



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° 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**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS 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



Marzo, 2017



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. Patricia Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Celina Herrera Cuntti - Médico Hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen –ESSALUD
7. Ninoska Julia Rojas Soto - Médico Hematóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins -ESSALUD
8. Manuel Humberto Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Alberto Sabogal Sologuren -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 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. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

LISTA DE ABREVIATURAS



AGREE II: Appraisal of Guidelines Research and Evaluation II (2010)

ASCO: Sociedad Americana de Oncología Clínica

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

DIGEMID: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

E. Coli: Escherichia coli

EMA: European Medicines Agency

EORTC: European Organisation for research

ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica

ETS: Evaluación de Tecnología Sanitaria

FAB: French-American-British

FDA: U.S Food and Drug Administration

GPC: Guía de Práctica clínica

IC: Intervalo de Confianza

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NICE: The National Institute for Health and Care Excellence

NSAA: Nadir Serum Asparaginase Activity



CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
	II. INTRODUCCIÓN.....	7
	A. ANTECEDENTES.....	7
	B. ASPECTOS GENERALES	8
	C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	12
	III. METODOLOGIA.....	14
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	14
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	15
	IV. RESULTADOS	16
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	17
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	20
	I. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	20
	II. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.....	22
	III. ENSAYOS CLÍNICOS.....	23
	V. DISCUSIÓN.....	33
	VI. CONCLUSIONES.....	41
	VII. RECOMENDACIONES.....	43
	VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	44
	ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO	48

I. RESUMEN EJECUTIVO



La leucemia es el tipo de cáncer más común en niños, representando aproximadamente el 30% de todos los tipos de cáncer diagnosticados en niños; siendo la leucemia linfoblástica aguda (LLA) uno de los dos tipos de leucemia más frecuentes. Adicionalmente, alrededor del 60% de todos los casos de LLA ocurre en pacientes menores de 20 años. En Perú, no se tienen datos epidemiológicos específicos para LLA. Sin embargo, en el análisis de la situación del cáncer en el Perú, publicado en el 2013, se menciona que el 44.2% de los casos de cáncer en niños menores a 15 años corresponde a cáncer de tipo hematológico.



- El tratamiento estándar para la LLA con quimioterapia multiagentes incluye el uso de L-asparaginasa E. coli. Así, a pesar de que EsSalud en la actualidad cuenta con L-asparaginasa E. Coli nativa dentro de su petitorio, aproximadamente el 30% de pacientes que reciben dicho tratamiento pueden presentar hipersensibilidad a dicho fármaco a causa de la producción de anticuerpos anti-asparaginasa. Por tanto, surge la necesidad de contar con una alternativa que pruebe ser eficaz en pacientes que presenten hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa, cuya severidad les impida continuar con el mismo tipo de asparaginasa como tratamiento.



- El presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de L-asparaginasa Erwinia y L-asparaginasa E. coli pegilada para el tratamiento de pacientes con LLA que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa. Así, en relación a la evidencia identificada se observó que L-asparaginasa Erwinia es una alternativa de tratamiento en dichos pacientes, extrapolando lo recomendando en las GPC y ETS, en donde se recomienda el uso de L-asparaginasa Erwinia luego de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli pegilada; basándose en los resultados presentados por Vrooman et al., 2010 en los cuales se observa eficacia similar en términos de sobrevida libre de evento; y en lo reportado por Plourde et al., 2014, donde se observa un porcentaje considerable (77.8%) de pacientes que terminaron el tratamiento luego de haber presentado hipersensibilidad a algunas de las dos formulaciones derivadas de E. coli. Adicionalmente, se encontró evidencia donde se concluye que no existe reacción inmunológica cruzada entre L-asparaginasa Erwinia y L-asparaginasa E. coli nativa por provenir de organismos distintos.



Por otro lado, en relación al uso de L-asparaginasa E. coli pegilada, la evidencia no es clara en torno a su uso luego de hipersensibilidad a formas nativas de asparaginasa (tanto de Erwinia como de E. coli). Más aún, existe evidencia de reacción inmunológica cruzada con L-asparaginasa E. coli nativa por provenir del



mismo organismo; esto último genera preocupación sobre todo en pacientes que han presentado hipersensibilidad severa.

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI, aprueba el uso de L-asparaginasa Erwinia como parte del esquema quimioterapéutico multiagentes utilizado, para el tratamiento de pacientes niños, adolescentes, y adultos con leucemia linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a L- asparaginasa E. coli nativa. La vigencia de este dictamen preliminar es de dos años a partir de la fecha de publicación.



Asimismo, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-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 a L- asparaginasa E. coli nativa.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de 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. Así, el médico oncólogo, José Aparicio Hernández Briceño del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio del producto farmacéutico a ser evaluado, según las siguientes preguntas PICO iniciales:

P	Pacientes neonatos, niños, y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda con reacción adversa severa a L-asparaginasa E. coli
I	L-asparaginasa Erwinia 10000 U/m ² c/24h
C	Placebo
O	Mantener la misma respuesta terapéutica que con L- Asparaginasa E. coli, con similar sobrevida libre de enfermedad (SLE)

P	Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda con reacción alérgica a la L asparaginasa E. coli
I	PEG- asparaginasa E. coli
C	L-asparaginasa Erwinia
O	Mantener sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico oncólogo, Manuel Humberto Leiva Gálvez del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, las médicas hematólogas Celina Herrera Cunti del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y Ninoska Julia Rojas Soto del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins; y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:



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	<ul style="list-style-type: none"> • 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

B. ASPECTOS GENERALES

La leucemia es el tipo de cáncer más común en niños, representando aproximadamente el 30% de todos los tipos de cáncer diagnosticados en niños; siendo la leucemia linfoblástica aguda (LLA) uno de los dos tipos de leucemias más comunes(1). Adicionalmente, alrededor del 60% de todos los casos de LLA ocurre en pacientes menores de 20 años(2). Así, LLA es un tipo de leucemia de alta importancia adentro de población joven.

En Estados Unidos, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa el 0.4% de todos los casos nuevos de cáncer. Así, en dicho país, en el año 2013 se estimó que 77,855 personas vivían con LLA; y que para el 2016 existirían alrededor de 6,590 casos nuevos de LLA y 1,430 personas morirían de dicha enfermedad(3). Asimismo, se calculó que dentro de los cánceres diagnosticados en niños de 0 a 19 años de edad, la incidencia más alta fue para leucemia dentro de la población de 1 a 4 años de edad, con una tasa de incidencia de 8.3 por cada 100,000 niños(4). Por otro lado, en el Reino Unido, en el 2014, el total de casos de LLA representó alrededor del 1% del total de casos de cáncer, estimándose aproximadamente un total de 758 casos nuevos para ese mismo año. Asimismo, se observa que la mayor proporción de casos nuevos de LLA se encuentra dentro de la población de niños de 0 a 4 años de edad(5). Por último, en Perú, no se tienen datos epidemiológicos específicos para LLA. Sin embargo, en el análisis de la situación del cáncer en el Perú, publicado en el 2013, se menciona que el 44.2% de los casos de cáncer en niños menores a 15 años corresponde a cáncer de tipo hematológico, dentro de los cuales se incluyen las



leucemias, posicionándose como el tipo de cáncer más frecuente dentro de dicha población(6).



El tratamiento estándar para la LLA incluye el uso de L-asparaginasa E. coli. Así, en la actualidad, EsSalud cuenta con L-asparaginasa E. coli nativa dentro de su Petitorio Farmacológico; sin embargo, existe una proporción considerable de pacientes que pueden presentar hipersensibilidad a dicho fármaco a causa de la producción de anticuerpos anti-asparaginasa. Es esperado, como ocurre con la mayoría de proteínas grandes, que la asparaginasa produzca una respuesta inmunológica, haciendo que se generen anticuerpos anti-asparaginasa, ocasionando hipersensibilidad a esta.

La hipersensibilidad puede ser subclínica o clínica, sin embargo, ambos tipos de hipersensibilidad podrían ocasionar una disminución de la eficacia del fármaco (7,8). En relación a la hipersensibilidad clínica, esta se refiere a la presencia de signos o síntomas, siendo uno de los eventos adversos más comunes y esperados (alrededor del 30%) de las asparaginasa; así como una de las principales razones por las cuales se discontinúa dicho tratamiento(8). La hipersensibilidad clínica, se maneja dependiendo del tipo de manifestación y el grado de severidad de esta (según el CTCAE). Así, puede ser necesario discontinuar el uso de la asparaginasa (ya sea la discontinuación de cualquier tipo de asparaginasa o del tipo de asparaginasa actualmente utilizada)(8). Por lo tanto, surge la necesidad de contar con una alternativa que pruebe ser eficaz en pacientes que presenten un grado de hipersensibilidad a L. asparaginasa E. coli nativa que les impida continuar con el mismo tipo de asparaginasa como tratamiento. Según la publicación de Stock et al., 2011, donde se describen las recomendaciones de expertos en el manejo de las toxicidades relacionadas a asparaginasa, se menciona que según la gradación de CTCAE V0.4 para hipersensibilidad, cuando la severidad es de grado 2, se puede continuar con asparaginasa de no presentarse broncoespasmo, hipotensión, edema o necesidad de intervención parenteral; sin embargo, cuando esta es de grado 3 o 4 se señala que se debe discontinuar el uso de asparaginasa y de estar disponible hacer el cambio a L-asparaginasa Erwinia; esto es consistente con lo que se menciona en la guía de NCCN para el tratamiento de LLA, (la cual se describe a mayor detalle en la sección de resultados del presente documento) donde las reacciones por hipersensibilidad a asparaginasa de grado de severidad 2 o más son las de mayor preocupación. Por lo tanto, el presente dictamen considera como población de interés a pacientes que hayan presentado una reacción por hipersensibilidad de grado de severidad igual o mayor a dos según CTCAE.

Por otro lado, es de importancia notar que la vía de administración de la L-asparaginasa E. coli nativa puede ser intramuscular o endovenosa. Si bien la opción endovenosa, a diferencia de la intramuscular, es una opción menos dolorosa; existen reacciones relacionadas a la infusión que suelen ser comunes en medicamentos a base de proteínas como la L- asparaginasa. Por lo tanto, puede darse que algunas reacciones adversas consideradas como manifestaciones por hipersensibilidad que en



realidad se traten de manifestaciones de reacciones no mediadas por anticuerpos causadas por la misma infusión (9). Esto podría dificultar la identificación de una reacción por hipersensibilidad mediada por anticuerpos anti-asparaginasa. Asimismo, también se menciona que las inyecciones intramusculares pueden ocasionar una reacción inflamatoria en el sitio de la inyección, lo cual también puede ser difícil de distinguir de una reacción alérgica local por hipersensibilidad(8,10).

La hipersensibilidad clínica puede ser gradada de forma estándar utilizando la escala de gradación de eventos adversos del CTCAE (The Common Terminology Criteria for Adverse Events), permitiendo que el paciente pueda ser monitorizado en relación a la seguridad del fármaco. A continuación, se presenta un cuadro del CTCAE, donde se determinan los signos y síntomas que permiten la clasificación de gravedad de la reacción alérgica por hipersensibilidad, dividido en reacción alérgica y anafilaxis. Es de notar que versiones previas como el CTCAE v0.3 incluyen reacción alérgica/hipersensibilidad como una sola categoría, donde anafilaxis en vez de considerarse otro tipo de eventos es considerado dentro del mismo evento de reacción alérgica/hipersensibilidad cuando el grado de severidad es 4.

