INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO (ETS-EMC)

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 20-2024

Noviembre, 2024

L–asparaginasa E.coli pegilada en pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico

Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - RENETSA

Informe elaborado según Documento Técnico: Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 243-2022-J-OPE/INS

CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Presidente ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz
Director
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Lic. Karen Huamán Sánchez
Subdirectora II
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto Nacional de Salud
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos
Lima 09, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN) del Ministerio de Salud.

La evaluación de la tecnología sanitaria se ha realizado considerando los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, eficacia, seguridad, balance de efectos, certeza de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. A través de un proceso transparente y colaborativo, los resultados de esta evaluación fueron presentados inicialmente a un grupo de trabajo y, posteriormente, a los representantes de RENETSA quienes finalmente formularon una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS), participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Equipo metodológico

Jorge Enrique Silva Fiestas. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud

Jhoselyn Milagros de Jesús Cavero O'Higgins. Equipo metodológico de la ETS-EMC (Estudio de costos). Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud

Revisores

Sergio Goicochea Lugo. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Lesly Karem Chávez Rimache. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Naysha Becerra Chauca. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:
Instituto Nacional de Salud (Perú). Asparaginasa pegilada en pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico. Elaborado por Jorge Enrique Silva Fiestas y Jhoselyn Milagros de Jesús Cavero O'Higgins. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud, noviembre de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio Nº 20 - 2024.

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS 6
MENSAJES CLAVE 8
RESUMEN EJECUTIVO 10
I. INTRODUCCIÓN 17
I.1. Cuadro clínico 17
I.2. Tecnología sanitaria 18
I.3. Justificación de la evaluación 20
II. OBJETIVOS 21
III. PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC 21
III.1. Formulación de pregunta PICO 21
III.2. Graduación de los desenlaces 22
IV. METODOLOGÍA 23
IV.1. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad) 23
IV.2. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés 28
IV.3. Recursos necesarios (Costos) 28
IV.4. Costo-efectividad 31
IV.5. Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad. 32
V. RESULTADOS 32
V.1. CARGA DE ENFERMEDAD 32
V.2. NECESIDAD CLÍNICA 33
V.3. EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD) 33
V.4. CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA 45
V.5. BALANCE DE EFECTOS 45
V.6. NIVEL DE INNOVACIÓN 47
V.7. EQUIDAD 48
V.8. RECURSOS NECESARIOS (COSTOS) 48
V.9. COSTO-EFECTIVIDAD 50
V.10. RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS 51
VI. FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN 52
VII. CONCLUSIONES 53
VIII. CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC 54
IX. DECLARACIÓN DE INTERESES 55
X. FINANCIAMIENTO 55
XI. REFERENCIAS 56
XII. ANEXOS 59

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AMSTAR	Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews
ASP	Asparaginasa
ASP- PEG	Asparaginasa pegilada
AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CCG	Children's Cancer Group
CDC-Perú	Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú
COI	Cost of illness
CONETEC	Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DGAIN	Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DME	Diferencias de medias estandarizadas
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
EsSalud	Seguro Social de Salud del Perú
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés "Evidence to decisión / recommendation")
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
FDA	Food and Drug Administration
FISSAL	Fondo Intangible Solidario de Salud
GBD	Global Burden of Disease
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IAFAS	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud del Niño
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
MINSA	Ministerio de Salud
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organización Mundial de la Salud

PEG	Polietilenglicol
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RoB	Risk of Bias
RON	Red oncológica nacional
SIS	Sistema integrado de Salud
UIT	Unidad Impositiva Tributaria

MENSAJES CLAVE

- Esta evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud de la Dirección de Prevención y Control del Cáncer (DPCAN).

- La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer infantil más frecuente, que afecta a niños entre uno a cuatro años principalmente y representa un tercio de los casos de cáncer infantil. A nivel global, su incidencia aumentó un 30.8% entre 1990 y 2017 y en Perú se han reportado 878 casos nuevos entre 2017 y 2021. Respecto a la carga de enfermedad, los años de vida saludable perdidos (AVISA) generados por la LLA aumentaron un 18.6% a nivel global, mientras que, en Perú, se reportó en 2019 que la leucemia, en sus diversas formas, causó 4 824 AVISA en menores de 4 años y 8 161 AVISA en niños de 5 a 14 años.

- La L-asparaginasa E.coli pegilada (ASP-PEG) es una enzima derivada de la bacteria *Escherichia coli* que se conjuga con la molécula polietilenglicol (PEG) y cuyo mecanismo de acción es la descomposición del aminoácido L-asparagina en ácido aspártico y amoníaco. Al reducir la L-asparagina en la sangre, impide que las células cancerosas de la leucemia puedan fabricar proteínas, ADN ni ARN, lo que lleva a su muerte celular programada.

- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P:** pacientes pediátricos menores de 18 años con **leucemia** linfoblástica aguda que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico; **I:** L–asparaginasa E.coli pegilada (ASP-PEG); **C:** L-asparaginasa nativa (ASP-nativa); **O:** Sobrevida global, calidad de vida, tasa de recaída, hipersensibilidad grado 3, 4 y 5, remisión de la enfermedad, eventos adversos serios, eventos adversos grado 3 y 4, e hipersensibilidad grado 1 y 2.

- La evidencia sobre eficacia y seguridad de ASP-PEG en comparación con la ASP-nativa provino de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase II y una revisión sistemática que incluyó 15 ECA.

- Se establecieron cinco desenlaces críticos para la toma de decisiones: Sobrevida global, calidad de vida, tasa de recaída, e hipersensibilidad grado 3, 4 y 5. Sin embargo, los estudios incluidos solo reportaron evidencia para dos de ellos: tasa de recaída e hipersensibilidad grado 3, 4 y 5. En adición, se establecieron tres desenlaces importantes para la toma de decisiones: remisión de la enfermedad, eventos adversos grado 3 y 4, e hipersensibilidad grado 1 y 2. Sin embargo, los estudios incluidos solo reportaron evidencia para dos de ellos: remisión de la enfermedad y eventos adversos grado 3 y 4.

- La certeza de la evidencia para los desenlaces tasa de recaída, hipersensibilidad grado 3, 4, y 5, remisión de la enfermedad, y eventos adversos grado 3 y 4 fue “muy baja” debido a limitaciones muy serias en el riesgo de sesgo e imprecisión de los resultados, y limitaciones serias por evidencia indirecta.

- El grupo de trabajo consideró que no existe una necesidad clínica insatisfecha, los efectos deseables e indeseables son desconocidos debido a la incertidumbre de los resultados, por lo tanto, el balance de los efectos también se desconoce. Adicionalmente, el grupo de trabajo consideró que la ASP-PEG es una tecnología sanitaria no innovadora, y se desconoce su costo-efectividad. Sin embargo, se consideró que los costos derivados de su uso en comparación al uso de ASP-nativa eran mínimos y el uso de la ASP-PEG aumenta la equidad en salud.

- Finalmente, el grupo de trabajo emitió una recomendación **a favor** del uso de ASP-PEG en lugar de ASP-nativa en pacientes pediátricos con LLA que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer infantil más frecuente, el cual afecta a niños entre uno a cuatro años principalmente y representa un tercio de los casos de cáncer infantil. A nivel global, la incidencia de la LLA aumentó un 30.8% entre 1990 y 2017 y según el reporte del observatorio global del cáncer GLOBOCAN, se estimaron 77 681 nuevos casos de leucemia en pacientes menores de 19 años en 2022.

En Perú, la LLA es la forma más común de leucemia en niños menores de 4 años. Entre 2017 y 2021, se registraron 878 casos nuevos y de acuerdo con el estudio *Global Burden of Disease* (GBD) publicado en 2019, la LLA generó 20 384 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) por cada 100 000 personas, afectando en mayor medida a personas menores de 20 años en comparación con mayores de 20 años. En 2019, en Perú, la leucemia (incluyendo todos los tipos) causó 4 824 AVISA en niños menores de 4 años y 8 161 AVISA en niños entre 5 y 14 años.

Tecnología sanitaria

La ASP es un fármaco empleado en distintas fases de todos los protocolos de tratamiento vigentes para LLA. Se trata de una enzima que cataliza la hidrólisis de la asparagina en ácido aspártico y amonio, permitiendo reducir los niveles séricos de este aminoácido. La asparagina es fundamental para la supervivencia de los linfoblastos leucémicos, ya que estas células presentan niveles deficientes o ausentes de la enzima L-asparagina sintetasa, responsable de su síntesis. Debido a esta dependencia de la asparagina sérica, los linfoblastos se vuelven un blanco específico para la acción de la ASP.

La asparaginasa se obtiene de dos tipos de bacterias: *Echerichia Coli* (nativa) y *Erwina chrysanthemi*, del mismo modo existe la presentación pegilada de la nativa. La conjugación con PEG en la ASP permite retardar su depuración, teniendo una mejora en la farmacocinética y farmacodinamia, permitiendo una menor frecuencia en la administración del medicamento con respecto a la ASP-nativa. Actualmente la asparaginasa pegilada (ASP-PEG) no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.

Justificación de la evaluación

Este informe de ETS-EMC se realiza a solicitud de la dirección de prevención y control de cáncer (DPCAN) Oficio N° D002200-2024-DPCAN-DGIESP, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo Nº 004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de ASP–PEG en pacientes pediátricos con LLA que iniciaran tratamiento con esquema quimioterápico.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de ASP-PEG.

METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una ETS-EMC sobre ASP-PEG considerando diez criterios: Carga de enfermedad, Necesidad Clínica, Efectos deseables, Efectos indeseables, Balance de efectos, Certeza de evidencia, Nivel de Innovación, Equidad, Recursos Necesarios y Costo-efectividad. Para ello se siguió la metodología desarrollada por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE) en base a los marcos Evidence to decisión (EtD).

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y se graduó la importancia de los desenlaces con la participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE (Embase.com), The Cochrane Library (CENTRAL) y LILACS (Biblioteca virtual en salud), desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 26 de agosto del 2024. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evalúo el riesgo de sesgo mediante la herramienta de *Risk of Bias* (RoB) V1.0 para el ensayo clínico aleatorizado y la *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* (AMSTAR) II para la revisión sistemática. La certeza de la evidencia se determinó mediante la metodología GRADE y pudo ser muy baja, baja, moderada, o alta. Se utilizó una tabla de resumen de evidencia (SoF) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron mediante fraseos establecidos por la metodología GRADE.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables se tomó en cuenta la metodología del *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG, por sus siglas en inglés). Los umbrales permitieron diferenciar entre no efecto, y magnitudes: pequeño, moderado y grande, siempre que la evidencia tuviera como mínimo certeza baja según la metodología GRADE.

Para el balance entre los efectos deseables e indeseables, la dirección de la recomendación se estableció en base a la magnitud de los potenciales beneficios y daños, considerando la certeza de evidencia para cada desenlace. La certeza global de la evidencia para esta recomendación estuvo en base a la certeza de evidencia para los desenlaces relevantes para tomar la decisión.

Carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de GBD, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades de Perú (CDC – Perú). Adicionalmente, se realizó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad (“*burden of disease*”, “*burden*”, “DALY”).

Para evaluar la necesidad clínica, se revisó el PNUME, la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y se consultaron guías de práctica clínica (GPC) para población objetivo de la presente ETS-EMC, con el objetivo de determinar si las alternativas

actualmente disponibles en el del PNUME son consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios a través de la plataforma EVID@Easy y en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 09 de septiembre del 2024 aplicando filtros para estudios locales o regionales.

Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un estudio de costo de enfermedad desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia.

Costo-efectividad

Para informar sobre costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se consultaron las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnología sanitaria sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), y se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto local o regional publicados hasta el 11 de septiembre del 2024.

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un grupo de trabajo conformado por los representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), de la Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPRESS) ESSALUD, de la DIGEMID, de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), IAFAS ESSALUD, DGAIN, FOSSMAR y FISSAL. La representante de SIS estaba invitada, pero no asistió a la reunión.

RESULTADOS

Pregunta clínica: P: pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico; **I:** L – asparaginasa E.coli pegilada (ASP-PEG); **C:** L – asparaginasa nativa (ASP-nativa); **O:** Sobrevida global, calidad de vida, tasa de recaída, hipersensibilidad grado 3, 4 y 5, remisión de la enfermedad, eventos adversos serios, eventos adversos grado 3 y 4, e hipersensibilidad grado 1 y 2.

Necesidad clínica: Se dispone de ASP-nativa, alternativa que no está contraindicada en las GPC internacionales. Por unanimidad el grupo de trabajo decidió que "existe una alternativa" disponible.

Efectos deseables e indeseables: La evidencia para la evaluación de la eficacia y seguridad de ASP-PEG en comparación con ASP-nativa provino de un ensayo clínico aleatorizado de fase II y una revisión sistemática que incluyó 15 ECA. Se establecieron cinco desenlaces críticos para la toma de decisiones: Sobrevida global, calidad de vida, tasa de recaída, y hipersensibilidad grado 3, 4 y 5. Sin embargo, los estudios incluidos solo reportaron evidencia para dos de ellos: tasa de recaída e hipersensibilidad grado 3, 4 y 5. En adición, se establecieron tres desenlaces importantes para la toma de decisiones: remisión de la enfermedad, eventos adversos grado 3 y 4, e hipersensibilidad grado 1 y 2. Sin embargo, los estudios incluidos solo reportaron evidencia para dos de ellos: remisión de la enfermedad y eventos adversos grado 3 y 4.

Debido al riesgo de sesgo, a la evidencia indirecta e imprecisión en los resultados para los desenlaces de efectos deseables: tasa de recaída, hipersensibilidad grado 3, 4, y 5, remisión de la enfermedad; y para el desenlace de efecto indeseable: eventos adversos grado 3 y 4, la certeza de la evidencia de fue "muy baja" por alto riesgo de sesgo, evidencia indirecta e imprecisión.

Balance de efectos deseables e indeseables: Dado que los beneficios y daños fueron catalogados como "desconocidos", y la certeza global de la evidencia fue "muy baja", el grupo de trabajo, por unanimidad consideró que el balance de efectos "se desconoce".

Nivel de innovación: Se considera una tecnología sanitaria como "innovadora" si genera una mejora sustancial en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes, en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en

evidencia con certeza al menos moderada. Por ende, se consideró a ASP-PEG como una tecnología sanitaria "no innovadora".

Equidad: No se encontraron estudios que reportaran el impacto en la equidad en salud. Se consideró la posología descrita en la ficha técnica de los medicamentos en la que se describe que la ASP-PEG es administrada un menor número de veces en comparación con ASP-nativa. En base a ello, el grupo de trabajo consideró que el tratamiento con ASP-PEG "aumenta la equidad en salud".

Recursos necesarios (costos): El estudio de costos indicó que el uso de ASP-PEG en comparación con el uso de ASP-nativa en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de riesgo bajo e intermedio no superaría el umbral de costos moderados (9 UIT) y solo el grupo de alto riesgo superaría ligeramente este umbral. Por ende, el grupo de trabajo concluyó que el uso de ASP-PEG genera "costos mínimos".

Costo-efectividad: No se hallaron estudios de costo efectividad para esta ETS-EMC. Por ello, el grupo de trabajo concluyó que para este criterio hubo "ningún estudio incluido".

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

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.

Comentarios: Esta recomendación se dio en segunda votación. En la primera ronda de votación los representantes de la DIGEMID, IAFAS ESSALUD, FISSAL y DAGAIN no recomendaron el uso de ASP-PEG y los participantes de DPCAN, la RON, FOSMAR e IPRESS ESSALUD recomendaron el uso de ASP-PEG. Al tener un empate se procedió a una segunda votación como lo detalla el manual metodológico. Previo a la segunda votación, el equipo metodológico explicó nuevamente la evidencia relacionada con cada desenlace, subrayando que la certeza de la evidencia es muy baja y que, por lo tanto, el balance de los efectos permanece incierto. Luego de esta aclaración, en la segunda votación, la mayoría de los miembros del grupo de trabajo mantuvo su voto, excepto por la representante de FISSAL quien lo cambió, optando por apoyar el uso de ASP-PEG.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables	El balance entre los efectos deseables e indeseables se desconocen	En pacientes pediátricos con LLA que iniciaran con tratamiento quimioterápico, la magnitud de los beneficios y daños de brindar ASP-PEG en lugar de continuar con ASP-nativa fue

¿La TS es eficaz y segura?		considerado por el grupo de trabajo como "desconocidos". Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es desconocido. En adición, otros criterios fueron considerados para la dirección de la recomendación.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos. Esta fue de certeza muy baja para todos los desenlaces encontrados.
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces fueron finales e intermedios.	La decisión se tomó en base a información para los desenlaces intermedios de tasa de recaída y remisión de enfermedad; y en base a los desenlaces finales de hipersensibilidad grado 3,4 y 5, y eventos adversos grado 3 y 4.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Se desconoce si es costo-efectiva	No se hallaron estudios de costo-efectividad válidos.

