PERÚ | Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo | Seguro Social de Salud EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 031-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017

EFICACIA Y SEGURIDAD DE L-ASPARAGINASA E. COLI PEGILADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA QUE PRESENTAN HIPERSENSIBILIDAD A L- ASPARAGINASA E. COLI NATIVA, EN EL CONTEXTO DE NO DISPONIBILIDAD DE L-ASPARAGINASA ERWINIA

SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Julio, 2017

EsSalud

IETSI INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
5. Manuel Humberto Leiva Gálvez - médico oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – ESSALUD
6. Ninoska Julia Rojas Soto - médico hematóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD
7. Celina Herrera Cuntti - médico hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD
8. Claudia Pascual Morales - médico oncóloga-pediatra, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen-ESSALUD
9. Magaly Cavalcanti Castillo - médico inmunóloga clínica y alergóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen-ESSALUD
10. José Hernández - médico oncólogo-pediatra, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen-ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de L-asparaginasa E. coli pegilada en el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa, en el contexto de no disponibilidad de L-asparaginasa Erwinia. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 031-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú, 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

CTCAE:	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CEABE:	Central de Abastecimiento de Bienes Estratégicos
DIGEMID:	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
E. Coli:	Escherichia coli
EMA:	European Medicines Agency
ESMO:	Sociedad Europea de Oncología Médica
ETS:	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA:	U.S Food and Drug Administration
GPC:	Guía de Práctica clínica
LLA:	Leucemia linfoblástica aguda
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
NICE:	The National Institute for Health and Care Excellence

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO 5

II. INTRODUCCIÓN 7

A. ANTECEDENTES 7

B. ASPECTOS GENERALES 8

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES 9

III. METODOLOGÍA 10

IV. RESULTADOS 10

V. DISCUSION 11

VI. CONCLUSIONES 13

VII. RECOMENDACIONES 15

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 16

I. RESUMEN EJECUTIVO

- En la actualidad existe el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, “Eficacia y seguridad de L-asparaginasa erwinia y L-asparaginasa E. coli Pegilada en el tratamiento de pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli Nativa” en el cual se aprobó el uso de L-asparaginasa Erwinia como parte del esquema quimioterapéutico utilizado para el tratamiento de pacientes niños, adolescentes, y adultos con leucemia linfoblástica aguda, que presentan hipersensibilidad grado 2 o más a L- asparaginasa E. coli nativa. Asimismo en el mencionado Dictamen Preliminar, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, no aprobó el uso de L-asparaginasa E. coli pegilada en el tratamiento de pacientes niños, adolescentes, y adultos con leucemia linfoblástica aguda, que presentan hipersensibilidad grado 2 o más a L-asparaginasa E. coli nativa.

- La evidencia indica que L-asparaginasa Erwinia sería la opción de elección en el contexto de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa. Esto se debe a que la evidencia en torno a L-asparaginasa Erwinia es más contundente, y no se observa inmunidad cruzada con L-asparaginasa E. coli. Por el contrario, la evidencia en relación al uso de L-asparaginasa E. coli pegilada no es clara en dicho contexto, existiendo preocupación en torno a la reactividad cruzada con L-asparaginasa E. coli nativa.

- Sin embargo, según lo notificado por la FDA a nivel mundial y el estudio de posibilidades que ofrece el mercado (EPOM) a nivel nacional realizado por CEABE, en la actualidad no hay disponibilidad de L-asparaginasa Erwinia, dejando sin opción de tratamiento de L-asparaginasa a la población de interés del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017.

- Así, se recurrió a opinión de expertos, quienes luego de evaluar la limitada evidencia disponible en torno al uso de L- asparaginasa E. coli pegilada, consideran que L- asparaginasa E. coli pegilada sería una alternativa viable en el contexto de no tener disponible la L-asparaginasa Erwinia. Con ello, la decisión y uso de L- asparaginasa E. coli pegilada quedará a criterio del médico tratante, luego de valorar el balance riesgo-beneficio para cada caso particular de hipersensibilidad en el cual se requiera el cambio de L-asparaginasa E. coli nativa.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba el uso de L-asparaginasa E. coli pegilada, en el

contexto de no disponibilidad de L-asparaginasa Erwinia, como parte del esquema quimioterapéutico utilizado para el tratamiento de pacientes niños, adolescentes, y adultos con leucemia linfoblástica aguda, que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa, según lo establecido en el Anexo N° 01. Condiciones de Uso. La vigencia del presente Dictamen Preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación; o en su defecto, hasta que haya disponibilidad de L-asparaginasa Erwinia.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