Cuadro N° 01

NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events - Gradación según CTCAE v4.0 en relación a reacción alérgica y anafilaxis

Reacción alérgica: trastorno caracterizando por un evento adverso local o respuesta sistémica a consecuencia de exposición a un alérgeno				
1	2	3	4	5
Enrojecimiento o erupción(rash) transitoria, fiebre por el medicamento menor a 38°C; sin intervención indicada	Indicación de Intervención o interrupción de infusión; pronta respuesta a tratamiento sintomático (i.e., antihistamínicos, AINES, narcóticos); medicamentos profilácticos indicados por 24 horas o menos	Reacción prolongada(i.e., no hay respuesta rápida a medicación sintomática y/o a interrupción de infusión); recurrencia de síntomas luego de una mejora inicial; indicación de hospitalización por secuela clínica(i.e., insuficiencia renal, infiltración pulmonar)	Consecuencias que amenacen la vida, indicación de intervenciones urgentes	Muerte

Anafilaxis: trastorno caracterizando por una reacción inflamatoria aguda, cuya consecuencia es la liberación de histamina o sustancias similares provenientes de los mastocitos, causando una respuesta de hipersensibilidad inmunológica. Clínicamente se manifiesta con dificultad para respirar, mareo, hipotensión, cianosis, y pérdida de la conciencia pudiendo ocasionar la muerte.

1	2	3	4	5
		Broncoespasmo sintomático con o sin urticaria; indicación de intervención parenteral; adema/angioedema relacionado a alergia; hipotensión	Consecuencias que amenacen la vida, indicación de intervenciones urgentes	Muerte

Fuente: NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Adicionalmente, a los signos y síntomas clínicos que permiten reconocer y categorizar la hipersensibilidad causada por el tratamiento con asparaginasa, existen pruebas como la medición de actividad de la asparaginasa y la titulación de anticuerpos anti-asparaginasa, que ayudan a identificar hipersensibilidad sub-clínica, también llamada inactividad silenciosa. La hipersensibilidad sub-clínica se caracteriza por presentar una baja actividad de la asparaginasa debido a su inactivación ocasionada por la producción de anticuerpos anti-asparaginasas(8). La titulación de anticuerpos anti-asparaginasa no suele realizarse debido a la posibilidad de que se generen anticuerpos a más de un epítipo, dificultando la identificación de dichos anticuerpos; además, no todos los anticuerpos llevan a inactivación de la asparaginasa(11). De hecho, existen estudios que han medido tanto actividad de asparaginasa en suero como titulación de anticuerpos y no se ha encontrado una correlación para todos los niveles de activación y de producción de anticuerpos. Por lo tanto, la medición del nivel de asparaginasa en suero, sigue siendo el análisis de elección para la identificación de actividad de la asparaginasa. En la actualidad, EsSalud, sólo realiza pruebas para hipersensibilidad local además de la observación y seguimiento de los signos y síntomas que permitan la caracterización y gradación de la reacción alérgica por hipersensibilidad.

Así, el presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar 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 de grado de severidad 2 o más a L- Asparaginasa E. coli nativa.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

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 que 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 (7,12).



Dentro de los tipos de L-asparaginasa, se encuentra la derivada de Escherichia coli en su forma nativa y en su forma pegilada; y la derivada de Erwinia chrysanthemi. 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(13). 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 y a nueve veces la vida media de L- asparaginasa Erwinia(14).



El uso de L- asparaginasa Erwinia, en combinación con un régimen quimioterapéutico, está aprobado por la FDA para el tratamiento de LLA en pacientes que presentan hipersensibilidad a L- asparaginasa derivada de E. coli. Por otro lado, la EMA solo tiene autorizado L-asparaginasa Erwinia en su formulación pegilada (una nueva formulación de asparaginasa no considerada en el presente dictamen), bajo designación de huérfana para el tratamiento general de LLA. La vía de administración de este fármaco es endovenoso o intramuscular. Las dosis recomendadas de L- asparaginasa Erwinia en remplazo de L- asparaginasa E. coli varían según si esta última es nativa o pegilada. Así, por cada dosis de L- asparaginasa E. coli nativa, se recomienda una dosis de 25,000 UI/m² de L-asparagina Erwinia; y por cada dosis de L- asparaginasa E. coli pegilada, se recomienda una dosis de 25,000 UI/m² tres veces a la semana por dos semanas de L- asparaginasa Erwinia. Asimismo, la L- asparaginasa E. coli pegilada también está aprobada por la FDA y está indicada, al igual que la L- asparaginasa Erwinia, como parte de un régimen quimioterapéutico en personas con LLA que presentan hipersensibilidad a las formas nativas de L- asparaginasa. A diferencia de L- asparaginasa Erwinia, 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 paciente pediátricos.

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID), tiene registrado L- asparaginasa Erwinia en presentación de 10,000 UI vía endovenosa, fabricado por BEIJING SHUANGLU PHARMACEUTICAL CO. LTD. Su registro sanitario es EE00832, el cual se encuentra vigente hasta el 13 de marzo del 2020. En relación al precio, si bien el sistema informático SAP R/3-EsSalud no tiene registrado compras previas de este tipo de asparaginasa, el observatorio de productos farmacéuticos de DIGEMID, registra un precio unitario de 230.00 a 332.50 nuevos soles. En relación a L- asparaginasa E. coli pegilada, esta no cuenta con registro sanitario para su compra dentro del país, por lo cual de ser aprobado su uso se tendría que realizar la compra fuera del país. Por lo antes mencionado, su precio no está registrado ni en el sistema informático SAP R/3-EsSalud ni en el observatorio de DIGEMID.



III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de L-asparaginasa Erwinia y L- asparaginasa E. coli pegilada para el tratamiento de pacientes niños y adultos con leucemia linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a L- asparaginasa E. coli nativa. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE) y National Library of Medicine (Pubmed-Medline). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados a fin de identificar otros estudios que pudieran ser útiles para la presente evaluación. Por otro lado, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), y The Scottish Medicines Consortium (SMC). Esta búsqueda se completó revisando publicaciones de grupos dedicados a la educación, investigación y mejora de la práctica clínica oncológica y hematológica dentro de América y Europa, como The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), The American Society of Clinical Oncology (ASCO), The European Society of Medical Oncology (ESMO), y The American Society of Hematology. Por último, se completó la búsqueda ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA



Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh¹, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.



¹ Los términos Mesh (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la librería nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados

Población de interés:



- Leucemia linfoblástica aguda:
"Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh]; "Acute Lymphoblastic Leukemia"; "Acute Lymphoblastic Leukaemia".
- Pacientes con hipersensibilidad a E. coli L- asparaginasa
E coli; "Escherichia coli"; asparaginase; "E coli asparaginase"; "Escherichia coli asparaginase"



Intervención:

- Erwinia L- Asparaginasa:
Erwinia; Asparaginase; "Erwinia asparaginase"; Erwinaze; Erwinase
- Pegaspargasa
Pegaspargase; "Polyethylene Glycol-conjugated L-asparaginase"; PEG-L-
asparaginasa; Oncaspar; PEG; asparaginase

Tipos de publicación considerados:

- Clinical trial
- Systematic review
- Meta-analysis



C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

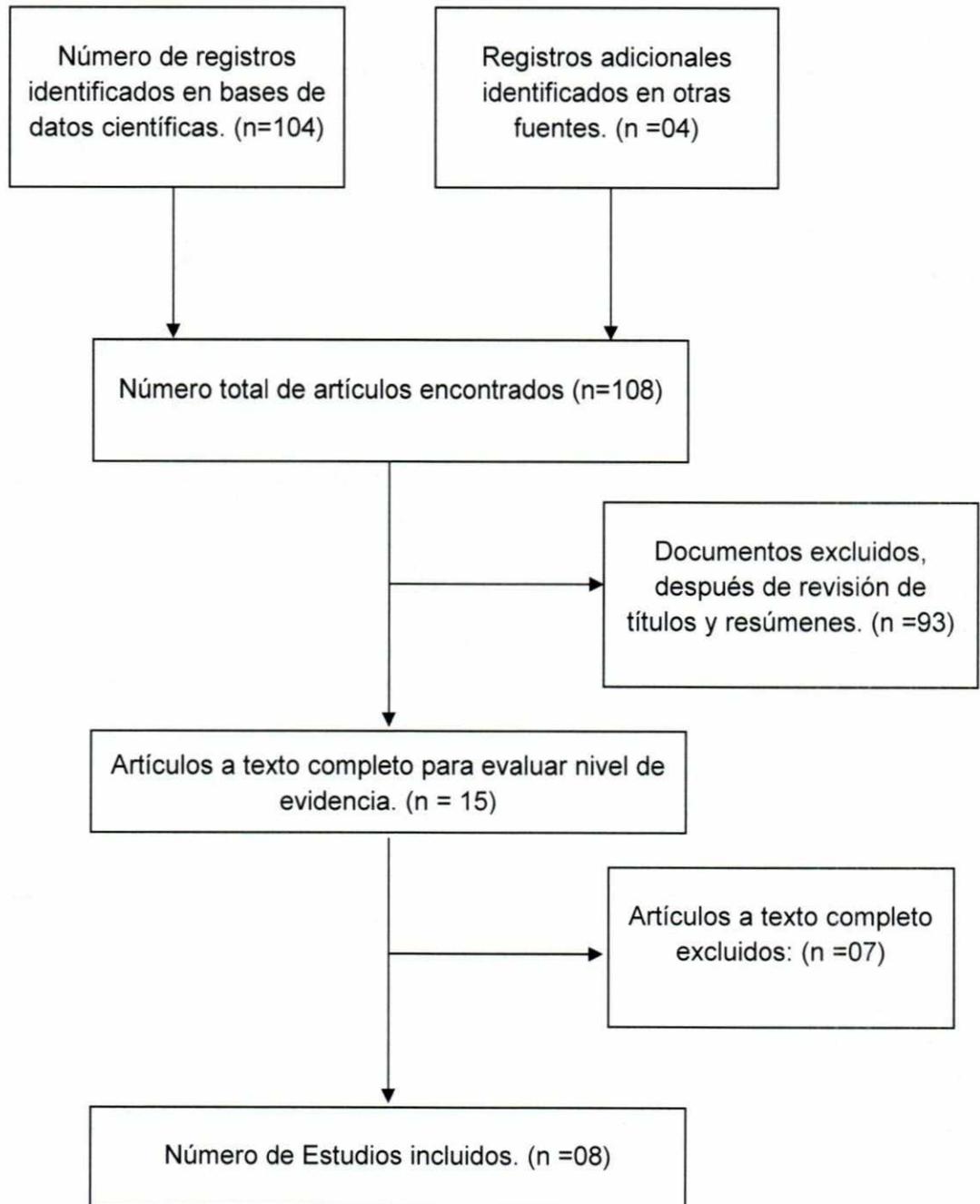
La selección de evidencia estuvo orientada a identificar ensayos clínicos (EC) fase III sobre el uso de L-asparaginasa E. coli pegilada y/o L-asparaginasa Erwinia en pacientes niños, adolescentes, y/o adultos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a L- asparaginasa E. coli nativa.

Se revisaron también estudios secundarios como Guías de Práctica Clínica (GPC), Sinopsis de síntesis (SS), Revisiones sistemáticas (RS) y evaluaciones de tecnologías sanitarias(ETS) que evaluaran L-asparaginasa E. Coli pegilada o L-asparaginasa Erwinia en un marco similar al de la pregunta PICO planteada en el presente documento.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA



Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica hasta marzo del 2017 para el sustento del uso de L-asparaginasa E. coli pegilada y L- asparaginasa Erwinia en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en pacientes niños y adultos que presentan hipersensibilidad a L- asparaginasa E. coli nativa. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión (i.e., GP, ETS, RS y ECA fase III), siendo los ensayos de fase III o en su defecto ensayos controlados y aleatorizados la principal considerada.



Guías Clínicas:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), updated 2017- Blood and bone marrow cancers
- National Comprehensive Cancer Network. (2016). National Comprehensive Cancer Network -NCCN version 2.2016 – Acute Lymphoblastic Leukemia
- European Society for Medical Oncology (ESMO), 2016- Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(15)

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria:



Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Institute for Health and Care Excellence, 2016 –“Pegaspargase for treating acute lymphoblastic leukaemia”.