PALABRAS CLAVES: Asparaginasa, pegaspargasa, leucemia linfoblástica aguda, niño

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Cuadro clínico

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer infantil más común, especialmente en niños de entre 1 y 4 años, representando aproximadamente un tercio de todas las neoplasias malignas en esta población (1). En cuanto a los linajes celulares, el 85% de los casos corresponden a la LLA de células B, el 10-15% a la de células T, y menos del 1% a la de células natural killer (NK) (2). A nivel mundial, la incidencia de LLA aumentó un 30.81 % entre 1990 y 2017, aunque la tasa de incidencia estandarizada por edad no presentó cambios significativos (3). Según el estudio Global Burden of Disease (GBD) 2019, la LLA ocasionó 20 384 años de vida saludable perdidos (AVISA) por cada 100 000 personas, con un mayor impacto en los menores de 20 años (13 509 AVISA) en comparación con los mayores de 20 años (6 874 AVISA) (4). En ambos grupos etarios, la mayor proporción de la carga de la enfermedad correspondió a los años de vida perdidos, en lugar de los años vividos con discapacidad (5). En Perú, en el año 2019, la leucemia, en todas sus formas, ocasionó 4 824 AVISA en niños menores de 4 años y 8 161 AVISA en niños entre 5 y 14 años (6).

La LLA se caracteriza por una proliferación maligna de linfocitos inmaduros que se detienen en una etapa temprana de diferenciación, invadiendo la médula ósea, la sangre y otros tejidos extramedulares. Aunque la mayoría de los casos no tiene una causa identificable, se reconocen factores de riesgo ambientales y genéticos (7). Entre estos se destacan la edad paterna avanzada, la pérdida fetal y el peso elevado al nacer (8,9). Además, se han descrito asociaciones con síndromes genéticos como el síndrome de Down, la neurofibromatosis tipo 1 y el síndrome de Bloom, entre otros (10,11).

La presentación clínica inicial de la LLA suele ser inespecífica, lo que dificulta su diagnóstico temprano. Los hallazgos más comunes incluyen hepatomegalia (64%) y esplenomegalia (61%), que pueden acompañarse de síntomas como anorexia, pérdida de peso o dolor abdominal (12). En casos menos frecuentes, el sistema nervioso puede verse afectado, presentándose síntomas como cefalea, vómitos, letargo y rigidez de nuca (13).

El tratamiento de la LLA se basa en el uso de protocolos de tratamiento quimioterápico que incluyen múltiples agentes farmacológicos como corticoides, antraciclinas, alcaloides de vinca, antimetabolitos y enzimas como la asparaginasa la cual es principalmente utilizada en las fases de inducción e intensificación (14,15). Entre los diversos protocolos que se han propuesto, aquellos que se basan en regímenes de tratamiento pediátrico tienen mejor efecto

en la supervivencia global (15,16). Estos protocolos suelen estar compuestos de cuatro fases: inducción, consolidación, intensificación, y mantenimiento a largo plazo (17).

I.2. Tecnología sanitaria

La L-asparaginasa es una enzima cuyo mecanismo de acción es la descomposición del aminoácido L-asparagina en ácido aspártico y amoníaco. Al reducir la L-asparagina en la sangre, impide que las células cancerosas de la leucemia (que no pueden producir este aminoácido por sí solas) puedan fabricar proteínas, ADN ni ARN, lo que lleva a su muerte celular programada.

La L-asparaginasa nativa derivada de la bacteria *Escherichia coli* (ASP-nativa) ha sido empleada en el tratamiento de la LLA desde la década de 1970 (18). Sin embargo, su uso podría estar asociado con una alta inmunogenicidad, lo que conllevaría a reacciones de hipersensibilidad y/o neutralización de la actividad enzimática sin manifestaciones clínicas de hipersensibilidad (inactivación silenciosa). Además, su tiempo de vida media de eliminación es corta por lo que la L-asparaginasa requiere ser administrado frecuentemente (19,20).

Por otro lado, la L-asparaginasa E. coli pegilada (ASP-PEG) está compuesta por L-asparaginasa conjugada con la molécula polietilenglicol (PEG) a través de un enlace de succinato de succinimidilo. Este proceso de pegilación mejora el perfil farmacocinético, disminuye la frecuencia de administración y podría conllevar a presentar menos reacciones de hipersensibilidad (18).

La ASP-PEG ha sido aprobada por la *European Medicines Agency* (EMA, *por sus siglas en inglés*) bajo el nombre comercial Oncaspar® con una presentación de 750 UI/ml en polvo para solución inyectable o perfusión. Cada vial contiene 3 750 unidades de L-asparaginasa pegilada o pegaspargasa, y tras la reconstitución, cada mililitro de solución contiene 750 unidades (21). En los Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA, por sus siglas en inglés) también ha aprobado Oncaspar® para su uso en el tratamiento de la LLA, tanto en la terapia de primera línea como en pacientes con hipersensibilidad a otras formas de asparaginasa (32).

No obstante, la FDA ha contraindicado el uso de ASP-PEG en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad al fármaco. Asimismo, su administración está

desaconsejada en aquellos con antecedentes de trombosis grave, pancreatitis o eventos hemorrágicos severos tras tratamientos previos con L-asparaginasa.

Durante su administración, se requiere mantener en observación al paciente durante al menos una hora debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad que pueden presentarse. Las reacciones adversas de grado 3 o mayores más frecuentes incluyen hipoalbuminemia, elevación de transaminasas, neutropenia febril, hipertrigliceridemia, hiperglucemia, aumento de bilirrubina, pancreatitis, alteraciones en el perfil de coagulación, eventos embólicos y trombóticos, hipersensibilidad, sepsis e infecciones (22).

En el Perú, la comercialización de la asparaginasa pegilada (ASP-PEG) cuenta con aprobación de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), con tres registros sanitarios vigentes. HB PEGASPARGASE® (registro sanitario EE06743) tiene vigencia hasta el 17 de diciembre de 2028 bajo la titularidad de HB Human Bioscience S.A.C (23); HAMSYL® (registro sanitario EE10663) hasta el 23 de marzo de 2027, registrado por Emcure Pharma Peru S.A.C. (24); HOLASPAR® (registro sanitario EE11279) hasta el 4 de enero de 2028, a nombre de Advance Scientific Del Peru S.A.C. (25). Los tres productos se presentan como soluciones inyectables de 3750 UI/5 ml. Este tratamiento está autorizado para pacientes pediátricos y adultos con LLA que presentan hipersensibilidad a la asparaginasa nativa. La aprobación fue formalizada en 2023 mediante un informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) desarrollado por la Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA) (26).

En la **tabla 1** se detalla el costo anual del uso de ASP-PEG en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos.

Tabla 1. Costo anual por paciente de L-asparaginasa E.coli pegilada (ASP-PEG) para la población solicitada

Nombre de la TS / presentación	Costo unitario (S/)	Dosis recomendada	Cantidad anual por paciente	Costo estimado anual por paciente (S/)
Costeo para pacientes de 5 años				
Asparaginasa pegilada / Inyectable	2250	2500 UI/m2	3 a 12 viales[1]	6 750 a 27 000[2]
Costeo para pacientes de 17 años				
Asparaginasa pegilada / Inyectable	2250	2500 UI/m2	6 a 24 viales[3]	13 500 a 54 000[4]

1. Tres (03) viales para pacientes con riesgo estándar e intermedio y 12 viales para pacientes con alto riesgo.
2. Se calculó 6 750 soles anuales para un paciente con riesgo estándar e intermedio y 27 000 soles anuales para un paciente con alto riesgo.
3. Seis (06) viales para pacientes con riesgo estándar e intermedio y 24 viales para pacientes con alto riesgo.
4. Se calculó 13 500 soles anuales para un paciente con riego estándar e intermedio y 54 000 soles anuales para un paciente con alto riesgo.

Se ha realizado un análisis de costos considerando dos grupos etarios: el primero, de 5 años, que representa al grupo de mayor incidencia de casos, y el segundo, correspondiente a la edad más avanzada dentro del rango etario al que se dirige el tratamiento en la población abordada por la presente ETS-EMC. Se consideró la dosis recomendada para cada grupo de pacientes y la cantidad anual de unidades de la tecnología sanitaria por un paciente con la condición patológica de interés. Con base en esta información, se concluye que la tecnología sanitaria evaluada conlleva un alto costo.

I.3. Justificación de la evaluación

Este informe de la evaluación de la tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN) Oficio N° D002200-2024-DPCAN-DGIESP, en el marco del artículo 13, numeral 13.8; y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo Nº 004-2022-SA. Adicional a ello la evaluación de tecnología sanitaria (ETS) surgió en el marco del desarrollo de la guía de práctica clínica (GPC) para el manejo de pacientes pediátricos con LLA.

II. OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de la ASP-PEG en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que iniciarán con esquema quimioterápico.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el grupo de trabajo de la ETS-EMC respecto al uso de la ASP-PEG en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que iniciaran con esquema quimioterápico.

III. PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1. Formulación de pregunta PICO

La pregunta clínica en formato PICO (P: población; I: intervención; C: comparador; O: *outcomes* o desenlaces) inicial formulada a solicitud de DPCAN se presenta en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Pregunta PICO inicial enviada por la Dirección de Prevención y control de Cáncer.

Población	Pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda
Intervención	Asparaginasa pegilada en primera línea
Comparador	Asparaginasa nativa
Desenlaces	▪ Sobrevida global ▪ Sobrevida libre de eventos ▪ Remisión ▪ Recaída ▪ Eventos adversos ▪ Hipersensibilidad

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre el conjunto de desenlaces importantes (*core outcome set*) que pueden ser considerados para la toma de decisiones en pacientes con la presente condición. No se pudo entrevistar a algún paciente y/o familiar con la condición de salud específica para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con sus valores, preferencias y expectativas de

tratamiento dado que la pregunta surgió en el marco de desarrollo de una Guía de Práctica Clínica y no a partir de la solicitud de ETS para un paciente en específico.

La evidencia se presentó en una reunión técnica, que tuvo como objetivo ajustar la pregunta PICO, con la participación del médico especialista en hematología representante de DPCAN y el equipo metodológico del CETS del Instituto Nacional de Salud (INS). En base a la revisión de la literatura y la experiencia de los especialistas clínicos, se elaboró la lista final de desenlaces para la presente ETS. La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Pregunta PICO validada para la ETS-EMC

Población	Pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico.
Intervención	L – asparaginasa E.coli pegilada[1]
Comparador	L – asparaginasa nativa[2]
Desenlaces	▪ Sobrevida global ▪ Tasa de recaída ▪ Calidad de vida ▪ Hipersensibilidad grados 3, 4, 5 ▪ Eventos adversos serios ▪ Remisión ▪ Eventos adversos grado 3 y 4 ▪ Hipersensibilidad 1, 2.

[1] El tratamiento consiste en un ciclo de inducción y un ciclo de reinducción. En el ciclo de inducción se emplea una o dos dosis de 2,500 UI/m^2. En el ciclo de reinducción se administra una dosis de 2,500 UI/m^2.
[2] El tratamiento consiste en un ciclo de inducción y un ciclo de reinducción. En el ciclo de inducción se emplea ocho dosis de 5,000 UI/ m^2/día en un periodo de 21 días. En el ciclo de reinducción se administran cuatro dosis de 10,000 UI/m^2/día, en un periodo de 10 días.

III.2. Graduación de los desenlaces

Luego de definir la pregunta PICO, se realizó la graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (27). Este proceso se llevó a cabo en la reunión técnica que se tuvo con el grupo de trabajo que participó en la validación de la pregunta PICO. Así, los desenlaces se clasificaron en: desenlaces críticos, desenlaces importantes, y desenlaces de importancia limitada mediante diálogo deliberativo **Tabla 4**.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta ETS, se seleccionaron los desenlaces críticos e importantes.

Tabla 4. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Tasa de recaída	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Hipersensibilidad de grado 3, 4 y 5	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Remisión	Importante
Eventos adversos de grado 3 a 4	Importante
Hipersensibilidad de grado 1 y 2	Importante

IV. METODOLOGÍA

IV.1. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de la ASP-PEG para el tratamiento en pacientes pediátricos con LLA que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE (Embase.com), *The Cochrane Library* (CENTRAL) y LILACS (Biblioteca virtual en salud), que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. En todas las bases de datos el periodo de búsqueda se realizó hasta el 26 de agosto de 2024. Asimismo, se verificaron las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante. Las estrategias de búsqueda para las diferentes bases de datos consultadas se detallan en el **Anexo 1a.**

B. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis (MA) y ECA de fase III o II que respondieran a la pregunta PICO de la presente evaluación. No hubo restricciones por idioma ni por fecha de publicación. Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

El proceso de selección de estudios por título y resumen fue desarrollado por un revisor y fue realizada en la plataforma electrónica Rayyan (https://www.rayyan.ai/). Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes. Luego, el revisor realizó la lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Posteriormente, se extrajo la información de los estudios incluidos tal y como son provistos por los autores.

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente. Asimismo, la síntesis de los datos se muestra más adelante en la sección 5.3. Efectos deseables y efectos indeseables (eficacia y seguridad).

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el presente informe fue realizada por un evaluador, empleando las siguientes herramientas metodológicas según sea el caso: *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-2* (AMSTAR-2) para la evaluación de RS con o sin metaanálisis (28), *Risk of Bias 1.0 Tool* (RoB V. 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (29), *Risk of Bias In Non-randomized Studies-of Interventions* (ROBINS-I) para la evaluación de estudios de intervención no aleatorizados (30). La herramienta RoB 1.0 incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de la evaluación de los resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo. Para motivos de esta ETS-EMC y acorde con el enfoque GRADE, se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones.

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (31). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación,

tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja o muy baja.

Si la evidencia para un desenlace proviene de ECA, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia alto, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en estos cinco aspectos: 1) riesgo de sesgo, 2) inconsistencia, 3) evidencia indirecta, 4) imprecisión, y 5) sesgo de publicación. Por otro lado, si la evidencia para un desenlace proviene de estudios observacionales, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia baja, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en los cinco aspectos mencionados previamente. Sin embargo, en caso no se presenten limitaciones en dicha evaluación, la certeza de evidencia puede aumentar dependiendo de la valoración de los aspectos de: 1) tamaño de efecto de gran magnitud, 2) gradiente dosis-respuesta, y 3) efecto de los potenciales factores de confusión residual.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla de resumen de evidencias (*Summary of Findings* - SoF, por sus siglas en inglés) y el fraseo para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (32).

Luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos los desenlaces de interés, se asignó la certeza de evidencia global para la recomendación. Para ello, se consideró que, si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces dicha certeza será la global para la recomendación. En contraste, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determinó la certeza global de la evidencia. La interpretación de los niveles de certeza de evidencia tanto para los desenlaces como para la recomendación de la ETS-EMC y el fraseo para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Significado de los niveles de certeza de evidencia para los desenlaces y para la recomendación según la metodología GRADE.

Certeza de evidencia	Significado y fraseo
Certeza del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. *"Al dar la intervención en lugar del comparador,* ***estamos seguros que*** *…"*
Moderada (⊕⊕⊕◯)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente. "*Al dar la intervención en lugar del comparador,* ***probablemente*** *…"*
Baja (⊕⊕◯◯)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. "*Al dar la intervención en lugar del comparador,* ***podría ser que*** *…"*
Muy baja (⊕◯◯◯)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios. "*Al dar la intervención en lugar del comparador,* ***la evidencia es muy incierta sobre*** *…"*
Certeza global de una recomendación para ETS-EMC	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕◯)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕◯◯)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕◯◯◯)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.

F. Evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales propuestos por la metodología del *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* de Alemania (IQWiG, por sus siglas en inglés) (33). Según esta metodología, la magnitud se evalúa si los resultados son estadísticamente significativos. Como parte de esta metodología, la magnitud de los efectos deseables e indeseables se evaluará únicamente si la certeza de la evidencia medida por la metodología GRADE (31) es al menos baja.

Para los desenlaces dicotómicos, se emplearán medidas relativas como el riesgo relativo (RR), el razones de *hazard* (HR) o la razón de tasas de incidencia (RTI), acompañadas de su intervalo de confianza (IC) al 95%. Un efecto de la intervención se considerará significativo cuando el valor de la medida relativa sea menor a 1. Si el desenlace se refiere a eventos positivos (beneficio en salud), la medida relativa deberá ser menor a 1 para indicar un efecto favorable. Por el contrario, si se trata de eventos negativos (daño en salud), la medida relativa deberá ser mayor a 1 para indicar un efecto adverso. Para determinar la magnitud del efecto en estos casos, se deberá evaluar la inversa del RR y su respectivo IC al 95%.

Para los desenlaces numéricos reportados por los pacientes, la magnitud se evaluará solo si el puntaje proviene de un instrumento validado y cumple con los criterios previamente mencionados. Además, se buscarán estudios que reporten al menos un umbral de relevancia clínica para dicho instrumento. Si se identifica un umbral y este es mayor al 15% del rango de la escala, se utilizará como el primer umbral (U1) para distinguir entre magnitudes triviales y pequeñas. El segundo umbral (U2), que diferencia entre magnitudes pequeñas y moderadas, se calculará multiplicando U1 por 2.5; y el tercer umbral (U3), entre magnitudes moderadas y grandes, se obtendrá multiplicando U1 por 4. En caso de no disponer de umbrales de relevancia clínica y si los datos lo permiten, se convertirá la diferencia entre los puntajes finales de los grupos de intervención y control en diferencias de medias estandarizadas (DME). Se utilizarán los umbrales descritos por la metodología IQWiG (33) para desenlaces numéricos que no son reportados por los pacientes.

En la **tabla 6 y 7** se describen los umbrales para los desenlaces dicotómicos y numéricos respectivamente.

Tabla 6. Valores de umbrales para determinar la magnitud de los efectos para desenlaces dicotómicos.

Magnitud del ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja***		
	Mortalidad	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.85	0.75 y riesgo ≥ 5%*	No aplica
Moderada	0.95	0.90	0.80
Pequeña	1.00	1.00	0.90

Nula (sin diferencia)	Sin diferencia estadística	< 0.90

Tabla 7. Valores de umbrales para determinar la magnitud de los efectos para desenlaces numéricos

Magnitud de la DME	Tipo de desenlace con certeza al menos baja***	
	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.5	No aplica
Moderada	0.3	0.4
Pequeña	0.2	0.2
Nula (sin diferencia)	< 0.2	< 0.2

IV.2. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes; así como, la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados, para lo cual se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La fecha de búsqueda fue el 09 de septiembre del 2024. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1b**. Se seleccionaron aquellos estudios que presentaron información cualitativa o cuantitativa sobre el valor que le asignan los pacientes (población de la PICO) a los desenlaces de interés. Se seleccionaron RS o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

IV.3. Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación de la ASP-PEG al tratamiento de pacientes pediátricos con LLA que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico, se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos **(Figura 1)**. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos bottom-up y enfoque epidemiológico de prevalencia, y no se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Se realizaron los siguientes pasos:

- **Paso 1:** Se conceptualizaron los diferentes estados de la enfermedad de la población de la pregunta PICO, mediante la revisión de GPC, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el Ministerio de Salud (MINSA), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) u otras entidades, y se complementó con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el representante de la Institución prestadora de la servicio (IPRESS) solicitante el mapa conceptual del modelo enfermedad con la finalidad de afinarlo y validarlo.

- **Paso 2:** Se procedió a revisar las GPC, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA e INEN u otras entidades con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, esta información se complementó con el aporte del representante de la IPRESS solicitante sobre los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.

- **Paso 3:** Junto con el representante de la IPRESS solicitante se definieron las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.

- **Paso 4:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSA, SIS, u otro), seguido de los costos de la IPRESS u organización que solicitó la ETS. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costeada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.

- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costeado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de

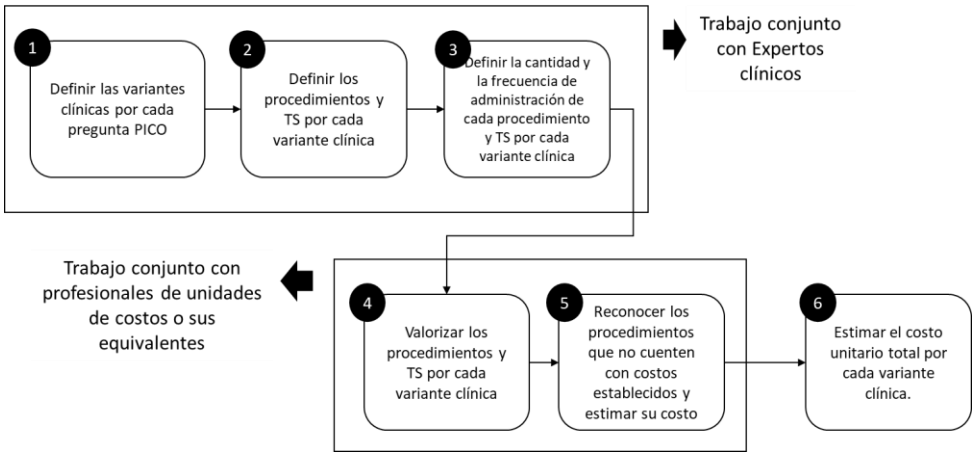
Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado.

- **Paso 6:** En este paso se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

La recolección de datos para el COI se realizó en cada una de las reuniones planificadas con los expertos clínicos u otro profesional de la entidad que solicitó la ETS. También, se procedió a recolectar información de fuentes secundarias, como páginas oficiales de MINSA, Sistema Integrado de Salud - Fondo Intangible Solidario de Salud (SIS-FISSAL), EsSalud, u otros.

Para el procesamiento y análisis de datos, se elaboró el modelo de enfermedad en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel. Cada estado de enfermedad se presentó en una hoja cálculo del programa Microsoft Excel conteniendo las prestaciones, la cantidad consumida, el costo unitario, el costo subtotal y el costo total por cada estado de enfermedad. Para el análisis de datos se presentaron las características del modelo de enfermedad un modelo gráfico y para los costos de enfermedad de cada una de las variantes comparativamente entre la tecnología de intervención y el comparador.

Figura 1. Metodología de estimación de costos de enfermedad para la Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de Alto Costo



IV.4. Costo-efectividad

Para informar sobre los resultados de evaluaciones de costo-efectividad a nivel local (Perú) del uso de la ASP-PEG en pacientes pediátricos con LLA que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la DIGEMID. Además, se consultó en las páginas web de agencias regionales que realizan ETS como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC) de Argentina, MINSAL Chile y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Asimismo, se realizó una búsqueda de estudios sobre costo-efectividad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para leucemias desde el aspecto de estudios de costos o costo-efectividad para la implementación de las opciones de tratamiento.

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de la ASP-PEG para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 11 de septiembre del 2024. Se utilizaron términos relacionados a la intervención, población y costo-efectividad, con filtros

para estudios a nivel Latinoamericano. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1c**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación.

IV.5. Evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de Carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease* (Institute for Health), Organización mundial de la salud (OMS) y del Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) - Perú. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad ("burden of disease", "burden", "DALY").

Para la evaluación de la necesidad clínica de la ASP-PEG en pacientes pediátricos con LLA que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial 633-2023-MINSA y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se hicieron revisaron los tratamientos recomendados por las GPC la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) del 2016 (14), del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) del 2021 (34), con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto en la equidad en salud de la ASP-PEG, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad a través de la plataforma EVID@Easy. Se especificó una selección de estudios para leucemia desde el aspecto de equidad o aspectos éticos para la implementación de las opciones de tratamiento. Asimismo, se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) considerando los términos para la población objetivo, la intervención y equidad, aplicando filtros para estudios locales o regionales. La fecha de búsqueda fue el 9 de septiembre del 2024. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1d**.

V. RESULTADOS

V.1. CARGA DE ENFERMEDAD

La información identificada para este criterio está incluida en la sección I.1. Cuadro clínico del presente informe.

V.2. NECESIDAD CLÍNICA

Para determinar la necesidad clínica y emitir juicios para cada criterio de la ETS se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el 18 de septiembre del 2024 (en adelante Reunión de Deliberación). En dicha reunión participó el equipo metodológico del CETS-INS y el equipo de trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), de la IPRESS del seguro social de salud del Perú (EsSalud), de la DIGEMID, de la DPCAN, de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) EsSalud, de la dirección general de aseguramientos e intercambio prestacional (DGAIN), IAFAS de la marina de guerra del Perú – FOSMAR y del fondo intangible solidario de salud (FISSAL).

Actualmente, en el sistema de salud peruano, la población de pacientes pediátricos con LLA que iniciará tratamiento con esquema quimioterápico recibe ASP-nativa. Las GPC de la ESMO del 2016 (14) y del INSN del 2021 (34) recomiendan la ASP-nativa como tratamiento quimioterápico en pacientes recién diagnosticados y que iniciarán tratamiento quimioterápico. En la primera votación, el grupo de trabajo por unanimidad consideró que existe una alternativa terapéutica en nuestro sistema de salud, lo que indica que la necesidad está cubierta.

V.3. EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 769 artículos procedentes de cuatro bases de datos, de los cuales 7 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo, luego de la evaluación, dos estudios fue incluido como parte del cuerpo de evidencia por responder a la pregunta PICO de interés. Los estudios incluidos fueron un ECA (35) y una RS con metaanálisis (36). Para ver a detalle el flujo de selección de estudios y las razones de exclusión de estos consultar el **Anexo 2** y **3**.

B. Características de los estudios identificados

Zhan-Jin, et al (36) desarrolló una RS con metaanálisis e incluyó 15 ECA. El objetivo del estudio fue comparar la eficacia y seguridad de la ASP-PEG con la ASP-nativa en pacientes pediátricos chinos con leucemia linfoblástica aguda (LLA). Los criterios de inclusión fueron: pacientes de nacionalidad china, entre 0 y 18 años, diagnosticados con LLA, donde el grupo experimental debía haber recibido tratamiento con ASP-PEG y el

grupo control con ASP-nativa. Los desenlaces de interés incluyeron la eficacia, la respuesta completa, la tasa de respuesta general y la incidencia de hipersensibilidad. En total, se incluyeron 1 194 pacientes, de los cuales 594 fueron tratados con ASP-PEG y 600 con ASP-nativa. Todos los participantes fueron diagnosticados y tratados en diferentes hospitales de China.

Los resultados mostraron una considerable heterogeneidad entre los estudios, principalmente debido a las diferentes dosis de la intervención empleadas. Los estudios se agruparon en tres categorías principales según la dosis de asparaginasa: menos de 6 000 UI, entre 6 000 y 10 000 UI, y 7 000 UI.

Avramis, et al (35) realizó un ECA de fase II, que incluyó a pacientes del protocolo del Children's Cancer Group (CCG) 1962. Los 118 participantes fueron diagnosticados con LLA de riesgo estándar con un rango de edad de 1 a 9 años, recuento de glóbulos blancos menor o igual a 50 000/µl y blastos leucémicos de superficie positivos para inmunoglobulinas menores o iguales al 20%. La inscripción de los pacientes fue entre el periodo de mayo de 1997 y noviembre de 1998, en 8 centros CCG.

El tratamiento consistió en una fase de inducción de 4 semanas, seguida de 4 semanas de consolidación, dos fases de mantenimiento provisional de 8 semanas, y dos fases de intensificación retardada también de 8 semanas, finalizando con una fase de mantenimiento. La duración total del tratamiento varió según el sexo del paciente, siendo de 2 años para las mujeres y 3 años para los hombres. Durante la fase de inducción, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 2,500 UI/m² de ASP-PEG intramuscular el tercer día de inducción y en cada fase de intensificación retardada, o bien 6,000 UI/m² de ASP-nativa intramuscular, administrada tres veces por semana durante nueve dosis en la fase de inducción. La aleatorización entre ASP-PEG y ASP-nativa se realizó exclusivamente al iniciar la fase de inducción.

Los desenlaces críticos de interés para la presente ETS-EMC fueron la sobrevida global, tasa de recaída, calidad de vida, eventos adversos serios e hipersensibilidad grado 3, 4 y 5. Dentro de los desenlaces importantes estuvieron la remisión, eventos adversos grado 3, 4 e hipersensibilidad grado 1, 2.

Las características principales del estudio de Zhan-jin et al. (36) y Avramis, et al. (35) se detallan en las **tablas 7 y 8**, respectivamente.

Tabla 7. Características de la revisión sistemática

Autor y año	Fecha de búsqueda	N° de estudios y N° de participantes incluidos	Diseño de estudios incluidos	Participantes	Comparaciones evaluadas (I vs C)	Desenlaces evaluados / Tipo de análisis	Tabla GRADE/ Evaluación del riesgo de sesgo	Financiamiento
Zhan-Jin et al. 2021	Hasta diciembre 2019	15 ensayos clínicos aleatorizados y 1194 participantes	Ensayos clínicos aleatorizados	Pacientes pediátricos de nacionalidad China de 0 a 18 años con leucemia linfoblástica aguda	**Intervención:** Asparaginasa pegilada **Comparador:** Asparaginasa nativa	**Desenlaces:** **Hipersensibilidad grado 3,4 y 5:** Asparaginasa pegilada vs Asparaginasa nativa RR: 0.71 (IC 95%: 0.44 – 1.12) **Remisión:** Asparaginasa pegilada vs Asparaginasa nativa Riesgo relativo (RR): 1.01 (IC95%: 0.96 – 1.18)	GRADE: No evaluado No presentaron una tabla de resumen y evidencia (SoF). Para la evaluación de los ensayos clínicos aleatorizados emplearon la herramienta de Risk o bias (RoB) v 1.0 de Cochrane.	Fundación nacional de ciencias naturales de China.

