfocitos y monocitos, los metabolitos fosforilados se acumulan intracelularmente. Posteriormente, el 2-CdAMP se convierte en trifosfato desoxinucleótido (2-CdATP). Las células que contienen altas concentraciones de desoxinucleótidos no pueden reparar adecuadamente las roturas de ADN monocatenario.

### 1.2.3. Farmacocinética<sup>9</sup>

#### Absorción

- Biodisponibilidad, subQ: Aproximadamente 100%

#### Distribución

- Unión a proteínas: 20%
- Vd: 4,5 a 9 L/kg
- Vd, pediátrico: 305 a 368 L/m<sup>2</sup>

#### Metabolismo

Tiene metabolismo hepático insignificante por fosforilación dando como resultado:

- Monofosfato de cladribina (Cd-AMP): Activo
- Trifosfato de 2-clorodesoxiadenosina (Cd-ATP): Activo
- difosfato de cladribina (Cd-ADP)

#### Excreción

- Depuración renal: 22,2 L/h, con 18% a 35% sin cambios.
- Depuración corporal total: 663,5 ml/h/kg a 978 ml/h/kg
- Eliminación de la vida media:
  - Cladribina: Variable, entre 6,7 a 24 horas.

<sup>7</sup> Cladribine. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. Accedido el 10 Jul 2022. Disponible en: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01BB04](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01BB04)

<sup>8</sup> Product Information: LEUSTATIN(R) IV injection, cladribine IV injection. Ortho Biotech Products, L.P., Raritan, NJ, 2007.

<sup>9</sup> Cladribine. [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; publication year [cited date]. Available from: [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com). Subscription required to view. 10 Jul 2022



- Metabolito, monofosfato de cladribina (Cd-AMP): 15 horas
- Metabolito, trifosfato de 2-clorodesoxiadenosina (Cd-ATP): 10 horas

#### 1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras.

**Tabla 2.** Indicaciones aprobadas según agencias reguladoras

| MEDICAMENTO                           | INDICACIONES APROBADAS       |                              |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                                       | FDA <sup>10</sup>            | EMA <sup>11</sup>            |
| <b>CLADRIBINA<br/>10 MG INYECCIÓN</b> | Leucemia de células vellosas | Leucemia de células vellosas |

#### 1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

Cladribina no se encuentra incluido dentro de la Lista complementaria de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.

#### 1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

Cladribina no se encuentra incluida en el PNUME, bajo ninguna indicación.<sup>12</sup>

## 2. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes adultos con diagnóstico de leucemia de células vellosas, el uso de Cladribina es eficaz y seguro?

**Tabla 3.** Formulación de pregunta PICO

|                            |   |
|----------------------------|---|
| <b>Población</b>           | Pacientes con diagnóstico de células vellosas         |
| <b>Intervención</b>        | Cladribina  |
| <b>Comparador</b>          | -   |
| <b>Outcome (Desenlace)</b> | Sobrevida global, Tasa de respuesta, Eventos adversos |

<sup>10</sup> Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. [Internet] [consultado 10 Jul 22]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

<sup>11</sup> Cladribina. European Medicines Agency (EMA). Medicines. [Internet] [consultado 10 Jul 22]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/litak-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/litak-epar-product-information_en.pdf)

<sup>12</sup> MINSA. RM 1361-2018/MINSA. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud. Lima, 2018.



### 3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

#### 3.1. Estrategia de búsqueda

##### **Tipos de estudios:**

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>13</sup> y se consideró los siguientes estudios:

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

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

##### **Fuentes de información:**

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1.

#### 3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
  - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
  - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

#### 3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

<sup>13</sup>Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.



### 3.4. Estudios identificados y seleccionados

#### Sumarios

- DYNAMED: Leucemia de células vellosas
- UPTODATE: Tratamiento de leucemia de células vellosas
- BEST PRACTICE: Leucemia de células vellosas

#### Guías de práctica clínica

Se encontraron 6 guías de práctica clínica

- French Society of Haematology (FSH, 2014)
- European Society for Medical Oncology (ESMO, 2015)
- Hairy Cell Leukemia Foundation (2017)
- British Society for Haematology (BSH, 2020)
- Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN, 2020)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2022)

#### Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)

Se encontró 4 ETS:

- SCM (Escocia, 2009)
- IECS (Argentina, 2009)
- HAS (Francia, 2014)
- IETSI (Perú, 2017)

#### Revisiones sistemáticas

Se encontró 1 revisión sistemática de efectividad y seguridad

#### Estudios comparativos de eficacia y seguridad

No se encontró estudios comparativos.

## 4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

### 4.1. SUMARIOS

#### **DYNAMED - Leucemia de células vellosas<sup>14</sup>.**

Para pacientes en los que está indicado el tratamiento, el tratamiento de primera línea debe incluir un análogo de purina (NCCN Categoría 2A; BSH Grado 1B ).

Las opciones incluyen cladribina o pentostatina. La cladribina o la pentostatina parecen tener tasas de respuesta similares en pacientes con leucemia de células pilosas (Nivel DynaMed 2)

La cladribina subcutánea es probablemente la opción más rentable (BSH Grado 2C), pero la cladribina no debe administrarse a pacientes con infección crónica o potencialmente mortal activa.

<sup>14</sup> Dynamed. Hairy cell Leukemia. Servicios de información de EBSCO. Consultado el 10 de julio de 2022. Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/hairy-cell-leukemia>

## UPTODATE - Leucemia mieloide aguda: tratamiento de adultos médicamente no aptos<sup>15</sup>

El apartado refiere lo siguiente: Nuestro enfoque inicial para el tratamiento generalmente es consistente con el propuesto por la guía de consenso internacional respaldada por la Hairy Cell Leukemia Foundation, la Sociedad Británica de Hematología y la National Comprehensive Cancer Network (Figura 1).

