



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° 006-2022

EFICACIA Y SEGURIDAD DE ASPARAGINASA PEGILADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y LINFOMA LINFOBLÁSTICO CON HIPERSENSIBILIDAD A L-ASPARAGINASA NATIVA

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, 11 de marzo del 2022



Revisión Rápida N° 006-2022. EFICACIA Y SEGURIDAD DE L-
ASPARAGINASA PEGILADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y LINFOMA NO HODGKIN QUE
PRESENTAN HIPERSENSIBILIDAD A L-ASPARAGINASA NATIVA

Código: UFETS-INEN.RR N° 006-2022

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

Elaboración: 2022

Versión: V.01

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. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Virgilio Efraín Failoc Rojas

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° 006-2022. Eficacia Y Seguridad De L-Asparaginasa Pegilada En El Tratamiento De Pacientes Con Leucemia Linfoblástica Aguda Y Linfoma linfoblástico con Hipersensibilidad A L-Asparaginasa Nativa; Lima, marzo de 2022.

Correspondencia:

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. 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>
mesadepartesevirtualufets@inen.sld.pe



EFICACIA Y SEGURIDAD DE L-ASPARAGINASA PEGILADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y LINFOMA NO HODGKIN QUE PRESENTAN HIPERSENSIBILIDAD A L-ASPARAGINASA NATIVA

Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2022

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

Elaboración: 2022

Versión: V.01

ÍNDICE

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	3
II. ANTECEDENTES.....	3
III. DATOS DE LA SOLICITUD.....	4
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN.....	4
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	6
VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA	7
VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD	10
VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS.....	10
IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	11
X. DISCUSIÓN	11
XI. CONCLUSIONES	12



EFICACIA Y SEGURIDAD DE L-ASPARAGINASA PEGILADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y LINFOMA NO HODGKIN QUE PRESENTAN HIPERSENSIBILIDAD A L-ASPARAGINASA NATIVA

Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2022

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

Elaboración: 2022

Versión: V.01

I. RESUMEN EJECUTIVO

- Como parte de las funciones de la UFETS, se ha elaborado el presente informe sobre el uso de L-asparaginasa pegilada en el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y linfoma linfoblástico (LL) que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa nativa.
- En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas se registran más de 500 casos de linfoma no Hodgkin (LNH) y 90 casos de LL anualmente. La población esperada en el INEN para ambas patologías que requieren asparaginasa pegilada es de 12 pacientes al año. El uso de algún tipo de asparaginasa se encuentra dentro del esquema de inducción ECOG.
- En el presente documento se reporta la evaluación del uso de asparaginasa pegilada en pacientes que presentan hipersensibilidad a asparaginasa nativa. En el INEN se estima una población objetivo de 12 pacientes al año.
- Se hizo una búsqueda sistemática de la literatura hasta marzo del 2022, en la cual se encontró un ECA que respondía la pregunta PICO. En este estudio realizado en 76 pacientes con LLA, se observó una menor tasa de respuesta al tratamiento en aquellos con hipersensibilidad a L-asparaginasa nativa que recibieron L-asparaginasa pegilada (38%), en comparación con aquellos sin hipersensibilidad que recibieron L-Asparaginasa pegilada (41%) o L-asparaginasa nativa (47%). Además, los pacientes con hipersensibilidad que recibieron L-asparaginasa pegilada no mostraron mayores niveles de toxicidad que aquellos que recibieron L-asparaginasa nativa. Estos resultados resaltan la potencial utilidad de L-asparaginasa pegilada en el tratamiento antineoplásico de pacientes con hipersensibilidad a L-asparaginasa nativa. Sin embargo, el estudio mostró una baja calidad de evidencia.
- La asparaginasa pegilada se encuentra disponible en Perú. En un paciente con superficie corporal de 1,5 m², el costo de asparaginasa pegilada (750 UI/mL) anualmente es de S/ 5500.00. Se revisó un estudio de costo-efectividad realizado en el Reino Unido, en el cual se comparó el uso de asparaginasa pegilada versus asparaginasa nativa como primera línea. Se evidenció que el uso de asparaginasa pegilada aumentaba los costos del medicamento, pero reducía los costos de estancia hospitalaria y de otros gastos sanitarios comparado con asparaginasa nativa, llevando a un ahorro de £4741 libras (S/ 5820.00 dólares) (para el sistema sanitario del Reino Unido).
- Se sugiere el uso de asparaginasa pegilada en pacientes que presentan hipersensibilidad al uso de asparaginasa nativa.