Tabla 8. Características del ensayo clínico aleatorizado incluido

	Avramis et al. 2002
Registro	No lo reportan
Protocolo del estudio principal	Children's Cancer Group (CCG)
Diseño / Fase	Ensayo clínico aleatorizado / Fase II
Lugar	Multicéntrico (8 centros CCG)
Enrolamiento	Mayo 1997 a noviembre de 1998
Participantes (Intervención/comparador)	Grupo Pegaspargasa = 59 **Edad** • 1-2 años: 11 (19%) • 3-5 años: 26 (44%) • 6-9 años: 22 (37%) **Sexo** • Masculino: 31 (53%) • Femenino: 28 (47%) **Raza** • Blanca: 38 (64%) • No blanca: 21 (36%) **Recuento de glóbulos blancos al diagnóstico** • Menos de 20 000: 47 (80%) • Mas de 20 000: 12 (20%) **Antígeno CD10 (CALLA) +:** 50 (85%) **Recuento de plaquetas en el momento del diagnóstico** • Menos de 50 000: 20 (34%) • 50 000 a 149 000: 21 (36%) • Más de 150 000: 18 (30%) **Nivel de hemoglobina** • Menos de 8 gr/dl: 30 (52%) • 8 – 11 gr/dl: 22 (38%) • Más de 11 gr/dl: 6 (10%) **Enfermedad del sistema nervioso central** • Más de 5 células/µL, citología positiva: 0 (0%) • Menos de 5 células/µL, citología positiva: 4 (7%) • Menos de 5 células/µL, citología negativa: 52 (88%) **Masa mediastínica menos de un 1/3 del diámetro torácico**: 4 (7%) **Hepatomegalia, borde por debajo del ombligo:** 4 (7%) **Esplenomegalia, borde por debajo del ombligo:** 3 (5%)

	Linfadenopatía masiva: 1 (2%) Grupo Asparaginasa nativa = 59 **Edad** • 1-2 años: 20 (34%) • 3-5 años: 18 (30%) • 6-9 años: 21 (36%) **Sexo** • Masculino: 33 (56%) • Femenino: 26 (44%) **Raza** • Blanca: 39 (66%) • No blanca: 20 (34%) **Recuento de glóbulos blancos al diagnóstico** • Menos de 20 000: 46 (78%) • Mas de 20 000: 13 (22%) **Antígeno CD10 (CALLA) +:** 54 (90%) **Recuento de plaquetas en el momento del diagnóstico** • Menos de 50 000: 30 (51%) • 50 000 a 149 000: 19 (32%) • Más de 150 000: 10 (17%) **Nivel de hemoglobina** • Menos de 8 gr/dl: 24 (41%) • 8 – 11 gr/dl: 29 (49%) • Más de 11 gr/dl: 6 (10%) **Enfermedad del sistema nervioso central** • Más de 5 células/µL, citología positiva: 0 (0%) • Menos de 5 células/µL, citología positiva: 9 (15%) • Menos de 5 células/µL, citología negativa:46 (78%) **Masa mediastínica menos de un 1/3 del diámetro torácico:** 6 (10%) **Hepatomegalia, borde por debajo del ombligo:** 2 (3%) **Esplenomegalia, borde por debajo del ombligo:** 3 (5%) **Linfadenopatía masiva:** 1 (2%)
Intervención	Asparaginasa pegilada 2500 UI/m^2 intramuscular en el día 03 de la inducción y en cada fase de la intensificación retardada

Comparador	Asparaginasa nativa 6000 UI/m^2 intramuscular en el día 03 de la inducción y en cada fase de la intensificación retardada
Desenlaces reportados	• Tasa de recaída (3 – 4 años) • Eventos adversos grado 3 y 4
Financiamiento	No reportado

C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

La calidad metodológica se evaluó utilizando los criterios GRADE, mientras que el riesgo de sesgo fue analizado de forma específica para cada desenlace. La RS fue evaluada con la herramienta AMSTAR-2, y para los ECA, se utilizó la herramienta RoB v1.0

El desenlace de la tasa de recaída fue evaluado únicamente por el ECA de Avramis et al.(35) el cual se clasificó como de certeza baja debido a su diseño de etiqueta abierta. En este diseño, tanto los pacientes como el personal e investigadores conocían la asignación de los tratamientos, lo que podría haber influido en un manejo diferenciado entre los grupos, y potencialmente en la provisión de cuidados adicionales al grupo de intervención. Además, el protocolo original no incluía la evaluación de la sobrevida libre de eventos como un desenlace preespecificado, del cual posteriormente se derivó la tasa de recaída. El estudio también presenta un riesgo de sesgo poco claro en los dominios de reporte selectivo de resultados y otras posibles fuentes de sesgo. A pesar de la aleatorización, existieron diferencias en las características basales de los participantes entre los grupos de intervención y control. Finalmente, la evaluación de la imprecisión mostró que el IC del 95% cruzaba cuatro umbrales de relevancia clínica.

El desenlace de hipersensibilidad tipos 3, 4 y 5, solo fue reportado por el metaanálisis de Zhan-Jin et al. (36) De los 15 ECA incluidos en la revisión sistemática, solo 8 evaluaron este desenlace. El nivel de certeza se consideró muy bajo, principalmente debido a que menos del 50% de los estudios presentaron un bajo riesgo de sesgo. Además, los estudios incluidos no cumplieron con la dosis establecida de los medicamentos según la pregunta PICO, y el IC al 95% cruzó cuatro umbrales de relevancia clínica.

El desenlace de remisión solo fue evaluado por el metaanálisis de Zhan-Jin et al. (36) que incluyó 15 ECA. El nivel de certeza fue calificado como muy bajo, principalmente porque menos del 50% de los estudios presentaron un bajo riesgo de sesgo. Adicionalmente, los estudios no cumplieron con la dosis de los medicamentos establecida en la pregunta PICO, y el IC del 95% cruzó un umbral de relevancia clínica.

El desenlace de eventos adversos de grado 3 y 4 fue evaluado únicamente por el ECA de fase II de Avramis et al. (35) El nivel de certeza se consideró muy bajo, principalmente, debido a que el estudio fue de etiqueta abierta, lo que permitió que el personal del estudio y los evaluadores conocieran los tratamientos asignados a cada grupo. Esta falta de cegamiento pudo haber influido en la diferenciación de los cuidados entre los grupos. Además, se identificaron otras fuentes de sesgo relacionadas con la compatibilidad de los grupos, como diferencias en la edad, número de plaquetas y niveles de hemoglobina. Finalmente, el IC del 95% de los resultados cruzó tres umbrales de relevancia clínica

D. Principales resultados

1. Sobrevida global

No se encontró evidencia para este desenlace.

2. Calidad de vida

No se encontró evidencia para este desenlace.

3. Tasa de recaída con un seguimiento de 3 a 4 años

Para este desenlace, se consideró el estudio de Avramis et al.(35), que reportó 7 recaídas en el grupo de ASP-PEG (2 en médula ósea, 3 en el sistema nervioso central y 1 paciente con recaídas en ambos lugares) y 8 recaídas en el grupo de ASP-nativa (4 en médula ósea y 4 en el sistema nervioso central). De las 15 recaídas, tres pacientes fueron retirados del estudio debido a la presencia de cromosoma Filadelfia, la negativa de los padres a continuar el tratamiento y la aparición de pancreatitis, lo que impidió la continuación del tratamiento con ASP-nativa. El efecto relativo de la tasa de recaída fue RR: 0.92 (IC 95%: 0.52 a 1.64).

Los resultados del estudio de Avramis et al. no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recaída entre el régimen basado en ASP-PEG y el grupo de ASP-nativa."

4. **Hipersensibilidad grado 3, 4 y 5**

Para este desenlace, se consideró la RS de Zhan-Jing et al.(36), en la cual, de los 15 ECA incluidos, 8 evaluaron este desenlace, con un total de 715 participantes. La incidencia de hipersensibilidad de grados 3, 4 y 5 fue del 7.1% (25/350) en el grupo de intervención (ASP-PEG) y del 12.9% (47/365) en el grupo control (ASP-nativa). El efecto relativo fue de RR: 0.71 (IC 95%: 0.44 a 1.12). Los resultados de la RS de Zhan-Jing no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de hipersensibilidad de grados 3, 4 y 5 entre los grupos de ASP-PEG y ASP-nativa.

5. **Eventos adversos serios**

No se encontró evidencia para este desenlace.

6. **Remisión**

Este desenlace fue evaluado por todos los ECA incluidos en la RS de Zhan-Jin et al.(36), que abarcó a 1 994 participantes. Los resultados mostraron una incidencia de remisión del 76.4% (454 de 594) en el grupo de intervención (ASP-PEG) y del 75.0% (450 de 600) en el grupo control (ASP-nativa). El análisis indicó un riesgo relativo (RR) de 1.01 (IC 95%: 0.96 a 1.18), lo cual no evidencia diferencias estadísticamente significativas en la tasa de remisión entre los grupos de ASP-PEG y ASP-nativa.

7. **Eventos adversos grado 3 y 4**

Este desenlace, solo fue evaluado por el ECA de Avramis et al.(35), que evaluó a 108 pacientes. Los resultados mostraron una incidencia de eventos adversos de grado 3 y 4 del 71.2% (42/59) en el grupo de ASP-PEG y del 67.8% (40/59) en el grupo de ASP-nativa. El efecto relativo fue RR: 1.08 (IC 95%: 0.72 a 1.62). Considerando el efecto relativo y su intervalo de confianza, los resultados del estudio de Avramis et al. no mostraron diferencias estadísticamente significativas

en la incidencia de eventos adversos de grado 3 y 4 entre el régimen basado en ASP-PEG y el grupo de ASP-nativa.

8. Hipersensibilidad grado 1 o 2

No se encontró evidencia para este desenlace.

E. Tablas de resumen de evidencia (SoF) GRADE

Población: Pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico
Intervención: L - asparaginasa E. coli pegilada
Comparador: L - asparaginasa nativa
Bibliografía por desenlace:

- ***Sobrevida global:*** No se encontró evidencia para este desenlace
- ***Calidad de vida:*** No se encontró evidencia para este desenlace
- ***Tasa de recaída:*** ECA Avramis et al., 2001
- ***Hipersensibilidad grado 3, 4 y 5:*** RS Zhan-Jin et al., 2020
- ***Eventos adversos serios:*** No se encontró evidencia para este desenlace
- ***Remisión:*** RS Zhan-Jin et al., 2020
- ***Eventos adversos grado 3 y 4:*** ECA Avramis et al., 2001
- ***Hipersensibilidad grado 1 o 2:*** No se encontró evidencia para ese desenlace

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudios (muestra)**	**Intervención: L - asparaginasa E. coli pegilada**	**Comparación: L - asparaginasa nativa**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia absoluta (IC 95%)**	**Certeza de la evidencia**	**Interpretación****
Sobrevida global	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace						
Calidad de vida	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace						
Tasa de recaída (3-4 años)	CRÍTICO	1 ECA (n = 118)	7/59 (11.9%)	8/59 (13.6%)	RR: 0.92* (0.52 a 1.64)	54 menos por 1000 (de 325 menos a 434 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA[a,b]	Al brindar Asparaginasa pegilada en lugar de la asparaginasa nativa, podría ser que no modifiquemos la tasa de recaída, aunque la evidencia es incierta.
Hipersensibilidad grado 3, 4 y 5	CRÍTICO	8 ECA (n = 715)	25/350 (7.1%)	47/365 (12.9%)	RR: 0.71* (0.44 a 1.12)	37 menos por 1000 (de 72 menos a 15 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [c,d,e]	Al brindar Asparaginasa pegilada en lugar de asparaginasa nativa, podría ser que no modifiquemos la tasa de hipersensibilidad grado 3,4 y 5. Aunque la evidencia es incierta.
Eventos adversos serios	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace						

Remisión	IMPORTANTE	15 ECA (n =1994)	454/594 (76.4%)	450/600 (75.0%)	RR 1.01 (0.96 a 1.18)	8 más por 1000 (de 30 menos a 60 más)	⊕◯◯◯ MUY BAJA[c,d,f]	Al brindar Asparaginasa pegilada en lugar de asparaginasa nativa, podría ser que no modifiquemos la tasa de remisión, aunque la evidencia es incierta.
Eventos adversos grado 3 y 4	IMPORTANTE	1 ECA (n = 108)	42/59 (71.2%)	40/59 (67.8%)	RR 1.08* (0.72 a 1.62)	54 más por 1,000* (de 190 menos a 420 menos)	⊕◯◯◯ MUY BAJA [a,g,h]	Al brindar Asparaginasa pegilada en lugar de la asparaginasa nativa, podría ser que no modifiquemos los eventos adversos grado 3 y 4, aunque la evidencia es incierta.
Hipersensibilidad grado 1, 2	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace						

Abreviaturas utilizadas: IC: Intervalo de confianza; **RR**: Razón Relativo;

*Calculado por el equipo metodológico del CETS

**Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término; moderada = probablemente; baja = podría ser; muy baja = la evidencia es muy incierta.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se disminuyo dos niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo. Esto debido a que, tanto los pacientes, el personal del estudio y los evaluadores del desenlace conocían los tratamientos asignados a los grupos (estudio de etiqueta abierta). Además, en el protocolo no se planificó evaluar el desenlace de sobrevida libre de eventos (de donde se obtuvo la tasa de recaída). Por otro lado, se identificaron otras fuentes de sesgo respecto a la comparabilidad de los grupos como la diferencia en las frecuencias relativas de las características como la edad, número de plaquetas y hemoglobina).
b. Se disminuyo dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión. Esto debido a que, el IC 95% cruza más de dos umbrales de relevancia clínica (grande, moderada, pequeña y nula).
c. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo. Esto debido a que menos del 50% del peso de los estudios en el metaanálisis presentaron bajo riesgo de sesgo.
d. Se disminuyo un nivel de certeza por evidencia indirecta. Esto debido a que, en los estudios incluidos, el grupo que recibe asparaginasa nativa tuvo otra dosis respecto a nuestra pregunta PICO.
e. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión. Esto debido a que, el IC 95% cruza más de dos umbrales de relevancia clínica (grande, moderada, pequeña y nula).
f. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión. Esto debido a que, el IC 95% cruza un umbral de no efecto.
g. Se disminuyo dos niveles de certeza de evidencia por riesgo de sesgo. Esto debido a que, tanto los pacientes, el personal del estudio y los evaluadores del desenlace conocían los tratamientos asignados a los grupos (estudio de etiqueta abierta). Por otro lado, se identificaron otras fuentes de sesgo respecto a la comparabilidad de los grupos como la diferencia en las frecuencias relativas de las características como la edad, número de plaquetas y hemoglobina).
h. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión. Esto debido a que, el IC 95% cruza tres umbrales de relevancia clínica (moderada, pequeña y nula).

V.4. CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Para determinar la certeza global de la evidencia, se consideró la certeza de los desenlaces críticos. Entre estos desenlaces, no se encontró evidencia para la sobrevida global, la calidad de vida y los eventos adversos serios. La tasa de recaída y la hipersensibilidad de grados 3, 4 y 5 presentaron una certeza de la evidencia muy baja. Por consiguiente, la certeza global de la evidencia se clasificó como muy baja.

V.5. BALANCE DE EFECTOS

A. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

En la búsqueda de la evidencia para identificar desenlaces importantes para pacientes, no se identificaron estudios sobre los valores y preferencias de los pacientes para pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico. Además, no se pudo realizar la entrevista del paciente. Sin embargo, se tomó en cuenta la solidez de los desenlaces finales clínicamente relevantes para los pacientes **Tabla 4**.

B. Determinación de los umbrales

Los juicios sobre la magnitud de los efectos se basaron en los umbrales propuestos por la metodología del Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (33). Los umbrales de relevancia clínica propuesto por la metodología IQWiG varían entre desenlaces dicotómicos y numéricos. Para esta ETS no se contó con desenlaces numéricos.

Para desenlaces dicotómicos:

Magnitud del ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja		
	Mortalidad	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.85	0.75 y riesgo ≥5%	No aplica
Moderada	0.95	0.9	0.8
Pequeña	1.00	1.00	0.9
Nula (Sin diferencia)	Sin diferencia clínica		<0.9

C. Magnitud de los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria y valoración del balance de efectos.

Basado en la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la ASP-PEG en pacientes pediátricos con LLA que comenzarán tratamiento con quimioterapia, presentada en la tabla de resumen de evidencia (SoF) de GRADE, los umbrales de relevancia clínica propuestos por la metodología IQWiG (37) y la certeza de la evidencia para el desenlace crítico, se obtuvieron las magnitudes de efecto (**Tabla 9**)

Tabla 9. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Efecto relativo (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos por IQWIG
Sobrevida global [CRÍTICO]	No se encontró evidencia para este desenlace	
Calidad de vida [CRÍTICO]	No se encontró evidencia para este desenlace	
Tasa de recaída (3 a 4 años) [CRÍTICO]	**RR:** 0.92 (0.52 a 1.64) Muy baja ⨁◯◯◯	Certeza de la evidencia **muy baja.** Magnitud de efectos **no cuantificable.**
Hipersensibilidad grado 3, 4 y 5 [CRÍTICO]	**RR:** 0.71 (0.44 a 1.12) Muy baja ⨁◯◯◯	
Eventos adversos serios [CRÍTICO]	No se encontró evidencia para este desenlace	

1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios):

En pacientes pediátricos con LLA que inician tratamiento con un esquema quimioterápico, los efectos de ASP-PEG comparación con ASP-nativa usado en primera línea en relación con la tasa de recaída, con un seguimiento de 3 a 4 años, no son cuantificables por tener una certeza de la evidencia muy baja. A pesar de esta incertidumbre, los representantes de la RON y de DPCAN consideraron que la magnitud del efecto podría ser trivial, basándose en su experiencia clínica y la aceptación del fármaco por entidades internacionales.