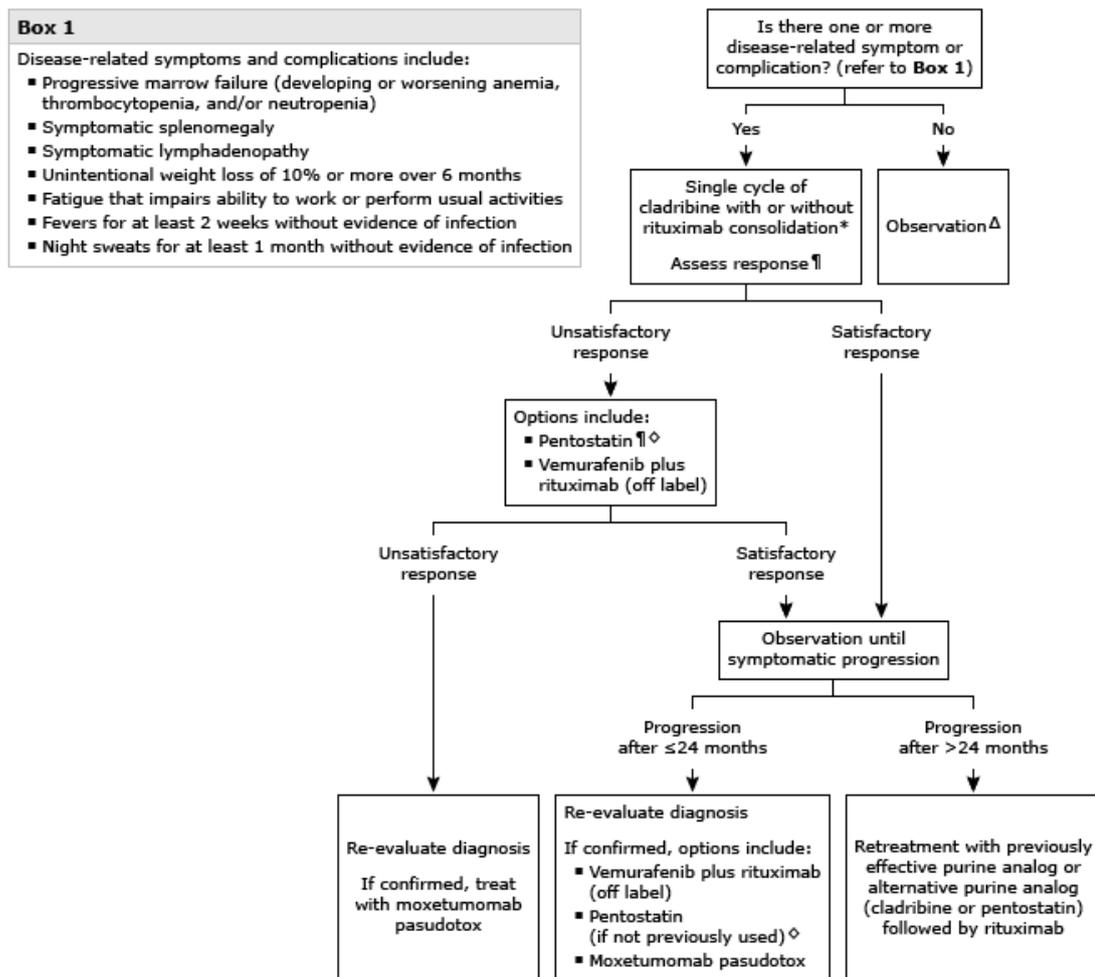


Figura 1. Manejo inicial de leucemia de células vellosas.

Al seleccionar una estrategia, se aplican los siguientes principios:

- La terapia debe reservarse para pacientes con enfermedad sintomática, ya que los pacientes asintomáticos pueden estar bien sin terapia y el tratamiento tiene posibles complicaciones a corto y largo plazo.
- Los análogos de purina (es decir, cladribina o pentostatina) son el tratamiento inicial preferido para la mayoría de los pacientes con leucemia de células vellosas sintomática y función renal normal. Debido a la facilidad de administración, a menudo preferimos un solo ciclo de cladribina. Para la mayoría de los pacientes con leucemia de células vellosas, ofrecemos cinco infusiones diarias de cladribina

<sup>15</sup> UpToDate. Treatment of hairy cell leukemia. [Internet] [actualizado 07 Mar 22, citado 10 Jul 22]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hairy-cell-leukemia>



o siete días de infusión continua de cladribina. La elección entre los programas de cinco y siete días puede basarse en la viabilidad de la clínica y las preferencias del médico. Después del tratamiento inicial con cladribina, ofrecemos un curso corto de consolidación con rituximab.

- Los pacientes con una infección activa se tratan con antimicrobianos en un intento de controlar la infección antes de comenzar con un análogo de purina.
- Si no es posible controlar la infección y existe la necesidad de un tratamiento inmediato, se pueden ofrecer terapias alternativas o dosis no asociadas con mielosupresión (p. ej., dosis bajas de pentostatina, vemurafenib) hasta que se controle la infección. No se sugiere el tratamiento con análogos de purina en dosis estándar en el contexto de una infección activa, ya que se asocia con una disminución de los neutrófilos antes de la recuperación hematológica.
- La elección entre cladribina y pentostatina debe tener en cuenta la facilidad de administración y los factores relacionados con el paciente. Para la mayoría de los pacientes, preferimos la cladribina debido a la menor duración de la terapia requerida (cinco a siete días versus varios meses) y la tolerabilidad general.

### **BEST PRACTICE - Leucemia de células vellosas<sup>16</sup>**

La cladribina o la pentostatina son tratamientos de primera línea para la leucemia de células vellosas. El objetivo del tratamiento es lograr una respuesta completa. Los pacientes que logren una respuesta parcial deben continuar con la terapia con análogos de purina hasta que se logre una respuesta completa.

Los análogos de purina han demostrado altas tasas de respuesta completa y prolongación de la supervivencia libre de enfermedad. Ambos agentes son igualmente efectivos, no obstante, algunos médicos pueden preferir la cladribina a la pentostatina debido a su relativa facilidad de administración, particularmente cuando se usa la vía de administración subcutánea.

## **4.2. Guías de Práctica Clínica**

### **Recomendaciones de la Sociedad Francesa de Hematología – 2014<sup>17</sup>**

El tratamiento de primera línea se basa en los análogos de nucleósidos de purina: cladribina o pentostatina. Los diferentes regímenes de dosificación para los dos medicamentos se enumeran en la Tabla 4. No hay datos en la literatura que demuestren la superioridad de un fármaco sobre el otro. La elección entre pentostatina y cladribina se basa esencialmente en la presencia o ausencia de insuficiencia renal, la gravedad de las citopenias y las pautas posológicas de los productos. La cladribina se puede usar por vía intravenosa (IV) o por vía subcutánea (SC), a diferencia de la pentostatina, que se usa solo por vía IV. La forma SC ofrece facilidad de administración y la opción de tratamiento ambulatorio, a diferencia de la cladribina IV

**Tabla 4.** Diferentes regímenes de tratamientos de Leucemia de células vellosas.

<sup>16</sup> Best Practice. Hairy cell Leukaemia. [Internet] [actualizado 18 Feb 22, citado 10 Jul 22]. Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/>

<sup>17</sup> Cornet E, Delmer A, Feugier P, Garnache-Ottou F, Ghez D, Leblond V, Levy V, Maloisel F, Re D, Zini JM, Troussard X; French Society of Haematology. Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia. Ann Hematol. 2014 Dec;93(12):1977-83.



---

**Dosing regimen for cladribine (2-chlorodeoxyadenosine (2-CDA))**

---

**Authorized dosages**

0.14 mg/kg/day SC for 5 days

0.1 mg/kg/day as a continuous IV infusion for 7 days

**Other dosages (off-label)**

0.14 mg/kg/day as an IV infusion over 2 h for 5 days

0.14 mg/kg/day IV once weekly for 6 weeks

0.14 mg/kg/day SC once weekly for 5 weeks

The dosage must be repeated in the absence of CR at 6 months

**Dosing regimen for pentostatin in HCL (2'-deoxycoformycin (2'-DCF))**  
4 mg/m<sup>2</sup> every 2 weeks until a maximal response is achieved, plus one or two additional injections

Determine the creatinine clearance before each administration and avoid the medicinal product in the presence of clearance &lt;60 mL/min

**Dosing regimen for rituximab (4–8 doses in total)**375 mg/m<sup>2</sup> IV once weekly administered simultaneously or sequentially with the purine analogue in patients without CR after a single treatment with pentostatin or cladribine**Interferon alpha (IFN- $\alpha$ )**3  $\times$  10<sup>6</sup> U SC daily until a maximal response is achieved and continuation at the same dose three times weekly. In very cytopenic patients, start on a dose of 3  $\times$  10<sup>6</sup> U 3 times weekly**Splenectomy**Indicated in cases of bulky splenomegaly ( $\geq$ 10 cm below the costal margin) and in cases of moderate bone marrow involvement, after immunization programme

