



PERÚ

Sector  
Salud

Instituto Nacional de  
Enfermedades Neoplásicas



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"  
"AÑO DEL FORTALECIMIENTO DE LA SOBERANÍA NACIONAL"

# INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 004-2022

**Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.**

**JEFATURA INSTITUCIONAL**

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

**Lima, 25 de Febrero del 2022**



Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

**MC. Mg. Eduardo Payet Meza**  
Jefe Institucional  
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

**MC. Jorge Dunstan Yataco**  
Director General de la Dirección de Control de Cáncer

**MC. Fradis Gil Olivares**  
Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (e)

**Elaborado por:**  
Víctor Mauricio Rivera Francia

**Fuente de financiación:**

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

**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:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Lima, febrero de 2022.

**Correspondencia:**

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:  
Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>  
[mesadepartevirtualufets@inen.sld.pe](mailto:mesadepartevirtualufets@inen.sld.pe)



Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

## ÍNDICE

I.	RESUMEN EJECUTIVO	4
II.	ANTECEDENTES	6
III.	DATOS DE LA SOLICITUD	6
IV.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	6
V.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	8
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA	9
VII.	RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	25
VIII.	RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS	25
IX.	RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	25
X.	DISCUSIÓN	26
XI.	CONCLUSIONES	27



Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

## I. RESUMEN EJECUTIVO

- De todas las leucemias agudas, las de linaje linfoide son las más frecuentes, en comparación a las mieloides. Aquellas reciben un tratamiento inicial con quimioterapia de inducción, consolidación y posterior mantenimiento. Sin embargo, pese a la intención curativa, solo un 40% alcanza una respuesta completa (en el caso de adultos) y un 80-85% en el caso de los pacientes pediátricos. Sin embargo, el resto de pacientes presentan recaída de enfermedad (sea temprana menor de 12 meses, o tardía mayor a los 12 meses), requiriendo una quimioterapia de 2da línea con una menor tasa de curación.
- Las leucemias en general, es uno de los desórdenes malignos más comunes que afectan a la población. A nivel mundial en el año 2018, las leucemias ocuparon la ubicación 15 de los cánceres más frecuentemente diagnosticados, con un total de 437,033 casos; y en relación a mortalidad ocupó el lugar 11, con 309,006 fallecimientos. La distribución geográfica de las leucemias es universal, con una alta prevalencia en los países más desarrollados. La tasa de mortalidad sin embargo es más alta en los países en desarrollo. En América Latina y el Caribe, 32,386 menores de 18 años fueron diagnosticados con cáncer. En Colombia según el reporte de situación del cáncer del 2017, se presentaron 1754 casos de leucemia. En México, cada año se diagnostican entre 5000 y 6000 niños con cáncer. De estos 5 de cada 10 de estos niños son diagnosticados con leucemia. En Perú, las leucemias agudas de acuerdo a los datos epidemiológicos del departamento de Estadística del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) para el año 2018, se ubican en el cuarto lugar, con registro de casos nuevos en 673 pacientes, lo cuales vienen incrementando con el transcurso de los años.
- En el periodo 2013-2015 ocurrieron 2047 casos nuevos de leucemia entre los residentes de Lima Metropolitana, con una tasa de incidencia estandarizada de 7,1 casos por 100 000 habitantes. Dichas leucemias representan el 2.9% de todas las neoplasias malignas.
- Con una incidencia total de cáncer en pacientes pediátricos en el periodo 2013-2015 de 209,4 por millón para los niños y 284,7 por millón para las niñas, dando una relación de niños a niñas de 1,2:1. Se tiene que la incidencia de leucemias en pacientes pediátricos ocupa el primer lugar. Más de un tercio (39,8%) de todas las neoplasias malignas en los niños son leucemias.
- Según el registro de Cáncer de Lima Metropolitana (2013-2015), las neoplasias hematológicas (leucemias) y los tumores del sistema nervioso central fueron los más frecuentes, con una incidencia de 78,55 por millón, cifras mayores respecto al periodo 2010-2012 (40.2% y 62,2% por millón respectivamente).
- La leucemia fue la séptima causa de muerte por cáncer en Lima Metropolitana. Se registraron 1443 muertos por leucemia entre los años 2013 y 2015, correspondiéndole una tasa de mortalidad de 4,8 por 100 000 habitantes.



Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

- Uno de los esquemas de tratamiento ofrecidos es a base de Clofarabina, Ciclofosfamida y Etoposido. Es recomendable que luego de la primera remisión completa después de una recaída, los pacientes deben ir a Trasplante de medula ósea como consolidación. A mayor número de líneas de tratamiento, las tasas de respuesta completa son cada vez menores.
- La Clofarabina es un análogo nucleosido de purina, con acción en el núcleo celular produciendo disminución de la incorporación del DNA y la inhibición de la síntesis/repación del ADN, ocasionando muerte celular.
- Ha tenido 02 estudios fase 2, multicentrico, no randomizado y 06 estudios observacionales de reportes de casos, demostrando la buena tasa de respuesta global (ORR) entre un 40-50%, así como el porcentaje de pacientes (35-45% aprox) que llegaron a un trasplante (sea alogénico, haploideéntico o de donante no relacionado).
- Se cuenta con 03 Guías de Práctica Clínica, que favorecen el uso de Clofarabina. La NCCN versión 1.2022 de Leucemias linfoblásticas agudas en pacientes pediátricos, recomienda el uso de Clofarabina asociado con quimioterapia (ciclofosfamida y etoposido) en pacientes en recaída/refractariedad (Categoría IIA). Dos documentos técnicos de tratamiento médico oncológicos de Leucemia linfoblástica aguda en niños y adolescentes /adultos (2019), recomiendan el uso de Clofarabina, etoposido y ciclofosfamida como opción de tratamiento de rescate para los pacientes con donante compatible para trasplante de medula ósea. Además se cuenta con una ETS (EsSalud) que coincidió en mostrar la tasa de eficacia de dicho tratamiento triple (Clofarabina, Ciclofosfamida y Etoposido), mostrándose a favor de las tasas de respuesta global alcanzadas por dicho tratamiento. Así mismo recomendado realizarse una aprobación temporal para evaluación de dichos pacientes en un año.
- Clofarabina tiene tanta aprobación por la FDA y EMA, para su uso en la práctica clínica y se encuentra en el mercado nacional.
- El costo del tratamiento por inducción (máximo 2) es de aproximadamente S/. 64 000 y por consolidación de S/. 51 200; dando un total del costo anual por paciente de S/. 179 200.00
- La experiencia INEN ha mostrado resultados similares a los de la literatura en términos de eficacia y seguridad.
- Por lo expuesto, la UFETS en consenso con el Comité de ETS, concluye que el régimen que incluye Clofarabina, es una alternativa de terapia en recaída, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda o leucemia mieloide aguda en recaída/refractariedad, en menores de 21 años, como puente de tratamiento hacia un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.



Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

## II. ANTECEDENTES

En cumplimiento del inciso e, sobre nuestras funciones como UFETS, que dice: “Evaluar las tecnologías sanitarias ya existentes en la entidad, y proponer estrategias para su uso eficiente y/o reposición”, realizamos esta revisión rápida.

## III. DATOS DE LA SOLICITUD

<b>Intervención solicitada:</b>	Clofarabina + quimioterapia
<b>Indicación específica:</b>	Tratamiento de pacientes menores de 21 años con leucemia linfoblástica aguda/leucemia mieloide aguda en recaída/refractario a 1 o más líneas de tratamiento previas, como puente de tratamiento a Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
<b>Población</b>	4 casos al año*

\*Proyectado por el área de Medicina oncológica y Oncología pediátrica.

## IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

### a. PREGUNTA CLÍNICA

En los pacientes menores de 21 años con leucemia linfoblástica aguda/leucemia mieloide aguda en recaída/refractario a 1 o más líneas de tratamiento previas, ¿Es eficaz y seguro Clofarabina asociada a quimioterapia como terapia puente hacia un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas?

<b>P</b>	Pacientes menores de 21 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda o leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previas.
<b>I</b>	Clofarabina - Quimioterapia
<b>C</b>	Quimioterapia
<b>O</b>	Tasa de Respuesta Global (ORR) Respuesta completa Respuesta completa sin recuperación de plaquetas Respuesta parcial Toxicidad



Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	<b>Código: UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b> <span style="float: right;">Versión: <b>V.01</b></span>

**b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR**

**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 y se consideró los siguientes estudios:

- Guías de práctica clínica.
- Documentos Técnicos institucionales
- Ensayos fase 2, no randomizados.
- Estudios Observacionales (cohortes, 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: Medine (A través de Pubmed), COCHRANE CENTRAL, BRISA.

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática incluyó a todos los estudios publicados sin límite de antigüedad.

**Términos de Búsqueda**

Considerando la pregunta PICO se construyó dos estrategias de búsqueda, sin restricciones en el idioma ni en periodo de publicación. A continuación, se detallan las estrategias de búsqueda realizadas hasta febrero 2022.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PUBMED	<pre> ((Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia Lymphoma[Title/Abstract]) OR (Leukemia, Acute Lymphoblastic[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphoblastic[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphocytic, Acute[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Lymphoma[Title/Abstract])) OR (Lymphocytic Leukemia, Acute[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Acute Lymphocytic[Title/Abstract])) OR (Lymphoma, Lymphoblastic[Title/Abstract])) OR (Acute Lymphoid Leukemia[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Acute Lymphoid[Title/Abstract])) OR (Lymphoid Leukemia, Acute[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphoid, Acute[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphocytic, Acute, L1[Title/Abstract])) OR (Lymphocytic Leukemia, L1[Title/Abstract])) OR (L1 Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Leukemia, L1                     </pre>	<p><b>Total búsqueda: 136</b></p> <p><b>Estudios seleccionados: 12</b></p> <p><b>Inclusión Final: 6</b></p>





Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

	<p>Lymphocytic[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, Childhood[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, Childhood[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, L1[Title/Abstract])) OR (ALL, Childhood[Title/Abstract])) OR (Childhood ALL[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute, L1[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphocytic, Acute, L2[Title/Abstract])) OR (Lymphocytic Leukemia, L2[Title/Abstract])) OR (L2 Lymphocytic Leukemia[Title/Abstract])) OR (Leukemia, L2 Lymphocytic[Title/Abstract])) OR (Lymphoblastic Leukemia, Acute, L2[Title/Abstract])) OR (Leukemia, Lymphoblastic, Acute, Philadelphia-Positive[Title/Abstract])) OR (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma[MeSH Terms])) AND (Clofarabine[MeSH Terms])) OR ((((((((((2-Chloro-9-(2-deoxy-2-fluoroarabinofuranosyl)adenine[Title/Abstract])) OR (Cl-F-ara-A[Title/Abstract])) OR (2-Chloro-9-(2-deoxy-2-fluoro-beta-D-arabinofuranosyl)adenine[Title/Abstract])) OR (2-Chloro-2'-arabino-fluoro-2'-deoxyadenosine[Title/Abstract])) OR (2 Chloro 2' arabino fluoro 2' deoxyadenosine[Title/Abstract])) OR (2-Chloro-2'-fluoroarabino-2'-deoxyadenosine[Title/Abstract])) OR (2 Chloro 2' fluoroarabino 2' deoxyadenosine[Title/Abstract])) OR (9H-Purin-6-amine, 2-chloro-9-(2-deoxy-2-fluoro-beta-D-arabinofuranosyl)-[Title/Abstract])) OR (Clolar[Title/Abstract])) OR (Evoltra[Title/Abstract])) OR (Clofarex[Title/Abstract]))</p> <p><b>Fecha de búsqueda: febrero 2022</b></p>	
--	--	--

## V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

En las leucemias agudas, de acuerdo a la edad de presentación, se establece su tasa de incidencia y de mortalidad. En la población pediátrica es el cáncer más frecuente comprendiendo aproximadamente más de un tercio (39,8%) de todas las neoplasias malignas, según el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana (2013-2015) con una incidencia de 78,44 por millón, cifras mayores respecto al periodo 2010-2012.<sup>1</sup>

Según los Datos epidemiológicos del Departamento de Estadística del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), las leucemias ocupan el cuarto lugar de casos nuevos registrados entre los años 2008-2018; obteniendo en el año 2018 un total de 673 nuevos casos, cifras que se van incrementando cada año.<sup>2</sup>

En el periodo 2013-2015 en la población no pediátrica ocurrieron 2047 casos nuevos de leucemias entre los residentes de Lima Metropolitana con una tasa de incidencia estandarizada de 7,1 casos por 100 000 habitantes, representando el 2,9% de todas las neoplasias malignas. Teniendo en cuenta la mortalidad para ambos sexos, las leucemias fueron la séptima causa de muerte por cáncer en Lima Metropolitana, registrándose 1443 muertes por leucemia entre los años 2013 y 2015, correspondiéndole una tasa de mortalidad de 4,8 muertes por 100 000 habitantes. En la población pediátrica, la tasa de mortalidad estandarizada por edad por millón de niños fue de 66,15 para ambos sexos; dichas cifras son mayores a las del periodo 2010-2012.

<sup>1</sup> Disponible en: Registro de Cancer de Lima Metropolitana 2013-2015

<sup>2</sup> Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>





Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

Así como de acuerdo al linaje (linfóide o mieloide) se administra un tratamiento inicial (inducción, consolidación, mantenimiento) buscando una remisión completa de enfermedad). Se debe tomar en cuenta a los pacientes que presentan recaídas de enfermedad (tempranas menor a 12 meses o tardías mayor a 12 meses), como así también a los pacientes refractarios al tratamiento inicial. La importancia de brindar dichos tratamientos de rescate en el mejor momento recae en el estudio de Ko et al (2010)<sup>3</sup>, donde se observó la disminución de las tasas de remisión de una cohorte retrospectiva con tasas de respuesta completa (RC) de 44%, 27% y 12%, después de 2, 3 y 4 recaídas respectivamente. El objetivo en los pacientes con recaída/refractariedad es llegar a una remisión completa para proceder a un trasplante de consolidación (Trasplante alogénico, haploidentico o de donante no emparentado).

Se cuenta con algunos esquemas de rescate, dentro de los cuales tenemos a la clofarabina asociado con otras drogas de quimioterapia. Mencionar que la clofarabina es un análogo nucleosido de purina, la cual para activarse debe fosforilarse hasta alcanzar un trifosfato, dicha activación desencadena las siguientes reacciones intracelulares: inhibe la ribonucleotido reductasa, disminuye el ADN polimerasa y también puede promover la apoptosis mediada por la mitocondria. Los dos primeros ejercen una actividad dentro del núcleo celular ocasionando una disminución de la incorporación del ADN, así como la inhibición de la síntesis o reparación del ADN, llevando en su conjunto a la muerte celular<sup>4</sup>.

El presente informe analizará la eficacia y seguridad de Clofarabina más quimioterapia como tratamiento en pacientes menores de 21 años con LLA o LMA en recaída/refractariedad a una o más líneas de tratamiento, como terapia puente hacia un trasplante.

## VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

### 6.1.- EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA.

RECOMENDACIONES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA			
INSTITUCIÓN	TECNOLOGÍA	INDICACIÓN	
IETSI (2016)	Clofarabina	Eficacia y seguridad del régimen Clofarabina + Ciclofosfamida + Etoposido en pacientes pediátricos con leucemia linfocítica aguda recurrente y/o refractaria a dos líneas de tratamiento.	