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Scottish Medicines Consortium rituximab SMC advice², 2016- “pegaspargase (Oncaspar®) 750U/mL solution for injection/infusion”



Este documento fue realizado bajo la modalidad de presentación abreviada y no cuenta con un resumen de la evaluación realizada. Sin embargo, se menciona que fue aprobado dentro del Servicio Nacional de Salud de Escocia para su uso como parte del régimen quimioterapéutico en el tratamiento de LLA en pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta los 18 años), y pacientes adultos.

² Es un documento donde se realiza una evaluación acerca del uso de un producto para una condición específica y a partir de dicha evaluación se genera una recomendación hacia el panel del servicio nacional de salud de Escocia (NHS Scotland) y al comité terapéutico y de drogas (ADTC, por sus siglas en inglés) sobre el uso de ese fármaco dentro de Escocia

Revisiones sistemáticas con meta-análisis:

No se encontraron revisiones sistemáticas

Ensayos clínicos (EC) o análisis secundarios provenientes de ensayos clínicos:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- **Duval et al., 2002-** 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 (EORTC-CLG 58881)
- **Vrooman et al., 2010-** Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia
- **Salzer et al., 2013-** Erwinia asparaginase achieves therapeutic activity after pegaspargase allergy: a report from the Children’s Oncology Group
- **Plourde et al., 2014-** Safety profile of asparaginase Erwinia chrysanthemi in a large compassionate-use trial
- **Kurtzberg et al., 2011-** 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)

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- **Figueiredo et al., 2016-** Asparaginase Erwinia chrysanthemi as a component of a multi-agent chemotherapeutic regimen for the treatment of patients with acute lymphoblastic leukaemia who have developed hypersensitivity to E. coli-derived asparaginase(14)

Este artículo resulta ser una revisión de lo encontrado hasta la fecha con respecto a hipersensibilidad, enfocándose en el uso de L-asparaginasa Erwinia luego de hipersensibilidad con pegaspargasa. Por lo tanto, no se considera dentro de la evidencia descrita y discutida en el presente dictamen. Sin embargo, la información de este artículo se incluyó posteriormente en parte de la introducción del presente dictamen por el contar con información de relevancia en relación al contexto de uso de las diferentes asparaginasas evaluadas en este documento.



- **Vrooman et al., 2016-** Activity and Toxicity of Intravenous Erwinia Asparaginase Following Allergy to E. coli-Derived Asparaginase in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia(16)

Este fue un ensayo de etiqueta abierta, de un solo brazo (sin control), y multicéntrico, en el cual se evaluó el uso de L- asparaginasa Erwinia endovenosa en pacientes que hubieran desarrollado hipersensibilidad a L- asparaginasa E. coli pegilada y no a L-asparaginasa E. coli nativa. Adicionalmente, no se evaluaron desenlaces clínicos, solo se evaluó a la actividad mínima de asparaginasa en suero (NSAA, por sus siglas en inglés). Por lo tanto, no se incluyó en la descripción y evaluación de evidencia.

- **Salzer et al., 2013-** Erwinia asparaginase achieves therapeutic activity after pegaspargase allergy: a report from the Children's Oncology Group(17)

El objetivo de este ensayo (COG AALL07P2) fue evaluar la utilidad de L- asparaginasa Erwinia (intramuscular) como una alternativa en caso de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli pegilada, utilizando una dosis de 25,000UI/m² tres veces a la semana (lunes, miércoles, y viernes) por dos semanas con la finalidad de alcanzar una actividad mínima en suero (NSAA) de 0.10 o más IU/mL. No se incluye por los mismos motivos que el artículo de Vrooman et al., 2016.

- **Schrey et al., 2011-** Five-year single-center study of asparaginase therapy within the ALL-BFM 2000 trial

El objetivo de este artículo fue describir los resultados del monitoreo del uso de asparaginasa en el ensayo ALL-BFM, en el cual se les dio a los pacientes L- asparaginasa E. coli nativa, la cual, de presentar reacción alérgica, fue cambiada a L-asparaginasa E. coli pegilada, y por último se realizó un cambio a L- asparaginasa Erwinia. Este artículo tampoco se incluye ya que no evalúa desenlaces clínicos, solo actividad de asparaginasa.

- **Avramis et al., 2002-** A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study(18)

En este artículo se presentan los resultados de un ensayo cuyo objetivo fue comparar el uso de L-asparaginasa E. coli pegilada con L-asparaginasa E. coli nativa en el tratamiento de LLA en niños de riesgo estándar. A pesar de que este ensayo no contesta la pregunta PICO de interés del presente dictamen se realizó una lectura completa con la finalidad de ver si existía evidencia que pudiera ayudar a responder a la pregunta PICO de interés, como, por ejemplo, la posibilidad de que hubiera habido un cross over (como se dio en el ensayo publicado por Duval et al., 2002).



Adicionalmente, como se menciona en la metodología se realizó una revisión en la página *clinicaltrials.gov*, en la cual se encontró un estudio que podría aportar evidencia indirecta en relación a la pregunta PICO de interés. Sin embargo, este tampoco es incluido en la sección en la sección de descripción y evaluación de la evidencia del presente dictamen.



- **NCT00537030-** Erwinia Asparaginase After Allergy to PEG-Asparaginase in Treating Young Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia

El objetivo de este ensayo fue evaluar L-asparaginasa Erwinia en pacientes con LLA que son alérgicos a L –asparagina E. coli pegilada. Este ensayo se encuentra actualmente en curso y por lo tanto, no existe una publicación de los resultados finales. A pesar de ello, se han reportado algunos resultados descriptivos; sin embargo, estos aún no pueden ser del todo interpretados. Por último, este ensayo no ayuda a responder de manera precisa la pregunta PICO de interés del presente dictamen



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), updated 2017- Blood and bone marrow cancers(19)

Dentro del flujograma de manejo de este tipo de neoplasias malignas hematológicas se encuentra la leucemia linfoblástica aguda, para la cual no existe recomendación de tratamiento luego de hipersensibilidad al tratamiento de primera línea. Sin embargo, en esta GPC se hace mención a la ETS sobre el uso de L-asparaginasa E. coli pegilada en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda "*Pegaspargase for treating acute lymphoblastic leukaemia (2016) NICE technology appraisal guidance 408*", la cual será detallada y discutida más adelante en el presente documento.



National Comprehensive Cancer Network (NCCN), version 2.2016 – Acute Lymphoblastic Leukemia(20)

Dentro del tratamiento con L- asparaginasa, se menciona el uso de L- asparaginasa proveniente de Erwinia chrysanthemi y el uso de L-asparaginasa E. coli pegilada; ésta última hace referencia a L- asparaginasa proveniente de E. coli, pero en formulación pegilada. Así, es de notar que, en esta GPC, no se considera el uso de L- asparaginasa de E. coli nativa, la cual es considerada como primera línea de tratamiento en la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen. Con respecto al manejo de la hipersensibilidad causado al tratamiento de L-asparaginasa,



se menciona que existe una alta incidencia de reacciones de hipersensibilidad a la asparaginasa, siendo de mayor preocupación las reacciones de grado 2 o más de severidad según el CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*).



Asimismo, se menciona que la L- asparaginasa Erwinia es utilizada como terapia de segunda línea en pacientes que presentan una reacción alérgica sistémica o anafilaxis a causa de la L- asparaginasa E. coli pegilada. Por último, se menciona que para reacciones alérgicas o anafilaxis de grado de severidad 3 a 4 según CTCAE es necesario discontinuar el uso del tipo de asparaginasa que ocasiona dicha reacción; a diferencia de las reacciones de grado 1 o 2 que no incluya broncoespasmos, hipotensión, edema o intervención parenteral; en donde la asparaginasa que causó dicha reacción puede seguir siendo utilizada siempre y cuando se realice una premedicación con algún medicamento que ayude a prevenir la hipersensibilidad a la asparaginasa.

Todas estas recomendaciones tienen una gradación 2A; es decir, que se basan en evidencia de baja calidad, pero con consenso uniforme por parte del panel de expertos de NCCN de que la intervención es apropiada. La evidencia detrás proviene de un estudio que evalúa la reacción cruzada inmunológica de los anticuerpos anti-asparaginasa Wang et al., 2003 y Zalewska-Szewczyk et al., 2009, y del estudio en relación al uso de L-asparaginasa Erwinia luego del uso de L- asparaginasa E. coli de Vrooman et al., 2010; cabe destacar que ninguno de estos tres estudios es un ensayo clínico de fase III. Sin embargo, toda esta evidencia es considerada dentro del presente dictamen, ya sea como parte de los resultados del presente dictamen (i.e., Vrooman et al., 2010) o como referencias dentro de la sección de discusión (i.e., Wang et al, 2013 y Zalewska-Szewczyk et al., 2009).

Esta GPC se actualiza anualmente; sin embargo, pueden haber actualizaciones en un periodo menor de presentarse nueva evidencia, aprobaciones de nuevos fármacos, o cambios en los fármacos previamente aprobados. Así, se describe el rigor metodológico de dicho proceso de actualización, para lo cual se utilizará los criterios considerados dentro del dominio de rigor metodológico de la herramienta AGREE II. Esta descripción incluye criterios generales de la GPC, así como criterios que se aplicaran de manera específica a la intervención interés del presente dictamen (L-asparaginasa Erwinia). De esta manera, se menciona que la evidencia utilizada proviene de una revisión realizada con el motor de búsquedas PubMed, más no específica si esta revisión es sistemática y si es realizada por más de un revisor. Adicionalmente también se considera literatura adicional que sea de relevancia, dentro de las cuales se incluyen resúmenes de conferencias. Por otro lado, NCCN también acepta solicitudes externas de evaluación por parte de la industria, clínicos externos, pacientes y financiadores.

Con respecto a los criterios de inclusión de los estudios se menciona que el tipo de evidencia a ser considerada puede provenir de ensayos clínicos de fase II, fase III y



fase IV, otras GPC, ensayos clínicos controlados y aleatorizados, meta-análisis, revisiones sistemáticas y estudios de validación. En relación a las fuerzas y limitaciones de la evidencia considerada, si bien éstas no se mencionan de manera explícita, sí se encuentra una breve descripción de dicha evidencia. Las recomendaciones de esta GPC están gradadas a base de cuatro categorías propias de NCCN, las cuales consideran el nivel de evidencia utilizado y el consenso de panel de expertos realizadores de la guía con relación si la intervención es apropiada; sin embargo, no se incluye la fuerza de recomendación. La guía es revisada por el panel de la NCCN, y no se menciona que exista una revisión externa adicional. En relación a las recomendaciones de L- asparaginasa luego de hipersensibilidad, se hace mención de los beneficios clínicos y de los riesgos en el resumen de la evidencia incluida. Asimismo, la evidencia utilizada guarda consistencia con las recomendaciones realizadas. Sin embargo, esta evidencia es de baja validez, al no tratarse de ensayos clínicos aleatorizados y controlados.



European Society for Medical Oncology (ESMO), 2016- Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(15)

En esta guía se menciona el uso de L- asparaginasa de manera general como parte del tratamiento de LLA, no se especifica si es L-asparaginasa deriva de Escherichia coli o Erwinia chrysanthemi. Sin embargo, sí se menciona que el uso de L- asparaginasa pegilada tiene la ventaja de aumentar el periodo de eliminación de la asparagina. Por otro lado, el uso de las asparaginasas no se menciona dentro de las tablas de recomendación, ni se encuentra gradada la mención de su uso. Adicionalmente, tampoco se encuentra referenciada la evidencia detrás de la mención del uso de ninguna de las asparaginasas. Por lo tanto, no es posible valorar la mención del uso de las asparaginasas para el tratamiento de LLA dentro de esta GPC. A pesar de ello, se incluye esta guía por tratarse de una GPC de referencia en oncología y debido a que está dirigida al diagnóstico, tratamiento y seguimiento específico de LLA en pacientes adultos.



ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

National Institute for Health and Care Excellence, 2016 –“Pegaspargase for treating acute lymphoblastic leukaemia”

El objetivo de esta ETS realizada por NICE, fue evaluar el uso de L-asparaginasa E. coli pegilada (i.e., pegaspargasa) en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA). La pegaspargasa como se mencionó previamente, es la L- asparaginasa derivada de E. coli, pero en formulación pegilada. Como se menciona en la sección de





guías de práctica clínica, según la GPC para el tratamiento las neoplasias malignas hematológicas realizada por NICE (*"blood and bone marrow cancers"*), la pegaspargasa está recomendada como tratamiento de primera línea en la LLA para niños, adolescentes y adultos. Dicha recomendación se basa en la evidencia evaluada en esta ETS, la cual se describe a continuación. Así, a pesar de que esta ETS es realizada con el objetivo de evaluar el uso de pegaspargasa como parte del régimen de primera línea para LLA, la evidencia considerada hace notar que las reacciones alérgicas en relación al uso de asparaginasas pueden ser frecuentes, mencionando que según los protocolos de UKALL (leucemia linfoblástica aguda en Reino Unido), en casos de hipersensibilidad a pegaspargasa, la L-asparaginasa Erwinia es preferida antes que la L-asparaginasa E. coli nativa. Se menciona que esta preferencia se da debido a la probabilidad de que exista una reacción cruzada entre la pegaspargasa y la L-asparaginasa E. coli nativa, ya que ambas derivan de E. coli. Esto es de relevancia, ya que si bien en el caso de la pregunta PICO de interés del presente dictamen la hipersensibilidad se presenta con L-asparaginasa E. coli nativa, siendo pegaspargasa una de las intervenciones propuestas como alternativa luego de dicha hipersensibilidad; ambas, como menciona NICE, derivan del mismo organismo. Por lo tanto, sería razonable pensar que a pesar de que el orden de administración sea inverso al considerado en esta ETS, el riesgo de que exista una reacción cruzada también sería probable.



iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Vrooman et al., 2010- Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia



Este artículo presenta los resultados de un análisis que se realizó en una sub-población de niños reclutada entre los años 2000 y el 2002 en el instituto de cáncer Dana-Farber bajo el protocolo de consorcio de leucemia linfoblástica aguda 00-01. En dicho estudio se incluyeron un total de 215 niños de 1 a 18 años con diagnóstico de LLA, los cuales recibieron una fase de intensificación por 30 semanas con asparaginasa a la séptima semana de tratamiento. La sub-población incluida en este análisis fueron todos los niños que presentaron alergia a L-asparaginasa E. coli nativa, la cual solo se pudo presentar en los niños que permanecieron vivos y con respuesta completa al inicio de la fase de intensificación. Así, en el caso de presentarse una reacción alérgica a L-asparaginasa E. coli nativa intramuscular se cambió el tratamiento a L-asparaginasa Erwinia intramuscular, usando una dosis de 25,000 UI/m² dos veces a la semana en intervalos de 3 y 4 días. Los pacientes que también presentaron reacciones alérgicas a L-asparaginasa Erwinia cambiaron el tratamiento por L-asparaginasa E. coli pegilada a una dosis semanal de 2,500 UI/m². De presentarse pancreatitis moderada a leve o trombosis venosa profunda se suspendió el uso de dicha asparaginasa hasta controlarse



los síntomas; sin embargo, esta fue suspendida por completo si la pancreatitis fue severa o se presentó una reacción alérgica a los tres tipos de asparaginasa (i.e., L-asparaginasa E. coli nativa, L-asparaginasa Erwinia, y L-asparaginasa E. coli pegilada) De todos los pacientes que pasaron a recibir L-asparaginasa Erwinia, diez pasaron a recibir L-asparaginasa E. coli pegilada luego de una mediana de 8 semanas (4-20 semanas) debido a que L- asparaginasa Erwinia no se encontraba disponible, no por reacción alérgica. Así se considera solo la información hasta antes del tiempo de que empezaran a recibir pegaspargasa.



Actividad de asparaginasa como NSAA

Es de notar que este no es un desenlace clínico y no se consideró dentro de los desenlaces de la pregunta PICO de interés, igual se menciona como información adicional. Esto hace referencia al valor mínimo de actividad de asparaginasa en suero; para considerar que hay actividad enzimática asociada a eliminación de asparagina en suero se requiere tener por lo menos un valor de 0.1UI/mL o 100UI/L de asparaginasa en suero. Así, se evaluaron a 38 pacientes de los 42 pacientes que cambiaron a L-asparaginasa Erwinia por presentar alergia a L-asparaginasa E. coli nativa. De los 38 pacientes tratados con L-asparaginasa Erwinia 33 también tenían muestras de suero al momento de ser tratados con L-asparaginasa E. coli nativa previo al desarrollo de hipersensibilidad a dicha asparaginasa. Así, solo 14 de esos 33 pacientes tuvieron por lo menos un NSAA mayor o igual a 0.1UI/mL. Por otro lado, 34 de las 38 muestras al momento de presentar hipersensibilidad L-asparaginasa E. coli nativa tuvieron por lo menos un NSAA mayor o igual a 0.1UI/mL luego de haber empezado tratamiento con Erwinia. Por último 16 de 19 pacientes que no habían alcanzado el NSAA mientras recibían L-asparaginasa E. coli nativa, lo alcanzaron al recibir L-asparaginasa Erwinia. Es de notar que se menciona que las muestras al momento de usar L-asparaginasa E. coli nativa fueron tomadas antes de que diera la hipersensibilidad E. coli. Sin embargo, no describen como se aseguraron de que eso fuera así, ya que probablemente una de las razones por las cuales no había actividad en esos 14 pacientes podría haber sido debido a que antes de evaluar la actividad en suero ya había presencia de anticuerpos anti-asparaginasa.

Sobrevida libre de evento

Definido como el tiempo desde el diagnóstico hasta el primer evento que podrían incluir falla en la inducción, muerte durante la inducción, muerte durante remisión, o recaída. Se utilizó como tiempo cero el inicio de la fase de intensificación, ya que solo se incluyó pacientes que estuvieran en remisión completa y vivos al inicio de esa fase. Así, de los 42 pacientes que desarrollaron alergia L-asparaginasa E. coli nativa y cambiaron a L-asparaginasa Erwinia, 5 recayeron, y uno murió en remisión por sepsis. Se siguió a los pacientes por una mediana de 5.4 años, en los cuales se observó una sobrevida libre de evento para 86%(con un error estándar de 5%) de los 42 pacientes



que cambiaron a Erwinia, mientras que de los 170 pacientes que no presentaron alergia, y por lo tanto no cambiaron a L-asparaginasa Erwinia, 81% (error estándar 3%) presentaron una sobrevida libre de evento. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.55$, log Rank test)

Eventos adversos:

Dentro de los eventos adversos se consideró pancreatitis, hiperglicemia, trombosis, sangrado e hipersensibilidad. Esta última se clasificó como leve si es que era solo una reacción local en el sitio de aplicación de la inyección intramuscular, incluyendo eritema y/o edema; y se consideró severa cualquier otro tipo de reacción incluyendo rash urticaria fuera del lugar de aplicación, hinchazón en la lengua o labios, dificultad respiratoria o hipotensión. 45 pacientes desarrollaron alergia a L -asparaginasa E. coli- nativa de los cuales 17 presentaron una reacción local, 27 una reacción sistémica y 1 una relación alérgica cuya severidad no fue gradada, la mediana de presentación de alergia luego de la inducción fue de 5 semanas(1-24 semanas) De esos 45, 2 pasaron a recibir pegaspargasa (no se describe la razón) y 1 no pudo ser evaluado, así que solo 42 pasaron a recibir L-asparaginasa Erwinia, el 33% (14 pacientes) de los 42 pacientes que pasaron a recibir L-asparaginasa Erwinia experimentó también una reacción a esta, 5 una reacción local y 9 una reacción sistémica. La mediana de desarrollo de hipersensibilidad a Erwinia fue de 8 semanas (2-15.5 semanas). Adicionalmente 2 pacientes que presentaron pancreatitis moderada a severa y tuvieron que suspender cualquier tipo de asparaginasa, 1 paciente presentó pancreatitis leve y continuó con Erwinia luego de recuperarse y 1 paciente presentó hiperglicemia.

Duval et al., 2002- 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 (EORTC-CLG 58881)

El presente ensayo tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad de L-asparaginasa E. coli nativa con L- asparaginasa Erwinia como tratamientos de primera línea en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA), no se menciona que sea cegado y según la descripción la aleatorización fue por centros. Adicionalmente, como parte del protocolo, en este ensayo se realiza un *cross over* a todos los pacientes que presentan alergia con grado de severidad uno o más al tipo de L- asparaginasa asignada. Así, es posible observar lo que ocurre en pacientes que primero utilizan L-asparaginasa E. coli nativa como primera línea de tratamiento pero que debido a la presencia de una reacción alérgica tiene que continuar con L- asparaginasa Erwinia. Por lo tanto, si bien este ensayo no está diseñado exclusivamente para la población de interés de la presente pregunta PICO, sí incluye una sub población que se ajustaría a

la población de la pregunta PICO de interés, contribuyendo con cierta evidencia en relación al uso de L-asparaginasa Erwinia para pacientes que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa.

En este ensayo se incluyó a pacientes menores de 18 años de edad que hubieran sido diagnosticados con LLA (L1 o L2 según la clasificación citomorfológica de la FAB, French-American-British); o con linfoma no Hodgkin tipo linfoblástico. Se excluyeron pacientes que hubieran recibido corticoides por más de siete días.

Se estratificó a los pacientes según el centro donde se realizó el ensayo, su factor de riesgo (menor a 0.8, 0.8-1.19, y mayor o igual a 1.2), el tipo de enfermedad (leucemia o linfoma), e inmunofenotipo. Luego se aleatorizó en una proporción de 1 a 1 a recibir L- asparaginasa Erwinia o L- asparaginasa E. coli. Adicionalmente, se estratificó a los pacientes según brazo de tratamiento (de la primera aleatorización), y el factor de riesgo inicial o estadio Murphy para realizar dos aleatorizaciones más, en las cuales se asignó a los pacientes para recibir o no un mes más de mercapturina como terapia de mantenimiento y a pacientes de alto riesgo a recibir dosis alta de citarabina durante los intervalos de tratamiento. Se planeó una un total de 12 dosis de 10,000UI dos veces a la semana para cada uno de las asparaginasas. En relación a las dos aleatorizaciones adicionales a la asignación del tipo de asparaginasa, debido a que una de ellas se hace solo en la sub-población de alto riesgo, a que no se menciona de forma clara el objetivo detrás de éstas, y por no ser relevantes en relación a la pregunta PICO de interés; sus resultados no son considerados dentro del presente dictamen.

Se calculó un total de 750 pacientes para encontrar una diferencia del 10% en relación al desenlace principal de sobrevida libre de evento a los cinco años, con un alfa de 5% y un poder de 85%. Sin embargo, se aplicó los límites de Haybittle –Peto, el cual consideró una diferencia estadísticamente significativa en el desenlace de sobrevida libre de eventos con un valor $p < 0.001$. Así, no se reclutó al total de 750 pacientes, sino que el reclutamiento finalizó luego de aleatorizar a un total de 702 pacientes. De dicho total, un paciente de cada brazo (dos en total) fueron excluidos luego de la aleatorización por haber presentado un diagnóstico distinto a LLA o a linfoma no-Hodgkin de tipo linfoblástico, con lo cual finalmente se analizó a 700 pacientes; 354 pacientes en el brazo de L-asparaginasa E. coli nativa, y 346 pacientes en el brazo de L –asparaginasa Erwinia. Todos los análisis se realizaron en la población por intención a tratar. La adherencia al tratamiento fue similar para ambos tipos de L-asparaginasa, durante el protocolo A1 el 81% de pacientes en el grupo de L-asparaginasa E. coli recibió las ocho dosis programadas, mientras que en el grupo de L-asparaginasa Erwinia las recibió el 88% de los pacientes.