II. ANTECEDENTES

Como parte de las funciones de UFETS inciso e: “Evaluar las tecnologías sanitarias ya existentes en la entidad, y proponer estrategias para su uso eficiente y/o reposición”, se ha elaborado el presente informe sobre la eficacia y seguridad de L-asparaginasa pegilada en el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda y linfoma linfoblástico que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa nativa.



EFICACIA Y SEGURIDAD DE L-ASPARAGINASA PEGILADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y LINFOMA NO HODGKIN QUE PRESENTAN HIPERSENSIBILIDAD A L-ASPARAGINASA NATIVA

Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2022

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

Elaboración: 2022

Versión: V.01

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Tecnología solicitada	L-asparaginasa pegilada
Indicación clínica solicitada	Leucemia Linfoblástica Aguda y Linfoma linfoblástico que presentan hipersensibilidad a l-asparaginasa nativa
Número de casos anuales	Aproximadamente 12 casos al año*.

*Datos de Oficina epidemiológica del INEN.

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes con leucemia linfoblástica aguda y linfoma linfoblástico que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa nativa, ¿cuál es la eficacia y seguridad de L-asparaginasa pegilada?

P	Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda y Linfoma Linfoblástico que presentan hipersensibilidad a l-asparaginasa nativa
I	L-Asparaginasa pegilada
C	Placebo
O	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos

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:

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

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



EFICACIA Y SEGURIDAD DE L-ASPARAGINASA PEGILADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y LINFOMA NO HODGKIN QUE PRESENTAN HIPERSENSIBILIDAD A L-ASPARAGINASA NATIVA

Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2022

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

Elaboración: 2022

Versión: V.01

Fuentes de Información:

- De acceso libre
- Bases de datos: Medline y Cochrane.
- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados en los últimos 10 años.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma y publicados durante el año 2011 al 2021. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta marzo del 2022.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado
MEDLINE	<p>Árbol de búsqueda #1</p> <p>P: ("Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[MeSH] OR "Acute Lymphoblastic Leukemia"[Tiab] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Tiab] OR "Acute Lymphoblastic Leukaemia"[Tiab] OR "Leukemia, Non-Hodgkin"[Mesh] OR "Leukemia, Non-Hodgkin"[Tiab])) AND</p> <p>I: ("Polyethylene Glycol-conjugated L-asparaginase"[Tiab] OR PEG-L-asparaginasa[Tiab] OR Oncaspar[Tiab] OR PEG[Tiab] OR asparaginase[Tiab])</p> <p>C: -</p> <p>Fecha de búsqueda 04/03/2022</p> <p>Total: 176</p>	<p>MET/ RS: 18</p> <p>Seleccionados</p> <p>RS:0</p> <p>OBS/ECA: 2</p>
Cochrane	<p>([mh "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"] OR "Acute Lymphoblastic Leukemia":ti,ab OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma":ti,ab OR "Acute Lymphoblastic Leukaemia":ti,ab OR [mh "Leukemia, Non-Hodgkin"] OR "Leukemia, Non-Hodgkin":ti,ab)</p>	<p>OBS: 0</p>



EFICACIA Y SEGURIDAD DE L-ASPARAGINASA PEGILADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y LINFOMA NO HODGKIN QUE PRESENTAN HIPERSENSIBILIDAD A L-ASPARAGINASA NATIVA

Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2022

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

Elaboración: 2022

Versión: V.01

	AND ("Polyethylene Glycol-conjugated L-asparaginase":ti,ab OR PEG-L-asparaginasa:ti,ab OR Oncaspar:ti,ab OR PEG:ti,ab OR asparaginase:ti,ab)	
--	--	--

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

5.1 ANTECEDENTES

La leucemia es un cáncer frecuente en niños, la cual representa el 30% de todos los cánceres diagnosticados. Según el Global Cancer Observatory 2020, en el mundo se han registrado 474 519 casos de leucemia en el año, lo cual representó el 2,5% del total de casos de cáncer¹. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es uno de los tipos de leucemia más comunes. El 40% de los casos de LLA ocurren en población mayor de 20 años.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásica se registran más de 600 casos de LNH anualmente y de leucemia se registran más de 300 casos anualmente². La mortalidad en los casos con leucemia registrados en Lima metropolitana asciende a más de 7 casos por cada 100,000 casos, individualmente³.

Sin embargo, se ha observado que el 10-30% de los pacientes con LLA presentan algún grado de hipersensibilidad a las asparaginasa de origen *E. Coli* (nativas)⁴. La hipersensibilidad puede ser clínica o subclínica, y ambos tipos pueden ocasionar urticaria, anafilaxia e incluso la muerte.

El tratamiento estándar para la leucemia linfoblástica aguda y linfoma linfoblástico incluye el uso de L-asparaginasa *E. coli* (asparaginasa nativa), enzima de origen bacteriano capaz de transformar la L-asparagina en ácido aspártico. El agotamiento extracelular de L-asparagina inhibe la síntesis de proteínas en los linfoblastos, induciendo su apoptosis. En el INEN se cuenta con L-asparaginasa nativa para el tratamiento inicial, y en el caso de reacción adversa se utiliza L-asparaginasa pegilada, medicamento que fue aprobado por la FDA en 1994. La pegilación prolonga el tiempo de retención del plasma y disminuye la excreción renal, lo cual reduce el número de inyecciones (de 20 a 3 con la pegilación) usando dosis de 2500 UI/m² IV o IM cada 21 días⁵.

Debido a la solicitud realizada y los antecedentes encontrados, se ha considerado

¹ Sung, H, Ferlay, J, Siegel, RL, Laversanne, M, Soerjomataram, I, Jemal, A, Bray, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71: 209- 249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

² Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Casos nuevos de cáncer registrados en el INEN. 2009-2018. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/12/INEN-2009-2018.pdf>

³ Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 2016. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010 – 2012. Vol. 5. Lima.

⁴ Hijjiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma. 2016;57(4):748-57. doi: 10.3109/10428194.2015.1101098

⁵ Moscardó Guillem C, Fernández Delgado R, Sevilla Navarro J, Astigarraga Aguirre I, Rives Solà S, Sánchez de Toledo Codina J, Fuster Soler JL, Parra Ramirez L, Molina Garicaño J, González Martínez B, Madero López L. Actualización del tratamiento con L-asparaginasa en Pediatría [Update on L-asparaginase treatment in paediatrics]. An Pediatr (Barc). 2013 Nov;79(5):329.e1-329.e11. Spanish.



EFICACIA Y SEGURIDAD DE L-ASPARAGINASA PEGILADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y LINFOMA NO HODGKIN QUE PRESENTAN HIPERSENSIBILIDAD A L-ASPARAGINASA NATIVA

Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2022

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

Elaboración: 2022

Versión: V.01

realizar una ETS que incluya la revisión de la mejor evidencia científica disponible con respecto a la utilidad, eficacia y seguridad de L-asparaginasa pegilada en el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda y linfoma linfoblástico que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa nativa.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

En la selección de los estudios se priorizaron los Sumarios, ETS, GPC y RS/MA las cuales se detallan a continuación:

a. SUMARIOS

- Uptodate⁶: Leucemia Linfoblástica Aguda

En el tratamiento de la LLA, se recomienda iniciar una terapia de inducción con vincristina, corticoesteroides y asparaginasa. No se menciona con qué tipo de asparagina empezar como primera línea, pero se explica que asparaginasa pegilada tiene menor toxicidad que la asparaginasa nativa. Las reacciones adversas son resumidas en el siguiente cuadro divididos en frecuentes y poco frecuentes.