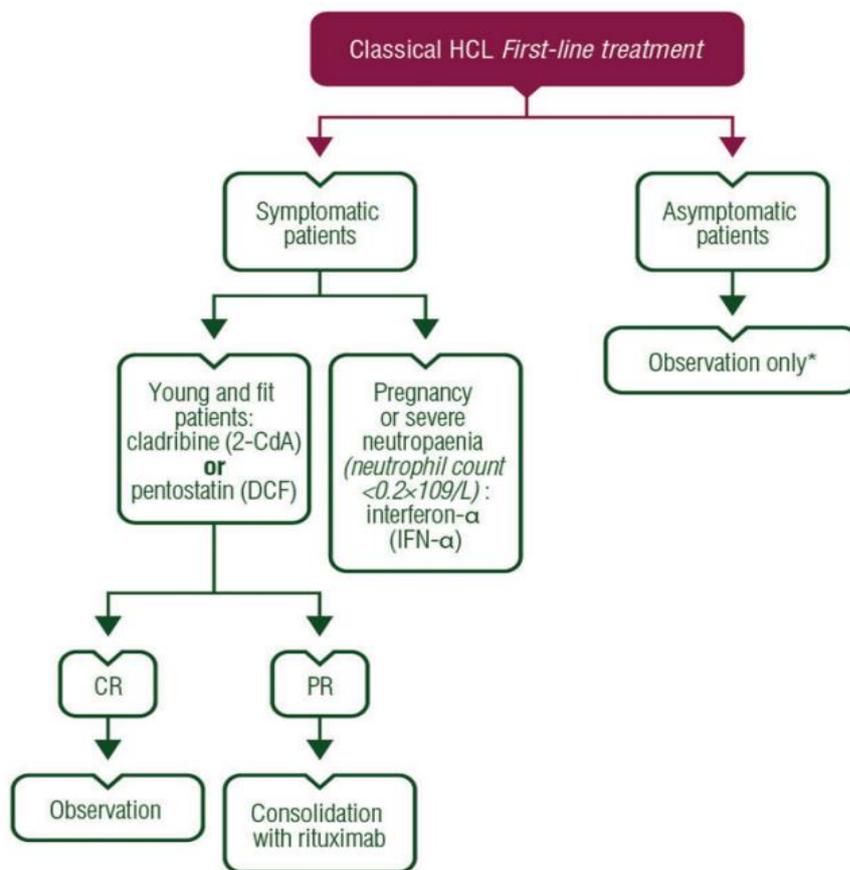
---

**Leucemia de células peludas: Directrices de práctica clínica de la ESMO para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento – 2015<sup>18</sup>**

Los análogos de purina, cladribina (2-CIdA) o pentostatina (DCF), son recomendados como tratamiento inicial de pacientes con leucemia de células vellosas sintomáticos que son jóvenes y considerados aptos (Figura 2) [Recomendación nivel II, Grado A]

---

<sup>18</sup> Robak T, Matutes E, Catovsky D, Zinzani PL, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v100-7.



**Figura 2.** Algoritmo terapéutico para la leucemia clásica de células peludas recién diagnosticada. CR, respuesta completa; PR, respuesta parcial.

### Recomendaciones del The Hairy Cell Leukemia Foundation – 2017<sup>19</sup>

Se menciona que:

- En ausencia de insuficiencia renal o infección activa, la terapia debe consistir en un régimen estándar de un análogo de nucleósido de purina (ya sea cladribina o pentostatina).
  - Cladribina administrada como infusión intravenosa continua de 0,1 mg/kg por día durante 7 días, o 0,14 mg/kg/día por vía intravenosa durante 2 horas una vez al día durante 5 días, o 0,1-0,14 mg/kg/día por vía subcutánea una vez al día durante 5 días.
  - Pentostatina 4 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa una vez cada 2 semanas.
- Si hay una infección activa, se deben intentar controlar la infección antes de instituir el régimen de nucleósidos de purina.
- Si no es posible controlar la infección, se puede usar una terapia alternativa con interferón alfa, pentostatina en dosis bajas o agentes más nuevos (p. ej., vemurafenib) antes de usar análogos de purina en dosis regulares para asegurar una respuesta duradera.
- La respuesta debe evaluarse formalmente al finalizar la terapia primaria.

<sup>19</sup> Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, Banerji V, Barrientos J, Blachly JS, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. Blood. 2017 Feb 2;129(5):553-560.

### Recomendaciones de la British Society for Hematology (BSH) – 2020<sup>20</sup>

Se menciona lo siguiente: El tratamiento inicial de la leucemia de células vellosas clásica en la mayoría de los pacientes debe ser con un análogo de purina, cladribina o pentostatina (grado 1A), mientras que cladribina más rituximab se recomienda como tratamiento de primera línea para leucemia de células vellosas variante, según una pequeña serie publicada que muestra una mejora en el resultado con la combinación (grado 1C)

### Recomendaciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) – 2020<sup>21</sup>

Se recomienda el uso de Cladribina como primera línea de tratamiento en pacientes con leucemia de células vellosas no expuestos a análogos de purinas y que cumplan uno de los siguientes criterios:

- Síntomas sistémicos: pérdida de peso (>10% del basal en 6 meses), fatiga excesiva.
- Disconfort esplénico
- Organomegalia sintomática
- Linfocitosis o linfadenopatía progresiva
- Infecciones recurrentes
- Laboratorio con hemoglobina <11g/dL, plaquetas < 100 000/uL o neutrófilos <1000/uL.

### Recomendaciones del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2022<sup>22</sup>

La cladribina y la pentostatina no se han comparado directamente en ensayos controlados aleatorios, pero parecen tener una actividad de monoterapia significativa, lo que da como resultado remisiones duraderas en pacientes con leucemia de células vellosas no tratados previamente. De la misma manera, en casos de pacientes previamente tratados con otro análogo de purina (pentostatina), el uso de cladribina es una alternativa terapéutica en caso de recaída en un tiempo menor de dos años (Figura 3)

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a</sup>**

| <b>INITIAL THERAPY<sup>b,c,d,e</sup></b>                                      |  |  |   |
|---|--|--|---|
| <b>Preferred Regimens</b>   |  |  |   |
| • Purine analogs  |  |  |   |
| ▶ Cladribine ± rituximab  |  |  |   |
| ▶ Pentostatina  |  |  |   |
| <b>RELAPSED/REFRACTORY THERAPY<sup>b,d,e</sup></b>                            |  |  |   |
| Less than complete response after initial treatment<br>OR<br>Relapse <2 years | <b>Preferred Regimens</b>  | <b>Other Recommended Regimens</b>  | <b>Useful Under Certain Circumstances</b>   |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical trial</li> <li>• Alternative purine analogue + rituximab</li> <li>• Vemurafenib<sup>f,i</sup> ± rituximab</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peginterferon-alfa 2a<sup>g</sup></li> <li>• Alternative purine analogue</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab, if unable to receive purine analog</li> </ul> |
| Relapse ≥2 years  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retreat with initial purine analogue + rituximab</li> <li>• Alternative purine analogue + rituximab</li> </ul>                | • n/a  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab, if unable to receive purine analog</li> </ul> |

**Figura 3.** Regímenes de tratamiento sugeridos por NCCN, 2022.

<sup>20</sup> Parry-Jones N, Joshi A, Forconi F, Dearden C; BSH guidelines committee. Guideline for diagnosis and management of hairy cell leukaemia (HCL) and hairy cell variant (HCL-V). Br J Haematol. 2020 Dec;191(5):730-737.

<sup>21</sup> Parry-Jones N, Joshi A, Forconi F, Dearden C; BSH guidelines committee. Guideline for diagnosis and management of hairy cell leukaemia (HCL) and hairy cell variant (HCL-V). Br J Haematol. 2020 Dec;191(5):730-737.

<sup>22</sup> NCCN. Hairy Cell Leukemia. Version 3.2022. [Internet] [actualizado 08 Sep 21, consultado 10 Jul 22]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hairy\\_cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hairy_cell.pdf)



## 5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

### **ESCOCIA - Cladribine 2mg/ml solution for injection (LITAK®) - No: 537/09, NHS 2009<sup>23</sup>**

El Consorcio Escocés de Medicamentos (SMC) luego de su evaluación del producto asesoró a las Juntas del NHS y a los Comités Terapéuticos y de Medicamentos del Área (ADTC) sobre su uso en el NHS de Escocia.

El consejo se resume de la siguiente manera: Después de una presentación abreviada, se acepta el uso de cladribina (Litak) en el NHS de Escocia para el tratamiento de la leucemia de células pilosas. En pacientes para quienes la cladribina es un agente apropiado para esta indicación, la solución de 2 mg/ml permite la administración mediante inyección subcutánea en bolo durante cinco días consecutivos en lugar de la infusión intravenosa continua de la solución existente de 1 mg/ml durante siete días consecutivos. Esto puede conferir ventajas en términos de conveniencia para los pacientes y prestación de servicios a un menor costo por curso.