En la actualidad existe un Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016–SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, "Eficacia y seguridad de L-asparaginasa erwinia y L-asparaginasa E. Coli Pegilada en el tratamiento de pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. Coli Nativa", en el cual se evaluó la eficacia y seguridad del uso de L-asparaginasa Erwinia y L-asparaginasa E. coli pegilada para el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a L- asparaginasa E. coli nativa. Dicho dictamen se realizó en relación a la siguiente pregunta PICO de interés:

P	Pacientes niños, adolescentes y adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) que presentan hipersensibilidad de grado 2 o más (según CTCAE v4.0*) a L-asparaginasa E. coli.
I	L- asparaginasa Erwinia L-asparaginasa E. coli pegilada (i.e., pegaspargasa, PEG-asparaginasa E. coli)**
C	No existen otras opciones de tratamiento dentro de la institución.
O	● Sobrevida global ● Sobrevida libre de evento ● Calidad de vida ● Eventos adversos

* Common Terminology Criteria for Adverse Events

**No tiene registro sanitario para su compra dentro del país

Así, en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016–SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de L-asparaginasa Erwinia como parte del esquema

quimioterapéutico utilizada, para el tratamiento de pacientes niños, adolescentes, y adultos con leucemia linfoblástica aguda, que presentan hipersensibilidad grado 2 o más a L- asparaginasa E. coli nativa. Asimismo, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, no aprueba el uso de L-asparaginasa E. coli pegilada en el tratamiento de pacientes niños, adolescentes, y adultos con leucemia linfoblástica aguda, que presentan hipersensibilidad grado 2 o más a L- asparaginasa E. coli nativa. Esta decisión se basa en que, en la evaluación realizada en torno a la pregunta en formato PICO de interés del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 se encontró evidencia que concluye que no existe reacción inmunológica cruzada entre L –asparaginasa Erwinia y L-asparaginasa E. coli nativa por provenir de organismos distintos. Mientras, que en relación al uso de L-asparaginasa E. coli pegilada, la evidencia luego de hipersensibilidad a formas nativas de asparaginasa (tanto de Erwinia como de E. coli) no es clara. Más aún, existe evidencia de reacción inmunológica cruzada con L-asparaginasa E. coli nativa por provenir del mismo organismo. Esto último genera preocupación respecto a la seguridad y eficacia del uso de asparaginasa pegilada en pacientes que ya han desarrollado hipersensibilidad severa ala asparaginasa E Coli nativa.

Por otro lado, se notificó al IETSI que existe una escasez mundial de L-asparaginasa Erwinia reportada por la FDA. Debido a ello, se solicitó un estudio de posibilidades que ofrece el mercado (EPOM) a la Central de Abastecimientos de Bienes Estratégicos de EsSalud (CEABE). Así, mediante Carta N° 1916-CEABE-ESSALUD-2017, remitida por CEABE concluye que a la fecha L-asparaginasa Erwinia no es comercializado en el mercado peruano, dejando sin alternativa de tratamiento a la población de interés del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017.

Por lo tanto, se genera la necesidad de evaluar el uso de L-asparaginasa E. Coli pegilada en el contexto de no disponibilidad de L-asparaginasa Erwinia.