Los límites de Haybittle –Peto, al igual que límites de O' Brien-Fleming (el cual suele ser más utilizado), es una aproximación que permiten lidiar con el gasto del alfa el cual genera en los ensayos que presentan un diseño secuencial o en los ensayos que presentan análisis interinos programados. Los límites de Haybittle –Peto utilizan el



mismo umbral para todos los análisis interinos. Asimismo, el análisis final utiliza un nivel de significancia del 0.05. Por último, los límites de Haybittle –Peto se consideran una aproximación más conservadora que la de los límites de O' Brien-Fleming



Sobrevida global

Definido como tiempo desde la aleatorización hasta muerte.

La tasa de sobrevida global a los seis años fue de 83.9% en el grupo de L-asparaginasa E. coli nativa a comparación de 75.1% en el grupo de L-asparaginasa Erwinia. (Valor p 0.002) con riesgo instantáneo de muerte (HR) de 1.66 (IC95%:1.20-2.23; no se reporta valor p), favoreciendo al grupo de L-asparaginasa E. coli.



Sobrevida libre de evento

Este fue el desenlace primario, el cual se definió como el tiempo desde respuesta completa hasta la primera recaída o muerte.

Si el paciente no alcanzó respuesta completa hasta el término del protocolo I se consideró el evento en el tiempo cero.

La sobrevida libre de evento fue menor en el grupo de L-asparaginasa Erwinia a comparación del grupo de L-asparaginasa E. coli nativa, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0.0004). La tasa a los 5 años fue de 59.8% (desviación estándar 2.6%) en comparación a 73.4% (desviación estándar 2.4%) con una HR de falla de remisión, recaída o muerte de 1.59 (IC95%:1.22-2.09; no se reporta valor p) El HR ajustado para los pacientes con leucemia fue de 1.60 (IC95%:1.22-2.09; no se reporta valor p) ajustado por co-variables de interés como grupo de riesgo y sexo.



Respuesta completa

En relación a la Tasa de respuesta completa luego de inducción y consolidación, luego de inducción el 94.5% de pacientes en el grupo de L- asparaginasa E. Coli nativa alcanzaron repuesta completa mientras que en el grupo de L –asparaginasa Erwinia lo alcanzó el 91.0% de los pacientes (OR: 3.23; valor p=0.042).



Calidad de vida

No se reporta

Eventos adversos

En relación a reacciones alérgicas de grado 3 o 4 estas fueron bastante bajas en ambos grupos de alrededor del 2.0%. Por último, en relación a problemas de coagulación se observó una mayor proporción en el grupo de L-asparaginasa E. coli nativa (30.2%) a comparación del grupo de L-asparaginasa Erwinia (11.8%) (OR: 3.290; valor $p < 0.001$).

Plourde et al., 2014- Safety profile of asparaginase Erwinia chrysanthemi in a large compassionate-use trial(21)

En este artículo se presenta información adicional de seguridad de los pacientes incluidos en el protocolo de tratamiento Erwinaza master (EMTP) implementando en 176 sedes en Estados únicos. Esta información se presenta solo de manera descriptiva, considerando a pacientes con diagnóstico de leucemia o linfoma linfoblástica aguda que hubieran desarrollado hipersensibilidad de grado dos o más de severidad a asparaginasa derivada de E. coli (incluyendo la versión nativa y la pegilada-pegaspargasa). Por otro lado, se excluyeron a pacientes embarazadas, en lactancia, o con historia de reacción alérgica a L-asparaginasa Erwinia o pancreatitis.

Los pacientes recibieron las dosis de L-asparaginasa Erwinia correspondiente, equivalente según el tipo de asparaginasa deriva de E. coli que hubiesen estado recibiendo previamente. Así se recomendó que por cada dosis de L-asparagina E. coli pegilada se administrara Erwinia de 25,000UI/m² tres veces a la semana (lunes, miércoles y viernes) por dos semanas y en el caso de E. coli nativa, se administraba una dosis de Erwinia de 25,000UI/m² (las dosis de reemplazo podían variar según protocolo de la sede) L-asparaginasa Erwinia se administró hasta finalizar el tratamiento planeado.

La población analizada para seguridad incluye a cualquier paciente que hubiera recibido por lo menos una dosis de L-asparaginasa Erwinia y que se tuviera registrado un reporte de evento adverso o una forma de reporte de caso³ (CFR, por sus siglas en inglés.) Los eventos adversos se codificaron según MedDRA versión 14.0⁴, se recolectó información de hipersensibilidad, reacción de hipersensibilidad local, anafilaxis, trombosis, hemorragia, elevación de transaminasas, pancreatitis e hiperglicemia. Asimismo, se menciona que no todas las sedes reportaron el grado de severidad el evento adverso, no hubo un monitoreo del estudio, no se verificó la fuente de información, no se requirieron test de laboratorios que corroboraron el evento adverso y el CFR fue voluntario; con lo cual podemos decir que este artículo presenta resultados de baja validez interna.

³ Cuestionario utilizado específicamente en los ensayos clínicos cuya finalidad es recolectar información de cada paciente incluyendo eventos adversos.

⁴ Medical Dictionary for Regulatory Activities; terminología médica estandarizada altamente específica.

Eventos adversos

Se evaluó un total de 940 pacientes, de los cuales 893 presentaron CFR, el 77.6% completó todas las dosis planeadas. De los pacientes con CFR que no completaron el tratamiento, 80 se debieron a una reacción alérgica, 33 a otro evento adverso, 6 a pancreatitis, 3 a trombosis, 7 a muertes, 25 otras razones no descritas, 34 por clausura administrativa, y 12 de los cuales no se tiene conocimiento el motivo de término de tratamiento.

La población evaluada estaba constituida en por un 63% de hombres, con una media de edad de 9.7 (0-76) años, 80% se encontraba con enfermedad al debut, y 77% presentaban LLA derivada de linfocitos de células B, y el 91% de los pacientes habían recibido L-asparaginasa Erwinia intramuscular. En relación a los eventos adversos. del total de 940 (no solo se incluye a los pacientes que tenían CFR sino también a los que tenían reporte de eventos adversos), el 36.2% presentó al menos un evento adverso de grado de severidad uno o mayor, siendo las reacciones alérgicas las más comunes; las cuales incluyen hipersensibilidad (13.6%), hipersensibilidad local (3.3%), y anafilaxis (0.9%); además también se observó sepsis o infección (3.9%), pancreatitis(3.9%), fiebre(3.8,%), hiperglicemia (3.7%), incremento de transaminasa(3.5%), vómitos(3%) y; los demás eventos adversos se presentan en una proporción menor al 3% (trombosis en 2.1%). En relación a los eventos adversos de grado de severidad 3 o 4, el 14.9% de los pacientes presentaron uno o más eventos adversos, de los cuales el 3.6% presentó hipersensibilidad, 3.5% hiperglicemia; y los demás eventos adversos se presentaron en menos del 2%. Murieron un total de 18 pacientes, como se menciona previamente, y 7 murieron antes de completar el tratamiento. Del total de muertes tres se consideraron relacionadas al tratamiento, 5 muertes no presentaban reporte de relación a la droga. Por último, se realizó un análisis descriptivo por subgrupos en relación a características consideradas de relevancia como grupo etario, y debut de enfermedad o relapsos; encontrándose proporciones similares para ambos subgrupos. En relación a la vía de administración de L-asparaginasa Erwinia es de notar que solo el 3% de los 940 pacientes recibió la vía endovenosa y el 91% la vía intramuscular. Así, se presentó una mayor hipersensibilidad en el grupo endovenoso en comparación al intramuscular (17.2% versus 11.7%) y de igual forma en relación a los eventos adverso de grado 3 o 4 se presentó 6.9% de hipersensibilidad en el grupo endovenoso y 2.8% en el grupo de intramuscular. Por último, más pacientes en el grupo intramuscular completaron el tratamiento (78.6%) en comparación al grupo endovenoso (58.6%); sin embargo, es de notar que la proporción de personas que recibió endovenoso fue mucho menor que la porción de personas que recibió intramuscular, como se menciona previamente.



Kurtzberg et al., 2011- 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) (13)

Ensayo de fase II, aleatorizado cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y toxicidad de asparaginasa pegilada con L-asparaginasa E. coli nativa en un régimen estándar de re-inducción en niños con LLA con segunda recaída a médula ósea.

En este estudio se incluyeron pacientes menores de 21 años que tuvieran diagnóstico de LLA con segunda recaída a médula ósea (M3 mayor a 25% de blastos). Se excluyeron a pacientes con una esperanza de vida menor a cuatro semanas, o una inadecuada función hepática o renal. No se excluyeron a pacientes con enfermedad activa en sistema nervioso central siempre y cuando el médico tratante considerara seguro suspender la quimioterapia intratecal.

Todos los pacientes habían sido previamente tratados con L-asparaginasa E. coli nativa; sin embargo, no todos habían presentado hipersensibilidad a ésta. Así, se separaron a los pacientes en dos grupos: a) pacientes que no hubiesen presentado hipersensibilidad previa a L-asparaginasa a E. coli nativa, los cuales fueron aleatorizados a recibir L-asparaginasa E. coli pegilada o L-asparaginasa E. coli nativa; y b) pacientes que hubieran presentado previa hipersensibilidad a E. coli L-asparaginasa, los cuales solo fueron asignados a recibir asparaginasa pegilada. Es de notar que la L-asparaginasa E. coli pegilada utilizada no fue toda de la marca Oncaspar (pegaspargasa), también se utilizó L-asparaginasa E. coli pegilada fabricada por Kyowahaka, cuya secuencia de aminoácidos, estructura proteica y activación fueron comparadas con la asparaginasa utilizada por Oncaspar y consideradas casi idénticas. Se utilizó dosis de 2500UI/m² en los días 1 y 15 para asparaginasa pegilada y 10,000UI/m² de L- asparaginasa E. coli nativa en los días 1,3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22, 24, 26; ambas en presentación intramuscular.

En relación a la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen, se considerará el grupo b, población de pacientes que hubiesen presentado hipersensibilidad previa a L-asparaginasa E. coli nativa a cual se les asignó L-asparaginasa E. coli pegilada y los resultados del grupo a, ya que si bien al inicio no presentaban historia previa de hipersensibilidad, los pacientes que desarrollaran hipersensibilidad al tratamiento asignado de L-asparaginasa E. coli nativa se les permitiría cruzar al grupo de L-asparaginasa E. coli pegilada. Se realizó análisis en la población por intención a tratar en el grupo a donde se aleatorizó a recibir L-asparaginasa E. coli nativa y L-asparaginasa E. coli pegilada.

Del total de pacientes incluidos en este ensayo (n=76), 34 no tenían historia de hipersensibilidad previa y 42 sí; de estos 42, 23 presentaban hipersensibilidad a E. coli grado de severidad 2, y 16 a grado de severidad 3 o 4; mientras que 7 presentaban hipersensibilidad a L-asparaginasa Erwinia grado 1 o 2, y 4 a grado 3 o 4.

Adicionalmente, 40 de los 42 pacientes con hipersensibilidad previa habían sido también tratados con L-asparaginasa Erwinia, once de esos 40 pacientes también tuvieron reacción alérgica a L-asparaginasa Erwinia. Por último, del total de pacientes existió un subgrupo de 12 con hipersensibilidad previa que fueron expuestas fuertemente a asparaginasa como tratamiento de primera línea en la fase de intensificación con asparaginasa, de los cuales 10 desarrollaron hipersensibilidad a E. coli y por lo tanto fueron asignados a recibir asparaginasa pegilada.