### **ARGENTINA - Cladribine (CdA) en el tratamiento de la leucemia de células vellosas, IECS 2009<sup>24</sup>**

El objetivo del informe fue evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de cladribina en el tratamiento de la leucemia de células vellosas.

En relación a los tratamientos previamente utilizados para esta patología, el Cladribine parecería tener elevadas tasas de respuesta y favorable perfil de toxicidad a corto y mediano plazo al ser administrado a pacientes con indicación de tratamiento para leucemia de células vellosas. Aunque la calidad de la evidencia es pobre, existe consenso para su uso en esta patología. La evaluación de la tecnología incluyó en el contexto que los financiadores privados de salud de los Estados Unidos y NHS Escocia cubren el uso de cladribina para el tratamiento de leucemia de células vellosas.

### **FRANCIA - Leustatine, HAS 2014<sup>25</sup>**

El informe de evaluación indica que a pesar de la gravedad de la leucemia de células vellosas, el peso en la salud pública es bajo dado el escaso número de pacientes afectados. En consecuencia, el Comité considera que el beneficio real de LEUSTATINE sigue siendo sustancial en la indicación de autorización de comercialización.

Al igual que NIPENT (pentostatina), el Comité considera que la especialidad LEUSTATINE (cladribina) proporciona una mejora significativa en el beneficio real (ASMR II) en términos de eficacia en el tratamiento de la leucemia de células pilosas. El Comité recomienda mantener la inclusión en la lista de medicamentos aprobados para uso

<sup>23</sup> Scottish medicines consortium. NHS Scotland. Cladribine 2mg/ml solution for injection (LITAK®) - No: 537/09. 2009. Disponible en: [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1476/cladribine\\_litak\\_abbreviated\\_final\\_february\\_2009\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1476/cladribine_litak_abbreviated_final_february_2009_for_website.pdf)

<sup>24</sup> Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (www.iecs.org.ar). Cladribine (CdA) en el tratamiento de la leucemia de células vellosas. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 185, Buenos Aires, Argentina. Octubre 2009.

<sup>25</sup> Leustatine. Haute Autorité de Santé. HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. 25 Jun 2014.



hospitalario en la indicación "tratamiento de la leucemia de células pilosas" y en las posologías de la Autorización de Comercialización.

## PERÚ - Eficacia y seguridad de Cladribina en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de tricoleucemia, IETSI 2017<sup>26</sup>

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprobó el uso de cladribina como alternativa de tratamiento en pacientes con tricoleucemia basado en el hecho de que pese a que la evidencia es de baja calidad se observó una alta tasa de respuesta al uso de cladribina, las recomendaciones brindadas por el NCCN y ESMO y en base a los ensayos clínicos ZAKK.

## 6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

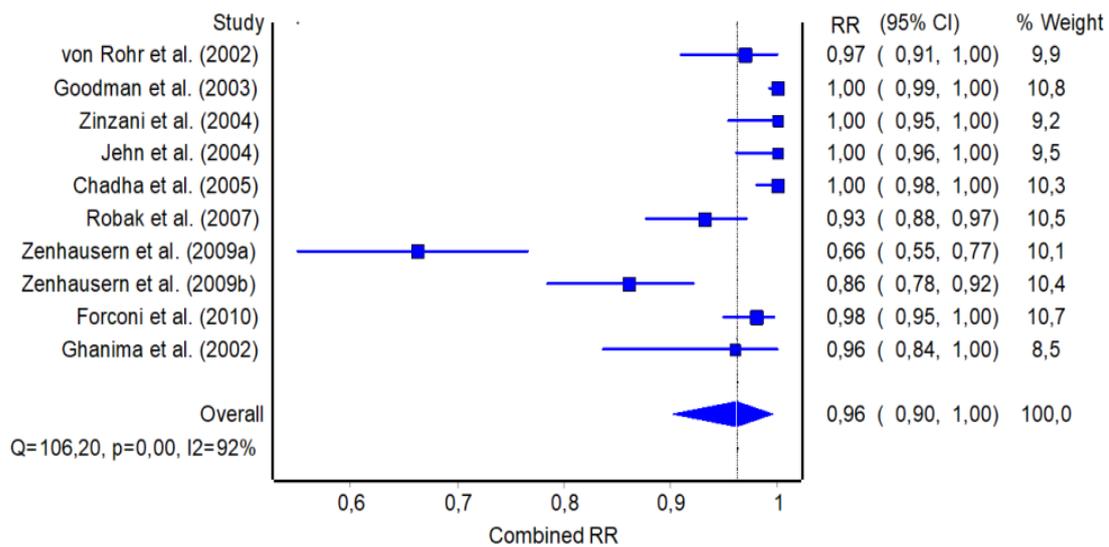
### 6.1. Revisiones Sistemáticas

**Andrasiak y col (2020)<sup>27</sup>** realizaron una revisión sistemática que incluyó diez ensayos observacionales en el análisis que evaluaron la respuesta de 902 pacientes a la monoterapia con Cladribina. La tasa de respuesta combinada utilizando metamodelo de efectos aleatorios fue 0,96 (IC 95%: 0,90-1,00) con evidencia de alta heterogeneidad entre estudios ( $I^2 = 91,5\%$ ;  $Q=106,2$ ;  $p < 0,001$ , Figura 4). El índice de asimetría LFK de -1,16 sugirió un sesgo de publicación moderado.

El efecto combinado de la tasa de respuesta completa fue 0,80 (IC 95%: 0,68-0,90), con una asimetría menor (índice LFK de 1,04). También hubo una alta heterogeneidad entre los estudios ( $I^2 = 92,7\%$ ;  $Q=110,2$ ;  $p < 0,001$ ). Dentro de 1 año, la tasa de recaída agrupada para los pacientes que inicialmente lograron respuesta completa fue del 4% (0,04; IC del 95 %: 0,02-0,06), sin heterogeneidad informada ( $I^2 = 0\%$ ;  $Q = 0,30$ ;  $p = 0,990$ ), pero con una asimetría importante (índice LFK de 2,55). Teniendo en cuenta los pacientes que informaron RC o PR, la tasa de recaída combinada fue del 5 % (0,05; IC del 95 %: 0,03-0,07), también sin evidencia de heterogeneidad ( $I^2 = 0\%$ ;  $Q = 1,24$ ;  $p=0,872$ ), así como ausencia de asimetría (índice LFK de 0,22). La tasa de respuesta combinada en pacientes no tratados previamente ( $n=301$ ) fue de 0,97 (IC 95%: 0,93-1,00), mostrando evidencia de heterogeneidad ( $I^2 = 65,2\%$ ;  $Q=5,75$ ;  $p= 0,056$ ) y sin sesgo de publicación (índice LFK de 0,33). La RC combinada para esos pacientes fue de 0,73 (IC 95%: 0,66-0,78) con una asimetría menor (índice LFK de 1,25), así como una heterogeneidad baja ( $I^2 = 26,2\%$ ;  $Q=2,71$ ;  $p=0,258$ ).

<sup>26</sup> IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de Cladribina en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de tricoleucemia. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 013-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú, 2016.

<sup>27</sup> Andrasiak I, Rybka J, Wrobel T. Response to the Therapy in Hairy Cell Leukemia: Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 Jun;18(6):392-399.e3.



