

<p>AIEOP-BFM 2009 (26) e IC-BFM 2009 (27), con 6136 y 6362 participantes respectivamente, corroboran estos resultados. Es crucial señalar que, aunque el grupo AIEOP-BFM presentó una propuesta en 2017, esta no fue considerada debido a la falta de resultados finales de supervivencia y recaída.</p> <p>El estudio IC-BFM 2009 (28) incluyó a 13 países, entre ellos Argentina, Cuba, Chile y Uruguay. Dado el contexto particular de los países incluidos, los investigadores decidieron usar solo citometría de flujo (CMF) para la medición de enfermedad mínima residual (EMR), en contraste con el uso de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el estudio AIEOP-BFM 2009 (29), debido a la inviabilidad de esta técnica en todos los centros de los países participantes.</p> <p>El panel priorizó el protocolo de estratificación del estudio IC-BFM 2009 (28) debido a su amplio número de participantes y su inclusión de países de la región, además de presentar tasas de supervivencia y recaída comparables a otros protocolos. Este estudio adaptó la estratificación de riesgo a contextos similares al nuestro, donde la implementación de PCR no es factible en todas las IPRESS. Adicionalmente, los profesionales de salud peruanos están familiarizados con los criterios de esta estratificación de riesgo, lo que facilita su implementación y adherencia.</p> <p>En consecuencia, el panel de trabajo emitió una BPC a favor de seguir los lineamientos del protocolo del estudio IC-BFM 2009 (28) para la estratificación de riesgo en pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda. Esta recomendación está fundamentada en la adaptabilidad del protocolo a nuestro contexto regional y la familiaridad de los profesionales de salud con sus criterios, asegurando una implementación y adherencia efectivas.</p>	<p><b>Definición de estado de médula ósea (MO)</b></p>	<p><b>Estratificación EMR según citometría de flujo</b></p>
	<p><b>M1:</b> &lt; 5 % de blastos en MO</p> <p><b>M2:</b> ≥ 5 a &lt; 25 % de blastos en MO</p> <p><b>M3:</b> ≥ 25 % de blastos en MO</p>	<p><b>RE:</b> &lt; 0.1 % en el día 15</p> <p><b>RI:</b> &gt; 0.1 a &lt; 10 % en el día 15</p> <p><b>RA:</b> &gt; 10 % en el día 15</p>
	<p><b>Abreviaturas</b></p>	
	<p><b>BRP:</b> Buen respondedor a prednisona</p> <p><b>SP:</b> Sangre periférica</p> <p><b>EMR-CMF:</b> Enfermedad mínima residual medida con citometría de flujo</p>	

## IV.2 Pregunta 2. En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) ¿se debería brindar L-asparaginasa E. coli pegilada como tratamiento de primera línea en lugar de L-asparaginasa nativa?

### Introducción

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica se basa en protocolos de quimioterapia que incluyen diversos agentes farmacológicos, como corticoides,

antraciclinas, alcaloides de la vinca, antimetabolitos y enzimas, entre ellas la asparaginasa, que se emplea principalmente en las fases de inducción e intensificación (30).

En los últimos años, la asparaginasa pegilada (ASP-PEG) se ha convertido en una opción recomendada sobre la asparaginasa nativa debido a su perfil farmacocinético más favorable (31). La asparaginasa pegilada tiene la ventaja de requerir una administración menos frecuente (gracias a su vida media prolongada) y utiliza una vía de administración intravenosa, que genera menos ansiedad. En contraste, la asparaginasa nativa presenta una alta inmunogenicidad que puede provocar reacciones de hipersensibilidad, y por su corta vida media requiere administraciones más frecuentes, lo que podría afectar la conveniencia y adherencia al tratamiento (31, 32).

Aunque la asparaginasa es un pilar en el tratamiento de la LLA pediátrica, la necesidad de mejorar su perfil de seguridad y eficacia ha impulsado el desarrollo de nuevas formulaciones y estrategias terapéuticas (33). No obstante, aún persiste el debate sobre su uso en primera línea frente a la asparaginasa nativa. En consecuencia, el GEG ha priorizado la evaluación de esta pregunta para consensuar en el manejo de primera línea de la LLA en nuestro contexto.

### Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / comparador	Desenlaces
2	Pacientes pediátricos con LLA	L-asparaginasa E. coli pegilada/ L-asparaginasa nativa	<u>Críticos:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Recaída</li> <li>• Remisión completa</li> <li>• Calidad de vida</li> </ul> <u>Importantes:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida libre de enfermedad</li> <li>• Hipersensibilidad</li> </ul>

### Búsqueda de RS

Para esta pregunta no se realizó una búsqueda ya que la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), en el contexto de la elaboración de la presente Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos envió una solicitud de evaluación de tecnología sanitaria de alto costo a la Red Nacional de Evaluación de Tecnología en Salud - RENETSA. A continuación, se resume las características de la ETS-MC publicado (34):

ETS - MC	Fecha de publicación (mes y año)	Número de estudios que responden la pregunta de interés	Desenlaces evaluados
ETS-EMC N° 20-2024	Noviembre 2024	1 RS 1 ECA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Tasa de recaída</li> <li>• Hipersensibilidad grado 3, 4 y 5</li> <li>• Eventos adversos serios</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remisión</li> <li>• Eventos adversos grado 3 y 4</li> </ul>
--	--	--	--

### Conclusiones de la ETS-EMC N° 20-2024

- La evidencia de soporte para la evaluación de la eficacia y seguridad de ASP-PEG en comparación con ASP-nativa provino de un ensayo clínico aleatorizado y de una revisión sistemática. Debido al riesgo de sesgo, imprecisión y la evidencia indirecta que brindaron ambos estudios, la certeza de la evidencia fue considerada muy baja. Con los resultados de dichos estudios y en función de los umbrales de significancia clínica establecidos según la metodología IQWiG, el grupo de trabajo determinó que la magnitud global de los efectos deseables e indeseables se desconocen. Por ende, el grupo de trabajo consideró que el balance de efectos se desconoce. Así mismo, la ASP-PEG fue calificada como TS no innovadora.
- No encontraron estudios que reporten el impacto de la ASP-PEG en la equidad en salud. Ante la ausencia de evidencia directa, el equipo metodológico y el equipo de trabajo basaron su decisión en la información disponible sobre la posología de ASP-PEG, descrita en la ficha técnica, en la que se señala que la frecuencia de administración es menor en comparación con asparaginasa nativa. Con base en esta información el grupo de trabajo consideró que el tratamiento en evaluación, la ASP-PEG aumentaría la equidad en salud.
- El estudio de costos identificó que el umbral de costos moderados solo fue superado ligeramente en el grupo de pacientes de alto riesgo, mientras que en aquellos de riesgo bajo o intermedio se mantienen dentro de este umbral. Por ello, se acordó que los costos de ASP-PEG en comparación con asparaginasa nativa significarían costos y ahorros mínimos.
- Sobre el criterio de costo-efectividad, no se identificaron estudios de costo-efectividad válidos, por lo que consideraron que ningún estudio había sido incluido.

### Recomendaciones y consideraciones

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación y consideraciones adicionales
<p>En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda que iniciaron tratamiento con un esquema quimioterápico, la magnitud de los beneficios y daños asociados al uso de L-asparaginasa E. coli pegilada, en comparación con la L-asparaginasa E. coli nativa, fue desconocida. Por lo tanto, no se pudo determinar el balance de los efectos. No obstante, el grupo de trabajo consideró que el uso de L-asparaginasa E.coli pegilada podría mejorar la equidad en salud (ya que, la frecuencia de administración fue menor que la L-asparaginasa E. coli nativa) (ETS-EMC N° 20-2024)‡.</p>	<p>En pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico, se recomienda el uso de la L-asparaginasa E. coli pegilada.</p> <p><b>Recomendación de uso a favor</b>  <b>Certeza de la evidencia: muy baja</b>                      ⊕○○○</p> <p>‡ Esta recomendación se deriva de la ETS-EMC N° 20-2024, elaborada por la Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, CETS – INS, y es la siguiente: “<i>En pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico, se recomienda el uso de L - asparaginasa E.coli pegilada</i>”.</p>