

# INFORME DE RECOMENDACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

## N° 011-2023-IETSI -RENETSA

FECHA : Lima, 16 de agosto de 2023

Este informe de recomendación de tecnología sanitaria fue generado en el marco de la Décima sexta Disposición Complementaria Final del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional del Cáncer, Decreto Supremo N° 004-2022-SA. Es realizado para aquellos productos farmacéuticos oncológicos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) o sus listas complementarias que, a la fecha de publicación del DS N° 004-2022-SA hayan sido aprobados para su uso por algún miembro de la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA).

### 1. ANTECEDENTES

- Con fecha 30 de marzo, la RENETSA recibió el Oficio N° 57-IETSI-ESSALUD-2023 en donde el IETSI remito a la RENETSA el listado de dictámenes aprobatorios publicados hasta el 30 de marzo del 2022, no incluidos en el PNUME, ni en el listado complementario y que superan al umbral de alto costo determinado por la Autoridad Nacional de Salud (AUS), conteniendo 22 dictámenes.
- Del total de 22 dictámenes, se acordó mediante sesión de miembros de la RENETSA que se procederá con las actualizaciones de 19 dictámenes asignados a IETSI.



### 2. ANALISIS

Se identificó el **“DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 016-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 EFICACIA Y SEGURIDAD DE L-ASPARAGINASA ERWINIA Y L-ASPARAGINASA E. COLI PEGILADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA QUE PRESENTAN HIPERSENSIBILIDAD A L-ASPARAGINASA E. COLI NATIVA”** publicado en marzo 2017. Dicho dictamen responde a la siguiente pregunta PICO validada con especialistas:



<b>Población</b>	Pacientes niños, adolescentes y adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) que presentan hipersensibilidad de grado 2 a más (según CTCAE v4.0*) a L-asparaginasa E. coli.
<b>Intervención</b>	L-asparaginasa Erwinia L-asparaginasa E. coli pegilada (i.e., pegaspargasa, PEG-asparaginasa E. coli) **
<b>Comparación</b>	No existen otras opciones de tratamiento dentro de la institución

<b>Desenlaces</b>	Sobrevida global
	Sobrevida libre de progresión
	Calidad de vida
	Eventos adversos

\*Common Terminology Criteria for Adverse Events

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

## 2.1 Evaluación de eficacia y seguridad

### a. Metodología

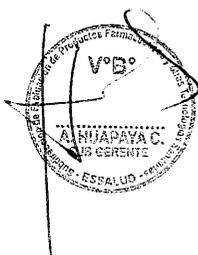
Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016-SDEPFYOTS-DETS-IETSI 2017. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos: PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC).

La actualización se realizó desde marzo del 2017 a la actualidad (14/06/2023). La búsqueda estratégica se detalla en el Anexo 1. Posteriormente, los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web del Rayyan (<https://rayyan.ai/>) para una revisión manual por título y resumen.

La selección de los estudios en las diferentes bases de datos se realizó en una primera fase por dos evaluadores del equipo técnico del IETSI de manera independiente; evaluando los títulos y resúmenes en función con la pregunta PICO y seleccionando aquellos que serían evaluados a texto completo en una segunda fase, en la cual se dio lectura de las referencias potenciales relevantes identificadas de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión contenidos en el dictamen aprobatorio.

### b. Resultados de evidencia

Se realizó una actualización basada en la mejor evidencia disponible del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017, sobre 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. No se contó con comparador ya que no existen otras opciones de tratamiento dentro de la institución. Los desenlaces fueron la sobrevida global, calidad de vida, sobrevida libre de progresión y eventos adversos (toxicidad). Como resultado de una búsqueda exhaustiva se identificó una GPC (una elaborada por la National Comprehensive Cancer Network - NCCN-2023. No se



encontraron ETS, ECA nuevos, ni estudios observacionales que evaluaran de manera directa la pregunta PICO de interés.