**Figura 4.** Tasa de respuesta (RR) para estudios de monoterapia con cladribina.

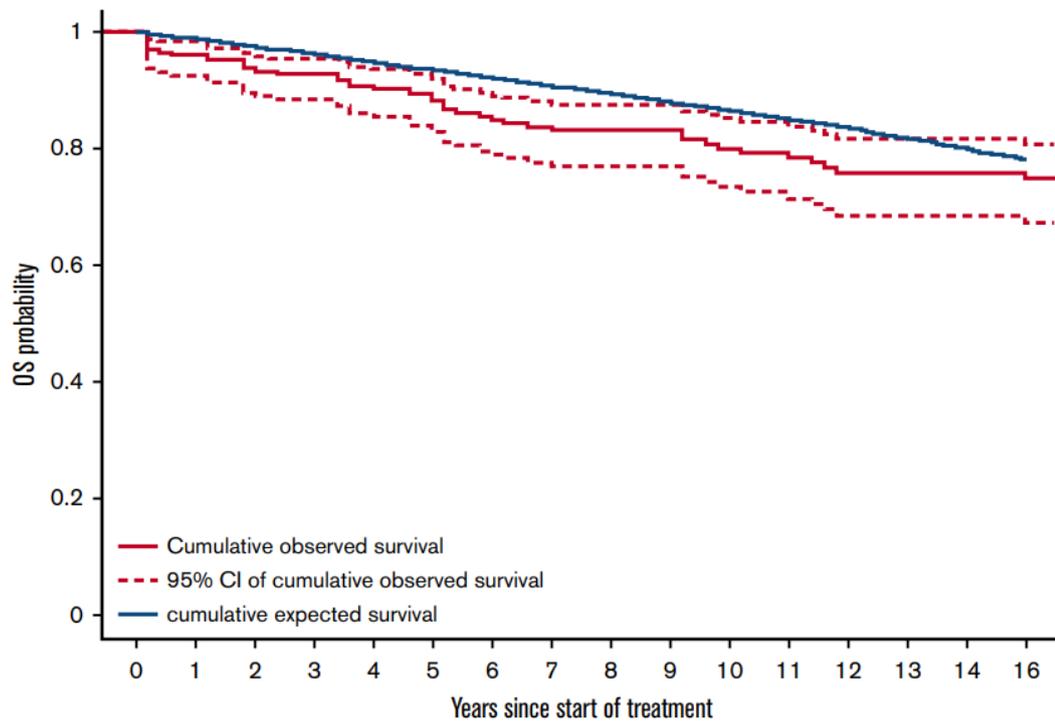
## 6.2. Ensayos clínicos aleatorizados

No existen ensayos clínicos aleatorizados de cladribina.

## 6.3. Estudios observacionales

**Benz y col (2020)**,<sup>28</sup> reunieron los resultados de 3 estudios prospectivos SAKK realizados en pacientes con leucemia de células vellosas tratados con cladribina subcutánea (SAKK 32/ 93, SAKK 32/95, SAKK 32/98). Dentro de los ensayos clínicos, todos los pacientes estuvieron sujetos a seguimiento de por vida (SAKK 32/93) o hasta la progresión, recaída o muerte (SAKK 32/95 y SAKK 32/98). Todos los ensayos fueron aprobados por los comités de ética de los centros suizos. La respuesta se evaluó mediante sangre periférica y médula ósea a las 10 semanas. Se incluyeron un total de 237 pacientes en los 3 ensayos. Cuatro pacientes estaban en 2 de estos ensayos, y 12 pacientes debían ser excluidos debido al fenotipo de HCL no clásico. Por lo tanto, se analizaron 221 pacientes. Cincuenta y un pacientes fallecieron. No se alcanzó la mediana de supervivencia global, pero la mediana de supervivencia global desde el diagnóstico fue de 31,6 años (IC del 95 %, 31,6-37,8). La probabilidad de supervivencia global a los 10 y 20 años fue del 80,0% (IC 95 %, 74,3 %-86,0 %) y del 66,9 % (IC 95 %, 58,4 %-76,6 %), respectivamente. Las principales causas de muerte fueron segundos tumores (14, 27,5%), causas cardiovasculares (10, 19,6%), causas relacionadas con la leucemia de células vellosas (7, 13,7%), infecciones (6, 11,8%) y otras causas diversas (4, 7,8%). En 10 pacientes, se desconocía la causa de la muerte. La supervivencia relativa de los pacientes se comparó con la población suiza ajustada por edad y sexo (Figura 5). Con un tiempo de observación de 15 años, los pacientes con leucemia de células vellosas mostraron una supervivencia global ligeramente inferior en comparación con la población de la misma edad (P = 0,036).

<sup>28</sup> Benz R, Arn K, Andres M, Pabst T, Baumann M, Novak U, Hitz F, et al. Prospective long-term follow-up after first-line subcutaneous cladribine in hairy cell leukemia: a SAKK trial. Blood Adv. 2020 Aug 11;4(15):3699-3707.



**Figura 5.** Supervivencia relativa de pacientes con leucemia de células vellosas en comparación con una población suiza emparejada. La supervivencia absoluta se calculó desde el inicio del tratamiento y se comparó con la supervivencia esperada de una población general suiza emparejada por edad, sexo y período utilizando el enfoque de tabla de vida. La línea azul representa la supervivencia acumulada esperada de la población normal emparejada, la línea negra representa la supervivencia acumulada observada en pacientes con leucemia de células vellosas y las líneas discontinuas representan el IC del 95 % de la supervivencia acumulada observada.

En la tabla 5 se resumen los resultados de los estudios observacionales de series publicadas en pacientes con seguimiento mínimo de 24 meses. Según los estudios publicados, la tasa de respuesta global con el uso de Cladribina a los cinco años oscila entre 87 a 100% cual se mantiene en series que evaluaron a pacientes por un período de seguimiento de 20 años. De la misma manera, la tasa de respuesta completa varió dependiendo del tipo de respuesta obtenida con el tratamiento inicial, siendo esta menor en pacientes con respuesta completa que aquellos con respuesta parcial.



**Tabla 5.** Resultados después del tratamiento con Cladribina: resultados series publicadas con un seguimiento mínimo de 24 meses.

| Lugar                                  | Autor                     | Número de pacientes | 1 <sup>st</sup> línea ORR % | 1 <sup>st</sup> línea CR % | Media de seguimiento (meses) | % Recidiva (después de CR/PR) |
|--|---------------------------|---------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Mexico                                 | Ruiz-Delgado et al., 2012 | 11                  | 100                         | 100                        | 25                           | 27 (CR)                       |
| New Delhi, India                       | Somasundaram et al., 2014 | 27                  | 100                         | 100                        | 26                           | 18 (CR)                       |
| Turkía, multicéntrico                  | Hacioglu et al., 2015     | 78                  | 97                          | 81                         | 28                           | 16 (CR)<br>23 (PR)            |
| USA, National Cancer Institute         | Cheson et al 1998         | 861                 | 87                          | 50*                        | 52                           | 12                            |
| Francia, multicéntrico                 | Cornet et al., 2014       | 281                 | 100                         | 83                         | 53                           | 18                            |
| USA, Long Island Jewish Medical Center | Hoffman et al 1997        | 49                  | 100                         | 76                         | 55                           | 16 (CR)<br>50 (PR)            |
| España, GELLC                          | Lopez et al., 2014        | 80                  | 100                         | 88                         | 63                           | 25                            |
| Alemania                               | Jehn et al 2004           | 44                  | 100                         | 98                         | 102                          | 37 (CR)<br>100 (PR)           |
| USA, Scripps Clinic                    | Goodman et al 2003        | 207                 | 100                         | 95                         | 108                          | 34 (CR)<br>82 (PR)            |
| USA, North Western University Chicago  | Chadha et al 2005         | 85                  | 100                         | 82*                        | 116                          | 30 (CR)<br>67 (PR)            |
| Francia                                | Paillasa 2020             | 159                 | 99                          | 83                         | 116                          | 33                            |
| Reino Unido, Royal Marsden Hospital    | Dearden et al 2011        | 54                  | 100                         | 76                         | 192                          | No indica                     |
| Suiza                                  | Benz 2020                 | 221                 | 88                          | 49                         | 192                          | 24 **                         |
| USA, Scripps Clinic USA (edad≤40)      | Rosenberg et al., 2014    | 83                  | 100                         | 88                         | 251                          | 51 (CR)<br>80 (PR)            |
| Italia                                 | Brocoli et al., 2021      | 122                 | 80                          | 54                         | 360                          | 32 (CR)                       |
| Italia, multicentre                    | Criscuolo et al 2020      | 513                 | 83                          | 65                         | 360                          | 21 (CR)<br>50 (PR)            |

\* Después de un segundo curso de Cladribina en algunos pacientes. \*\* A los 5 años

## 7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

### 7.1. Revisiones sistemáticas

**Andrasiak y col (2020)**<sup>29</sup> en su revisión sistemática reportaron que la tasa de incidencia combinada de linfocitopenia y neutropenia de grado  $\geq 3$  fue del 84% (2 estudios, 174 pacientes) y del 69 % (4 estudios, 327 pacientes) respectivamente. Ocurrieron eventos no hematológicos con menor frecuencia como fiebre con una tasa de incidencia combinada estimada de 35% (4 estudios, 377 pacientes) o fiebre de grado  $\geq 3$  con una tasa del 5% (2 estudios, 160 pacientes). La tasa de incidencia combinada de infección, infección grado  $\geq 3$  y hospitalización fue del 23 % (5 estudios, 365 pacientes), 15 % (3 estudios, 236 pacientes) y 27 % (2 estudios, 248 pacientes) respectivamente.