<sup>3</sup> Ko RH, Ji L, Barnette P, Bostrom B, Hutchinson R, Raetz E, Seibel NL, Twist CJ, Eckroth E, Spoto 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. doi: 10.1200/JCO.2009.22.2950. Epub 2009 Oct 19. PMID: 19841326; PMCID: PMC2815999.

<sup>4</sup> Clofarabine In Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Monique P. Curran and Caroline M. Perry. Pediatr Drugs 2005; 7 (4): 259-264. 1174-5878/05/0004-0259/\$34.95/0



Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

En el 2016, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), realizó una ETS titulada “Seguridad y eficacia del régimen: Clofarabina + Ciclofosfamida + Etoposido en pacientes pediátricos con Leucemia linfocítica aguda recurrente y/o refractaria a dos líneas de tratamiento”. Los evaluadores recomendaron el uso del esquema triple de clofarabina, etoposido y ciclofosfamida; sin embargo, dado que la evidencia era limitada, se establecía que una forma de evaluación es observar los datos de los pacientes que hayan recibido dicho esquema en un año, para así determinar su efecto y respuesta clínica. Se aprobó temporalmente el uso del esquema triple de clofarabina, etoposido y ciclofosfamida para el tratamiento de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y con recaídas o resistencia.<sup>5</sup> Este informe tomo como principal evidencia a dos estudios fase II y 04 estudios observacionales. El objetivo principal de la evidencia encontrada se centraba en la Tasa de respuesta global, que incluía a pacientes con respuesta completa (RC), respuesta completa sin recuperación de plaquetas (RCp). Así mismo valorar las respuestas parciales (RP), pacientes sin respuesta, número de pacientes que llegaron a trasplante de células progenitoras.

## 6.2.- RECOMENDACIONES DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.

- **Guías de prácticas clínicas en oncología de la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN por sus siglas en inglés)<sup>6</sup>:**
  - Las guías NCCN en su última versión: V1.2022 del grupo de Leucemia linfoblástica aguda en Pediátricos, recomiendan Clofarabina asociado con quimioterapia (Ciclofosfamida y Etoposido) en recaída/refractariedad (Categoría IIA).
- **Documento técnico: “Tratamiento Médico Oncológico de Leucemia Linfoblástica Aguda en Niños – INEN<sup>7</sup>:**
  - El DT elaborado por INEN en el 2019, hace recomendación del uso de Clofarabina + Etoposido + Ciclofosfamida, como terapia puente hacia un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, en pacientes en recaída.
- **Documento técnico: “Tratamiento Médico Oncológico de Leucemia Linfoblástica Aguda en Adolescentes y Adultos – INEN<sup>8</sup>:**
  - El DT elaborado por INEN en el 2019, hace recomendación del uso de Clofarabina + Etoposido + Ciclofosfamida, como opción de tratamiento de rescate para los pacientes con donante compatible para trasplante de médula ósea.

<sup>5</sup> ETS: Eficacia y seguridad Clofarabina, ciclofosfamida y etoposido en pacientes pediátricos con LLA recurrentes/refractarios a dos líneas de tratamiento. EsSalud, Lima 2016

<sup>6</sup> NCCN Guidelines. Version 1. 2022. Acute lymphoblastic leukemia

<sup>7</sup> Documento Técnico: Tratamiento médico oncológico de Leucemia linfoblástica aguda en niños – INEN 2019

<sup>8</sup> Documento Técnico Tratamiento Médico Oncológico de Leucemia linfoblástica aguda en adolescentes y adultos . Lima, Peru. 2019.



Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

### 6.3.- ESTUDIOS CLINICOS RELEVANTES:

Se encontraron referencias en Medline/PubMed, de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/meta análisis y/o estudios clínicos aleatorizados, no se encontraron resultados. Lo que si se obtuvo fueron dos referencias de estudios clínicos fase 2, que tras la lectura se detallan a continuación.

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DE LA RS/MA	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia.</p> <p>(Locatelli F et al., Br J Haematol. 2009)<sup>9</sup></p>	<p><b>Objetivo primario:</b> Tasa de Respuesta Global (ORR). <b>Objetivos Secundarios:</b> Duración de respuesta (DOR), probabilidad de trasplantados, probabilidad de supervivencia global (OS).</p> <p><b>Metodología:</b> Estudio Fase II, no randomizado, multicentrico, de etiqueta abierta. Se incluyó a 25 pacientes con mediana de edad de 8 años (rango 1-15) De los 25 pacientes, fueron tratados en segunda recaída (n=6,24%), tercera recaída (n=2, 8%), refractarios (n=17, 68%). Exclusión: No infiltración del SNC.</p> <p><b>Resultados:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ORR fue de 56% al haber recibido 01 curso de la terapia triple.</li> <li>- 13 pacientes con Respuesta Completa (RC) (52%), 01 paciente con Respuesta completa sin recuperación de plaquetas (RCp) (4%), 02 pacientes alcanzaron Respuesta Parcial (RP) (8%) y 09 pacientes tuvieron resistencia al tratamiento (36%)</li> <li>- Tasa de falla al tratamiento de 44% (11 pacientes)</li> <li>- Mejores resultados en pacientes con LLA de células precursoras B: 13/17 pacientes (76%) lograron Rc/RCp. Y 1/8 pacientes con LLA de células T (12%) respondió al tratamiento. (P&lt;0.01).</li> </ul>	Baja

<sup>9</sup> Locatelli F, Testi AM. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2009



Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 7/13 pacientes (54%) que alcanzaron RC fueron a Trasplante (02 alogénicos, 03 donante no relacionado y 02 haploidentico)</li> <li>- Tiempo promedio entre inicio del tratamiento y el Trasplante fue de 1.8 meses (1.2 – 4)</li> <li>- 4/7 pacientes trasplantados que alcanzaron RC estaban vivos (mediana de seguimiento de 8 meses)</li> <li>- Después de 18 meses de recibir la terapia triple, la probabilidad de estar vivo (OS) era de 39% (IC 95% 0-39%), en los pacientes que habían alcanzado un Rc o RCp (p&lt;0.001)</li> <li>- Cerca del 40% de pacientes que respondieron inicialmente, no llegaron al trasplante.</li> <li>- La mediana de duración de Remisión (DOR) de los 14 pacientes que lograron RC/RCp, censurando a los pacientes al momento del trasplante, fue de 06 meses.</li> <li>- Efectos adversos: Infecciones, hepatotoxicidad, enfermedad veno-oclusiva (VOD).</li> </ul> <p><b>Conclusiones:</b> El tratamiento con Clofarabina, etoposido y ciclofosfamida, es un régimen bien tolerado, que induce a respuestas clínicas en una proporción relevante de pacientes con leucemia linfoblástica aguda recaída/refractario.</p>	
Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia.	<p><b>Objetivo primario:</b> Estimar Tasa de Respuesta Global (ORR). <b>Objetivo secundario:</b> Duración de respuesta (DOR), Sobrevida libre de eventos (EFS), EFS a 4 meses, probabilidad de sobrevida global (OS).</p> <p><b>Metodología:</b> Estudio Fase II, no randomizado, multicentrico, Incluyo 25 pacientes (20 LLA y 05 LMA) con edad media de 14 años (Rango 1-21). Recibieron previamente 1 o más regímenes de tratamiento. 15/25 pacientes fueron</p>	Baja



Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

(Hijiya N et al, Blood. 2011) <sup>10</sup>	<p>refractarios al régimen inmediato. Exclusión: No infiltración del SNC</p> <p><b>Resultados:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ORR fue de 44%, donde 07 (28%) pacientes lograron RC y 04 (16%) pacientes RCp luego de la inducción, con una DOR media de 67.3 semanas (17 meses)</li> <li>- RP 3 (12%) pacientes.</li> <li>- Para todos los pacientes, EFS y la mediana de OS fue de 10.7 semanas (02 meses)</li> <li>- Para los pacientes con RC o RCp tenían una EFS media de 73.9 semanas y OS media de 80.9 semanas.</li> <li>- 10/25 pacientes (40%) procedieron a Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). El tiempo medio desde la última dosis hasta el trasplante fue de 6.8 semanas</li> <li>- Al seguimiento de 53.7 semanas post TPH (13 meses) 6/10 pacientes permanecían vivos y en remisión.</li> <li>- Efectos adversos: vómitos, náuseas, anemia, trombocitopenia y neutropenia febril, hepatotoxicidad, sepsis, enfermedad veno-oclusiva (VOD). Incidencia global de pacientes con infección fue de 76%</li> </ul> <p><b>Conclusiones:</b> La combinación de clofarabina, etoposido y ciclofosfamida demuestra eficacia (ORR 44%) en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en refractariedad o que hayan recibido líneas previas de tratamiento. Las tasas de respuesta y duración de remisión fueron alentadores, dado el tipo de pacientes que fueron incluidos.</p>	
---	---	--

<sup>10</sup> Hijiya N, Thomson B, Isakoff MS. 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.



Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

### a. Análisis de la evidencia

Los estudios de Locatelli F et al. y de Hijiya N et al., fueron estudios fase 2, no randomizados, multicéntricos, siendo sus objetivos primarios la tasa de respuesta global (ORR), los cuales incluían respuesta completa con recuperación de plaquetas (RC) y respuesta completa sin recuperación de plaquetas (RCp). Algunos de sus objetivos secundarios fueron la duración de respuesta (DOR), la supervivencia libre de eventos (EFS) y la probabilidad de supervivencia global (OS).

En el estudio de Locatelli F et al, se incluyeron a 25 pacientes, con una edad media de 8 años (con un rango de edad de 1 a 15 años). De los 25 pacientes, fueron manejados en segunda recaída (n=6, 24%), en tercera recaída (n=2, 8%), o refractarios (n=17, 68%), teniendo que excluir a los pacientes con infiltración del Sistema nervioso central (SNC). Se obtuvo, luego de haber recibido solo un curso del tratamiento con terapia triple (clofarabina, ciclofosfamida y etoposido), una tasa de respuesta global (ORR) de 56%, de los cuales 13 pacientes (52%) alcanzaron respuesta completa (RC) y un paciente (4%) con respuesta completa sin recuperación de plaquetas (RCp), dos pacientes (8%) con respuesta parcial (RP) y nueve pacientes (36%) presentaron resistencia al tratamiento administrado. La tasa de falla al tratamiento fue de 44%.<sup>9</sup>

Es importante mencionar que los pacientes que tuvieron mejores resultados fueron los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células precursoras B. De los 17 pacientes, 13 de ellos (76%) lograron una RC y RCp. (P<0.01). Un evento importante al administrar dicho régimen era poder llevar a los pacientes a un trasplante de células progenitoras, por lo que de los 13 pacientes que alcanzaron RC, siete de ellos (54%) fueron a trasplante (02 alogénicos, 03 donante no relacionado y 02 haploidentico).<sup>9</sup> Después de 18 meses de recibir la terapia triple, la probabilidad de estar vivo (OS) era de 39% (IC 95% 0-39%), en los pacientes que habían alcanzado un RC o RCp (p<0.001). Cerca del 40% de pacientes que respondieron inicialmente, no llegaron al trasplante. Los eventos adversos más significativos con dicha terapia triple fueron las infecciones, hepatotoxicidad, enfermedad veno-oclusiva (VOD).

La validez externa del estudio es representativa para nuestra institución porque los pacientes que se manejan en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) son similares a algunos de los pacientes incluidos en los estudios, además que el tratamiento es posible en nuestro contexto clínico y los probables beneficios superan los potenciales daños con los cuidados necesarios.

En el estudio de Hijiya N. et al, se incluyeron 25 pacientes, de los cuales eran de linaje linfocítico 20 y mieloide 5. La edad media de 14 años (con un rango de 1-21 años). En el análisis de las características iniciales de los pacientes se incluyeron pacientes que habían recibido una o más regímenes de tratamiento previos. Tuvo como exclusión para ingresar al estudio, no tener infiltración del SNC.<sup>10</sup>

Las tasas de respuesta global (ORR) alcanzaron un 44%, de los cuales 07 (28%) pacientes lograron RC y 04 (16%) pacientes RCp luego de la inducción (01 ciclo). En el estudio se trató de estimar para toda la cohorte la supervivencia libre de eventos (EFS) y la mediana de supervivencia global (OS), siendo para ambas de 10.7 semanas (02 meses).





Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

Solo para los pacientes que habían alcanzado una RC o RCp, se estimó una EFS media de 73.9 semanas y OS media de 80.9 semanas. Al trasplante pudieron llegar 10/25 pacientes (40%). Y como eventos adversos durante la terapia triple y en algunos casos post trasplante se tuvieron: vómitos, náuseas, anemia, trombocitopenia y neutropenia febril, hepatotoxicidad, sepsis, enfermedad veno-oclusiva (VOD); alcanzando una incidencia global de pacientes con infección de 76%.<sup>10</sup>

La validez externa del estudio es representativa para nuestra institución porque los pacientes que manejamos en el INEN son similares a algunos de los estudios incluidos, además que el tratamiento es posible en nuestro contexto clínico y los probables beneficios sobrepasan los potenciales daños que son manejados de acuerdo a su aparición.

Las limitaciones de ambos estudios es ser estudios fase 2, no randomizados, sin brazo comparador, así como el número limitado de pacientes por cada estudio. Sin embargo, las tasas de respuesta global, obtenidas en dichos estudios forman parte de una alternativa de tratamiento para nuestros pacientes en búsqueda de una remisión completa y llegar al trasplante.

Es por eso que la combinación de clofarabina, etoposido y ciclofosfamida demuestra eficacia (ORR aproximadamente 50%) en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en refractariedad o que hayan recibido líneas previas de tratamiento. Sirviendo como puente de tratamiento hacia un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

La calidad de evidencia de estos dos estudios clínicos fase 2, tanto de Locatelli F et al (2009) y de Hijiya N et al (2011), es baja. Sin embargo, la necesidad de tener una opción de tratamiento en nuestros pacientes con LLA o LMA en recaída o refractariedad, hace que dicho tratamiento con Clofarabina y las quimioterapias asociadas tengan una importancia mayor.

#### 6.4.- ESTUDIOS OBSERVACIONALES:

Se encontraron 06 estudios observacionales que respondían a la pregunta PICO de esta ETS, y que se presentan a continuación.