Tasa de respuesta global

Es de notar que este desenlace no se consideró dentro de la pregunta PICO de interés. Sin embargo, es el único desenlace de eficacia clínica presentado en este artículo.

Así, de los 42 pacientes con hipersensibilidad previa a L-asparaginasa E. coli, 16 presentaron respuesta completa, 5 respuesta parcial, 20 no presentaron respuesta o tuvieron progresión de enfermedad, y 1 no fue evaluado. Se comparó a todos los pacientes que recibieron L-asparaginasa E. coli nativa versus los que recibieron L-asparaginasa E. coli pegilada, en relación a la tasa de respuesta global (respuesta completa más parcial), ya sea que hayan sido aleatorizados o asignados de manera directa a asparaginasa pegilada por hipersensibilidad previa, observándose diferencias estadísticamente significativas, pero bastante marginales ($p=0.043$, valor p exacto). Dentro del grupo aleatorizado no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre L-asparagina E. coli pegilada y L-asparagina E. coli nativa ($p=0.73$, valor p exacto).

Eventos adversos

En relación a la seguridad, 33 pacientes desarrollaron toxicidad relacionada a asparaginasa de grado de severidad 3 o 4, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al grupo que utilizó asparaginasa pegilada y había presentado previamente hipersensibilidad en comparación al grupo que recibió asparaginasa pegilada y no presentaba previamente hipersensibilidad. Sin embargo, no se muestra valor p . Por otro lado, en el grupo b, el cual fue aleatorizado, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.49$), en donde 2 del grupo que recibió L-asparaginasa E. coli nativa presentó una reacción alérgica de grado 3 o 4 mientras ninguno de los pacientes tratados con L-asparaginasa E. coli pegilada presentaron reacción alérgica (los valores totales de cada grupo parecen estar errados, ya que se menciona que hubieron 27 en el grupo de L-asparagina E. coli cuando al inicio mencionan que fueron 17). Del grupo de pacientes que había presentado previamente hipersensibilidad a asparaginasa nativa, 3 presentaron reacciones alérgicas, dos de grado 1 y 1 de grado 2. Los pacientes con reacciones



alérgicas respondieron al uso de antihistamínicos y no se presentaron reacciones de hipersensibilidad prologadas o recurrentes.

Adicionalmente, sin tomar en cuenta la población por intención a tratar, se observa que en los pacientes con hipersensibilidad previa se evaluó el nivel de L-asparagina en suero y la titulación de anticuerpo anti-asparaginasas, encontrando que para el grupo con hipersensibilidad previa el porcentaje de asparagina en suero en los días 7 y 14 fueron menores (40 y 20%, respectivamente) en comparación a los que no presentaban hipersensibilidad previa, 83 y 50%, respetivamente, para el grupo asignado a asparagina pegilada y 100 y 86%, respetivamente para el grupo asignado a L- asparagina E. coli nativa. De igual forma, la titulación de anticuerpos guardó correlación con asparagina en suero, siendo mayor cuando había menos L-asparagina en suero.



V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la mejor evidencia disponible hasta marzo 2017 en relación al uso de L-asparaginasa Erwinia y L-asparaginasa E. coli pegilada para el tratamiento de pacientes niños, adolescentes, y adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA), que presentan hipersensibilidad a L- asparaginasa E. coli nativa. Así, se identificaron tres GPC en relación al tratamiento para LLA, una ETS, y cuatro estudios donde se evalúa el tratamiento con asparaginasas en LLA en relación a su eficacia y seguridad pacientes con hipersensibilidad previa a asparaginasa.

Así, las GPC incluidas, tanto las guías realizadas por NICE, como NCCN y ESMO mencionan el uso de asparaginasa como parte del tratamiento estándar de LLA; tanto en niños, adolescentes, y adultos. En relación a la guía realizada por NICE, esta no menciona un tratamiento de segunda línea, ya sea por recaída o toxicidad. La recomendación de NICE se basa en una ETS que es considerada más adelante en la presente sección de discusión por tener información relevante en torno al manejo de asparaginasa luego de hipersensibilidad. Con respecto a la guía de NCCN, en caso de hipersensibilidad a asparaginasa de primera línea se recomienda se realice el cambio a L-asparaginasa Erwinia. La asparaginasa que se recomienda en esta GPC como parte del tratamiento de primera línea es la pegaspargasa (i.e., L-asparaginasa E. coli pegilada), y se menciona que la L-asparaginasa E. coli nativa no es considerada en esta guía por no ser una alternativa de tratamiento disponible en el contexto de Estados Unidos. Por ello, la L-asparaginasa E. coli pegilada ni la L-asparaginasa E. coli nativa podrían ser alternativas de segunda línea para un contexto como el de Estados Unidos.

La recomendación de NCCN de uso de L-asparaginasa Erwinia en relación a hipersensibilidad, alergia o anafilaxis por otra asparaginasa de primera línea está gradado como 2A, es decir que se basa en evidencia de baja calidad, pero con consenso uniforme por parte del panel de expertos de NCCN de que la intervención es apropiada. La evidencia detrás de la recomendación de NCCN en relación al uso de L-asparaginasa Erwinia, según las referencias revisadas, proviene de dos estudios donde se evalúa la reacción cruzada inmunológica de los anticuerpos anti-asparaginasa (i.e., Wang et al., 2003 y Zalewska-Szewczyk et al., 2009), y del estudio en relación al uso de L-asparaginasa Erwinia luego del uso L- asparaginasa de E. coli nativa de Vrooman et al., 2010. Ninguno de estos tres estudios es un ensayo clínico aleatorizado de fase III. Sin embargo, el ensayo Vrooman et al., 2010 se consideró en la descripción y discusión del presente dictamen.

Por último, en relación a la guía realizada por ESMO, esta no menciona asparaginasa dentro de sus recomendaciones gradadas, más si la menciona de manera general dentro del contexto de tratamiento estándar para LLA, sin especificar el tipo de asparaginasa. Así, podemos ver que de forma homogénea las tres GPC incluidas en el presente dictamen recomiendan o menciona el uso de asparaginasa como aparte del

tratamiento de LLA. Sin embargo, solo la guía NCCN hace recomendaciones en torno al manejo de asparaginasa luego de hipersensibilidad a ésta.



En relación a la ETS realizada por NICE, ésta tuvo como objetivo evaluar el uso de pegaspargasa (i.e., L-asparaginasa E. Coli pegilada) como tratamiento de primera línea de LLA (es decir en pacientes que no han recibido asparaginasa previa y por lo tanto aún no tiene riesgo de presentar hipersensibilidad a ésta). A pesar, de considerar una población distinta a la de la pregunta PICO de interés del presente dictamen, esta ETS menciona que según los protocolos de UKALL (leucemia linfoblástica aguda en Reino Unido), en casos de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. Coli pegilada, la L-asparaginasa Erwinia es preferida antes que L-asparagina E. coli nativa, debido a la probabilidad de que exista una reacción inmunológica cruzada entre la L-asparaginasa E. Coli pegilada y nativa, debido a que ambas provienen del mismo organismo (i.e., Escherichia Coli). Con esto, NICE manifiesta su preocupación por utilizar asparaginasas derivadas del mismo organismo en el caso de hipersensibilidad previa a este.



A la fecha, no se ha identificado ensayos clínicos de fase III, ni network meta-análisis o meta-análisis en red cuyo objetivo fuera evaluar L-asparaginasa Erwinia versus L-asparaginasa E. coli pegilada en pacientes que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa. Así, se consideró de principal relevancia toda la evidencia que permitiera evaluar desenlaces clínicos.



En relación a L-asparaginasa Erwinia se incluye la publicación de Vrooman et al., 2010 en la cual se evalúa el uso de L-asparaginasa Erwinia como tratamiento de segunda línea en una sub-población del total de 215 niños incluidos dentro de un protocolo de tratamiento de leucemia linfoblástica aguda, los cuales presentaron alergia a L-asparaginasa E. coli nativa y por lo tanto se cambió el tipo de asparaginasa a L-asparaginasa Erwinia, finalmente de presentar alergia a Erwinia se pasó a utilizar L-asparaginasa E. coli pegilada. Los resultados de interés de este artículo se dan en relación a la eficacia y toxicidad de Erwinia, observándose que la sobrevivida libre de evento fue bastante similar ($p=0.55$) para los pacientes que desarrollaron hipersensibilidad a L-asparaginasa E. Coli (86%) y continuaron con Erwinia, como para los que siguieron con L-asparaginasa E. coli nativa (81%). Por último, en relación a la toxicidad de observó una reacción alérgica a L-asparaginasa Erwinia en el 33% de los pacientes que pasaron a recibirla, con una mediana de tiempo de desarrollo de hipersensibilidad a Erwinia de 8 semanas (rango 2-15.5 semanas).



Adicionalmente, también se consideró el ensayo de fase III de etiqueta abierta, aleatorizado por centros, donde se evalúa el uso de L-asparaginasa Erwinia en comparación a L-asparaginasa E. coli nativa como tratamiento de primera línea. A pesar de que la población de este ensayo no es población que previamente haya presentado hipersensibilidad a L- asparaginasa E. coli nativa, se consideró de relevancia incluir sus resultados debido a que dentro del protocolo se establece que

los pacientes que presenten alergia con grado de severidad 1 o más puede cambiar al otro tipo de asparaginasa nativa, lo que permitiría evaluar de cierta manera la eficacia de L-asparaginasa Erwinia teniendo en consideración que parte del grupo que recibió Erwinia previamente había presentado hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa. Sin embargo, como la evaluación solo se realizó en la población por intención a tratar (evaluando según su asignación inicial y no según tratamiento recibido) no se pudo interpretar de manera clara la eficacia en los pacientes de interés que realizaron cross over.



Adicionalmente, este ensayo también se incluyó al ser de relevancia por brindar información adicional en torno a la comparación de ambos tratamientos, para así observar si L-asparaginasa Erwinia era similar a L-asparaginasa E. coli nativa en términos de eficacia y seguridad. No obstante, este ensayo publicado en el 2002 consideró dosis iguales para ambas asparaginasas a pesar que en la actualidad la etiqueta de uso de cada tipo de asparaginasa indica dosis distintas debido a diferencias en la farmacocinética de ambas. Como por ejemplo el tiempo de vida media, en donde L-asparaginasa Erwinia al tener un menor tiempo de vida media necesita una mayor dosis a diferencia de L-asparaginasa E. coli nativa(22–24). Esta diferencia no considerada en dicho ensayo, invalidarían los resultados obtenidos tanto de eficacia como de seguridad, en donde L-asparaginasa E. coli nativa prueba ser superior en términos de sobrevida global y en donde L-asparaginasa Erwinia resulta tener un mejor perfil de toxicidad debido a la menor proporción de problemas de coagulación.



Por último, en relación a la seguridad de L-asparaginasa Erwinia en pacientes con hipersensibilidad previa a alguna forma de L-asparaginasa E. coli, ya sea nativa o pegilada, se incluyó un estudio donde se evaluó la L-asparaginasa Erwinia según la dosis de reemplazo correspondiente. Específicamente, para E. coli nativa fue de 25,000 UI/m² por cada dosis y en el caso de la pegilada fue de 2500/m² tres veces a la semana por dos semanas. Ambas dosis son las aprobadas actualmente en las etiquetas de uso de la FDA para L-asparaginasa Erwinia. Así, de 893 pacientes el 77.6% terminó las dosis planeadas, mientras que 80 no completaron tratamiento con Erwinia por reacción alérgica, 33 por otro evento adverso, 6 por pancreatitis, 3 por trombosis, 7 muertes y 34 por razones no especificadas. De 940 el 36.2% presentó al menos un evento adverso de grado 1 o más, de los cuales 13% presentó hipersensibilidad, 3.3% hipersensibilidad local, y 0.9% anafilaxis. En relación a eventos adversos de severidad 3 o 4, el 14.9% presentó un evento adverso de los cuales el 3.6% fueron por hipersensibilidad.