La proporción agrupada de pacientes que informaron malignidad secundaria durante un año fue del 2% (IC del 95 %: 1 a 4, 6 estudios, 581 pacientes,  $I^2 = 0$  %). Durante ese tiempo, la incidencia combinada de muerte fue del 2 % (IC95 %: 1 a 2,  $I^2 = 0$ %).

Las tasas de incidencia de los eventos adversos se describen en la Tabla 6.

**Tabla 6.** Tasas de incidencia agrupadas de eventos adversos en monoterapia con cladribina; IC, intervalo de confianza.

| AE                             | Pooled incidence rate (95% CI) | Heterogeneity |       |        |
|--------------------------------|--------------------------------|---------------|-------|--------|
|                                |                                | $I^2$         | Q     | p      |
| Lymphocytopenia grade $\geq 3$ | 0,84 (0,71-0,94)               | 77,2          | 4,38  | 0,036  |
| Neutropenia grade $\geq 3$     | 0,69 (0,53-0,83)               | 87,8          | 24,56 | <0,001 |
| Fever                          | 0,34 (0,19-0,51)               | 90,4          | 31,11 | <0,001 |
| Fever grade $\geq 3$           | 0,05 (0,02-0,09)               | 0             | 0,72  | <0,001 |
| Infection                      | 0,23 (0,06-0,46)               | 94,9          | 79,03 | <0,001 |
| Infection grade $\geq 3$       | 0,15 (0,07-0,25)               | 73,3          | 7,48  | 0,024  |
| Hospitalization                | 0,27 (0,13-0,44)               | 86,5          | 7,38  | 0,007  |

### 7.2. Ensayos clínicos controlados aleatorizados

De los 221 pacientes evaluados por **Benz y col (2020)**,<sup>30</sup> un total de 44 (19,9%) pacientes desarrollaron segundas neoplasias malignas primarias desde el inicio del tratamiento con un tiempo medio de aparición de 5,7 años (rango, 0,01-17,5). La mortalidad por segundos cánceres fue de 14 de 44 (31,8%) con una amplia variedad de tipos de tumores. No obstante, no hubo diferencias significativas en la incidencia de segundas neoplasias malignas primarias en comparación con una población normal emparejada (razón de

<sup>29</sup> Andrasiak I, Rybka J, Wrobel T. Response to the Therapy in Hairy Cell Leukemia: Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 Jun;18(6):392-399.e3.

<sup>30</sup> Benz R, Arn K, Andres M, Pabst T, Baumann M, Novak U, Hitz F, et al. Prospective long-term follow-up after first-line subcutaneous cladribine in hairy cell leukemia: a SAKK trial. Blood Adv. 2020 Aug 11;4(15):3699-3707.

incidencia estandarizada, 1,24; IC del 95 %, 0,89-1,74; P = 0,206). La mayoría de las segundas neoplasias malignas primarias fueron de origen no hematológico (36, 85,7%) y la mayoría fueron cáncer de piel (13, 30,9%), seguido por cáncer de próstata (8, 19,0%) y cáncer colorrectal (19,0 %; Tabla 7). Ocho pacientes (19%) desarrollaron segundas neoplasias primarias hematológicas con predominio de neoplasias linfoides B. Solo se observó 1 caso de leucemia mieloide aguda.

**Tabla 7.** Segundas neoplasias malignas primarias

|                                     | n* | Percentage |
|-------------------------------------|----|------------|
| <b>Nonhematologic malignancies</b>  | 36 | (81.8)     |
| Skin tumors                         |    |            |
| Melanoma                            | 2  | (4.5)      |
| Basal cell carcinoma                | 4  | (9.1)      |
| Squamous cell carcinoma             | 5  | (11.4)     |
| Merkel cell carcinoma               | 1  | (2.3)      |
| Nonskin tumors                      |    |            |
| Gastrointestinal cancer             | 8  | (18.2)     |
| Pancreas cancer                     | 1  | (2.3)      |
| Prostate cancer                     | 8  | (18.2)     |
| Breast cancer                       | 1  | (2.3)      |
| Lung cancer                         | 1  | (2.3)      |
| Glioblastoma                        | 1  | (2.3)      |
| Renal cell cancer                   | 2  | (4.5)      |
| Adenocarcinoma with unknown primary | 1  | (2.3)      |
| Soft tissue sarcoma                 | 1  | (2.3)      |
| <b>Hematologic malignancies</b>     | 8  | (18.2)     |
| Acute myeloid leukemia              | 1  | (2.3)      |
| Diffuse large B-cell lymphoma       | 1  | (2.3)      |
| Follicular lymphoma                 | 2  | (4.5)      |
| Marginal zone lymphoma              | 1  | (2.3)      |
| Lymphoplasmocytic lymphoma          | 1  | (2.3)      |
| T-cell lymphoma                     | 1  | (2.3)      |
| Multiple myeloma                    | 1  | (2.3)      |

\*Number (%).

### 7.3. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)<sup>31</sup>

<sup>31</sup> MINSa. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. [Internet] [actualizado 13 Jul 22, consultado 13 Jul 22]. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>



El CENAFyT al 10 de Julio de 2022, tiene registrado 3 reportes de reacciones adversas asociadas al principio activo cladribina, ninguno de ellos considerados de gravedad moderada a grave.

#### 7.4. VigiAccess<sup>32</sup>

En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 2012 hasta el 2022 se recuperaron un total de 11,198 registros que reportaron 21,294 tipos de sospechas de reacciones adversas al medicamento cladribina, divididos de la siguiente forma:

| Nº | WHO-ART TERMINOLOGY                                  | Total |
|----|--|-------|
| 1  | Blood and lymphatic system disorders                 | 1300  |
| 2  | Cardiac disorders                                    | 187   |
| 3  | Congenital, familial and genetic disorders           | 13    |
| 4  | Ear and labyrinth disorders                          | 181   |
| 5  | Endocrine disorders                                  | 50    |
| 6  | Eye disorders  | 286   |
| 7  | Gastrointestinal disorders                           | 1565  |
| 8  | General disorders and administration site conditions | 3443  |
| 9  | Hepatobiliary disorders                              | 152   |
| 10 | Immune system disorders                              | 148   |
| 11 | Infections and infestations                          | 2606  |
| 12 | Injury, poisoning and procedural complications       | 850   |
| 13 | Investigations                                       | 1736  |
| 14 | Metabolism and nutrition disorders                   | 284   |
| 15 | Musculoskeletal and connective tissue disorders      | 1031  |
| 16 | Neoplasms benign, malignant and unspecified          | 365   |
| 17 | Nervous system disorders                             | 3425  |
| 18 | Pregnancy, puerperium and perinatal conditions       | 52    |
| 19 | Product issues                                       | 44    |
| 20 | Psychiatric disorders                                | 669   |
| 21 | Renal and urinary disorders                          | 252   |
| 22 | Reproductive system and breast disorders             | 195   |
| 23 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders      | 629   |
| 24 | Skin and subcutaneous tissue disorders               | 1424  |
| 25 | Social circumstances                                 | 37    |
| 26 | Surgical and medical procedures                      | 115   |
| 27 | Vascular disorders                                   | 255   |