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DEL ESTUDIO	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Early UK experience in the use of clofarabine in the treatment of relapsed and refractory paediatric acute lymphoblastic	<p><b>Objetivo:</b> Evaluar uso de Clofarabina (ORR), según tipo de régimen utilizado, resultados y toxicidad.</p> <p><b>Metodología:</b> Se incluyó 23 pacientes con una mediada de edad de 6 años (Rango 0-17) Recibieron previamente 1 o más regímenes de tratamiento. Mayor porcentaje de pacientes</p>	Baja





Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

leukaemia.  (O'Connor D et al., Br J Haematol. 2011) <sup>11</sup>	<p>incluidos con Leucemia linfoblástica de linaje B (72%). 05 pacientes recibieron agente único con Clofarabina. 18 pacientes recibieron la combinación.</p> <p><b>Resultados:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 12/18 pacientes que recibieron terapia triple logro un ORR de 67% (RC 10, RP 2).</li> <li>- 2/5 pacientes que recibieron terapia como monodroga logro un ORR 40% (RC 2).</li> <li>- 11/18 pacientes con linaje B alcanzaron un ORR de 61% (RC 9, RP 2).</li> <li>- ORR de pacientes que recibieron 01 línea previa de tratamiento: 86%, 02 líneas 40%, 03 líneas 20%.</li> <li>- 10/12 pacientes que consiguieron RC, fueron a TPH.</li> <li>- 02 pacientes tuvieron recaída post TPH a los 3 y 6 meses.</li> <li>- 06 pacientes permanecen en remisión con una mediana de 13 meses de seguimiento post TPH (rango 6-21 meses).</li> </ul> <p><b>Conclusión:</b> El régimen de quimioterapia basado en Clofarabina puede ser efectivo en el tratamiento de recaída/refractario en leucemia linfoblástica aguda, permitiendo mejorar supervivencia. Considerar inclusión de dicho régimen de tratamiento con clofarabina en primeras recaídas por las respuestas alcanzadas.</p>	
Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric	<p><b>Objetivo:</b> Evaluar uso de Clofarabina, estimando ORR. Valorar probabilidad de OS.</p> <p><b>Metodología:</b> Experiencia de 07 centros italianos con uso de terapia triple (CCE). Población de 40 niños con LLA (24) y LMA (16) Se incluyeron edades de 0-20 años. Los pacientes habían recibido entre 1 a más líneas de tratamiento previas o pacientes con</p>	Baja

<sup>11</sup> O'Connor D, Sibson K, Caswell M. 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



Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

patients.  (Miano M et al., Leuk Lymphoma. 2012) <sup>12</sup>	<p>enfermedad refractaria.</p> <p><b>Resultados:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 17/40 pacientes, luego de 01 curso de uso combinado de CCE logro un ORR de 43%. Incluyo 09 (22%) pacientes lograron RC y 06 (15%) lograron RCp y 02 (5%) pacientes con RP.</li> <li>- 23 pacientes (57%) fueron refractarios al tratamiento.</li> <li>- ORR 42% (LLA 10/24) y ORR 44% (LMA 7/16)</li> <li>- 15 pacientes fueron trasplantados (37%) (LLA 11, LMA 4) con una media de seguimiento de 2.5 meses posterior a tratamiento en RC.</li> <li>- 8/15 pacientes vivos (53%) post TPH continuando en RC.</li> <li>- DOR: 18.8 meses</li> <li>- OS media y probabilidad de sobrevida: 4.1 meses (25%)</li> <li>- Efectos adversos: infecciones, VOD, neutropenia.</li> <li>- 26 pacientes (65%) presentaron al menos un episodio grado 3-4</li> </ul> <p><b>Conclusión:</b> La asociación de Clofarabina, Etoposido y Ciclofosfamida ha tenido resultados alentadores tanto en pacientes con LLA y LMA. Se alcanzaron RC luego del primer ciclo de tratamiento. Es un puente de tratamiento efectivo para trasplante en pacientes con enfermedad de alto riesgo.</p>	
A clofarabine-based bridging regimen in patients with relapsed ALL and persistent minimal residual disease (MRD).	<p><b>Objetivo:</b> Evaluar uso de terapia triple como puente de tratamiento hacia un trasplante. Evaluar toxicidad y estatus (aclaramiento) de enfermedad mínima residual (MRD)</p> <p><b>Metodología:</b> Se incluyeron 08 pacientes con LLA en recaída de muy alto riesgo. Edad media 12.5 años (Rango 1-20). Tratamientos previos: 2 o más.</p> <p>Dosis: Clofarabina 20-30 mg/m<sup>2</sup>,</p>	Baja

<sup>12</sup> Miano M, Pistorio A, Putti MC. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. Leuk Lymphoma. 2012 Sep;53(9):1693-8



Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

(Gossai N et al., Bone Marrow Transplant. 2014) <sup>13</sup>	<p>Ciclofosfamida 300 – 340 mg/m<sup>2</sup>, Etoposido 100 mg/m<sup>2</sup>. Por 05 días.</p> <p><b>Resultados:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los 08 pacientes fueron a TPH en un promedio de 53 días (Rango 41-201 días), luego de completar 01 ciclo de tratamiento.</li> <li>- Todos los pacientes tenían MRD (&gt;0.01% por CF, pero menor a 5%) previo a terapia triple.</li> <li>- 06 pacientes (75%) lograron MRD negativa (&lt;0.01%) luego de un curso de tratamiento.</li> <li>- Los otros 02 pacientes lograron reducción significativa de MRD (0.28% y 0.14% respectivamente).</li> <li>- 7 eventos de toxicidad grado 3/4 en 04 pacientes: una Grado 4 (osteomielitis mandibular) y seis eventos grado 3 (sinusitis, rash, fiebre/neutropenia, tendinitis de aquiles, herpes zoster e insuficiencia renal transitoria).</li> <li>- 04 pacientes (50%) vivos sin enfermedad, al finalizar estudio. Media de 217 días (rango 84 – 360 días) después del TPH.)</li> <li>- EFS al año para los 8 pacientes fue de 44% (IC 95%; 6-81) con una mediana de 140 días post TPH.</li> <li>- 02 pacientes (25%) tuvieron recaída post TPH.</li> </ul> <p><b>Conclusión:</b> Las bajas dosis de clofarabina, ciclofosfamida y etoposido puede reducir MRD pre trasplante (eliminando MRD en el 75% de los pacientes), manteniendo un perfil de toxicidad limitado, siendo un puente adecuado hacia un trasplante alogénico.</p>	
French "real life" experience of clofarabine in children	<p><b>Objetivo:</b> Estudio retrospectivo de 38 pacientes que recibieron clofarabina como monodroga y en combinación para leucemia linfoblástica aguda en recaída o refractariedad.</p>	Baja

<sup>13</sup> Gossai N, Verneris MR, Karras NA. 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.



Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

<p>with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukaemia.</p> <p>(Trioche P, et al., <i>Exp Hematol Oncol.</i> 2012)<sup>14</sup></p>	<p>Se evaluó Tasa de respuesta global (ORR), respuesta parcial, duración de sobrevida y duración de respuesta. MRD y eventos adversos.</p> <p><b>Metodología:</b> Se incluyó 38 pacientes con LLA R/R. Edad media 7 años (rango 0-18). Dentro de los pacientes se incluyeron LLA-B (n=33, 87%), LLA-T (n=2, 5%), linaje bifenotípico (n=3, 8%). Terapias previas, media de 2.5 (rango 1-4). Recibieron clofarabina monodroga (n=9) o esquema triple de clofarabina, ciclofosfamida, etoposido (n=29).</p> <p><b>Resultados:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Al describir la respuesta al tratamiento, se separó a la población en 2 grupos: un grupo de 30 pacientes tratados por recaída de medula ósea de LLA, y un segundo grupo de 8 pacientes tratados por un MRD alto.</li> <li>- Se obtuvieron respuestas por debajo de lo esperado.</li> <li>- En el primer grupo, 23 pacientes recibieron clofarabina en combinación, alcanzando 6 RC y 2 RCp, con un ORR 35%.</li> <li>- 17/38 pacientes fueron trasplantados (45%), de los cuales 7 pacientes correspondían al grupo de pacientes tratados por MRD alto.</li> <li>- 11/17 de los pacientes trasplantados (65%) permanecían vivos al final del estudio (rango 4.5 – 22 meses).</li> <li>- La probabilidad de OS a 1 año luego de iniciar el tratamiento con clofarabina fue de un 38% (95% CI: 13.7 – 100%) para toda la cohorte. Pacientes tratados por MRD alto tuvieron probabilidad de sobrevida más alta de forma significativa en comparación a los tratados por LLA en recaída (OS 1 año estimado en 87.5%, 95% CI: 67.3% - 100% vs 29.1%, 95% CI: 16.5% - 51.4%) (p=0.003).</li> </ul>	
---	---	--