	Reacciones	Frecuencia
FRECUENTES	Trombosis	9% a 12%
	Pancreatitis	12% al 16%
	Hematológicos y oncológicos	Grado >2: 14%
	Hipersensibilidad	7% a 21%
POCO FRECUENTES	Diarrea	Grado >2: 9%
	Hemorragia	Grado >2: 4%

b. Guía de Práctica Clínica y ETS

- National Comprehensive Cancer Network. NCCN. Acute lymphoblastic leukemia⁷

En este reporte, dentro del tratamiento de pacientes con LLA, se incluye el uso de asparaginasa, y menciona el uso de L-asparaginasa proveniente de Erwinia y el uso de L-asparaginasa E. coli pegilada.

En esta guía no se considera el uso de la asparaginasa nativa como primera opción de tratamiento. Si bien esta GPC no responde directamente la pregunta PICO de interés, nos da a entender que están optando como primera opción a derivados de L-asparaginasa Erwinia o pegilada; indicado en inducción y consolidación.

⁶ Angiolillo AL, Schore RJ, Devidas M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of calaspargase pegol Escherichia coli L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia: results from Children's Oncology Group Study AALL07P4. J Clin Oncol. 2014;32(34):3874-3882. doi: 10.1200/JCO.2014.55.5763.

⁷ National Comprehensive Cancer Network. NCCN. Acute lymphoblastic leukemia. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf



EFICACIA Y SEGURIDAD DE L-ASPARAGINASA PEGILADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y LINFOMA NO HODGKIN QUE PRESENTAN HIPERSENSIBILIDAD A L-ASPARAGINASA NATIVA

Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2022

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

Elaboración: 2022

Versión: V.01

Estas recomendaciones tienen una gradación 2A, pues se basan en evidencia de baja calidad, pero con consenso de expertos a favor de la intervención.

- ESMO. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients⁸

En este informe, dentro del tratamiento de pacientes con LLA, se menciona asparaginasa; sin embargo, es mencionada de manera general como parte del tratamiento de LLA. En la guía de ESMO, a diferencia de la NCCN, no se menciona con qué tipo de asparaginasa se debe iniciar. Sin embargo, se menciona que el uso de L-asparaginasa pegilada tiene la ventaja de aumentar el periodo de eliminación de la asparaginasa.

Estas recomendaciones no tienen una gradación ni se encuentra alguna evidencia que sustente el uso de cualquier asparaginasa.

c. Ensayos clínicos

Se realizó una búsqueda sistemática encontrando 1 referencia que cumplieran con los criterios de inclusión.

Nombre del ECA	Resumen de la Revisión	Calidad de la evidencia
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)	Ensayo aleatorizado fase II en menores de 21 años con diagnóstico de LLA en segunda recaída a médula ósea (M3>25% blastos). Del total de pacientes (n=76), 17 fueron asignados aleatoriamente al brazo de tratamiento con PEG-L-asparaginasa y 17 al de L-asparaginasa nativa; 42 fueron asignados sin aleatorizar al brazo de PEG-L-asparaginasa por presentar hipersensibilidad a L-asparaginasa nativa. La tasa de respuesta completa al tratamiento fue del 41%. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respuesta completa por PEG-L-asparaginasa (47 %) versus asparaginasa nativa (41 %).	Certeza de evidencia: Baja (GRADE).

⁸ Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v69-v82.