Por otro lado, en relación al uso de L-asparaginasa E. coli pegilada luego de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa, se consideró un ensayo de fase II aleatorizado donde se evaluó el uso de L-asparaginasa E. coli nativa en comparación a L-asparaginasa E. coli pegilada. Dicho ensayo si bien se realiza en población con segunda recaída medular, incluye una sub-población de pacientes con



hipersensibilidad previa a L-asparaginasa E. coli nativa, los cuales son asignados a recibir L-asparaginasa E. Coli pegilada. Asimismo, dentro de la sub-población que no presentó hipersensibilidad previa y por lo tanto fue aleatorizada a recibir L-asparaginasa E. coli nativa o L-asparaginasa E. coli pegilada, también se contempla cross over para los pacientes que presentaran hipersensibilidad a algunos de los dos tipos de L-asparaginasa E. coli. Así, de los pacientes con hipersensibilidad previa a E. coli, 16 presentaron respuesta completa y 5 respuesta parcial.



Adicionalmente, se evaluó a todos los pacientes que recibieron L-asparaginasa E. coli pegilada (hipersensibles o no) en comparación a los que recibieron L-asparaginasa E. coli nativa, no encontrándose diferencias en relación a la tasa de respuesta global entre los grupos aleatorizados ($p=0.73$). Entre los grupos tratados (hipersensibles o no) se encontró una diferencia estadísticamente significativa, pero bastante marginal al ser muy cercana al punto de corte de no diferencia ($p=0.043$). Asimismo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al grupo que utilizó asparaginasa pegilada y había presentado previamente hipersensibilidad en comparación al grupo que recibió asparaginasa pegilada y no presentaba previamente hipersensibilidad.; sin embargo, no se muestra los valores p de dicha aseveración. Adicionalmente, entre los grupos aleatorizados (es decir lo que no presentaban hipersensibilidad previa) de L-asparaginasa E. Coli nativa y E-coli L-asparaginasa pegilada no se encontró una diferencia estadística significativa ($p=0.49$).



Por otro lado, existen algunos artículos donde se ha evaluado el uso de L-asparaginasa E. coli pegilada en pacientes que habían recibido previamente alguna forma nativa de L-asparaginasa, en los cuales se mide la actividad de asparaginasa o la presencia de anticuerpos con la finalidad de observar si L-asparagina E. coli pegilada siguió siendo eficaz en dichos pacientes o si produce una mayor proporción de reacciones alérgicas. Como por ejemplo Tong et al., 2014(25), Willer et al., 2011(26), Schrey et al., 2011(27), Vieira Pinheiro et al., 2001(28), Ettinger et al., 1995(29), Zalewska-Szewczyk et al., 2009(30). Dichos estudios no son incluidos como parte de la evidencia del presente dictamen debido a que no cumplen con los criterios de elección de estudios.



Esto se debe no solo por tratarse de evidencia con un bajo nivel de validez, sino porque los desenlaces medidos no son clínicos o la población de pacientes cuyos resultados ayudarían a responder a la pregunta PICO es muy pequeña. Por lo tanto, no se puede llegar a una clara interpretación de los resultados obtenidos en dichas publicaciones. No obstante, se mencionan dichos artículos en la presente sección de Discusión ya que de manera general se ha podido observar que la evidencia en torno al uso de L-asparagina E. coli pegilada luego de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa, no es del todo homogénea. Así, en relación a lo resultados reportados en dichos artículos, por un lado, se observa que la a L-asparaginasa E. coli pegilada podría presentar actividad en pacientes con hipersensibilidad previa; sin embargo, por otro lado, también se observa que existiría un mayor riesgo de que se presente



hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli pegilada en pacientes que previamente utilizaron L-asparaginasa E. coli nativa. Debido a que el nivel de evidencia de todos estos estudios es similar, no se prioriza entre ninguno de dichos estudios; haciendo aún más complejo la traducción de estos hallazgos heterogéneos.



Así, se ha observado que la L-asparaginasa E. coli pegilada presenta un menor riesgo de generar hipersensibilidad a E. coli, al estar pegilada (aunque es de notar que existe evidencia en relación a la formación de anticuerpos anti-glicol polietileno(31), compuesto con el cual se pegila la L-asparaginasa). Adicionalmente, la pegilación también aumenta la vida media de la asparaginasa, haciendo que la L-asparaginasa E. coli pegilada sea la asparaginasa con mayor vida media entre las otras dos formulaciones evaluadas en el presente dictamen (i.e., L-asparaginasa E. coli nativa y L-asparaginasa Erwinia)(32) y que por lo tanto la dosis utilizada para alcanzar eficacia sea menor. Por ello, muchos expertos en leucemia y guías de práctica clínica lo recomiendan como tratamiento de primera línea.

A pesar de ello, en la actualidad en nuestro país la L-asparaginasa E. coli pegilada no cuenta con registro sanitario y por ende tampoco se encuentra dentro del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), ni dentro del petitorio farmacológico de EsSalud, por lo que no es considerado un tratamiento de primera línea en nuestro contexto. Adicional a ello, la pregunta PICO de interés del presente dictamen contempla específicamente a población que luego de haber recibido la primera línea de tratamiento ofertada dentro de nuestro país y dentro del petitorio farmacológico de EsSalud (i.e., L-asparaginasa E. coli nativa), haya presentado hipersensibilidad a ésta, requiriendo así una alternativa de tratamiento frente a la suspensión definitiva del uso de L-asparaginasa E. coli nativa. Es decir, que el objetivo de este dictamen es evaluar que opción de asparaginasa distinta a la L-asparaginasa E. coli nativa (ya sea L-asparaginasa Erwinia o L-asparaginasa E. coli pegilada) es la más indicada para pacientes con hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa.

Tal como se menciona previamente, la GPC realizada por NCCN y en la ETS realizada por NICE, recomiendan el uso de L-asparaginasa Erwinia en el contexto de hipersensibilidad a asparaginasa (en UK y Estados Unidos, dicha asparaginasa es la L-asparaginasa E. coli pegilada/pegaspargasa). Esta recomendación no solo se debe a que la L-asparaginasa E. coli pegilada ya haya sido el tratamiento de primera línea estándar a al cual se generó la hipersensibilidad, sino a que L- asparaginasa Erwinia, al ser derivada de otro organismo (Erwinia chrysanthemi), tendría menos probabilidad de ocasionar una reacción inmunológica cruzada con los anticuerpos generados contra la L-asparaginasa E. coli. De hecho, existe evidencia que apoya dicha plausibilidad biológica, donde se observa que existe reacción cruzada entre L-asparaginasa E. coli nativa y pegilada, mas no frente a L-asparaginasa Erwinia (33). Más aún, L-asparaginasa Erwinia surge como un tratamiento de respuesta a pacientes que presentan hipersensibilidad a asparaginasa derivadas de E. coli. Finalmente, es de notar que a pesar de que en el ensayo Duval et al., 2002, se observa una mayor



sobrevida global para L-asparaginasa E. coli nativa a comparación de L-asparaginasa Erwinia, dicho ensayo tiene la gran limitación de no usar las dosis actualmente aprobadas para L-asparaginasa Erwinia(34), en la cual es necesario subir la dosis en relación a L-asparaginasa E. coli por las diferencias en las vidas medias de ambas asparaginasas(35).

Por otro lado, a pesar de que en la etiqueta de uso se mencione a L-asparaginasa E. coli pegilada como opción para pacientes que han desarrollado hipersensibilidad a formas nativas de asparaginasa (la cual incluiría L-asparaginasa E. coli nativa), esta aprobación se realizó en 1994, antes de la aprobación de L-asparaginasa Erwinia (en el 2011), cuya indicación es específica para el tratamiento de LLA en casos en que se presente hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli (nativa o pegilada) (34). Adicionalmente, como se evidenció en la búsqueda realizada en el presente dictamen, la evidencia detrás del uso de L-asparaginasa E. coli pegilada como opción de tratamiento para personas que desarrollan hipersensibilidad a formas nativas de asparaginasa es bastante limitada y no clara. Además, según lo mencionado en la FDA, dicha aprobación recae en 4 ensayos clínicos de etiqueta abierta. Estos ensayos no se encontraron dentro de la revisión realizada, ni son referidos en el documento de aprobación de la FDA. Sin embargo, se encontró una revisión realizada en 1997(36), que incluye evidencia que llevo a la aprobación de la L-asparaginasa E. coli pegilada. En aquella revisión tampoco se encontraron las referencias a los artículos originales. Sin embargo, en el artículo se menciona que se evaluaron a 42 pacientes que presentaban hipersensibilidad con múltiples recaídas, 39 presentando LLA, encontrándose una respuesta a la re-inducción del 50%. Sin embargo, no se menciona la proporción de pacientes que luego desarrollaron hipersensibilidad, no pudiendo saber si la hipersensibilidad empeoró o se mantuvo igual.

Adicionalmente, en otros insertos(37,38) se mencionan otras estudios realizados (tampoco referenciados). Por ejemplo en el inserto de Physicians Prescribing Information(37) menciona la evaluación a 62 pacientes con recaída a LLA o hipersensibilidad, de los cuáles 35 presentaban reacción adversa a L-asparaginasa E. coli nativa y 27 a Erwinia y a E. Coli nativas. De estos 62 pacientes el 32% presentó hipersensibilidad a L-asparaginasa E. Coli pegilada (11% de grado 1, 13% de grado 2, 6% de grado 3, y 2% de grado 4). Por otro lado, de 112 pacientes que no presentaron hipersensibilidad a asparaginasas nativas el 10% presentó hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli pegilada (4% de grado 1, 4% de grado 2, 1% de grado 3 y 1% de grado 4).

Así, no hay evidencia clara, ni sólida en relación a la respuesta de L-asparaginasa E. coli pegilada frente a su uso luego de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa. De hecho, en parte de la evidencia en relación a su uso se observa que existe una mayor proporción de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli pegilada en pacientes previamente hipersensibles; como lo mencionado por ejemplo en Tong et al., 2014(25), Willer et al., 2011(26) y Zalewska-Szewczyk et al., 2009(30). Así, esto



genera preocupación con respecto a la posibilidad de una reacción inmunológica cruzada por ser compuestos derivados de un mismo organismo, sobre todo en pacientes con hipersensibilidad de grado de severidad 2 o más a L-asparaginasa E. coli, como es el caso de la población de la pregunta PICO de interés.

Por último, como se menciona en la sección de antecedentes, es necesario tener en consideración que la hipersensibilidad clínica y la reacción a la infusión o reacción en el sitio de inyección tienen signos clínicos similares. Esto es de especial importancia en nuestro contexto donde la hipersensibilidad se valora utilizando como criterios los signos y síntomas del paciente ya que no se realizan pruebas como la actividad de asparaginasa en suero o titulación de anticuerpos que permita valorar si es una reacción mediada por anticuerpos. Por lo tanto, es necesario que se haga un manejo adecuado del paciente, siguiendo los protocolos de uso de L-asparaginasa E. coli nativa tanto en su presentación intramuscular como endovenosa. Con la finalidad de lograr disminuir las probabilidades de que los signos presentados sean debido a una reacción no mediada por anticuerpos y no a la generación de hipersensibilidad al fármaco mediado por anticuerpos, con lo cual se tendrá mayor seguridad en relación al adecuado diagnóstico de hipersensibilidad.