Se realizó una ronda de votación para establecer la magnitud de los efectos deseables: seis representantes votaron “no lo sé” y dos votaron “trivial”. Los representantes de la RON y del DPCAN votaron por "trivial", argumentando que, aunque la evidencia es incierta, consideran que los beneficios adicionales de ASP-PEG podrían existir, aunque de manera limitada en comparación con ASP-nativa. Por otro lado, los otros seis miembros del grupo de trabajo votaron por “no lo sé” debido a que consideraron que la magnitud del efecto deseable es incierta por la falta de datos concluyentes sobre la eficacia comparativa de ambos tratamientos.

2. **Magnitud de los efectos indeseables (daños):**

De acuerdo con la evidencia presentada por el equipo metodológico, se evidenció un daño de magnitud no cuantificable debido a tener una certeza de la evidencia muy baja. En este caso, el grupo de trabajo consideró por unanimidad que los efectos indeseables son desconocidos (opción “no lo sé”).

3. **Balance entre los efectos deseables e indeseables:**

Considerando que los efectos deseables e indeseables fueron desconocidos y con una certeza de la evidencia muy baja, se pidió al grupo de trabajo responder a la pregunta: ¿el balance de los efectos deseables e indeseables favorece a la intervención (ASP-PEG) o al comparador (ASP-nativa)?

Solo la representante de DPCAN voto por “no favorece la intervención ni la comparación”, los otros siete miembros del grupo de trabajo consideraron que el balance de los efectos deseables e indeseables se desconocen. Por lo tanto, por mayoría de votos se estableció que el balance de los efectos se desconoce (opción “no lo sé”).

V.6. NIVEL DE INNOVACIÓN

Una tecnología sanitaria se considera innovadora si genera una mejora significativa en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes (desenlaces finales),

ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada.

Para valorar este criterio, el grupo de trabajo tomó en consideración que la evidencia disponible hasta el momento de la elaboración de la presente ETS-EMC tiene una certeza muy baja e indica que el balance de los efectos es desconocido. Por ende, los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad la opción de “tecnología sanitaria no innovadora”.

V.7. EQUIDAD

No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de ASP-PEG en la equidad en salud para pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que inician tratamiento con un esquema quimioterápico. Se solicitó al grupo de trabajo que respondiera a la pregunta: ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud si se recomienda la intervención (ASP-PEG) en lugar del comparador (ASP-nativa)? Un miembro del grupo consideró que el impacto en la equidad en salud con la implementación de ASP-PEG es incierto, argumentando que no existe evidencia científica que lo sustente.

Por otro lado, los representantes de la IAFAS ESSALUD, FISSAL, DGAIN, DPCAN, RON, FOSMAR e IPRSS ESSALUD opinan que el impacto de ASP-PEG en la equidad en salud es probablemente positivo, basándose en la posología del medicamento, que se administra un menor número de veces en comparación con ASP-nativa.

El grupo de trabajo decidió por mayoría de votos que la tecnología sanitaria evaluada “aumenta la equidad”.

V.8. RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población definida en la pregunta PICO y la información brindada por los expertos clínicos, se plantearon tres variantes clínicas. Junto con el especialista en el manejo de esta condición, se decidió presentar los costos del esquema terapéutico, incluyendo el número de dosis y adoptando una metodología

que considera el uso compartido de viales, entre otros aspectos. El análisis se centró en pacientes de 5 años, ya que representan el grupo de mayor incidencia de casos para esta condición. A continuación, se presentan los resultados (consultar el **Anexo 5** para ver el costeo detallado de cada una de las variantes clínicas):

Tabla 10. Costos unitarios de las variantes clínicas para el manejo de pacientes pediátricos menores de 18 años con LLA que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico.

Tecnología sanitaria	Variante clínica	Costos (S/.)		
		Procedimientos	Medicamentos	Costo total Variante
Comparador: Asparaginasa Nativa	Pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda de riesgo estándar + ASPARAGINASA-NATIVA	65 320.59	570.93	**65 891.52**
	Pacientes pediátricos menores de 18 años con Leucemia Linfoblástica aguda de Riesgo intermedio + ASPARAGINASA-NATIVA	65 320.59	822.90	**66 143.49**
	Pacientes pediátricos menores de 18 años con Leucemia Linfoblástica aguda de Alto riesgo + ASPARAGINASA-NATIVA	89 471.09	1 468.34	**90 939.43**
Tecnología sanitaria: Asparaginasa pegilada	Pacientes pediátricos menores de 18 años con Leucemia Linfoblástica aguda de Riesgo estándar + ASPARAGINASA PEGILADA	63 953.71	3 961.59	**67 915.30**
	Pacientes pediátricos menores de 18 años con Leucemia Linfoblástica aguda de Riesgo intermedio + ASPARAGINASA PEGILADA	64 240.23	4 218.13	**68 458.36**
	Pacientes pediátricos menores de 18 años con Leucemia Linfoblástica aguda de Alto riesgo + ASPARAGINASA PEGILADA	87 422.73	15 042.74	**102 465.46**

La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de un año de tratamiento de un paciente pediátrico menor de 18 años con leucemia linfoblástica aguda que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico de riesgo estándar entre ASP-nativa y ASP-PEG es de S/. 2 023.78. Asimismo, la diferencia de costos en pacientes

de riesgo intermedio es de S/. 2 314.87 y, finalmente, la diferencia de costos en pacientes de riesgo alto es de S/. 11 526.03.

Tabla 11. Diferencia de costos para cada variante clínica

Variante Clínica	Comparador: L-ASPARAGINASA NATIVA	Tecnología Sanitaria: L-ASPARAGINASA E. COLI PEGILADA	Diferencia de costos (S/) ASPARAGINASA PEGILADA-ASPARAGINASA NATIVA
Pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda de riesgo estándar	65 891.52	67 915.30	2 023.78
Pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda de riesgo intermedio	66 143.49	68 458.36	2 314.87
Pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda de riesgo alto	90 939.43	102 465.46	11 526.03

Para este criterio, se estableció un umbral para costos moderados tomando como referencia la normativa vigente sobre tecnología sanitaria oncológica de alto costo definida en 9 UIT (S/. 46 350) (37). En base a ello, se consideró como costos extensos a igual o más de 18 UIT (S/. 92 700) (doble de los costos moderados) considerando la experiencia de grupos de trabajo internacionales que elaboran GPC y del grupo de trabajo de GRADE (38). Tomando en cuenta la información antes descrita, los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad la opción de “costos y ahorros mínimos” ya que el umbral de costos moderados solo fue ligeramente superado en pacientes de alto riesgo, mientras que en el grupo de riesgo bajo o intermedio, no se superaba este umbral.

V.9. COSTO-EFECTIVIDAD

No se encontró estudios que hallan evaluado la costo-efectividad de la ASP-PEG en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que iniciarán con tratamiento con esquema quimioterápico.

El grupo de trabajo consideró por unanimidad que, no hay estudios incluidos para valorar este criterio.

V.10. RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo, se resumen en la **Tabla 12**.

Tabla 12. Resumen de los juicios emitidos por el grupo de trabajo.

Criterios	Juicio						
Necesidad clínica	Existe alternativa	No existe alternativa					
Efectos deseables (beneficios)	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande	Varía	No lo sé	
Efectos indeseables (daños)	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande	Varía	No lo sé	
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	Ningún estudio incluido		
Balance de efectos	No lo sé	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía
Nivel de innovación	TS no innovadora	TS innovadora					
Equidad	No lo sé	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía
Recursos necesarios	No lo sé	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía
Costo-efectividad	Ningún estudio incluido	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía

VI. FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC

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.

Comentarios: Esta recomendación se formuló tras llevar a cabo dos rondas de votación. En la primera ronda, los representantes de la DIGEMID, IAFAS ESSALUD, FISSAL y DGAIN no recomendaron el uso de ASP-PEG, mientras que los participantes de DPCAN, RON, FOSMAR e IPRESS ESSALUD lo recomendaron. Dado que se produjo un empate con cuatro votos a favor y cuatro en contra, se realizó una segunda votación, tal como se detalla en el manual metodológico. Previo a la segunda votación, el equipo metodológico explicó nuevamente la evidencia relacionada con cada desenlace, subrayando que la certeza de la evidencia es muy baja y que, por lo tanto, el balance de los efectos permanece incierto. Luego de esta aclaración, en la segunda votación, la mayoría de los miembros del grupo de trabajo mantuvo su voto, excepto por la representante de FISSAL quien lo cambió, optando por apoyar el uso de ASP-PEG.

b. Justificación

El grupo de trabajo de la ETS-EMC basó su recomendación en base a los siguientes criterios:

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables se desconocen	En pacientes pediátricos con LLA que iniciaran con tratamiento quimioterápico, la magnitud de los beneficios y daños de brindar ASP-PEG en lugar de continuar con ASP-nativa fue considerado por el grupo de trabajo como “desconocidos”. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es desconocido. En adición, otros criterios fueron

		considerados para la dirección de la recomendación.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos. Esta fue de certeza muy baja para todos los desenlaces encontrados.
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces fueron finales e intermedios.	La decisión se tomó en base a información para los desenlaces intermedios de tasa de recaída y remisión de enfermedad; y en base a los desenlaces finales de hipersensibilidad grado 3,4 y 5, y eventos adversos grado 3 y 4.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Se desconoce si es costo-efectiva	No se encontraron estudios de costo-efectividad válidos.

VII. CONCLUSIONES

- El objetivo de esta ETS-EMC fue evaluar la ASP- PEG en comparación con ASP-nativa en pacientes pediátricos con LLA que iniciarán con esquema quimioterápico, bajo 10 criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.

- Sobre el criterio de carga de enfermedad, en Perú en el 2019 se estimó que la leucemia es responsable de 4 824 AVISA en niños menores de 4 años y 8 161 AVISA en niños entre 5 y 14 años.

- **No existe necesidad clínica**, dado que los pacientes ya que las ASP-nativa se encuentra dentro del PNUME y aun es una opción para diferentes guías internacionales y nacionales.

- 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 ASP-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 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 ASP-nativa significarían **costos 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**.

VIII. CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Silva Fiestas, Jorge	Equipo metodológico	Búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
Chávez Rimache, Lesly	Equipo metodológico	Coordinación y soporte metodológico durante la búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia.
Cavero O'Higgins, Jhoselyn	Equipo metodológico	Análisis de costo enfermedad
Goicochea Lugo, Sergio	Equipo metodológico	Coordinación y soporte metodológico durante la búsqueda,

		selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia.
Marmanillo Melendez, Fiorella	Coordinadora de Gestión de la ETS	Coordinación y planificación del desarrollo de la ETS-EMC.
Maradiegue Chirinos, Essy	Representante de DPCAN Grupo de trabajo	Participación en el ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces. Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Gómez Morales, Juana	Representante de DGEMID Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Mirabal Veramendi, Flor	Representante de FISSAL Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Loayza Fernández, Janet	Representante de DGAIN Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Zapata López, Arturo	Representante de RON Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Navarro Cabrera, Juan	Representante de IPRESS ESSALUD Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Castro Reyes, Maribel	Representante de IAFAS ESSALUD Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.
Diaz Liu, Estefania	Representante de IAFAS FOSMAR Grupo de trabajo	Participación en el diálogo deliberativo, valoración de los criterios para la formulación de la recomendación.

IX. DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación con los contenidos de este documento técnico.

X. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

XI. REFERENCIAS

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64(2):83-103.
2. Lavaut K, González S, Lavaut K, González S. Biomarcadores genéticos de la leucemia linfoide aguda de linaje B. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]. 2023 [citado 20 de septiembre de 2024];39. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-02892023000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
3. World Health Organization. Trends in cancer incidence and mortality rates. 2024 [citado 20 de septiembre de 2024]. Cancer Over Time. Disponible en: https://gco.iarc.fr/overtime
4. Institute for Health Metrics. Institute for Health Metrics and Evaluation. 2021 [citado 23 de septiembre de 2024]. GBD Compare. Disponible en: http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare
5. Yi M, Zhou L, Li A, Luo S, Wu K. Global burden and trend of acute lymphoblastic leukemia from 1990 to 2017. Aging (Albany NY). 2020;12(22):22869-91.
6. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. Carga de enfermedad en el Perú [Internet]. Ministerio de salud; 2023 [citado 20 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/inteligencia-sanitaria/carga-de-enfermedad-y-analisis-de-la-demanda/
7. Petridou E, Georgakis M, Erdmann F, Ma X, Heck J, Auvinen A, et al. Advanced parental age as risk factor for childhood acute lymphoblastic leukemia. Eur J Epidemiol. 2018;33(10):965-76.
8. Contreras ZA, Hansen J, Ritz B, Olsen J, Yu F, Heck JE. Parental age and childhood cancer risk: A Danish population-based registry study. Cancer Epidemiol. 2017;49:202-15.
9. Karalexi M, Dessypris N, Skalkidou A, Biniaris-Georgallis S, Kalogirou E, Thomopoulos T, et al. Maternal fetal loss history and increased acute leukemia subtype risk in subsequent offspring: a systematic review and meta-analysis. Cancer Causes Control. 2017;28(6):599-624.
10. Hjalgrim L, Rostgaard K, Hjalgrim H, Westergaard T, Thomassen H, Forestier E, et al. Birth weight and risk for childhood leukemia in Denmark, Sweden, Norway, and Iceland. J Natl Cancer Inst. 2004;96(20):1549-56.
11. Buffler P, Kwan M, Reynolds P, Urayama K. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. Cancer Invest. 2005;23(1):60-75.
12. Clarke R, Van den Bruel A, Bankhead C, Mitchell C, Phillips B, Thompson M. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2016;101(10):894-901.
13. Ingram L, Fairclough D, Furman W, Sandlund J, Kun L, Rivera G, et al. Cranial nerve palsy in childhood acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. Cancer. 1 de mayo de 1991;67(9):2262-8.

14. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera J, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2016;27:v69-82.
15. Campbell M, Castillo L, Riccheri C, Janic D, Jazbec J, Kaiserova E, et al. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia: ALL IC-BFM 2009; 200. 2009; Disponible en: https://www.bialaczka.org/wp-content/uploads/2016/10/ALLIC_BFM_2009.pdf
16. IETSI. Guía de práctica clínica para el manejo inicial de leucemia linfoblástica aguda [Internet]. ESSALUD; 2019. Disponible en: https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2019/12/GPC-LLA_V.-Ext-Anexos.pdf
17. Juluri K, Siu C, Cassaday RD. Asparaginase in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Current Evidence and Place in Therapy. Blood Lymphat Cancer. 2022;12:55-79.
18. Heo Y, Syed Y, Keam SJ. Pegaspargase: A Review in Acute Lymphoblastic Leukaemia. Drugs. 2019;79(7):767-77.
19. Tong W, Pieters R, Kaspers GJ, te Loo D, Bierings M, 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;123(13):2026-33.
20. Silverman L, Supko J, Stevenson K, Woodward C, Vrooman L, Neuberg D, et al. Intravenous PEG-asparaginase during remission induction in children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2010;115(7):1351-3.
21. European Medicines Agency. European Medicines Agency science medicines health. [citado 26 de septiembre de 2024]. Summary of product characteristics | European Medicines Agency (EMA). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/summary-product-characteristics
22. FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION These highlights do not include all the information needed to use ONCASPAR safely and effectively. See full prescribing information for ONCASPAR. [Internet]. FDA; 2022 [citado 26 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/103411s5205lbl.pdf
23. HB HUMAN BIOSCIENCE. Ficha tecnica del profesional de la salud [Internet]. 2022 [citado 26 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE06743_FT_V01.pdf
24. DIGEMID. Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. [citado 30 de octubre de 2024]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/
25. UNITED BIOTECH. Ficha tecnica del profesional de la salud [Internet]. [citado 30 de octubre de 2024]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE11279_FT_V01.pdf
26. Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. L-Asparaginasa E. coli pegilada para el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que presentan hipersensiblidad a L-Asparaginasa E. coli nativa.pdf [Internet]. 2023 [citado 29 de octubre de 2024]. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/4704983/L-Asparaginasa%20E.%20coli%20pegilada%20para%20el%20tratamiento%20de%20pacientes%20con%20leucemia%20linfobl%C3%A1stica%20aguda%20que%20pr

esentan%20hipersensiblidad%20a%20L-Asparaginasa%20E.%20coli%20nativa.pdf?v=1687215612
27. Guyatt G, Oxman A, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. Journal of Clinical Epidemiology. 1 de abril de 2011;64(4):395-400.
28. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. Evidencia - actualizacion en la práctica ambulatoria [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 23 de septiembre de 2024];21(1). Disponible en: https://www.evidencia.org.ar/index.php/Evidencia/article/view/6834
29. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 18 de octubre de 2011;343:d5928.
30. Sterne J, Hernán M, Reeves B, Savović J, Berkman N, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 12 de octubre de 2016;355:i4919.
31. Balshem H, Helfand M, Schünemann H, Oxman A, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. Journal of Clinical Epidemiology. 1 de abril de 2011;64(4):401-6.
32. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. Journal of Clinical Epidemiology. 1 de marzo de 2020;119:126-35.
33. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. General Methods. IQWiG; 2023.
34. Instituto Nacional de Salud del Niño. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de leucemia linfoblástica aguda [Internet]. Ministerio de salud; 2021. Disponible en: https://portal.insnsb.gob.pe/docs-trans/resoluciones/archivopdf.php?pdf=2021/RD%20N%C2%B0%20000188-2021-DG-INSNSB%20GPC%20LEUCEMIA%20LINFOBLASTICA%20AGUDA.pdf
35. 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. 15 de marzo de 2002;99(6):1986-94.
36. Zhan-Jin D, Yan-Quin H, Yun L. Efficacy and safety of PEG-asparaginase versus E. coli L-asparaginase in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. Transl Pediatr. febrero de 2021;10(2):244-55.
37. Ministerio de salud. Resolución Ministerial N.° 964-2022-MINSA [Internet]. Ministerio de salud; 2022 [citado 14 de octubre de 2024]. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/3690221-964-2022-minsa
38. Cuker A, Tseng E, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: January 2022 update on the use of therapeutic-intensity anticoagulation in acutely ill patients. Blood Adv. 2022;6(17):4915-23.

XII. ANEXOS

ANEXO 01. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		26 de agosto de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de todos los tiempos al 26 de agosto del 2024	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	((("Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid"[Mesh] OR ((Lymphocytic[tiab] OR lymphoblastic[tiab]) AND (Leukemia[tiab] OR Leukaemia[tiab]))))	105 788
Intervención	2	pegaspargase [Supplementary Concept] OR pegaspargase [tiab] OR pegaspargase [OT] OR pegylated asparaginase [Mh] OR “pegylated asparaginase” [Tiab] OR PEG-asparaginase [Tiab] OR Oncaspar [Tiab] OR pegylated-L-asparaginase [Tiab] OR “pegylated asparaginase” [Ot] OR PEG-asparaginase [Ot] OR Oncaspar [Ot] OR pegylated-L-asparaginase [Ot]	658
Tipo de estudio	3	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB]) OR ((clinical[TIAB] AND trial[TIAB]) OR clinical trials as topic[MeSH] OR clinical trial[PT] OR random*[TIAB] OR “random allocation”[MeSH] OR “therapeutic use”[MeSH Subheading])	6 848 770
Final	3	#1 AND #2 AND #3	382

Base de datos		The Cochrane Library	
Plataforma		-	
Fecha de búsqueda		26 de agosto del 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de todos los tiempos el 26 de agosto del 2024	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	([mh "Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"] OR [mh "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"] OR [mh "Leukemia, Lymphoid"] OR ((Lymphocytic:ti,ab OR lymphoblastic:ti,ab) AND (Leukemia:ti,ab OR Leukaemia:ti,ab)) OR "Leukemia	5880

		acute")	
Intervención	2	pegaspargase:kw OR pegaspargase:ti,ab OR pegaspargase:ti,ab OR [mh "pegylated asparaginase"] OR PEG-asparaginase:ti,ab OR Oncaspar:ti,ab OR pegylated-L-asparaginase:ti,ab OR "pegylated asparaginase":kw OR PEG-asparaginase:kw OR Oncaspar:kw OR pegylated-L-asparaginase:kw	216
Final	3	#1 AND #2	177

Base de datos		LILACS	
Plataforma		Biblioteca Virtual en Salud	
Fecha de búsqueda		26 de agosto de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de todos los tiempos hasta el 26 de agosto de 2024	
Concepto	**N°**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población e intervención	1	(acute lymphoblastic leukemia or acute lymphoblastic leukaemia) AND (asparaginase OR native OR l-asparaginase OR pegaspargase)	2

Base de datos		EMBASE	
Plataforma		EMBASE	
Fecha de búsqueda		26 de agosto de 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de todos los tiempos al 26 de agosto del 2024	
Concepto	**N°**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	('Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma'/exp OR 'Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma'/exp OR 'Leukemia, Lymphoid'/exp OR ((Lymphocytic:ti,ab OR lymphoblastic:ti,ab) AND (Leukemia:ti,ab OR Leukaemia:ti,ab)) OR 'Leukemia acute')	312 742
Intervención	2	pegaspargase:tn OR pegaspargase:ti,ab OR pegaspargase:ti,ab OR 'pegylated asparaginase'/exp OR PEG-asparaginase:ti,ab OR Oncaspar:ti,ab OR pegylated-L-asparaginase:ti,ab OR 'pegylated asparaginase':kw OR PEG-asparaginase:kw OR Oncaspar:kw OR pegylated-L-asparaginase:kw	1 059
Tipo de estudio	3	(term:it OR term:it OR 'Meta-Analysis as Topic'/exp OR 'Network Meta-Analysis'/exp OR 'Systematic Review':ti,ab OR 'Meta Analysis':ti,ab OR Metanalysis:ti,ab OR Metaanalysis:ti,ab OR 'Meta Analyses':ti,ab) OR ((clinical:ti,ab AND trial:ti,ab) OR 'clinical trials as topic'/exp OR term:it OR random*:ti,ab OR 'random allocation'/exp OR 'therapeutic use':lnk)	3 016 628
Final	4	#1 AND #2 AND #3	208

Anexo 1b. Estrategias de búsqueda para valores y preferencias de los pacientes

Base de datos		Medline	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		09 de septiembre del 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de todos los tiempos al 09 de septiembre del 2024	
Concepto	**N°**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	((("Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid"[Mesh] OR ((Lymphocytic[tiab] OR lymphoblastic[tiab]) AND (Leukemia[tiab] OR Leukaemia[tiab])))))	105 940
Preferencias, valores, medidas de utilidad	2	((((((((((((((((((((((((((((((((("Attitude to Health"[MAJR]) OR ("Patient Participation"[MAJR])) OR ("Patient Preference"[MAJR])) OR (preference*[tiab])) OR (choice[Title])) OR (choices[Title])) OR (value*[Title])) OR (health state values[tiab])) OR (valuation*[ti])) OR (expectation*[tiab])) OR (attitude*[tiab])) OR (acceptab*[tiab])) OR (knowledge[tiab])) OR (point of view[tiab])) OR (user participation[tiab])) OR (users participation[tiab])) OR (users' participation[tiab])) OR (user's participation[tiab])) OR (patient participation[tiab])) OR (patients participation[tiab])) OR (patients' participation[tiab])) OR (patient's participation[tiab])) OR (patient perspective*[tiab])) OR (patients perspective*[tiab])) OR (patients' perspective*[tiab])) OR (patient's perspective*[tiab])) OR (patient perce*[tiab])) OR (patients perce*[tiab])) OR (patients' perce*[tiab])) OR (patient's perce*[tiab])) OR (health perception*[tiab])) OR (user view*[tiab])) OR (users view*[tiab])) OR (users' view*[tiab])) OR (user's view*[tiab])) OR (patient view*[tiab])) OR (patients view*[tiab])) OR (patients' view*[tiab])) OR (patient's view*[tiab])) OR ((("decision making"[Title:~1] OR "decision mak*"[Title/Abstract] OR "decisions mak*"[Title/Abstract]) AND ("patient*"[Title/Abstract] OR "user*"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract])) OR (("discrete choice*"[Title/Abstract] OR "decision board*"[Title/Abstract] OR "decision analy*"[Title/Abstract] OR "decision-support"[Title/Abstract] OR "decision tool*"[Title/Abstract] OR "decision aid*"[Title/Abstract] OR "discrete choice*"[Title/Abstract]) AND ("patient*"[Title/Abstract] OR "user*"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract])))) OR ("Decision Support Techniques"[MeSH Terms] OR ("health"[Title] AND "utilit*"[Title]) OR "gamble*"[Title/Abstract] OR "prospect	8 481

		theory"[Title/Abstract] OR "preference score"[Title/Abstract] OR "preference elicitation"[Title/Abstract] OR "health utilit*"[Title/Abstract] OR "utility value*"[Title/Abstract] OR "utility score*"[Title/Abstract] OR "utility estimate*"[Title/Abstract] OR "health state"[Title/Abstract] OR "feeling thermometer*"[Title/Abstract] OR "best worst scaling"[Title/Abstract] OR "standard gamble"[Title/Abstract] OR "time trade off"[Title/Abstract] OR "TTO"[Title/Abstract] OR "probability trade off"[Title/Abstract] OR "utility score"[Title/Abstract] OR "preference based"[Title/Abstract] OR "preference score*"[Title/Abstract] OR "multiattribute"[Title/Abstract] OR "multi attribute"[Title/Abstract] OR "euroqol 5d"[Title/Abstract] OR "EuroQol5D"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "EQ 5D"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "SF 6D"[Title/Abstract] OR "HUI"[Title/Abstract] OR "15D"[Title/Abstract])) AND ("carcinoma, non small cell lung"[MeSH Terms] OR "nsclc"[Title/Abstract] OR (("lung cancer*"[Title/Abstract] OR "lung carcinoma*"[Title/Abstract] OR "lung neoplasm*"[Title/Abstract] OR "lung tumor*"[Title/Abstract] OR ("lung tumor*"[Title/Abstract] AND "lung tumour*"[Title/Abstract])) AND ("non small cell*"[Title/Abstract] OR "nonsmall cell*"[Title/Abstract]))))	
Latinoamérica y El Caribe	3	("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All	1 201 217

		Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	4	#1 AND #2 AND #3	0

Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		11 de septiembre del 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de todos los tiempos al 11 de septiembre del 2024	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	((("Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid"[Mesh] OR ((Lymphocytic[tiab] OR lymphoblastic[tiab]) AND (Leukemia[tiab] OR Leukaemia[tiab]))))	105 968
Intervención	2	pegaspargase [Supplementary Concept] OR pegaspargase [tiab] OR pegaspargase [OT] OR pegylated asparaginase [Mh] OR “pegylated asparaginase” [Tiab] OR PEG-asparaginase [Tiab] OR Oncaspar [Tiab] OR pegylated-L-asparaginase [Tiab] OR “pegylated asparaginase” [Ot] OR PEG-asparaginase [Ot] OR Oncaspar [Ot] OR pegylated-L-asparaginase [Ot]	660
Costo efectividad	3	Economics[majr:noexp] OR "costs and cost analysis"[majr] OR (economic[tiab] AND model*[tiab]) OR cost minimi*[tiab] OR cost-utilit*[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 pharmacoeconomic*[ti] OR pharmaco-economic*[ti] OR cost-benefit[ti] OR costs[ti] OR cost-effective*[ot] OR pharmacoeconomic*[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-effectiveness[tiab] OR markov[tiab]))	277 249
Latinoamérica y caribe	4	("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR	1 201 820

		"haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

Repositorios, organismos elaboradores de evaluaciones de tecnología sanitaria

Base de datos o repositorio	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
DIGEMID	“Leucemia Linfoblástica aguda” “asparaginasa pegilada” “pegaspargasa” “oncaspar”	0
BRISA https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	“Leucemia Linfoblástica aguda” “asparaginasa pegilada” “pegaspargasa” “oncaspar”	3
EVID@EASEY	“Pegarpargase” AND (tag_contexto:("6_ODS3_enfermedades_notrasmisibles") AND tag_tema_saude:("6_leukemia") AND	0

	evideasy_perguntas:("custoslocais_ evidenciaslocais"))	
IETS, Colombia: http://www.iets.org.co/evaluaciones-economicas/	“Leucemia Linfoblástica aguda” “asparaginasa pegilada” “pegaspargasa” “oncaspar”	0
CONITEC, Brasil: https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec	“Leucemia Linfoblástica aguda” “asparaginasa pegilada” “pegaspargasa” “oncaspar”	0
IECS Argentina: https://www.iecs.org.ar/home-ets/	“Leucemia Linfoblástica aguda” “asparaginasa pegilada” “pegaspargasa” “oncaspar”	1
MINSAL, Chile: https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/	“Leucemia Linfoblástica aguda” “asparaginasa pegilada” “pegaspargasa” “oncaspar”	0

Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud

Base de datos		MEDLINE	
Plataforma		PubMed	
Fecha de búsqueda		09 de septiembre del 2024	
Rango de fecha de búsqueda		Inicio de todos los tiempos al 09 de septiembre del 2024	
Concepto	**Nº**	**Estrategia de búsqueda**	**Resultado**
Población	1	((("Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Leukemia, Lymphoid"[Mesh] OR ((Lymphocytic[tiab] OR lymphoblastic[tiab]) AND (Leukemia[tiab] OR Leukaemia[tiab]))))	105 940
Intervención	2	pegaspargase [Supplementary Concept] OR pegaspargase [tiab] OR pegaspargase [OT] OR pegylated asparaginase [Mh] OR “pegylated asparaginase” [Tiab] OR PEG-asparaginase [Tiab] OR Oncaspar [Tiab] OR pegylated-L-asparaginase [Tiab] OR “pegylated asparaginase” [Ot] OR PEG-asparaginase [Ot] OR Oncaspar [Ot] OR pegylated-L-asparaginase [Ot]	659
Equidad	3	((((((((((((((((((((((((((("Residence Characteristics"[Mesh:NoExp]) OR ("Environment design"[Mesh:NoExp])) OR ("Marital status"[Mesh])) OR (neighborhood*[tiab] OR neighbourhood*[tiab])) OR ("residential environment*"[tiab])) OR (rural*[tiab])) OR (innercity[tiab])) OR ("housing instability"[tiab])) OR ("housing insecurity"[tiab])) OR ("housing strain"[tiab])) OR ("housing security"[tiab])) OR ("mortgage problem"[tiab:~3] OR "mortgage problems"[tiab:~3])) OR (foreclosure[tiab])) OR (eviction*[tiab])) OR ("housing loss"[tiab])) OR ("home ownership"[tiab])) OR ((repossess*[tiab] AND hous*[tiab]))) OR ((repossess*[tiab] AND propert*[tiab]))) OR ("mortgage delinquency"[tiab])) OR (("mortgage debt*"[tiab]) AND ("mortgage debt*"[tiab]))) OR (overcrowding[tiab])) OR ("living outside"[tiab:~1] OR "living inside"[tiab:~1] OR "living near"[tiab:~1] OR "living adjacent"[tiab:~1])) OR ("household size"[tiab:~2])) OR (("marital status"[tiab] OR "marriage status"[tiab]))) OR ((widow*[tiab] OR cohabit*[tiab] OR divorce*[tiab] OR "single parent*"[tiab] OR "live alone"[tiab]))) OR ((((((((((((((((((((((((((((((("Cultural Deprivation"[Mesh:NoExp]) OR ("Acculturation"[Mesh:NoExp])) OR ("Culture"[Mesh:NoExp])) OR ("Cross-Cultural Comparison"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Characteristics"[Mesh:NoExp])) OR ("Cultural Diversity"[Mesh:NoExp])) OR ("Language"[Mesh:NoExp])) OR ("Transients and Migrants"[Mesh:NoExp])) OR ("Emigrants and	2 424 675