**Guías de Práctica Clínica (GPC)**

**National Comprehensive Cancer Network – NCCN-2023**

NCCN Guidelines for Acute Lymphoblastic Leukemia V. 1.2023

En esta nueva actualización, el panel considera solo 3 formulaciones de asparaginasa para uso clínico: 1) asparaginasa derivada de E. coli que ha sido modificada con un enlace covalente pegaspargasa (PEG), 2) calaspargasa pegol-mknl (Cal-PEG) (en pacientes ≤ 21 años), y la 3) asparaginasa Erwinia chrysanthemii (recombinante)-rywn (ERW-rywn).

La asparaginasa Erwinia y la asparaginasa Erwinia recombinante están actualmente aprobadas por la FDA para pacientes con LLA que han desarrollado hipersensibilidad a derivados de asparaginasa E. coli.

El panel recomienda que ERW-rywn puede usarse como agente de segunda línea para aquellos pacientes que hayan desarrollado reacción alérgica o anafilaxia debido a hipersensibilidad a PEG, basado en un estudio de fase 2/3 (Maese et al., 2023), que evaluó la eficacia y seguridad ERW-rywn en pacientes con enfermedad aguda leucemia linfoblástica/linfoma linfoblástico. Además, sugieren una nueva dosificación intramuscular de ERW-rywn, esquema de 25 mg/m<sup>2</sup> lunes/miércoles y 50 mg/m<sup>2</sup> viernes.

Finalmente, el consenso del panel apoyó la eliminación de la asparaginasa Erwinia chrysanthemii (ERW) como formulación de asparaginasa en uso clínico. Sin embargo, a la fecha no hay estudios que comparen la eficacia de ERW versus ERW-rywn. La motivación del estudio de Maese et al que evaluó ERW-rywn fue brindar una opción de tratamiento debido a los problemas de fabricación con la ERW nativa, que ha generado escasez mundial (Maese et al., 2021).

No se identificó nueva evidencia de eficacia y seguridad que cambie la dirección de la recomendación contenida en el dictamen aprobatorio de L-asparaginasa Erwinia que la considera una alternativa en el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a l-asparaginasa e. coli nativa. El reporte de selección se encuentra disponible en al Anexo 2 del presente informe.

**2.2 Evaluación de costo efectividad**

- Para la identificación de evidencia de costo-efectividad del uso de L-asparaginasa Erwinia de acuerdo a la pregunta PICO del dictamen aprobatorio, se construyó una estrategia de búsqueda en la base de datos de Medline (PubMed). La fecha de búsqueda fue el 14 de junio de 2023. El reporte de la búsqueda se encuentra disponible en el Anexo 1 del presente informe.



- No se identificaron estudios de costo-eficacia del uso de L-asparaginasa Erwinia de acuerdo a la pregunta PICO del dictamen aprobatorio.

### 2.3 Con respecto a la disponibilidad L-asparaginasa Erwinia

Cabe mencionar que, ante el contexto de no disponibilidad de L-asparaginasa Erwinia, se contempla el uso de L-asparaginasa E. coli pegilada, según lo señalado en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 031-SDEPFYOTS-DETS-IETSI 2017. Así también, señalar que la RENETSA ha emitido el Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) N° 08-2023 "L-Asparaginasa E. coli pegilada para el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a L-Asparaginasa E. coli nativa", donde dan una recomendación a favor del uso de la L-Asparaginasa E. coli pegilada.



### 3. CONCLUSIONES

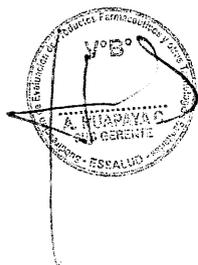
- Por lo expuesto, la recomendación emitida en el dictamen aprobatorio del uso de L-asparaginasa Erwinia en el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa, se mantiene de la siguiente manera:

- Se recomienda el uso de L-asparaginasa Erwinia en el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que presentan hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa. (Recomendación a favor del uso)
- En el contexto de no disponibilidad de L-asparaginasa Erwinia, se recomienda el uso de L-asparaginasa E. coli pegilada en el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que presenten hipersensibilidad a L-asparaginasa E. coli nativa. (Recomendación a favor del uso)

#### Comentario:

Los médicos tratantes deben llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que son tratados con L-asparaginasa Erwinia y L-asparaginasa E. coli pegilada. Además, también se recomienda reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente, según lo especificado en la normatividad vigente para tales fines.