B. ASPECTOS GENERALES

Mencionados en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2017, “Eficacia y seguridad de L-asparaginasa erwinia y L-asparaginasa E. Coli Pegilada en el tratamiento de pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. Coli Nativa”.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES

Las células neoplásicas en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) no sintetizan las cantidades necesarias del aminoácido L-asparagina; por lo que requieren de fuentes externas (i.e., L-asparagina extracelular). La L-asparaginasa, es una enzima que cataliza la conversión de L-asparagina más agua, en ácido aspártico y amoniaco, ocasionando que los niveles de L-asparagina extracelular disminuyan; y, por lo tanto, las células de la LLA no cuenten con L-asparagina extracelular. Así, estas células neoplásicas se quedan sin fuentes de L-asparagina, y no pueden sintetizar proteínas de gran importancia para su supervivencia, ocasionando su muerte (1,2). Dentro de los tipos de L-asparaginasa, se encuentra la derivada de Escherichia coli en su forma nativa y en su forma pegilada. La forma pegilada de L-asparaginasa E. coli también se le conoce como pegaspargasa (con nombre comercial Oncaspar), la cual resulta de su conjugación con monometoxi-polietileno glicol. La L-asparaginasa E. coli pegilada surge como respuesta a la necesidad de disminuir la inmunogenicidad ocasionada con la L- asparaginasa nativa y aumentar su vida media(3). Así, la L-asparaginasa E. coli pegilada tiene una vida media de alrededor de seis días, lo que equivale a casi cinco veces la vida media L-asparaginasa E. coli nativa(4), haciendo que su dosificación sea distinta.

La L- asparaginasa E. Coli pegilada está aprobada por la FDA y está indicada, como parte de un régimen quimioterapéutico en personas con LLA que presentan hipersensibilidad a las formas nativas de L- asparaginasa. La L- asparaginasa E. coli pegilada también está indicada como tratamiento de primera línea en pacientes con LLA. La vía de administración de este fármaco es por medio endovenoso o intramuscular con una dosis de 1,500 UI/m2 por una frecuencia no mayor a cada 14 días. La EMA también ha aprobado L- asparaginasa E. coli pegilada y su indicación general es para uso como componente antineoplásico en terapia para LLA en pacientes pediátricos.

III. METODOLOGÍA

Se describe en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016–SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, “Eficacia y seguridad de L-asparaginasa erwinia y L-asparaginasa E. Coli Pegilada en el tratamiento de pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. Coli Nativa”.

IV. RESULTADOS

Se describen en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016–SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, “Eficacia y seguridad de L-asparaginasa erwinia y L-asparaginasa E. Coli Pegilada en el tratamiento de pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. Coli Nativa”.

.

V. DISCUSION

En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016–SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, “Eficacia y seguridad de L-asparaginasa erwinia y L-asparaginasa E. Coli Pegilada en el tratamiento de pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. Coli Nativa”, se evaluó el uso de L-asparaginasa Erwinia y L-asparaginasa E. coli pegilada para su uso en pacientes con hipersensibilidad de grado 2 o más a L-asparaginasa E. coli nativa. En relación a ello se identificaron tres GPC para el tratamiento de LLA, una ETS, y cuatro estudios donde se evalúa el tratamiento con asparaginasas en LLA en relación a su eficacia y seguridad en pacientes con hipersensibilidad previa a otro tipo de asparaginasa. De las dos GPC incluidas (i.e., NCCN y ESMO) solo NCCN menciona las referencias de la evidencia utilizada en sus recomendaciones, siendo el estudio publicado por Vrooman et al., 2010 una de las principales evidencias en el contexto de hipersensibilidad. En relación a la ETS realizada por NICE, se rescata lo mencionado en torno a la preocupación de sus evaluadores de la probabilidad de reacción cruzada entre L-asparaginasa E. coli pegilada y L-asparaginasa E. coli nativa; la cual los lleva a recomendar el uso de L-asparaginasa Erwinia en casos de hipersensibilidad. Finalmente, los cuatro estudios incluidos fueron los de Duval et al., 2002(5), Vrooman et al.,2010(6), Plourde et al., 2014(7), y Kurtzberg et al., 2011(3) . Adicional a estos cuatro estudios, incluidos en la sección de resultados del dictamen preliminar N°016–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2017, a lo largo de la discusión de dicho dictamen, se mencionan otros estudios como por ejemplo el publicado por Tong et al., 2014(8), Willer et al., 2011(9) y Zalewska-Szewczyk et al., 2009(10). Dichos estudios no cumplieron los criterios de inclusión de la pregunta PICO, principalmente por no evaluar desenlaces clínicos de interés. Sin embargo, aportan información en relación a la inmunogenicidad de las asparaginasas evaluadas, así como la evaluación de la reactividad cruzada.