EFICACIA Y SEGURIDAD DE L-ASPARAGINASA PEGILADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y LINFOMA NO HODGKIN QUE PRESENTAN HIPERSENSIBILIDAD A L-ASPARAGINASA NATIVA

Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2022

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

Elaboración: 2022

Versión: V.01

ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS:

Ensayo clínico

En el ensayo clínico encontrado⁹ se evaluó la seguridad, eficacia y viabilidad de la administración de L-asparaginasa pegilada en comparación con L-asparaginasa *E. coli* nativa en niños con LLA en segunda recaída de médula ósea que se someten a quimioterapia de reinducción.

Este estudio responde a nuestra pregunta PICO directamente, pues se observa en el procedimiento que todos los pacientes (n=76) recibieron dosis estándar de vincristina y prednisona y todos los pacientes habían sido tratados previamente con L-asparaginasa nativa como parte de su terapia de primera línea. Los pacientes sin antecedentes de alergia clínica a asparaginasa nativa se aleatorizaron para recibir asparaginasa pegilada o L-asparaginasa nativa. Los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas clínicas a asparaginasa nativa se asignaron directamente al tratamiento con asparaginasa pegilada. Este último grupo fue la población de interés.

En este ensayo clínico, el tratamiento directo de asparaginasa pegilada en pacientes con hipersensibilidad a asparaginasa nativa refleja las recomendaciones actuales de tratamiento¹⁰ y a su vez descarta el uso de esquemas relacionados con desenlaces desfavorables. Entre estos se incluye el suprimir el uso de asparaginasa nativa en el tratamiento estándar (esquema incompleto)¹¹, lo cual disminuye la tasa de supervivencia sin enfermedad. Por otro lado, el mantener el uso de asparaginasa nativa a pesar de los niveles de toxicidad¹², lo cual puede empeorar el curso de la enfermedad. Asimismo, el emplear protocolos de desensibilización^{13,14}, con resultados inicialmente favorables y de potencial utilidad en países que carecen de otras formulaciones de asparaginasa. Sin embargo, esto ya no es recomendado en la actualidad¹⁵ debido a la inactivación por anticuerpos anti-asparaginasa que reduce la eficacia del tratamiento.

Los pacientes asignados para recibir asparaginasa pegilada recibieron asparaginasa

⁹ 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.

¹⁰ van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, Baruchel A, Escherich G, Goulden N, Mondelaers V, Sanchez de Toledo J, Rizzari C, Silverman LB, Whitlock JA. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica.* 2016 Mar;101(3):279-85. doi: 10.3324/haematol.2015.137380

¹¹ Gupta S, Wang C, Raetz EA, Schore R, Salzer WL, Larsen EC, Maloney KW, Mattano LA Jr, Carroll WL, Winick NJ, Hunger SP, Loh ML, Devidas M. Impact of Asparaginase Discontinuation on Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2020 Jun 10;38(17):1897-1905. doi: 10.1200/JCO.19.03024

¹² Albertsen BK, Grell K, Abrahamsson J, Lund B, Vetterranta K, Jónsson ÓG, Frandsen TL, Wolthers BO, Heyman M, Schmiegelow K. Intermittent Versus Continuous PEG-Asparaginase to Reduce Asparaginase-Associated Toxicities: A NOPHO ALL2008 Randomized Study. *J Clin Oncol.* 2019 Jul 1;37(19):1638-1646. doi: 10.1200/JCO.18.01877

¹³ Akbayram S, Doğan M, Akgün C, Caksen H, Oner AF. A desensitization protocol in children with L-asparaginase hypersensitivity. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010 Jul;32(5):e187-91. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181e003c7

¹⁴ Soyer OU, Aytac S, Tuncer A, Cetin M, Yetgin S, Sekerel BE. Alternative algorithm for L-asparaginase allergy in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Apr;123(4):895-9. doi: 10.1016/j.jaci.2008.10.034

¹⁵ van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, Baruchel A, Escherich G, Goulden N, Mondelaers V, Sanchez de Toledo J, Rizzari C, Silverman LB, Whitlock JA. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica.* 2016 Mar;101(3):279-85. doi: 10.3324/haematol.2015.137380