En resumen, en nuestro contexto la primera línea de tratamiento es L-asparaginasa E. coli nativa, con lo cual no solo quedaría como opción el uso de L-asparaginasa Erwinia, sino también de L-asparaginasa E. coli pegilada. Esta última ha probado tener una menor probabilidad de causar hipersensibilidad que la L-asparaginasa E. coli nativa en el contexto de primera línea de tratamiento. Ambas (de L-asparaginasa Erwinia y de L-asparaginasa E. coli pegilada) poseen aprobación para su uso luego de hipersensibilidad a asparaginasa. Sin embargo, como se observa en el presente dictamen, la evidencia detrás de la aprobación 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 y seguridad según los esquemas de dosis actualmente aprobados. Adicionalmente, en la actualidad, la L-asparaginasa E. coli pegilada no cuenta con registro sanitario en el país. Por otro lado, ha llegado información reciente de que L-asparaginasa Erwinia, que, si está aprobada dentro del país, tuvo un problema en la fabricación de su último lote, ocasionado un desabastecimiento a nivel mundial. A pesar de dicho contratiempo, con la evidencia identificada y valorada en el presente dictamen y por la preocupación de la posibilidad de una reacción cruzada ante el uso de L-asparaginasa E. coli pegilada en pacientes con hipersensibilidad a L- asparaginasa E. coli nativa, sobretudo en hipersensibilidad



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

severa. Así, con todo lo considerado previamente, la literatura científica existente apoya la recomendación de usar la L-asparaginasa Erwinia y no la L-asparagina E. coli pegilada.



VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen evaluó la mejor evidencia disponible hasta marzo 2017 en relación al uso de L-asparaginasa Erwinia y 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.
- Actualmente el petitorio farmacológico de EsSalud cuenta con L- asparaginasa E. coli nativa para su uso como parte del régimen terapéutico de pacientes con LLA. Sin embargo, existe una proporción de pacientes que pueden presentar hipersensibilidad a dicho fármaco a causa de la producción de anticuerpos anti-asparaginasa. Por tanto, surge la necesidad de contar con una alternativa que pruebe ser eficaz en pacientes que presenten un grado de hipersensibilidad a L- asparaginasa E. coli nativa que les impida continuar con el mismo tipo de asparaginasa como tratamiento.
- En nuestro contexto, la primera línea de tratamiento es L-asparaginasa E. coli nativa, con lo cual no solo queda como opción el uso de L-asparaginasa Erwinia, sino también de L-asparaginasa E. coli pegilada, la cual tiene una menor probabilidad de causar hipersensibilidad que la L-asparaginasa E. coli nativa en el contexto de primera línea de tratamiento. Tanto L-asparaginasa Erwinia como L-asparaginasa E. coli pegilada poseen aprobación para su uso luego de hipersensibilidad a asparaginasa nativa. Así, en relación a la evidencia identificada se observó que L-asparaginasa Erwinia es una alternativa de tratamiento en dichos pacientes, extrapolando lo recomendando en las GPC y ETS, en donde se recomienda el uso de L-asparaginasa Erwinia luego de hipersensibilidad a L-asparaginasa E. Coli pegilada y basándose en los resultados presentados por Vrooman et al., 2010 y en los cuales se observa eficacia similar en termino de sobrevida libre de evento y en lo reportado por Plourde et al., 2014, donde se observa un porcentaje considerable de pacientes (77.8%) que terminaron el tratamiento luego de haber presentado hipersensibilidad a algunas de las dos formulaciones derivadas de E. coli (tanto la asparaginasa pegilada como la nativa).
- Adicionalmente, se encontró evidencia donde se concluye que no existe reacción inmunológica cruzada entre L -asparaginasa Erwinia y L-asparaginasa E. coli nativa por provenir de organismos distintos. Por otro lado, en relación al uso de L-asparaginasa E. coli pegilada, la evidencia no es clara en torno a su uso luego de hipersensibilidad a formas nativas de asparaginasa (tanto de Erwinia como se E. coli). Más aún, existe evidencia de reacción inmunológica cruzada con L- asparaginasa E. coli nativa por provenir del mismo organismo; esto último genera preocupación sobre todo en pacientes que han presentado hipersensibilidad severa.



- Cabe destacar que en la actualidad L-asparaginasa E. coli pegilada no cuenta con registro sanitario en el país. Por otro lado, ha llegado información reciente de que L –asparaginasa Erwinia, que sí cuenta con registro sanitario dentro del país, tuvo un problema en la fabricación del último lote, ocasionado un desabastecimiento a nivel mundial. A pesar de dicho contexto, se ha considerado la evidencia identificada y valorada en el presente dictamen así como la posibilidad de una reacción cruzada ante el uso de L-asparaginasa E. coli pegilada en pacientes con hipersensibilidad a L –asparaginasa E. coli nativa, sobre todo en hipersensibilidad severa. L –asparaginasa Erwinia.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-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. La vigencia de este dictamen preliminar es de dos años a partir de la fecha de publicación.
- Asimismo, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-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.



VII. RECOMENDACIONES



Luego de utilizado el tratamiento con L- asparaginasa Erwinia, el médico tratante debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, por cada paciente, un informe con el Anexo 07 de la Directiva 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)



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. Cancers that develop in children [Internet]. 2016. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-in-children/types-of-childhood-cancers.html>
2. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2017 Feb 15];381(9881). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3816716/>
3. Acute Lymphocytic Leukemia - Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2017 Feb 9]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>
4. CDC - Cancer Statistics - Children [Internet]. [cited 2017 Feb 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/cancer/dcpc/data/children.htm>
5. Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) incidence statistics [Internet]. Cancer Research UK. 2015 [cited 2017 Feb 9]. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/leukaemia-all/incidence>
6. DGE- Dirección General de Epidemiología, ministerio de Salud. Análisis de la situación del cáncer en el Perú 2013. 2013.
7. 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.
8. Asselin BL, Fisher V. Impact of clinical and subclinical hypersensitivity to asparaginase in acute lymphoblastic leukemia. Clin J Oncol Nurs. 2014 Dec;18(6):E107-112.
9. Differentiating Hypersensitivity Versus Infusion-Related Reactions in Pediatric Patients Receiving Intravenous Asparaginase Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia [Internet]. PubMed Journals. [cited 2017 Feb 9]. Available from: <https://ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/27546298/>
10. Stock W, Douer D, DeAngelo DJ, Arellano M, Advani A, Damon L, et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. Leuk Lymphoma. 2011 Dec;52(12):2237–53.
11. Pieters R, Hunger SP, Boos J, Rizzari C, Silverman L, Baruchel A, et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. Cancer. 2011 Jan 15;117(2):238–49.
12. Hijiya N, van der Sluis IM. Asparaginase-associated toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma. 2016 Apr 2;57(4):748–57.



13. 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.
14. 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.
15. European Society for Medical Oncology (ESMO). Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Internet]. 2016. Available from: https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/annonc/27/suppl_5/10.1093_annonc_mdw025/3/mdw025.pdf?Expires=1487537501&Signature=GBPYpG1~47pNFaMlgttmQKm-vgv32x2uEZIx8IHUMzY6u1iha-4QcuKJiOm7CIHUmAqbGSMjl4nb75XU4ixXFxoWnPUNJ5m~jIFpKv4EXzLiPNlwbyxWPgL9pwBvnGD-dnzG4MZ4p9naZWA7SXvrTvpQhboeKyRSWDd~X6f6NWgvh1nifgIVZFI6kfw4kH4mljeWiECuuwUZQ7iwpWwYa4nPQF0QYjhsnAtpGmu4SZbL11t94UcnRYPDiKh t96wX7XePBgga30ZJI06-euOB9Mli-LBhQrmMdCT6XeECWD4q5lzUUj7GoWbl5Fvls3G4RWqjnCz0A2bvIhaZotmeKg__&Key-Pair-Id=APKAIUCZBIA4LVPAVW3Q
16. Vrooman LM, Kirov II, Dreyer ZE, Kelly M, Hijjiya N, Brown P, et al. Activity and Toxicity of Intravenous *Erwinia Asparaginase* Following Allergy to *E. coli*-Derived Asparaginase in Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Feb;63(2):228–33.
17. Salzer WL, Asselin B, Supko JG, Devidas M, Kaiser NA, Plourde P, et al. *Erwinia asparaginase* achieves therapeutic activity after pegaspargase allergy: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2013 Jul 25;122(4):507–14.
18. Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, Sather H, Bostrom BC, Cohen LJ, et al. A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood*. 2002 Mar 15;99(6):1986–94.
19. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Blood and bone marrow cancers overview - NICE Pathways [Internet]. [cited 2017 Feb 15]. Available from: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/blood-and-bone-marrow-cancers>
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Acute Lymphoblastic Leukemia V.2.2016 [Internet]. 2016. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf



21. 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.
22. Vieira Pinheiro JP, Ahlke E, Nowak-Göttl U, Hempel G, Müller HJ, Lümekemann K, et al. Pharmacokinetic dose adjustment of *Erwinia* asparaginase in protocol II of the paediatric ALL/NHL-BFM treatment protocols. *Br J Haematol*. 1999 Feb;104(2):313–20.
23. Dibenedetto SP, Di Cataldo A, Ragusa R, Meli C, Lo Nigro L. Levels of L-asparagine in CSF after intramuscular administration of asparaginase from *Erwinia* in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1995 Feb;13(2):339–44.
24. Boos J, Werber G, Ahlke E, Schulze-Westhoff P, Nowak-Göttl U, Würthwein G, et al. Monitoring of asparaginase activity and asparagine levels in children on different asparaginase preparations. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1996 Aug;32A(9):1544–50.
25. 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.
26. 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.
27. Schrey D, Speitel K, Lanvers-Kaminsky C, Gerss J, Möricke A, Boos J. Five-year single-center study of asparaginase therapy within the ALL-BFM 2000 trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Sep 1;57(3):378–84.
28. Vieira Pinheiro JP, Müller HJ, Schwabe D, Gunkel M, Casimiro da Palma J, Henze G, et al. Drug monitoring of low-dose PEG-asparaginase (Oncaspar) in children with relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2001 Apr;113(1):115–9.
29. Ettinger LJ, Kurtzberg J, Voûte PA, Jürgens H, Halpern SL. An open-label, multicenter study of polyethylene glycol-L-asparaginase for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1995 Mar 1;75(5):1176–81.
30. 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.
31. Garay RP, El-Gewely R, Armstrong JK, Garratty G, Richette P. Antibodies against polyethylene glycol in healthy subjects and in patients treated with PEG-conjugated agents. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012 Nov;9(11):1319–23.



32. Asselin B, Rizzari C. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. *Leuk Lymphoma*. 2015 Aug 3;56(8):2273–80.
33. Wang B, Relling MV, Storm MC, Woo MH, Ribeiro R, Pui C-H, et al. Evaluation of immunologic crossreaction of anti-asparaginase antibodies in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoma patients. *Leukemia*. 2003 Aug;17(8):1583–8.
34. Food and Drug Administration (FDA). HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION -ERWINAZE LABEL [Internet]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125359lbl.pdf
35. Asselin BL. The three asparaginases. Comparative pharmacology and optimal use in childhood leukemia. *Adv Exp Med Biol*. 1999;457:621–9.
36. Holle LM. Pegaspargase: an alternative? *Ann Pharmacother*. 1997 May;31(5):616–24.
37. Physicians Prescribing Information. PEGASPARGASE, Solution for Injection. Available from: <https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/alonim/739.pdf>
38. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO [Internet]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160114133735/anx_133735_es.pdf



ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir L-asparaginasa Erwinia debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

Diagnóstico/condición de salud	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 Erwinia: <ul style="list-style-type: none"> • 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 y haya presentado evento adverso de hipersensibilidad: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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** • Formato de reporte de sospecha de reacción adversa a medicamento (hoja amarilla) <p>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.</p>



	<ul style="list-style-type: none"> • Amilasa, lipasa, función hepática renal, perfil de coagulación completo, y lípidos en sangre en valores normales • Glicemia controlada
<p>Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Valores de amilasa y lipasa • Reporte de eventos adversos antes de inicio de Erwinia • Glicemia • Perfil hepático renal • Controles basales de hemograma
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada anualmente y al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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 Erwinia, 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 de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutoria acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

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