Brevemente, en relación a la evidencia identificada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016–SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, se observó que tanto L-asparaginasa Erwinia, como L-asparaginasa E. coli pegilada poseen aprobación para su uso luego de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa. Sin embargo, la evidencia detrás del uso de L-asparaginasa E. coli pegilada para pacientes con hipersensibilidad no es clara, generando preocupación en torno a la posibilidad de que se genere una reacción inmunológica cruzada al ser también derivada de E. coli, sobre todo en pacientes con hipersensibilidad severa. Por otro lado, la evidencia en torno a L-asparaginasa Erwinia es más contundente, no solo en relación a desenlaces clínicos, sino por no presentar inmunidad cruzada con E. coli y actualmente ser utilizada como tratamiento estándar luego de hipersensibilidad a de L-asparaginasa E. coli pegilada. Las tres formulaciones (L-asparaginasa E. coli nativa, L-asparaginasa E. coli pegilada, y L-asparaginasa Erwinia) a pesar de tener diferencias en su farmacocinética han probado ser similares en eficacia según los esquemas de dosis actualmente aprobados.

A pesar de que la evidencia sugiere que L-asparaginasa Erwinia es la opción de elección en el contexto de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa, la FDA notificó que en la actualidad existe una escasez de L- asparaginasa Erwinia a nivel internacional. Por lo tanto, se solicitó el estudio de posibilidades que ofrece el mercado (EPOM) a la Central de Abastecimientos de Bienes Estratégicos de EsSalud (CEABE), para constatar la disponibilidad de L-asparaginasa Erwinia a nivel nacional. Así, en la Carta N° 1916-CEABE-ESSALUD-2017 remitida por CEABE, con fecha 19 de julio de 2017, se indica que luego de realizado el estudio de mercado se evidenció que dicho producto no es comercializado en el mercado nacional. Por lo tanto, frente a la no disponibilidad de L-asparaginasa Erwinia en la actualidad, se estaría dejando sin alternativa de tratamiento a la población de interés del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016–SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017.

En dicho contexto, se recurrió a la opinión de expertos, la Dra. Claudia Pascual Morales, oncóloga pediatra, del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen; al Dr. José Hernández, oncólogo pediatra, del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen; y a la Dra. Magaly Cavalcanti Castillo, inmunóloga clínica y alergóloga, del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Los cuales, luego de revisar la escasa y limitada evidencia en torno al uso de L-asparaginasa E. coli pegilada en paciente con hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa y de acuerdo a su experiencia clínica, recomiendan el uso de L-asparaginasa pegilada en pacientes con hipersensibilidad grado 2 o más a L-asparaginasa E. coli nativa. Los especialistas opinan que L- asparaginasa E. coli pegilada sería una alternativa viable en el contexto de no tener disponible la L-asparaginasa Erwinia. Con lo cual estarían recomendando su uso a criterio del médico tratante, el cual deberá valorar el balance riesgo-beneficio para cada caso particular de hipersensibilidad en el cual se requiera el cambio de L-asparaginasa E. coli nativa. Adicionalmente, los expertos opinaron acerca de la necesidad de incluir pruebas que permitan medir anticuerpos anti-asparaginasa y/o la actividad en suero de la L-asparaginasa, para así poder valorar el uso de L-asparaginasa en cada paciente.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen evaluó la eficacia y seguridad de L-asparaginasa E. coli pegilada para el tratamiento de pacientes niños, adolescentes, y adultos con leucemia linfoblástica aguda, que presentan hipersensibilidad a L- asparaginasa E. coli nativa, en el contexto de no disponibilidad L-asparaginasa Erwinia.

- En la actualidad existe el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016–SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, “Eficacia y seguridad de L-asparaginasa erwinia y L-asparaginasa E. Coli Pegilada en el tratamiento de pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. Coli Nativa”, en el cual el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de L-asparaginasa Erwinia como parte del esquema quimioterapéutico utilizada, para el tratamiento de pacientes niños, adolescentes, y adultos con leucemia linfoblástica aguda, que presentan hipersensibilidad grado 2 o más a L- asparaginasa E. coli nativa. Además, en el citado dictamen se decide la no aprobación de L-asparaginasa E. Coli pegilada en la misma población de interés.