<sup>14</sup> Trioche P, Nelken B, Michel G, et al. French "real life" experience of clofarabine in children with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Exp Hematol Oncol.* 2012;1(1):39. Published 2012 Dec 10. doi:10.1186/2162-3619-1-39

<p>Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas</p>	<p>Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b></p>	
<p>Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)</p>	<p>Elaboración: <b>2022</b></p>	<p>Versión: <b>V.01</b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Del grupo de 30 pacientes tratados por recaída, la tasa de OS a 1 año en quienes alcanzaron RC y RCp fue de 63.6% vs 6.6% (que no alcanzaron RC o RCp. p=0.0015</li> <li>- Eventos adversos: Neutropenia febril, septicemia, neumonía, hepatotoxicidad. Ocurrieron 4 decesos (10.5%) pudiendo ser potencialmente atribuible al tratamiento.</li> </ul> <p><b>Conclusión:</b> Se evidencian tasas de respuesta ligeramente más bajas en comparación a otros estudios. Sin embargo, las tasas de trasplantes realizados y la supervivencia eran similares a los otros estudios. Se requiere de estudios adicionales para determinar el mejor uso de Clofarabina. Podría ser informativo su uso en fases tempranas con menor cantidad de recaídas y tratamientos previos. El esquema de clofarabina se asoció con altas tasas de infección y hepatotoxicidad.</p>	
<p>Refractory acute lymphoblastic leukemia in Chinese children: bridging to stem cell transplantation with clofarabine, cyclophosphamide and etoposide</p> <p>(Anthony P. Y. Liu, et al., Ann Hematol 2016)<sup>15</sup></p>	<p><b>Objetivo:</b> Revisión retrospectiva en centros de Hong Kong en pacientes con LLA R/R utilizando terapia combinada (Clofarabina, ciclofosfamida y etoposido))</p> <p><b>Metodología:</b> Se registraron 13 pacientes chinos (LLA-B n=9 y LLA-T n=4), todos refractarios a régimen previo. Edad media 8 años. Duración media del seguimiento fue 10 meses. Media de tratamientos previos = 2</p> <p><b>Resultados:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se alcanzó RC en 5 pacientes y RCp en 2 pacientes. RP en 2 pacientes.</li> <li>- De los 4 pacientes con LLA-T, 3 pacientes alcanzaron RC</li> <li>- 8/9 pacientes que respondieron fueron a trasplante.</li> <li>- 4/8 pacientes trasplantados, se encontraban vivos y en remisión. 3 pacientes presentaron recaída y 1 falleció.</li> </ul>	<p>Baja</p>

<sup>15</sup> Liu AP, Lee V, Li CK, Ha SY, Chiang AK. Refractory acute lymphoblastic leukemia in Chinese children: bridging to stem cell transplantation with clofarabine, cyclophosphamide and etoposide. Ann Hematol. 2016 Feb;95(3):501-7. doi: 10.1007/s00277-015-2577-7. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26666536.



Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eventos adversos: neutropenia febril, bacteremia, hepatotoxicidad</li> </ul> <p><b>Conclusión:</b> El régimen basado en Clofarabina es una estrategia prometedora para inducción de remisión de enfermedad en LLA R/R, logrando ser puente hacia un trasplante.</p>	
<p>Effectiveness and Safety of Clofarabine Monotherapy or Combination Treatment in Relapsed/Refractory Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pragmatic, Non-interventional Study in Korea</p> <p>(Jung Yoon Choi, et al., Cancer Res Treat. 2021)<sup>16</sup></p>	<p><b>Objetivo:</b> Efectividad y seguridad del uso de Clofarabina evaluado en pacientes pediátricos Koreanos con LLA recaída/refracteriedad. Fueron evaluadas tasas de respuesta, sobrevida y eventos adversos.</p> <p><b>Metodología:</b> Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico (11 hospitales Koreanos). Edad: 2-26 años. Regímenes recibidos previamente <math>\geq 2</math>. Uso de Clofarabina como monoterapia/combinación.</p> <p><b>Resultados:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 60 pacientes enrolados (65% con LLA-B, habiendo recibido 2 o más líneas de tratamiento).</li> <li>- 58 pacientes (96.7%) recibieron la terapia combinada (clofarabina, ciclofosfamida, etoposido).</li> <li>- La tasa de remisión global (RC, RCp) fue de 45% (27/60; 95% confidence interval [CI], 32.4 a 57.6)</li> <li>- La tasa de respuesta global (RC, RCp, RP) fue de 46.7% (28/60; 95% CI, 34 a 59.3), de los cuales 11 (18.3%), 16 (26.7%) y 01 (1.7%) pacientes alcanzaron RC, RCp y RP respectivamente.</li> <li>- La media de tiempo a la Remisión fue de 5.1 semanas</li> <li>- La duración media de Remisión fue de 16.6 semanas.</li> <li>- 16 pacientes (26.7%) fueron a Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.</li> </ul>	Baja

<sup>16</sup> Choi JY, Hong CR, Hong KT, Kang HJ, Kim S, Lee JW, Jang PS, Chung NG. Effectiveness and Safety of Clofarabine Monotherapy or Combination Treatment in Relapsed/Refractory Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pragmatic, Non-interventional Study in Korea. Cancer Res Treat. 2021 Oct;53(4):1184-1194. doi: 10.4143/crt.2020.289. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33421973; PMCID: PMC8524030.



Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se presentaron 24 fallecimientos, de los cuales 14 de ellos fueron relacionados a eventos adversos por el tratamiento.</li> </ul> <p><b>Conclusión:</b> La remisión con clofarabina fue observada en aproximadamente la mitad de los pacientes, sin embargo no hubo un resultado favorable de supervivencia a lo largo del estudio.</p>	
--	--	--

**a. Análisis de la evidencia**

En vista de no tener mucha evidencia de estudios controlados aleatorizados, se realizó una búsqueda de estudios observacionales de reporte de casos, de los cuales se encontraron 06 estudios más.

En el estudio de O'Connor D et al, se quiso evaluar el uso de Clofarabina midiendo la tasa de respuesta global (ORR). Aquí se incluyeron 23 pacientes, con una mediana de edad de 6 años (rango 0-17 años). Habían recibido al menos 1 o más regímenes de tratamiento previos. El linaje más significativo era de tipo B en un 72%. El régimen de tratamiento utilizado fue la terapia triple con clofarabina, ciclofosfamida y etoposido (18 pacientes) y solo 5 pacientes recibieron clofarabina como monodroga.<sup>11</sup> El ORR alcanzado fue de 67%, 12/18 pacientes, de los cuales alcanzaron RC 10 y RP 2. En contraste del grupo que solo recibió monodroga alcanzó un ORR de 40% (RC 2). Al tomar en cuenta solo la respuesta de acuerdo al linaje tipo B, se alcanzó un ORR de 61%. En dicho estudio se pudo observar que de los pacientes que habían recibido una línea de tratamiento previa, se alcanzó un ORR de 86%, con dos líneas de 40% y con tres líneas de 20%. La importancia de llegar a un trasplante se dio en 10/12 pacientes que habían conseguido una respuesta completa. Al finalizar el estudio 06 pacientes permanecían en remisión con una mediana de 13 meses de seguimiento post trasplante (rango 6-21 meses). Podríamos concluir en dicho estudio, el considerar la inclusión de dicho régimen de tratamiento con clofarabina, ciclofosfamida y etoposido, en primeras recaídas, por las respuestas alcanzadas según su ORR.<sup>11</sup>

Según Miano M et al, se evaluaron 07 centros italianos con uso de terapia triple (ciclofosfamida, clofarabina, etoposido). Se incluyeron 40 niños con LLA (24) y LMA (16) con un rango de edad entre 0-20 años. Las líneas previas de tratamiento iban entre 1 a más líneas de tratamiento en enfermedad refractaria. Solo con un curso del tratamiento combinado, 17/40 pacientes obtuvieron un ORR de 43%, de los cuales se incluyó 09 (22%) pacientes que lograron RC y 06 (15%) lograron RCp y 02 (5%) pacientes con RP. A pesar de haber administrado el tratamiento triple 23 pacientes (57%) fueron refractarios.<sup>12</sup> Al evaluar el linaje linfocítico o mieloide, se obtuvo que se alcanzó un ORR 42% en LLA (10/24 pacientes) y un de ORR 44% en LMA (7/16 pacientes). Quince pacientes llegaron a ser trasplantados (37%) (LLA 11, LMA 4). De estos, 8/15 pacientes estuvieron vivos (53%) posterior al trasplante manteniendo su respuesta completa. Como datos adicionales en dicho estudio se obtuvo una DOR: 18.8 meses, así como una OS media y probabilidad de supervivencia de 4.1 meses (25%).





Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

En forma general los eventos adversos presentados fueron infecciones, VOD y neutropenia.<sup>12</sup> De estos 26 pacientes (65%) presentaron al menos un episodio grado 3-4. De acuerdo a la respuesta en este estudio se vio que la asociación de Clofarabina, Etoposido y Ciclofosfamida ha tenido resultados alentadores tanto en pacientes con LLA y LMA, alcanzando RC luego del primer ciclo de tratamiento, siendo un puente de tratamiento efectivo para trasplante en pacientes con enfermedad de alto riesgo.

En el estudio de Gossai N et al, se utilizó como tratamiento la terapia triple, en un número reducido de pacientes (n=8) con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en recaída. La edad media era de 12.5 años, con un rango de 1-20 años. Aquí ingresaron pacientes habiendo recibido 2 o más tratamiento previo. Como parte del tratamiento se realizó reducciones de dosis para valorar respuesta según enfermedad mínima residual (MRD) y eventos adversos relacionados.<sup>13</sup> Todos los pacientes llegaron a trasplante luego de un ciclo de tratamiento, alcanzando un MRD negativo (<0.01%) en 06 pacientes (75%). Los dos pacientes restantes lograron reducción significativa de MRD (0.28% y 0.14%). En relación a sus eventos adversos se tuvieron siete eventos de toxicidad grado 3/4 en 04 pacientes: una Grado 4 (osteomielitis mandibular) y seis eventos grado 3 (sinusitis, rash, fiebre/neutropenia, tendinitis de aquiles, herpes zoster e insuficiencia renal transitoria). La EFS a 1 año para todos los pacientes fue de 44% (IC 95%; 6-81) con una mediana de 140 días post TPH. Al concluir el estudio dos pacientes (25%) presentaron recaída de enfermedad post trasplante.<sup>13</sup> Se pudo concluir que a bajas dosis de clofarabina, ciclofosfamida y etoposido puede reducir MRD pre trasplante (eliminando MRD en el 75% de los pacientes), manteniendo un perfil de toxicidad limitado, siendo un puente adecuado hacia una trasplante alogénico.

Según la evaluación por Trioche P, et al, ingresaron 38 pacientes con LLA en recaída/refractariedad, recibiendo clofarabina como monodroga o en combinación. El objetivo era evaluar tasa de respuesta global (ORR), duración de sobrevida y duración de respuesta. MRD y eventos adversos. Los pacientes tenían una edad media de 7 años (rango 0-18 años). Ingresaron pacientes con LLA-B (n=33, 87%), LLA-T (n=2, 5%), linaje bifenotípico (n=3, 8%).<sup>14</sup> Las terapias previas recibidas, al igual que otros estudios estuvieron entre 1-4, con una media de 2.5. Los resultados en dicho estudio estuvieron por debajo de lo esperado, comparado a los otros estudios observacionales. Hubo dos grupos de pacientes en el momento de describir la respuesta al tratamiento: un grupo de 30 pacientes tratados por recaída de medula ósea de LLA, y un segundo grupo de 8 pacientes tratados por un MRD alto. En el primer grupo, 23 pacientes recibieron clofarabina en combinación, alcanzando 6 RC y 2 RCp, con un ORR 35% (bajo en comparación a los demás estudios). Pacientes trasplantados fueron 17/38 (45%), de los cuales 7 pacientes correspondían al grupo de pacientes tratados por MRD alto. Al final del estudio 11 de los 17 pacientes (65%) permanecían vivos al final del estudio (rango 4.5 – 22 meses). La probabilidad de OS a 1 año luego de iniciar el tratamiento con clofarabina fue de un 38% (95% CI: 13.7 – 100%) para toda la cohorte. Pacientes tratados por MRD alto tuvieron probabilidad de sobrevida más alta de forma significativa en comparación a los tratados por LLA en recaída (OS 1 año estimado en 87.5%, 95% CI: 67.3% - 100% vs 29.1%, 95% CI: 16.5% - 51.4%) (p=0.003). Del grupo de 30 pacientes tratados por recaída, la tasa de OS a 1 año en quienes alcanzaron RC y RCp fue de 63.6% vs 6.6% (que no alcanzaron RC o RCp. p=0.0015.<sup>14</sup>

Similar a los estudios previos, los eventos adversos observados fueron episodios de



Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

neutropenia febril, septicemia, neumonía, hepatotoxicidad. En general las tasas de respuesta (ORR) fueron bajas en comparación a otros estudios, sin embargo, las tasas de trasplantes realizados y la sobrevida era similar a los otros estudios.

En el estudio de Anthony P. Y. Liu et al, fue el primer estudio observacional realizado en la población asiática en la cual se utilizaba la terapia combinada (Clofarabina, ciclofosfamida y etoposido). Los pacientes incluidos se encontraban en centros de Hong Kong con diagnóstico de LLA R/R.<sup>15</sup> En el estudio retrospectivo se registraron 13 pacientes chinos (LLA-B n=9 y LLA-T n=4), todos refractarios a régimen previo. Edad media 8 años. Duración media del seguimiento fue 10 meses. La media de tratamientos previos eran 2. Practicamente todos los pacientes alcanzaron una buena respuesta al tratamiento: en el grupo de LLA-B, RC en 5 pacientes y RCp en 2 pacientes. RP en 2 pacientes. Y en el grupo de LLA-T, alcanzaron RC en 3 pacientes. Pacientes que fueron a trasplante se dio en 8/9. De los cuales 4 estuvieron vivos y en remisión al final del estudio. Eventos adversos similares con neutropenia febril, bacteremia, hepatotoxicidad.<sup>15</sup>

Finalmente, en el estudio de Jung Yoon Choi, et al, se quiso evaluar la efectividad y seguridad del uso de Clofarabina evaluado en pacientes pediátricos Koreanos con LLA recaída/refractariedad. Fueron un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico (11 hospitales Koreanos). Edad promedio de ingreso de 2-26 años y los regímenes recibidos previamente  $\geq 2$ . Uso de Clofarabina como monoterapia/combinación. Se incluyeron 60 pacientes (65% con LLA-B, habiendo recibido 2 o más líneas de tratamiento). De los cuales, 58 pacientes (96.7%) recibieron la terapia combinada (clofarabina, ciclofosfamida, etoposido). Su tasa de remisión global (RC, RCp) fue de 45% (27/60; 95% confidence interval [CI], 32.4 a 57.6) y la tasa de respuesta global (RC, RCp, RP) fue de 46.7% (28/60; 95% CI, 34 a 59.3), de los cuales 11 (18.3%), 16 (26.7%) y 01 (1.7%) pacientes alcanzaron RC, RCp y RP respectivamente. De los 60 pacientes, 16 (26.7%) fueron a Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Se presentaron 24 fallecimientos, de los cuales 14 de ellos fueron relacionados a eventos adversos por el tratamiento. Concluyendo que la remisión con clofarabina fue observada en aproximadamente la mitad de los pacientes, sin embargo, no se obtuvo un resultado favorable de supervivencia a lo largo del estudio.