Los médicos tratantes realizan la evaluación del paciente respecto a la aparición de eventos adversos relacionadas al uso del tratamiento propuesto.



Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)
Balance entre riesgo/beneficio ¿La TS es eficaz y segura?	El balance de riesgo/beneficio estaría a favor de L-asparaginasa Erwinia y de L-asparaginasa E. coli pegilada*
Tipo de desenlace evaluado	Corresponden a desenlaces finales e intermedios válidos
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	No se identificó estudios de costo-efectividad de L-asparaginasa Erwinia sin comparador

\*En el contexto de no disponibilidad de L-asparaginasa Erwinia, el balance riesgo/beneficio estaría a favor de L-asparaginasa pegilada

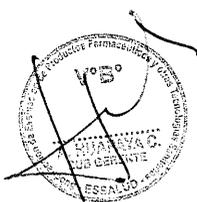


#### 4. RECOMENDACIÓN

- Remitir el presente informe sobre recomendación de uso a la IAFAS correspondiente; así mismo publicar en el repositorio web de la RENETSA.

#### 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bijal Shah, Ryan J. Mattison, Ramzi Abboud, Peter Abdelmessieh, Patricia Aoun, Patrick W. Burke, et. al. (2023). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia Version 1.2023 – May 31, 2023.
- Maese, L., Loh, M. L., Choi, M. R., Lin, T., Aoki, E., Zanette, M., Agarwal, S., Iannone, R., Silverman, J. A., Silverman, L. B., Raetz, E. A., & Rau, R. E. (2023). Recombinant Erwinia asparaginase (JZP458) in acute lymphoblastic leukemia: results from the phase 2/3 AALL1931 study. Retrieved July 11, 2023, from [https://ashpublications.org/blood/article/141/7/704/486644/blood\\_bld-2022-016923-main.pdf](https://ashpublications.org/blood/article/141/7/704/486644/blood_bld-2022-016923-main.pdf)
- Maese, L., Rizzari, C., Coleman, R., Power, A., van der Sluis, I., & Rau, R. E. (2021). Can recombinant technology address asparaginase Erwinia chrysanthemi shortages?. *Pediatric blood & cancer*, 68(10), e29169. <https://doi.org/10.1002/psc.29169>



# 1. Actualización de estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

## Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 14 de junio de 2023	
Estrategia	#1 "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[MeSH Terms] OR "Lymphoma"[Title/Abstract] OR "lymphoblastic leukemia"[Title/Abstract] OR "lymphocytic leukemia"[Title/Abstract] OR "lymphoid leukemia"[Title/Abstract] OR "lymphocytic leukaemia"[Title/Abstract] OR "lymphoblastic leukaemia"[Title/Abstract]	252,494
	#2 "erwinia asparaginase"[Title/Abstract] OR "erwinaze"[Title/Abstract] OR "erwinase"[Title/Abstract]	132
	#3 "systematic review"[Filter] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analys*"[Title/Abstract] AND "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "Metaanalysis"[Title/Abstract] OR "Metanalysis"[Title/Abstract] OR ("MEDLINE"[Title/Abstract] AND "Cochrane"[Title/Abstract]) OR "Guideline"[Publication Type] OR "practice guideline"[Publication Type] OR "guideline*"[Title] OR "guide line*"[Title/Abstract] OR "consensus"[Title/Abstract] OR "recommendation*"[Title] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "random*"[Title] OR "controlled trial*"[Title/Abstract] OR "control trial*"[Title/Abstract] OR "technology assessment, biomedical"[MeSH Terms] OR "technology assessment"[Title/Abstract] OR "technology appraisal"[Title/Abstract] OR "HTA"[Title/Abstract] OR "Overview"[Title] OR ("Review"[title] AND "Literature"[Title])	1,729,038
	#4 #1 AND #2 AND #4 Filters from 2017/03-2023/10	4

## Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	Resultado
	Fecha de búsqueda: 14 de junio de 2023	
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees	1395
	#2 (lymphoblastic leukemia):ti,ab,kw	3439
	#3 (lymphocytic leukaemia):ti,ab,kw	2254
	#4 (lymphoid leukemia):ti,ab,kw	1018
	#5 (lymphoblastic leukaemia):ti,ab,kw	3439
	#6 (lymphocytic leukaemia):ti,ab,kw	2254
	#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	5724