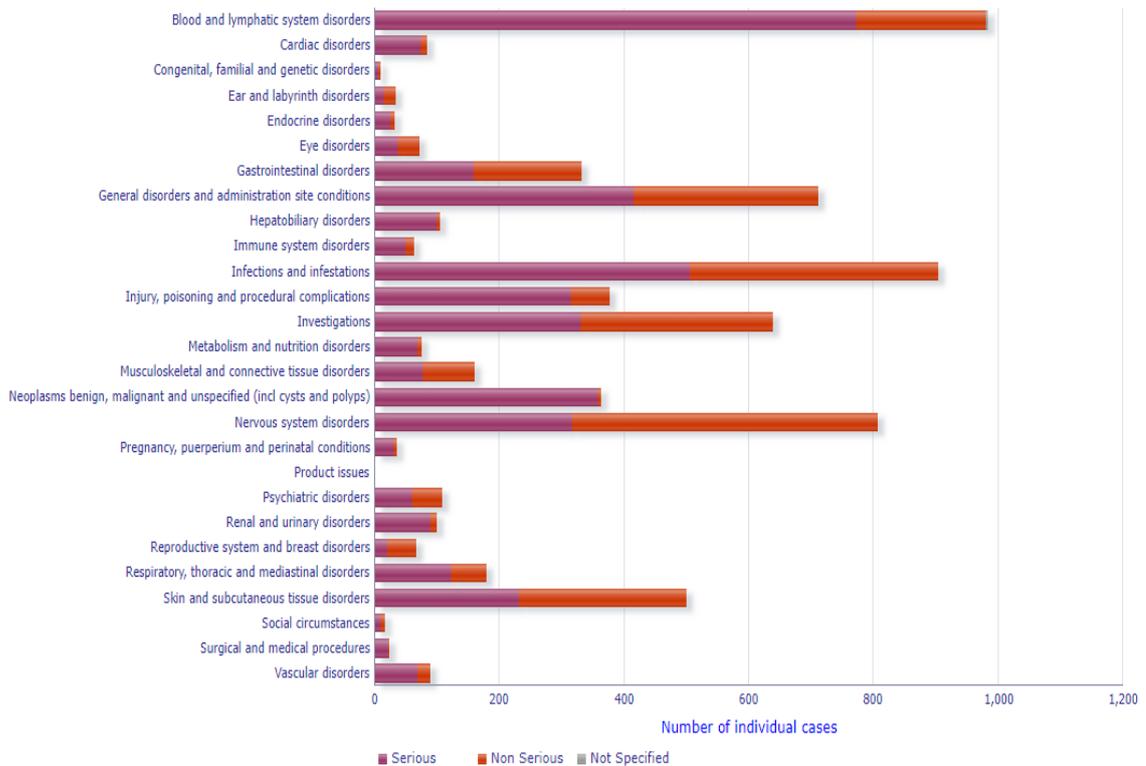
<sup>32</sup> WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [consultado 29 Abr 22]. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



**TOTAL DE REGISTROS**

**7.5. Eudravigilancia<sup>33</sup>**

En la base de datos Eudravigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que al 09 de julio de 2022 se reportaron 3,632 casos de sospecha de reacciones adversas asociadas a cladribina, divididos de la siguiente forma:



**Figura 9. Sospechas de reacciones adversas a cladribina según Eudravigilancia**

**8. DATOS DE CONSUMO**

En la base de datos de disponibilidad de productos farmacéuticos del SISMED, se encuentra disponibilidad de cladribina 10 mg inyección en el Instituto nacional de enfermedades neoplásicas (INEN), donde se consumieron 348 unidades de cladribina 10 mg inyección durante el periodo abril 2021 a marzo 2022<sup>34</sup>. Por otro lado, durante el periodo Enero-Diciembre 2021, se consumieron 14 unidades del medicamento en el Seguro Social de Salud - EsSalud.

<sup>33</sup> EMA. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. Eudravigilance. [Internet] [actualizado 09 Jul 22, consultado 10 Jul 22]. Disponibles en: <https://www.adrreports.eu/es/index.html>

<sup>34</sup> MINSA. Gestión de la Información del Sistema Integrado de Suministro Público de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos Y Productos Sanitarios – SISMED. DIGEMID. [Internet] [consultado 10 Jul 22]. Disponible en: [https://apps.salud.minsa.gob.pe/portal\\_sismed/](https://apps.salud.minsa.gob.pe/portal_sismed/)

| Código SAP | Producto Farmacéutico | Unidad de manejo | Establecimiento                                | Consumo 2021 |
|------------|-----------------------|------------------|--|--------------|
| 010350110  | Cladribina 10 mg      | AMP              | EsSalud  | 348 unidades |
| 36323      | Cladribina 10 mg      | AMP              | Instituto nacional de enfermedades neoplásicas | 10 unidades  |

## 9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Se reportan los precios brindados por el Seguro Social de Salud – EsSalud y el Ministerio de Salud.

### Reporte de Precio de Medicamento

| Código SAP | Producto Farmacéutico      | Unidad de manejo | 2021                             |
|------------|----------------------------|------------------|----------------------------------|
|            |                            |                  | Precio promedio por unidad (S/.) |
| 010350110  | Cladribina 10 mg (EsSalud) | AMP              | 5,000                            |
| 36323      | Cladribina 10 mg (MINSA)   | AMP              | 4,774                            |

### Costo tratamiento por paciente

| De      | Dosis     | Costo unitario S/. | Cantidad tratamiento | Costo tratamiento/mes/paciente S/. | Costo tratamiento/año o paciente S/. |
|---------|-----------|--------------------|----------------------|------------------------------------|--------------------------------------|
| EsSalud | 0.1 mg/kg | 5000/d             | 1 ciclo              | 35,000/ciclo                       | 35,000                               |
| MINSA   | 0.1 mg/kg | 4774/d             | 1 ciclo              | 33,418/ciclo                       | 33,418                               |

## 10. RESUMEN

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) del Ministerio de Salud solicita la inclusión de Cladribina 10 mg Inyección a la Lista Complementaria de Medicamentos para Enfermedades Neoplásicas para el tratamiento de pacientes con leucemia de células vellosas. En la solicitud no se reporta el número de casos al año.

La leucemia de células vellosas es una neoplasia linfoide indolente poco común caracterizada por la acumulación de células B neoplásicas con abundante citoplasma y proyecciones "peludas" dentro de la sangre periférica, la médula ósea y la pulpa roja esplénica. Suele causar esplenomegalia y una reducción variable de la producción de glóbulos rojos, plaquetas, granulocitos y monocitos. Las citopenias resultantes tienen una variedad de consecuencias sistémicas, que incluyen anemia, sangrado y un mayor riesgo de infección.



La leucemia de células vellosas es una neoplasia maligna poco común, que representa aproximadamente el 2 por ciento de todas las leucemias y menos del 1 por ciento de las neoplasias linfoides. En los Estados Unidos, la incidencia estimada es de tres casos por millón de personas por año. Debido a su curso indolente, la prevalencia de leucemia de células vellosas es mucho mayor. En Perú, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), entre los años 1998 y 2018 (20 años de seguimiento), solo se han reportado 26 casos de leucemia de células vellosas.

La terapia moderna para la leucemia de células vellosas puede aliviar los síntomas, revertir las citopenias y prolongar la supervivencia a una vida casi normal y está indicada solo cuando el paciente desarrolla citopenias significativas; esplenomegalia o adenopatía sintomática o síntomas constitucionales.