EFICACIA Y SEGURIDAD DE L-ASPARAGINASA PEGILADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y LINFOMA NO HODGKIN QUE PRESENTAN HIPERSENSIBILIDAD A L-ASPARAGINASA NATIVA

Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2022

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

Elaboración: 2022

Versión: V.01

pegilada IM a dosis de 2500 UI/m² los días 1 y 15. Los pacientes asignados a asparaginasa nativa recibieron asparaginasa nativa IM a dosis de 10 000 UI/m² IM los días 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22, 24, 26. La tasa de respuesta completa para la población total del estudio fue del 41%. No hubo diferencia en la respuesta completa entre los pacientes asignados al azar a PEG (47 %), asparaginasa nativa (41 %) y aquellos que recibieron asparaginasa PEG previa hipersensibilidad a la asparaginasa nativa (38%).

El ensayo clínico realizó una adecuada aleatorización (observado en sus resultados descriptivos), usó consensos adecuados para realizar procedimientos y mediciones objetivas, y sus resultados muestran que la asparaginasa pegilada en pacientes con hipersensibilidad puede ser tolerada y segura.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Asparaginasa pegilada tiene aprobación de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) para Oncaspar 750 UI/mL IM o EV, con registro sanitario EE06743¹⁶.

VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

Estimando promedio de paciente varón 160 cm y 50 kg, SC: 1.5 m²; el costo de asparaginasa pegilada (750 UI/mL), una ampolla es de S/. 5 500.00

Medicamento	Presentación	Costo unitario	Cálculo por paciente
Asparagina PEG (INEN)	750 UI/ml (5ml) IM o IV	S/ 5 500.00	S/ 5 500.00 por ciclo
Asparagina nativa (INEN)	1000 UI/ml (10ml) IM o IV	S/ 59.68	S/ 358.08 por ciclo

Un estudio de costo-efectividad en Reino Unido¹⁷, basándose en tres ensayos clínicos, evaluaron los costos y los resultados del tratamiento de primera línea para la PEG asparaginasa en comparación con la asparaginasa nativa. Las comparaciones se basaron en un modelo desarrollado utilizando el árbol de decisión y los enfoques de modelado de Markov. El uso de asparaginasa pegilada (como primera línea) se asoció con una reducción de £4741 (monto en dólares) en el costo total en comparación con la

¹⁶ DIGEMID.

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/productosfarmaceuticos/principal/pages/default.aspx>

¹⁷ Hu X, Wildman KP, Basu S, Lin PL, Rowntree C, Saha V. The cost-effectiveness of pegaspargase versus native asparaginase for first-line treatment of acute lymphoblastic leukaemia: a UK-based cost-utility analysis. Health Econ Rev. 2019 Dec 29;9(1):40. doi: 10.1186/s13561-019-0257-3



EFICACIA Y SEGURIDAD DE L-ASPARAGINASA PEGILADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y LINFOMA NO HODGKIN QUE PRESENTAN HIPERSENSIBILIDAD A L-ASPARAGINASA NATIVA

Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2022

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

Elaboración: 2022

Versión: V.01

asparaginasa nativa. No mostró evidencia en mejorar los años de vida. Esto se puede considerar como evidencia indirecta, pero ser cautelosos al tomar este estudio pues, basado en el sistema de salud de Reino Unido, donde ellos consideraban que el uso de asparaginasa pegilada puede ser más costo económico principalmente por ahorros en costos de atención y administración de este medicamento frente a asparaginasa nativa.