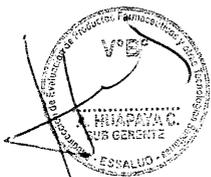


#8	MeSH descriptor: [Asparaginase] explode all trees	367
#9	(erwinia asparaginase):ti,ab,kw	52
#10	(erwinaze):ti,ab,kw	2
#11	(erwinase):ti,ab,kw	13
#12	(l-asparaginase erwinia):ti,ab,kw	22
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	400
#14	#7 AND #13 with Cochrane Library publication date from Mar 2017 to present	57



### Estrategia de búsqueda en LILACS

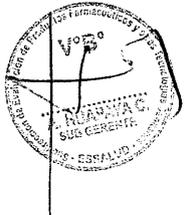
Base de datos	LILACS		Resultado
	Fecha de búsqueda: 08 de junio de 2023		
Estrategia	#1	(erwina*) OR (asparaginase erwinia)	51



## Anexo 2. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

### A. Estrategia de búsqueda para identificar evidencia sobre costo-efectividad en bases de datos

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		14/06/2023	
Rango de fecha de búsqueda		Desde el inicio de los tiempos – 14/06/2023	
Concepto	N°	Estrategia de búsqueda	Resultado
Población	1	"Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[MeSH Terms] OR "Lymphoma"[Title/Abstract] OR "lymphoblastic leukemia"[Title/Abstract] OR "lymphocytic leukemia"[Title/Abstract] OR "lymphoid leukemia"[Title/Abstract] OR "lymphocytic leukaemia"[Title/Abstract] OR "lymphoblastic leukaemia"[Title/Abstract]	252,494
Intervención	2	"erwinia asparaginase"[Title/Abstract] OR "erwinaze"[Title/Abstract] OR "erwinase"[Title/Abstract]	132
Tipo de estudio: costo-efectividad	3	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utillit*[tiab] OR health utilit*[tiab] OR economic evaluation*[tiab] OR economic review*[tiab] OR cost outcome[tiab] OR cost analys*[tiab] OR economic analys*[tiab] OR (budget*[tiab] AND impact analys*[tiab]) OR cost-effective*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit [ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmaeconomic*[ot] OR pharmaco-economic*[ot] OR cost-benefit [ot] OR costs[ot] OR life year[tiab] OR life years[tiab] OR qaly*[tiab] OR cost-benefit analys*[tiab] OR cost-effectiveness analys*[tiab] OR ((cost[ti] OR economic*[ti] OR cost[ot] OR economic*[ot]) AND (costs[tiab] OR cost-effectiviness[tiab] OR markov[tiab]))	255,562
Final	4	#1 AND #2 AND #3	6



**B. Estrategia de búsqueda para identificar evidencia sobre costo-efectividad  
- agencias locales y regionales**

Fecha de búsqueda		14/06/2023	
Institución	Link	Estrategia de búsqueda	Resultado
DIGEMID	<a href="https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/handle/DIGEMID/321?show=full">https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/handle/DIGEMID/321?show=full</a>	Búsqueda manual considerando termino DECS: • "erwinia"	0
BRISA	<a href="https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/">https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/</a>	Búsqueda manual considerando termino DECS: • "erwinia"	0
IETS, Colombia	<a href="https://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/">https://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/</a>	Búsqueda manual considerando termino DECS: • "erwinia"	0
CONITEC, Brasil	<a href="https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude">https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude</a>	Búsqueda manual considerando termino DECS: • "erwinia"	0
IECS, Argentina	<a href="https://www.iecs.org.ar/home-ets/">https://www.iecs.org.ar/home-ets/</a>	Búsqueda manual considerando termino DECS: • "erwinia"	0
CONETEC, Argentina	<a href="https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets">https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets</a>	Búsqueda manual considerando termino DECS: • "erwinia"	0
MINSAL, Chile	<a href="https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/">https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/</a>	Búsqueda manual considerando termino DECS: • "erwinia"	0