- La decisión de aprobación de L-asparaginasa Erwinia y de la no aprobación de L-asparaginasa E. coli pegilada se basa en que la evidencia detrás del uso de L-asparaginasa E. coli pegilada para pacientes con hipersensibilidad no es clara, generando preocupación en torno a la posibilidad de que se genere una reacción inmunológica cruzada al ser también derivada de E. coli, sobre todo en pacientes con hipersensibilidad severa, afectando la seguridad y eficacia de este tipo de tratamiento. Por otro lado, la evidencia en torno a L-asparaginasa Erwinia es más contundente, no solo en relación a desenlaces clínicos, sino por no presentar inmunidad cruzada con E. coli.

- La evidencia indica que L-asparaginasa Erwinia sería la opción de elección en el contexto de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa. A pesar de ello, en la actualidad no hay disponibilidad de L. asparaginasa Erwinia, según la notificación de escasez mundial de la FDA y el estudio de posibilidades que ofrece el mercado nacional realizado por CEABE.

- Así, se recurrió a opinión de expertos, quienes luego de evaluar la limitada evidencia disponible en torno al uso de L- asparaginasa E. coli pegilada, mencionan que L- asparaginasa E. coli pegilada sería una alternativa viable en el contexto de no tener disponible la L-asparaginasa Erwinia. Con ello, la decisión e uso de L- asparaginasa E. coli pegilada quedará a criterio del médico tratante,

luego de valorar el balance riesgo-beneficio para cada caso particular de hipersensibilidad en el cual se requiera el cambio de L-asparaginasa E. coli nativa.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba el uso de L-asparaginasa E. coli pegilada, en el contexto de no disponibilidad de L-asparaginasa Erwinia, como parte del esquema quimioterapéutico utilizada, para el tratamiento de pacientes niños, adolescentes, y adultos con leucemia linfoblástica aguda, que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa según lo establecido en el Anexo N° 01. Condiciones de Uso. La vigencia de este dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación; o en su defecto hasta que haya disponibilidad de L-asparaginasa Erwinia.

VII. RECOMENDACIONES

Luego de utilizado el tratamiento con L- asparaginasa E. coli pegilada, el médico tratante debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, por cada paciente, un informe con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. El informe debe contener de manera sistemática la siguiente información:

Desenlaces Clínicos a reportar:

- Sobrevida global.
- Sobrevida libre de evento.
- Calidad de vida.
- Eventos adversos según la "Common Terminology Criteria for Adverse Events" del Instituto Nacional del Cáncer. (sobre todo en relación a reacción alérgica).

Adicionalmente, se recomienda que se faciliten las pruebas requeridas que permitan medir anticuerpos anti-asparaginasa y/o la actividad en suero de la L-asparaginasa. Asimismo, también se recomienda el uso de premeditación y desensibilización antes del uso de L-asparaginasa E. coli pegilada.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hijiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma. 2016 Apr 2;57(4):748–57.

2. Egler RA, Ahuja SP, Matloub Y. L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia. J Pharmacol Pharmacother. 2016;7(2):62–71.

3. Kurtzberg J, Asselin B, Bernstein M, Buchanan GR, Pollock BH, Camitta BM. Polyethylene Glycol-Conjugated L-Asparaginase Versus Native L-Asparaginase In Combination With Standard Agents For Children With Acute Lymphoblastic Leukemia In Second Bone Marrow Relapse: A Children's Oncology Group Study (Pog 8866). J Pediatr Hematol Oncol. 2011 Dec;33(8):610–6.

4. Figueiredo L, Cole PD, Drachtman RA. Asparaginase Erwinia chrysanthemi as a component of a multi-agent chemotherapeutic regimen for the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia who have developed hypersensitivity to E. coli-derived asparaginase. Expert Rev Hematol. 2016 Mar;9(3):227–34.

5. Duval M, Suciu S, Ferster A, Rialland X, Nelken B, Lutz P, et al. Comparison of Escherichia coli-asparaginase with Erwinia-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Children's Leukemia Group phase 3 trial. Blood. 2002 Apr 15;99(8):2734–9.

6. Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, Asselin BL, Athale UH, Clavell L, et al. Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2010 Feb;54(2):199–205.

7. Plourde PV, Jeha S, Hijiya N, Keller FG, Silverman LB, Rheingold SR, et al. Safety profile of asparaginase Erwinia chrysanthemi in a large compassionate-use trial. Pediatr Blood Cancer. 2014 Jul;61(7):1232–8.

8. Tong WH, Pieters R, Kaspers GJL, te Loo DMWM, Bierings MB, van den Bos C, et al. A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and Erwinia asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2014 Mar 27;123(13):2026–33.

9. Willer A, Gerss J, König T, Franke D, Kühnel H-J, Henze G, et al. Anti-Escherichia coli asparaginase antibody levels determine the activity of second-line treatment with pegylated E coli asparaginase: a retrospective analysis within the ALL-BFM trials. Blood. 2011 Nov 24;118(22):5774–82.

10. Zalewska-Szewczyk B, Gach A, Wyka K, Bodalski J, Młynarski W. The cross-reactivity of anti-asparaginase antibodies against different L-asparaginase preparations. Clin Exp Med. 2009 Jun;9(2):113–6.

ANEXO N°1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir L-asparaginasa E. coli pegilada debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico). Adicionalmente, la decisión de uso de L-asparaginasa E. coli pegilada queda a criterio del médico tratante, el cual deberá valorar el balance riesgo-beneficio de uso de este fármaco para la condición de cada paciente.

Diagnóstico/condición de salud	Diagnóstico de leucemia linfoblástica (linfática) aguda (LLA), que presenten hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa grado e severidad 2 o mayor según CTCAE v4.0.
Grupo etario	Niños, adolescentes y adultos.
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico aprueba el uso del medicamento en cada paciente	Hasta el fin de la terapia propuesta (terapia intensiva antes de mantenimiento), o hasta los 12 meses, o hasta que se presente toxicidad limitante (incluyendo hipersensibilidad).
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	El médico solicitante deberá acreditar las siguientes condiciones clínicas en el paciente tributario a recibir tratamiento con L-asparaginasa E. coli pegilada: - Pacientes con diagnóstico de leucemia linfática aguda LLA precursores de células B o T según morfología y citometría de flujo. - Estudio de cariotipo - Clasificación de riesgo del paciente - Paciente que se encuentre recibiendo esquema de quimioterapia multi-agente que incluya L-asparaginasa E. coli nativa y haya presentado evento adverso de hipersensibilidad: o Evento adverso documentado en historia clínica de hipersensibilidad de grado de severidad mayor o igual a 2 según CTCAE v4.0 a pesar de haber seguido el protocolo de administración de la droga**

	o Formato de reporte de sospecha de reacción adversa a medicamento (hoja amarilla) Si el paciente presenta pancreatitis severa/hemorrágica o trombosis del sistema nervioso central se debe discontinuar de manera definitiva el uso de cualquier tipo de asparaginasa. - Amilasa, lipasa, función hepática renal, perfil de coagulación completo, y lípidos en sangre en valores normales - Glicemia controlada
Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento	- Valores de amilasa y lipasa - Reporte de eventos adversos antes de inicio de Erwinia - Glicemia - Perfil hepático renal - Controles basales de hemograma - Valores de actividad de asparaginasa en suero o medición de anticuerpos anti-asparaginasa.
Presentar la siguiente información debidamente documentada anualmente y al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016	- Respuesta al tratamiento de inducción consolidación y re-inducción (terapia intensiva) según cariotipo, morfología y citometría de flujo en medula ósea después de cada fase de la terapia intensiva. - Eventos adversos durante las fases de terapia intensiva con L-asparaginasa E. coli pegilada, de presentarse. - Resultados hemograma, amilasa, glicemia, función hepática renal, perfil de coagulación completo, y lípidos en sangre al final de cada fase de la terapia. - Sobrevida global. - Sobrevida libre de evento.

* El médico especialista solicitante debe pertenecer al servicio de hematología u oncología pediátrica de los establecimientos de salud Nivel III-1, con capacidad resolutiva acorde con la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

** Test de sensibilidad, pre-medicación, uso de filtro en caso de administración endovenosa.