Todos los estudios retrospectivos llegaron a la misma conclusión, utilizar la terapia triple (clofarabina, ciclofosfamida y etoposido) para alcanzar una adecuada tasa de respuesta global que en promedio van entre un 40-50%, y ser utilizado como terapia puente hacia un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (allogénico, haploidéntico, donante no relacionado).



Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Código: **UFETS-INEN.RR N° 004-2022**

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: **2022**

Versión:  
**V.01**

## VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Clofarabina tiene aprobación de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID), con Registro Sanitario (R.S.) EE03836. Vial de 1 mg/ml (20 ml).

## VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

Denominación Común Internacional (DCI)	Forma Farmacéutica	Concentración	Vía de Administración	Dosis	Costo por Ciclo	Costo anual por paciente
<b>Clofarabina</b>	Vial	1mg/ml (20 ml)	vía endovenosa	Inducción: 40 mg/m <sup>2</sup> /día por 5 días (Hasta 02 inducciones)  Consolidación: 40 mg/m <sup>2</sup> /día por 4 días	S/. 64 000  S/. 51 200	<b>S/. 179 200.00</b>

\* Costo proporcionado por el Área de Logística

## IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

### A. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS	
	FDA <sup>17</sup>	EMA <sup>18</sup>
<b>Clofarabina</b>	Aprobado en diciembre 2004 por FDA para tratamiento en menores de 21 años con Leucemia linfoblástica aguda en recaída/refractario a 2 o más líneas de tratamiento.	Aprobado en mayo 2006 por EMA para tratamiento en menores de 21 años con Leucemia linfoblástica aguda en recaída/refractario a 2 o más líneas de tratamiento.

<sup>17</sup> Disponible en: <https://www.drugs.com/history/clolar.html>

<sup>18</sup> Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evoltra>



Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

## X. DISCUSIÓN

Tomando los criterios para un marco de valor de la *Health Technology Assessment International* (2018)<sup>19</sup> para la toma de decisiones y formulación de la recomendación, se describe:

Se han encontrado estudios clínicos fase 2, multicéntricos, no aleatorizados, así como 06 estudios retrospectivos de reportes de casos, los cuales han demostrado eficacia y seguridad con el uso de Clofarabina, con una tasa de respuesta global (ORR) entre 40-50%, sin embargo teniendo en cuenta que el tiempo de la respuesta es corta, requiriendo realizar la terapia puente de consolidación con un Trasplante de células progenitoras (alógeno, Haploidéntico, donante no emparentado) en el menor tiempo posible.

Se ha tomado en cuenta dentro de las Tasas de respuesta global (ORR) a los pacientes que alcanzaron Respuesta completa (RC) y Respuesta completa sin recuperación de plaquetas (RCp). Así mismo los datos de EFS y OS no estuvieron bien determinados en todos los estudios, por el tipo de diseño empleado.

La importancia recae en administrar dicho régimen de rescate (Clofarabina, Ciclofosfamida, Etoposido) en el mejor momento, tratando de tener un menor número de recaídas para obtener la mejor respuesta en relación a ORR.

La población de nuestra institución es similar a la enrolada. Además, el beneficio de administrar el régimen triple con Clofarabina es superior a no administrar ningún medicamento o solo mantener algún manejo paliativo.

El impacto económico de esta tecnología para el INEN pareciera no afectarse ya que la población es poca (aproximadamente 04 pacientes al año), además que comparando con otras alternativas de tratamiento como Inmunoterapia (Blinatumomab) o CAR-T cell, las cuales al momento no contamos con ellas en el mercado nacional, son tecnologías de muy alto costo al momento.

Luego de la discusión, se comenta que la calidad de la evidencia es baja, sin embargo, el panel concluye que el uso de Clofarabina mas quimioterapia (ciclofosfamida y etoposido) es una opción de tratamiento en pacientes menores de 21 años con LLA o LMA en recaída /refractariedad a 1 o más líneas de tratamiento previas, sirviendo como terapia puente antes del trasplante de células progenitoras.

<sup>19</sup> Pichon-Riviere, A., Garcia-Marti, S., Oortwijn, W., Augustovski, F., & Sampietro-Colom, L. (2019).Definiendo el valor de las tecnologías sanitarias en Latino-América: Desarrollo de marcos de valor par ainformar la priorización de recursos sanitarios. *International Journal of Technology Assessment in HealthCare*, 35(1), 69-74.



Revisión Rápida N° 004-2022. Eficacia y seguridad sobre el uso de Clofarabina con quimioterapia en Leucemia linfoblástica aguda o Leucemia mieloide aguda en recaída/refractarios a 1 o más líneas de tratamiento previa, en menores de 21 años, como puente de tratamiento antes de Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 004-2022</b>	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: <b>2022</b>	Versión: <b>V.01</b>

## XI. CONCLUSIONES

1. Dentro de la población de pacientes menores de 21 años con leucemias agudas (linfoblásticas o mieloides), existe un grupo que presenta recaída de enfermedad entre 10-20% y los refractarios entre 2-3%, siendo la sobrevida a 5 años de estos pacientes en un 30-40%; por lo cual es importante el manejo que se dé en estos casos.
2. Se realizó la búsqueda sistemática de la evidencia y se identificaron dos ensayos clínicos fase II no comparativos y 06 estudios observacionales de series de casos, que incluyeron pacientes con una o más líneas de tratamiento previas. Además, se realizó una búsqueda dirigida y se identificó 03 Guías de Práctica Clínica (GPC) y 01 informe de ETS
3. Las tasas de remisión disminuyen progresivamente conforme aumenta el número de regímenes previos de tratamiento.
4. La terapia triple (Clofarabina, Ciclofosfamida, Etoposido) es el régimen de elección, alcanzado RC y RCp en casi la mitad de los pacientes (40-50%), sin embargo, la duración de respuesta es corta, por lo que se requiere su uso en el momento adecuado.
5. Por no tener adecuadas estrategias metodológicas la evidencia sería de baja calidad. Sin embargo, es una opción de tratamiento necesaria en búsqueda de remisión de enfermedad y llegar al trasplante.
6. Siendo el objetivo de la terapia triple ser una "Terapia puente" para un Trasplante, el uso de Clofarabina debe estar sujeto en dos escenarios: pacientes <21 años que tengan donante compatible para Trasplante alogénico y en paciente <18 años con indicación para Trasplante Haploidéntico o Trasplante alogénico no emparentado.
7. En nuestra institución, los pacientes que utilizan Clofarabina son aproximadamente 4 por año. Se debe tener un monitoreo de los pacientes para evaluar respuestas, toxicidades y sobrevida.
8. El costo anual por paciente por uso de Clofarabina sería de S/. 179 200.000
9. Se cuenta con otras alternativas de tratamiento como terapia puente hacia un trasplante de células progenitoras, como Inmunoterapia (BLINATUMOMAB) o uso de CAR-T CELL, sin embargo, dichos tratamientos aún no están disponibles en nuestro medio, asociado a un mayor costo.
10. Finalmente, en base a la discusión de la mejor evidencia científica disponible con respecto a esta tecnología sanitaria el panel decidió aprobar la clofarabina asociada a otros agentes quimioterapicos (ciclofosfamida y etoposido), como puente de tratamiento antes de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, para el tratamiento de pacientes menores de 21 años con leucemia linfoblástica aguda o leucemia mieloide aguda en recaída o refractariedad a 1 o más líneas de tratamiento previa.