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

INTERVENCIÓN	INDICACIONES APROBADAS		
	FDA	EMA	DIGEMID-MINSA
PEG-Asparaginasa (Oncaspar®)	Aprobado en el 1994. Aprobado para su uso en LLA en pacientes que presenten alergia a A-nativa	Aprobado para su uso en LLA en pacientes que presenten alergia a A-nativa	Se encuentra aprobado con registro sanitario de EE-06743

X. DISCUSIÓN

Tomando los criterios para un marco de valor de la Health Technology Assessment International (2018)¹⁸ para la toma de decisiones y formulación de la recomendación, se describe:

La calidad de la evidencia encontrada es baja. En el ECA se halló que el uso de asparaginasa pegilada en pacientes que presentaron hipersensibilidad por asparaginasa nativa tuvo resultados similares en respuesta completa que en aquellos pacientes que no presentaron hipersensibilidad y continuaron con asparaginasa nativa o asparaginasa pegilada.

La calidad de evidencia fue baja, a pesar de que el estudio para el grupo intervención

¹⁸ 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 para informar la priorización de recursos sanitarios. *International Journal of Technology Assessment in HealthCare*, 35(1), 69-74.



EFICACIA Y SEGURIDAD DE L-ASPARAGINASA PEGILADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y LINFOMA NO HODGKIN QUE PRESENTAN HIPERSENSIBILIDAD A L-ASPARAGINASA NATIVA

Código: AIP-OPE-OGPP N° 00X-2022

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

Elaboración: 2022

Versión: V.01

principal (asparaginasa pegilada en pacientes que presentaron hipersensibilidad a la asparaginasa nativa) no recibió aleatorización basal, este presentó características similares a la comparación. El ensayo clínico presentó sesgos, por enmascaramiento de la intervención y solo se encontró un estudio clínico para responder esta pregunta PICO.

No se cuenta con estudios de evaluación económica en la región. Sin embargo, en el Reino Unido se realizó una estimación de costos del uso de asparaginasa pegilada. Aquí se proyectó que su uso puede conllevar a ahorro de costos en relación con el uso de asparaginasa nativa. No obstante, se basa en evidencia local del Reino Unido.

Se tiene aceptación por parte de los médicos tratantes para continuar el uso de asparaginasa pegilada en pacientes que presentaron hipersensibilidad a la asparaginasa nativa en leucemia linfoblástica aguda y linfoma linfoblástico.

Luego de la discusión, el panel concluye que la asparaginasa pegilada es una opción de apoyo en el tratamiento de inducción en pacientes con LLA o LNH que presentan hipersensibilidad a asparaginasa nativa.

XI. CONCLUSIONES

1. La presente evaluación evaluó el uso de asparaginasa pegilada en pacientes que presentaron hipersensibilidad a asparaginasa nativa.
2. La leucemia linfoblástica aguda y el linfoma linfoblástico son el grupo más frecuente de neoplasias hematológicas malignas en población pediátrica. Dentro del esquema de inducción, se encuentra el uso de algún tipo de asparaginasa.
3. Se realizó una búsqueda sistemática hasta marzo del 2022, encontrando 1 ECA que respondía la pregunta PICO. El ECA encontró que el uso de asparaginasa pegilada en pacientes que presentaron hipersensibilidad por asparaginasa nativa, tuvo resultados similares en respuesta completa de aquellos pacientes que no presentaron hipersensibilidad y continuaron con asparaginasa nativa o asparaginasa pegilada. La calidad de evidencia fue baja.
4. La asparaginasa pegilada se encuentra disponible en el Perú, y el costo de cada ampolla (750 UI/ml) es de S/ 5 500.00. Revisamos un estudio de costo-efectividad realizado en Reino Unido, donde compararon el uso de asparaginasa pegilada versus asparaginasa nativa como primera línea. Se evidenció que el uso de asparaginasa pegilada aumentaba costos del medicamento, pero reducía costos de estancia hospitalaria y de otros gastos sanitarios comparado con asparaginasa nativa, llevando a un ahorro de £ 4741 libras (Colocar conversión en dólares) (para el sistema sanitario de Reino Unido).
5. En pacientes con leucemia linfoblástica aguda y linfoma linfoblástico se sugiere el uso de asparaginasa pegilada en pacientes que presentan hipersensibilidad al uso de asparaginasa nativa.