La Cladribina es un profármaco que necesita la fosforilación intracelular a su metabolito activo 2-clorodesoxiadenosina trifosfato (Cd-ATP). Cruza pasivamente la membrana celular y en células con una alta proporción de desoxicitidina quinasa: desoxinucleotidasa, es fosforilada por la desoxicitidina quinasa a 2-cloro-2'-desoxi-beta-D-adenosina monofosfato (2-CdAMP). Dado que la cladribina es resistente a la desaminación por la adenosina desaminasa y hay poca desoxinucleótido desaminasa en los linfocitos y monocitos, los metabolitos fosforilados se acumulan intracelularmente. Posteriormente, el 2-CdAMP se convierte en trifosfato desoxinucleótido (2-CdATP). Las células que contienen altas concentraciones de desoxinucleótidos no pueden reparar adecuadamente las roturas de ADN monocatenario.

Cladribina está aprobada para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de leucemia de células vellosas por las agencias reguladoras de la FDA y EMA.

Cladribina no se encuentra incluido dentro de la Lista complementaria de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS ni en el PNUME.

Los sumarios y las Guías de Práctica Clínica (GPC) incluidos en el análisis del presente informe, indican que el uso de cladribina para el tratamiento de pacientes con enfermedad sintomática; sin embargo, la calidad de información se basa solo en estudios observacionales calificados como de baja calidad de evidencia.

Las Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) consideradas en el análisis del presente informe, refieren que el Cladribine tiene una buena tasa de respuesta y favorable perfil de toxicidad a corto y mediano plazo al ser administrado a pacientes con indicación de tratamiento para leucemia de células vellosas. Sin embargo, la calidad de la evidencia es pobre, existe consenso para su uso en esta patología.

En cuanto a la eficacia comparativa, no se hallaron ECA directos que sean de interés para el presente informe. Sólo se cuenta como una revisión sistemática la cual fue basada en estudios observacionales, calificados como de baja calidad de evidencia.

En cuanto a la seguridad comparativa, no se hallaron ECA directos que sean de interés para el presente informe. Sólo se cuenta como una revisión sistemática, la cual refiere que, la mortalidad por segundos cánceres fue de 14 de 44 (31,8%) con una amplia variedad de tipos de tumores. No obstante, no hubo diferencias significativas en la incidencia de segundas neoplasias malignas primarias en comparación con una población normal emparejada (razón de incidencia estandarizada, 1,24; IC del 95 %, 0,89-1,74; P = 0,206). La mayoría de las segundas neoplasias malignas primarias fueron de origen no hematológico (36, 85,7%) y la mayoría fueron cáncer de piel (13, 30,9%), seguido por cáncer de próstata (8, 19,0%) y cáncer colorrectal (19,0 %; Tabla 7). Ocho pacientes (19%)



desarrollaron segundas neoplasias primarias hematológicas con predominio de neoplasias linfoides B. Solo se observó 1 caso de leucemia mieloide aguda.

En la base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que desde 2012 hasta el 2022 se recuperaron un total de 11,198 registros que reportaron 21,294 tipos de sospechas de reacciones adversas al medicamento cladribina. Por su parte, Eudrovigilancia refirió que al 09 de julio de 2022 se reportaron 3,632 casos de sospecha de reacciones adversas asociadas a cladribina.

En la base de datos de disponibilidad de productos farmacéuticos del SISMED, se encuentra disponibilidad de cladribina 10 mg inyección en el Instituto nacional de enfermedades neoplásicas (INEN), donde se consumieron 348 unidades de cladribina 10 mg inyección durante el periodo abril 2021 a marzo 2022. Por otro lado, durante el periodo Enero-Diciembre 2021, se consumieron 14 unidades del medicamento en el Seguro Social de Salud - EsSalud.

Asumiendo un total de 7 días de tratamiento de Cladribina a dosis de 0.1 mg/Kg por seis ciclos, el costo por tratamiento asciende a 35,000 soles y 33,418 soles para las entidades del Ministerio de Salud y del Seguro Social de Salud respectivamente.

## 11. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Cladribina 10 mg Inyección para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de leucemia de células vellosas, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** en la Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.



## ANEXO N° 01: Estrategia de búsqueda de la información.

| Base de datos     | Estrategia/Término de búsqueda   | Resultado respuesta pregunta clínica   |
|-------------------|--|--|
| MEDLINE<br>PUBMED | <p><b>Árbol de búsqueda</b></p> <p><b>Resultados</b></p> <p>("leukemia, hairy cell"[MeSH Terms] OR ("leukemia"[All Fields] AND "hairy"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "hairy cell leukemia"[All Fields] OR ("leukemic"[All Fields] AND "reticuloendothelioses"[All Fields]) OR "leukemic reticuloendothelioses"[All Fields] OR ("leukaemic reticuloendotheliosis"[All Fields] OR "leukemia, hairy cell"[MeSH Terms] OR ("leukemia"[All Fields] AND "hairy"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "hairy cell leukemia"[All Fields] OR ("leukemic"[All Fields] AND "reticuloendotheliosis"[All Fields]) OR "leukemic reticuloendotheliosis"[All Fields] OR ("hairy cell leukaemia"[All Fields] OR "leukemia, hairy cell"[MeSH Terms] OR ("leukemia"[All Fields] AND "hairy"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "hairy cell leukemia"[All Fields] OR ("leukemic"[All Fields] AND "reticuloendotheliosis"[All Fields]) OR "leukemic reticuloendotheliosis"[All Fields] OR ("hairy cell leukaemia"[All Fields] OR "leukemia, hairy cell"[MeSH Terms] OR ("leukemia"[All Fields] AND "hairy"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "hairy cell leukemia"[All Fields] OR ("hairy"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "leukemia"[All Fields])) OR ("hairy cell leukaemia"[All Fields] OR "leukemia, hairy cell"[MeSH Terms] OR ("leukemia"[All Fields] AND "hairy"[All Fields] AND "cell"[All Fields]) OR "hairy cell leukemia"[All Fields] OR ("hairy"[All Fields] AND "cell"[All Fields] AND "leukemia"[All Fields])) OR "HCL"[All Fields] OR "leukemia, hairy cell"[MeSH Terms] AND ("cladribin"[All Fields] OR "Cladribine"[MeSH Terms] OR "Cladribine"[All Fields] OR ("Cladribine"[MeSH Terms] OR "Cladribine"[All Fields] OR "leustatin"[All Fields]) OR ("Cladribine"[MeSH Terms] OR "cladribine monophosphate"[Supplementary Concept] OR "cladribine triphosphate"[Supplementary Concept]))</p> <p><i>Resultados: 587</i><br/> <i>Revisiones Sistemáticas: 2</i><br/> <i>Ensayos clínicos: 0</i></p> | <p>Sumarios: 3</p> <p>GPC: 6</p> <p>ETS: 4</p> <p>Revisiones sistemáticas: 1</p> <p>Ensayos clínicos: 0</p> <p>Estudios observacionales: 1</p> |
|                   | <p><b>DYNAMED</b></p> <p>Hairy cell leukemia<br/>Resultados: 1</p>   |  |
|                   | <p><b>UPTODATE</b></p> <p>"Hairy cell leukemia"<br/>Resultados: 1</p>  |  |
|                   | <p><b>BEST PRACTICE</b></p> <p>"Hairy cell leukemia"<br/>Resultados: 1</p>   |  |
|                   | <p><b>HAS</b></p> <p>"Hairy cell leukemia"<br/>Resultados: 1</p>   |  |
|                   | <p><b>IECS</b></p> <p>"Hairy cell leukemia"<br/>Resultados: 1</p>  |  |
|                   | <p><b>SCM</b></p> <p>"Hairy cell leukemia"<br/>Resultados: 1</p>   |  |



PERÚ

Ministerio de Salud

Viceministerio de Salud Pública

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres”  
“Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional”  
“Año del Bicentenario del Congreso de la República del Perú”

|              |  |
|--------------|--|
| <b>NCCN</b>  | “Hairy cell leukemia”<br>Resultados: 1 |
| <b>IETSI</b> | tricoleucemia<br>Resultados: 1         |