		Immigrants"[Mesh])) OR ("Minority groups"[Mesh:NoExp])) OR ("Minority health"[Mesh:NoExp])) OR ("Prejudice"[Mesh:NoExp])) OR ("Racism"[Mesh:NoExp])) OR ("Xenophobia"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Discrimination"[Mesh:NoExp])) OR ("Race Relations"[Mesh])) OR ("Ethnicity"[Mesh])) OR ("Racial Groups"[Mesh])) OR ("Refugees"[Mesh:NoExp])) OR (minorit*[tiab])) OR ("migration background"[tiab])) OR (racial[tiab])) OR (racism[tiab])) OR (ethnology[tiab])) OR (race[tiab])) OR (ethnic*[tiab])) OR (non-English[tiab] OR "non english"[tiab])) OR ("language other than"[tiab])) OR (latino*[tiab])) OR (latina*[tiab])) OR (hispanic*[tiab])) OR (whites[tiab])) OR (caucasian*[tiab])) OR (non-white[tiab] OR "non white"[tiab])) OR (aboriginal[tiab])) OR ("first nation*"[tiab])) OR (indigenous[tiab])) OR ("english as a second language"[tiab])) OR ("foreign language"[tiab])) OR ("South American People"[Mesh])) OR ("Caribbean People"[Mesh])) OR ("Central American People"[Mesh]))) OR ((((("Occupations"[Mesh:NoExp]) OR ("Unemployment"[Mesh:NoExp])) OR (occupations[tiab])) OR (unemployment[tiab]))) OR ((((((((((("Gender Identity"[Mesh]) OR ("Women's Health"[Mesh:NoExp])) OR ("gender differences"[tiab])) OR (("sex disparit*"[tiab] OR "sex difference*"[tiab]))) OR ("gender identity"[tiab])) OR ("sex role"[tiab])) OR ("woman role*"[tiab] OR "women role*"[tiab])) OR ("man role*"[tiab] OR "men role*"[tiab])) OR ("gender role*"[tiab])) OR (servicewomen[tiab])) OR ("Sex factors"[Mesh:NoExp]))) OR (((((("Educational status"[Mesh]) OR ("Education"[Mesh:NoExp])) OR (Schooling[tiab])) OR ("educational status"[tiab])) OR ("education level"[tiab:~2] OR "educational level"[tiab:~2] OR "education levels"[tiab:~2] OR "educational levels"[tiab:~2])) OR ("higher educated"[tiab:~0] OR "better educated"[tiab:~0] OR "worse educated"[tiab:~0] OR "less educated"[tiab:~0])) OR ("higher level of education "[tiab:~0] OR "better level of education"[tiab:~0] OR "worse level of education"[tiab:~0] OR "less level of education"[tiab:~0]))) OR (("Religion"[Mesh:NoExp]) OR (religi*[tiab]))) OR ((((((((((((((((((((((((((((("Social determinants of Health"[Mesh:NoExp]) OR ("Psychosocial Deprivation"[Mesh:NoExp])) OR ("Sociological Factors"[Mesh:NoExp])) OR ("Working Poor"[Mesh:NoExp])) OR ("Hierarchy, Social"[Mesh:NoExp])) OR (disparit*[tiab])) OR (inequalit*[tiab])) OR (inequit*[tiab])) OR (equity[tiab])) OR (deprivation[tiab])) OR (gini[tiab])) OR ("concentration index"[tiab])) OR ("Socioeconomic Factors"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Welfare"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Class"[Mesh]))	

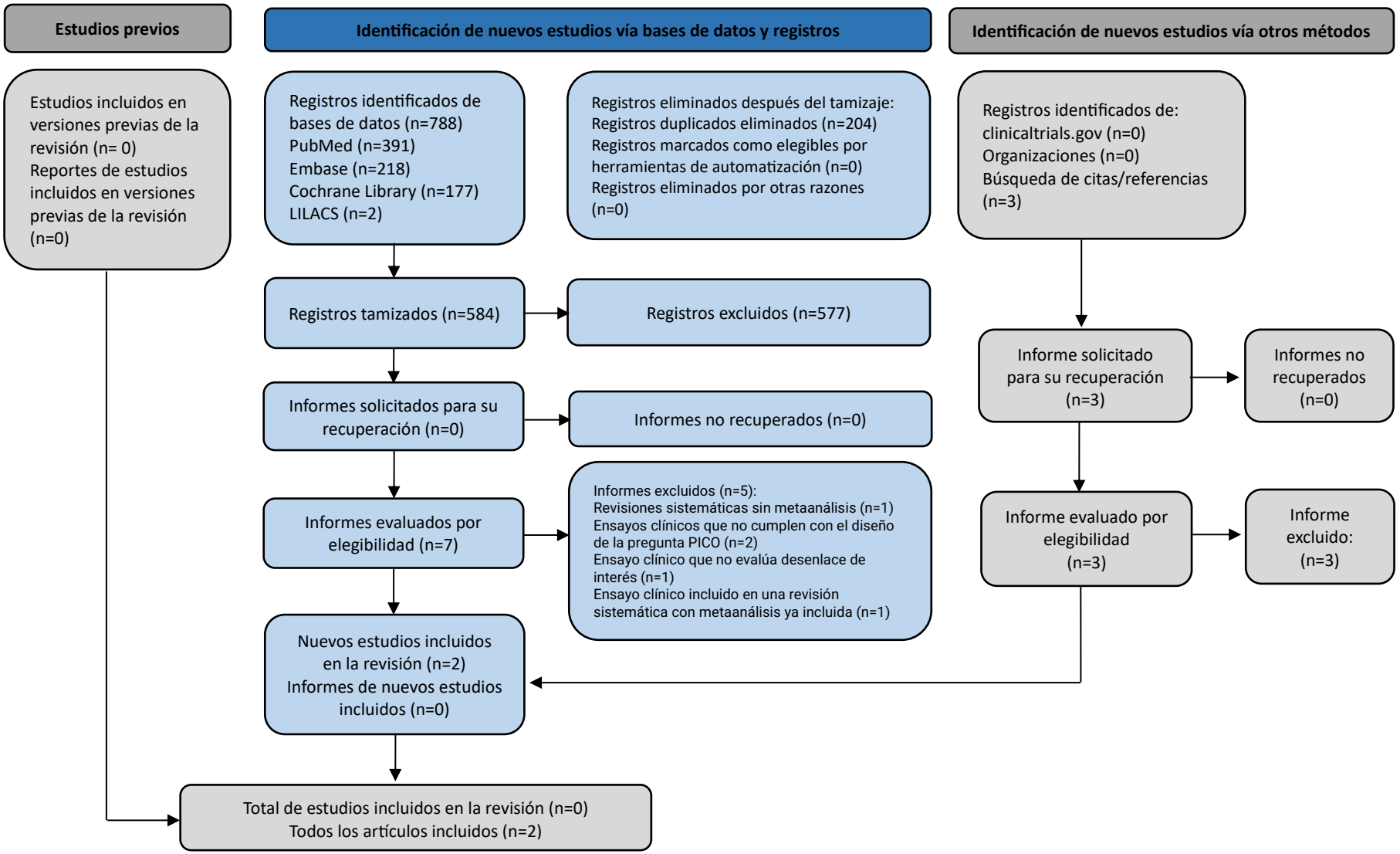
		OR ("Poverty"[Mesh])) OR ("Income"[Mesh:NoExp])) OR ("Social class*"[tiab])) OR ("social determinants"[tiab])) OR ("social status"[tiab])) OR ("social position"[tiab])) OR ("social background"[tiab])) OR ("social circumstance*"[tiab])) OR (socio-economic[tiab])) OR (socioeconomic[tiab])) OR (sociodemographic[tiab])) OR (socio-demographic[tiab])) OR (SES[tiab])) OR (disadvantaged[tiab])) OR (impoverished[tiab])) OR (poverty[tiab])) OR ("economic level"[tiab])) OR ("assets index"[tiab])) OR (income*[tiab]))) OR ((((((((((((((((((((((((((("Social Stigma"[Mesh:NoExp]) OR ("social capital"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Control, Informal"[Mesh:NoExp])) OR ("Social Support"[Mesh])) OR ("Social Environment"[Mesh])) OR ("Trust"[Mesh:NoExp])) OR ("Social conditions"[Mesh:NoExp])) OR ("Social isolation"[Mesh:NoExp])) OR ("Social marginalization"[Mesh:NoExp])) OR ("Anomie"[Mesh:NoExp])) OR ("social participation"[Mesh:NoExp])) OR ("social exclusion"[tiab])) OR ("social capital"[tiab:~0] OR "social cohesion"[tiab:~0] OR "social cohesiveness"[tiab:~0] OR "social cohesive"[tiab:~0] OR "social organization"[tiab:~0] OR "social organism"[tiab:~0] OR "social organizational"[tiab:~0] OR "social organized"[tiab:~0] OR "social organisation"[tiab:~0] OR "social organisational"[tiab:~0] OR "social organised"[tiab:~0])) OR ("community cohesion"[tiab:~3] OR "community cohesiveness"[tiab:~3] OR "community cohesive"[tiab:~3] OR "community participation"[tiab:~3] OR "community participative"[tiab:~3] "community participant"[tiab:~3] OR "community participants"[tiab:~3] OR "community participate"[tiab:~3] OR "community participatory"[tiab:~3])) OR ((("neighborhood cohesion"[tiab:~0]) OR ("neighborhood cohesiveness"[tiab:~0])) OR ("neighborhood cohesive"[tiab:~0]))) OR ("social relationships"[tiab])) OR ("social network*"[tiab])) OR ("collective efficacy"[tiab])) OR ("civil society"[tiab])) OR ("informal social control"[tiab])) OR ("neighborhood disorder"[tiab] OR "neighbourhood disorder"[tiab])) OR ("social disorganization"[tiab] OR "social disorganisation"[tiab])) OR (anomie[tiab])) OR ("social support"[tiab])) OR ("social participation"[tiab])) OR (trust[tiab])) OR ("emotional support"[tiab])) OR ("psychosocial support"[tiab])) OR ("community capital"[tiab])) OR ("social influence"[tiab])) OR ((social context*[tiab] OR social-context*[tiab])))) OR (((((((((("Health Status Disparities"[Mesh:NoExp]) OR ("Health Services Accessibility"[Mesh:NoExp])) OR ("Health Equity"[Mesh:NoExp])) OR ("healthcare disparit*"[tiab] OR "health-care disparit*"[tiab])) OR	

		("health status disparit*"[tiab])) OR ("health disparit*"[tiab])) OR ("health inequalit*"[tiab])) OR ("health inequit*"[tiab])) OR ("medically underserved"[tiab]))	
Latinoamérica y el Caribe	4	("aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields]) OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR Brasil[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "St. Lucia"[All Fields] OR "St. Kitts and Nevis"[All Fields] OR "Sint Maarten (Dutch part)"[All Fields] OR "St. Vincent and the Grenadines"[All Fields] OR "St. Martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "Virgin Islands (U.S.)"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND RB[All Fields]) OR "Latin	1 201 217

		America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[Mesh] OR "Latin America"[Mesh] OR "Central America"[Mesh] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	2

Base de datos o repositorio	Palabra clave	Resultados que cumplen criterios de inclusión
EVID@EASEY	(tag_contexto:("6_ODS3_enfermedades_notrasmisibles") AND tag_tema_saude:("6_leukemia") AND evideasy_perguntas:("aspectos_equidade"))	23

ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD



ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Place et al. 2015	Ensayo clínico aleatorizado, donde antes de aleatorización se le da un mismo tratamiento con PEG-ASP por 32 días a todos los participantes
2	Mesegue et al. 2021	Ensayo clínico aleatorizado, comparan el uso secuencial de la ASP-nativa con ASP-PEG, no muestran los desenlaces por cada fase de tratamiento donde se compara ambos medicamentos.
3	Seibel et al. 2008	Ensayo clínico aleatorizado, todos los participantes pasan por una etapa de inducción con ASP-nativa, posterior a ello solo aleatorizan a los participantes con respuesta temprana rápida.
4	LeClerc et al. 2002	Ensayo clínico aleatorizado, hacen la comparación en un periodo de cinco días, posterior a ello todos los participantes reciben ASP-nativa.
5	Steiherz et al. 2019	Ensayo clínico aleatorizado, en la etapa de inducción, todos los participantes reciben el mismo tratamiento de ASP - nativa
6	Silverman et al. 2001	Ensayo clínico aleatorizado, evalúa el desenlace de toxicidad, no lo categorizan por grados, además se ha incluido otro estudio que tiene el desenlace como se ha planteado en la pregunta PICO.
7	Silverman et al. 2013	Ensayo clínico aleatorizado, en la fase de inducción se le administra ASP-PEG a todos los participantes
8	Medawar et al. 2020	Revisión sistemática, que no hace metaanálisis. Los estudios incluidos estuvieron dentro del resultado de búsqueda sistemática que se hizo.

ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

Anexo 4a. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane

Desenlace	ECA	Ítems del instrumento*						
		Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
		Generación de la secuencia de aleatorización	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Manejo de los datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
Tasa de recaída Seguimiento de 3 a 4 años	**Vassilos, et al (2001)**	? a	- a	- b	- b	+	? c	? d
Eventos adversos grado 3 y 4	**Vassilos, et al (2001)**	? a	- a	- b	- b	+	? c	? d

a. El estudio no menciona más información
b. Estudio de etiqueta abierta, pacientes, personal del estudio y evaluadores conocían los tratamientos asignados.
c. En el protocolo no se planificó evaluar el desenlace de sobrevida libre de eventos (de donde se obtuvo la tasa de recaída).
d. Existe diferencia en las frecuencias relativas de las características de ambos grupos evaluados

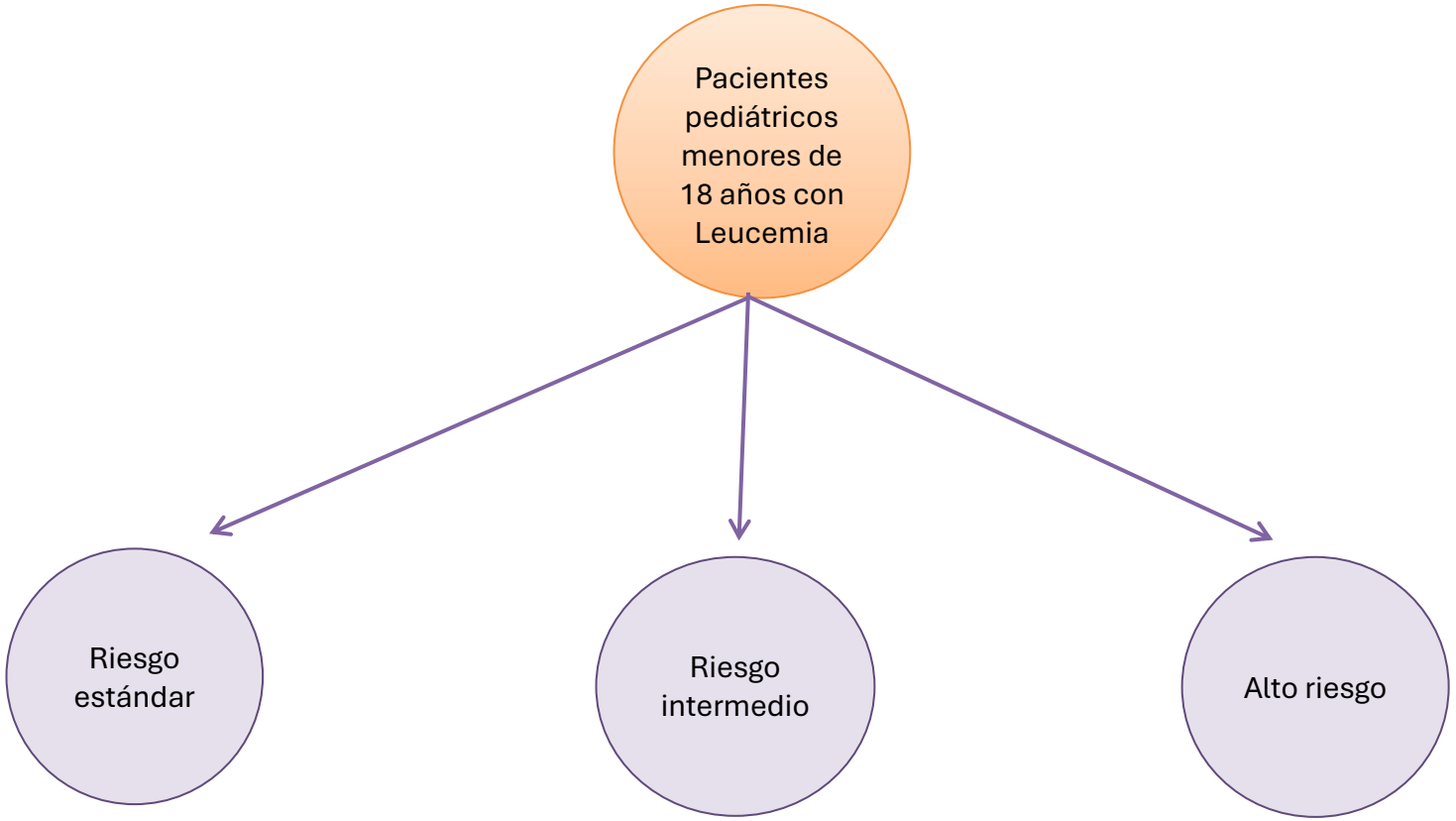
Anexo 4b. Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2:

Ítems del instrumento	Bekhof (2014)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	X
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *	
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	X
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	
15.Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	X
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X
Puntaje	**7/16**

*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

A. Variantes clínicas de la PICO



B. Costos totales por variante clínica

PATOLOGÍA					
	Pacientes pediátricos menores de 18 años con Leucemia Linfoblástica aguda de Riesgo estándar + ASPARAGINASA-NATIVA				
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	**Denominación**	**Nº**	**Porcentaje de indicación**	**Costo unitario**	**Costo total ponderado**
62270	PUNCIÓN LUMBAR, DIAGNÓSTICA O TERAPÉUTICA	14	100%	78.57	1 099.98
38220	ASPIRADO: MEDULA OSEA	6	100%	516.08	3 096.48
38221	BIOPSIA DE MÉDULA OSEA	3	100%	86.00	258.00
85007	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	2	100%	19.16	38.32
88204	CITOMETRÍA DE FLUJO DE LEUCEMIA	2	100%	422.00	844.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG + MEDULA OSEA	2	100%	448.00	896.00
88293	CARIOTIPO + BANDA GTG + SANGRE PERIFERICA	2	100%	345.00	690.00
88299	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIAS LINFÁTICAS AGUDAS DE CELULAS B	1	100%	370.00	370.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	1	100%	13.40	13.40
99203	CONSULTA AMBULATORIA	7	100%	33.48	234.36
85018	HEMOGLOBINA	1	100%	19.16	19.16
85014	HEMATOCRITO	29	100%	16.74	485.46
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	29	100%	17.00	493.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	29	100%	6.00	174.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	29	100%	19.16	555.64
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	29	100%	13.39	388.31
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO	29	100%	19.16	555.64
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	29	100%	13.00	377.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	29	100%	13.89	402.81
84295	SODIO	29	100%	12.00	348.00
84132	POTASIO	29	100%	24.37	706.73
82435	DOSAJE DE CLORO	29	100%	12.00	348.00

82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	29	100%	13.35	387.15
84520	UREA	29	100%	14.71	426.59
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	29	100%	13.40	388.60
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	29	100%	14.14	410.06
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	29	100%	17.99	521.71
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	29	100%	18.66	541.14
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	29	100%	12.00	348.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	29	100%	17.33	502.57
85379	DIMERO D CUANTITATIVO	29	100%	46.00	1 334.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	29	100%	18.01	522.29
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	29	100%	14.23	412.67
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	29	100%	15.15	439.35
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	29	100%	14.54	421.66
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	29	100%	14.39	417.31
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	29	100%	14.51	420.79
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	29	100%	17.54	508.66
89051	RECUENTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	2	100%	46.56	93.12
86141	PROTEINAS C REACTIVA (CUANTITATIVA)	5	100%	47.00	235.00
82784.01	DOSAJE DE INMUNOGLOBULINA IGA	5	100%	53.00	265.00
82784.03	DOSAJE DE INMUNOGLOBULINA IGG	5	100%	53.00	265.00
82784.04	DOSAJE DE INMUNOGLOBULINA IGM	5	100%	53.00	265.00
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	5	100%	12.82	64.10
87177	PARASITOLOGICO X	5	100%	18.04	90.20
93307	ECOCARDIOGRAFIA	5	100%	143.41	717.05
92251	EXAMEN Y EVALUACIÓN DE FONDO DE OJO BAJO ANESTESIA GENERAL	1	100%	267.00	267.00
86832	DETECCION DE ANTICUERPOS A ANTIGENOS DE LECUCOTOS HUMANOS (HLA) DE CLASE I	1	100%	910.00	910.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	5	100%	57.98	289.90
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	5	100%	491.21	2 456.05
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	491.21	2 456.05
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2 170.00
76700	ECOGRAFIA ABDOMINO PELVICA O COMPLETA	5	100%	66.84	334.20

76870	ECOGRAFIA TESTICULAR	5	100%	77.25	386.25
86701	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2	1	100%	31.00	31.00
86704	ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL	1	100%	29.55	29.55
86803	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C	1	100%	40.43	40.43
80095.01	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I - II	1	100%	28.87	28.87
87340.01	DETECCIÓN DE ANTIGENO DE VIRUS DE HEPATITIS B	1	100%	19.00	19.00
86592	SIFILIS MONITOREO (RPR)	1	100%	18.60	18.60
36568	COLOCACIÓN DE CATETER VENOSO CENTRAL	1	100%	70.00	70.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	45	100%	45.00	2 025.00
96416	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA, INFUSIÓN LARGA (> 8 HORAS)	4	100%	122.00	488.00
96450	ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA AL SNC, INTRATECAL	13	100%	57.00	741.00
00630	ANESTESIA PARA PROCEDIMIENTOS EN REGION LUMBAR	14	200%	100.00	2 800.00
80299	PREPARACION DE MEZCLA PARA ESQUEMA, CUANTIFICACION DE DROGA	62	100%	43.00	2 666.00
96407	QUIMIOTERAPIA EN DIRECTA EV O IM (BOLO)	10	100%	50.00	500.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	42	100%	392.99	16 505.58
99206	ATENCION DE ENFERMERIA NIVEL DE ATENCION II Y III	42	100%	22.84	959.28
36430	TRANSFUSION DE CRIOPRECIPITADO	5	100%	196.49	982.45
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	10	100%	196.49	1 964.90
36430	TRANSFUSION DE PLASMA (1 UNI)	5	100%	196.49	982.45
36430	TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS	10	100%	196.49	1 964.90
99295	ATENCIÓN PACIENTE DÍA UCI	7	2%	1417.96	198.51
99295	ATENCIÓN PACIENTE DÍA UCI	7	2%	1417.96	198.51
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	2%	217.80	3.68
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	1	2%	19.16	0.32
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	1	2%	38.50	0.65
94620	TEST DE CAMINATA (PRUEBA DE ESFUERSO PULMONAR)	1	2%	38.59	0.65
83036	DOSAJE DE HEMOGLOBINA; GLUCOSILADA (A1C)	1	2%	52.92	0.89
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	1	2%	13.40	0.23
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	2%	392.99	33.21
96360	INFUSION LARGA	5	2%	24.00	2.03
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	1	5%	19.16	0.97

85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	1	5%	13.39	0.68
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	1	5%	17.99	0.91
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	1	5%	18.66	0.95
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	1	5%	12.00	0.61
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	1	5%	13.35	0.68
84520	UREA	1	5%	14.71	0.75
36430	TRANSFUSION DE CRIOPRECIPITADO	3	5%	196.49	29.95
36430	TRANSFUSION DE PLASMA (1 UNI)	3	5%	196.49	29.95
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	5	5%	217.80	55.32
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	5%	392.99	99.82
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	2	2%	217.80	7.36
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	2	2%	392.99	13.28
82150	DOSAJE DE AMILASA	1	2%	16.15	0.27
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	3%	491.21	16.65
70450	TEM DE CEREBRO SIN CONTRASTE	1	3%	296.05	10.04
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	5	3%	17.00	2.88
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	5	3%	6.00	1.02
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	5	3%	19.16	3.25
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	5	3%	13.39	2.27
82272	SANGRE OCULTA EN HECES INMUNOCROMATOGRAFIA	5	3%	20.00	3.39
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	3%	217.80	7.38
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	3%	392.99	66.61
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	1	3%	12.82	0.43
51702	COLOCACIÓN DE SONDA FOLEY	1	3%	39.92	1.35
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	3%	217.80	7.38
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	3	3%	392.99	39.97
Subtotal					**65 320.59**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
05588	PREDNISONA	20mg	TAB		80	100%	0.01	0.88

26364	VINCRISTINA	1mg	INY		9.12	100%	3.65	33.29
02555	DAUNORRUBICINA	20 mg	INY		2.28	100%	15.00	34.20
00890	ASPARAGINASA NATIVA	10000 UI	INY		6.08	100%	5.07	30.80
04760	METOTREXATO SODICO	50 mg/2 mL	INY		3.12	100%	3.96	12.36
04763	METOTREXATO SODICO	500mg/5mL	INY		12.16	100%	12.19	148.23
01776	CICLOFOSFAMIDA	1g	INY		2.28	100%	12.83	29.25
01873	CITARABINA	100mg	INY		13.68	100%	9.25	126.58
04665	MERCAPTOPURINA	50mg	TAB		68.10	100%	0.57	38.81
06187	TIOGUANINA	40mg	TAB		15.96	100%	5.55	88.58
02642	DEXAMETASONA	2mg/mL	INY	2mL	39.9	100%	0.06	2.23
18087	DOXORUBICINA CLORHIDRATO	50mg	INY		1.824	100%	11.00	20.06
03718	GABAPENTINA	300mg	TAB		900	7%	0.08	4.58
03213	ESCOPOLAMINA N- BUTILBROMURO	20mg/mL	INY	1mL	1.71	2%	0.01	0.00
03895	HEPARINA SODICA	5000UI/5mL	INY	5mL	8.512	3%	3.70	1.07
03515	SULFAMETAXAZOL + TRIMETOPRIMA	800mg + 160 mg	TAB		7.125	3%	0.06	0.01
04034	IBUPROFENO	400mg	TAB		4.5	3%	0.01	0.001
Subtotal								**570.93**
Total								**65 891.52**

PATOLOGÍA					
	Pacientes pediátricos menores de 18 años con Leucemia Linfoblástica aguda de Riesgo intermedio + ASPARAGINASA-NATIVA				
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	**Denominación**	**Nº**	**Porcentaje de indicación**	**Costo unitario**	**Costo total ponderado**
62270	PUNCIÓN LUMBAR, DIAGNÓSTICA O TERAPÉUTICA	14	100%	78.57	1 099.98
38220	ASPIRADO: MEDULA OSEA	6	100%	516.08	3 096.48
38221	BIOPSIA DE MÉDULA OSEA	3	100%	86.00	258.00
85007	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	2	100%	19.16	38.32
88204	CITOMETRÍA DE FLUJO DE LEUCEMIA	2	100%	422.00	844.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG + MEDULA OSEA	2	100%	448.00	896.00
88293	CARIOTIPO + BANDA GTG + SANGRE PERIFERICA	2	100%	345.00	690.00
88299	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIAS LINFÁTICAS AGUDAS DE CELULAS B	1	100%	370.00	370.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	1	100%	13.40	13.40
99203	CONSULTA AMBULATORIA	7	100%	33.48	234.36
85018	HEMOGLOBINA	1	100%	19.16	19.16
85014	HEMATOCRITO	29	100%	16.74	485.46
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	29	100%	17.00	493.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	29	100%	6.00	174.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	29	100%	19.16	555.64
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	29	100%	13.39	388.31
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO	29	100%	19.16	555.64
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	29	100%	13.00	377.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	29	100%	13.89	402.81
84295	SODIO	29	100%	12.00	348.00
84132	POTASIO	29	100%	24.37	706.73
82435	DOSAJE DE CLORO	29	100%	12.00	348.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	29	100%	13.35	387.15
84520	UREA	29	100%	14.71	426.59

82947	DOSAJE DE GLUCOSA	29	100%	13.40	388.60
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	29	100%	14.14	410.06
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	29	100%	17.99	521.71
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	29	100%	18.66	541.14
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	29	100%	12.00	348.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	29	100%	17.33	502.57
85379	DIMERO D CUANTITATIVO	29	100%	46.00	1 334.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	29	100%	18.01	522.29
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	29	100%	14.23	412.67
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	29	100%	15.15	439.35
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	29	100%	14.54	421.66
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	29	100%	14.39	417.31
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	29	100%	14.51	420.79
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	29	100%	17.54	508.66
89051	RECUENTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	2	100%	46.56	93.12
86141	PROTEINAS C REACTIVA (CUANTITATIVA)	5	100%	47.00	235.00
82784.01	DOSAJE DE INMUNOGLOBULINA IGA	5	100%	53.00	265.00
82784.03	DOSAJE DE INMUNOGLOBULINA IGG	5	100%	53.00	265.00
82784.04	DOSAJE DE INMUNOGLOBULINA IGM	5	100%	53.00	265.00
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	5	100%	12.82	64.10
87177	PARASITOLOGICO X ( )	5	100%	18.04	90.20
93307	ECOCARDIOGRAFIA	5	100%	143.41	717.05
92251	EXAMEN Y EVALUACIÓN DE FONDO DE OJO BAJO ANESTESIA GENERAL	1	100%	267.00	267.00
86832	DETECCION DE ANTICUERPOS A ANTIGENOS DE LECUCOTOS HUMANOS (HLA) DE CLASE I	1	100%	910.00	910.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	5	100%	57.98	289.90
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	5	100%	491.21	2 456.05
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	491.21	2 456.05
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2 170.00
76700	ECOGRAFIA ABDOMINO PELVICA O COMPLETA	5	100%	66.84	334.20
76870	ECOGRAFIA TESTICULAR	5	100%	77.25	386.25
86701	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2	1	100%	31.00	31.00

86704	ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL	1	100%	29.55	29.55
86803	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C	1	100%	40.43	40.43
80095.01	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I - II	1	100%	28.87	28.87
87340.01	DETECCIÓN DE ANTIGENO DE VIRUS DE HEPATITIS B	1	100%	19.00	19.00
86592	SIFILIS MONITOREO (RPR)	1	100%	18.60	18.60
36568	COLOCACIÓN DE CATETER VENOSO CENTRAL	1	100%	70.00	70.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	45	100%	45.00	2 025.00
96416	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA, INFUSIÓN LARGA (> 8 HORAS)	4	100%	122.00	488.00
96450	ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA AL SNC, INTRATECAL	13	100%	57.00	741.00
00630	ANESTESIA PARA PROCEDIMIENTOS EN REGION LUMBAR	14	200%	100.00	2 800.00
80299	PREPARACION DE MEZCLA PARA ESQUEMA, CUANTIFICACION DE DROGA	62	100%	43.00	2 666.00
96407	QUIMIOTERAPIA EN DIRECTA EV O IM (BOLO)	10	100%	50.00	500.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	42	100%	392.99	16 505.58
99206	ATENCION DE ENFERMERIA NIVEL DE ATENCION II Y III	42	100%	22.84	959.28
36430	TRANSFUSION DE CRIOPRECIPITADO	5	100%	196.49	982.45
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	10	100%	196.49	1964.90
36430	TRANSFUSION DE PLASMA (1 UNI)	5	100%	196.49	982.45
36430	TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS	10	100%	196.49	1 964.90
99295	ATENCIÓN PACIENTE DÍA UCI	7	2%	1417.96	198.51
99295	ATENCIÓN PACIENTE DÍA UCI	7	2%	1417.96	198.51
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	2%	217.80	3.68
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	1	2%	19.16	0.32
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	1	2%	38.50	0.65
94620	TEST DE CAMINATA (PRUEBA DE ESFUERSO PULMONAR)	1	2%	38.59	0.65
83036	DOSAJE DE HEMOGLOBINA; GLUCOSILADA (A1C)	1	2%	52.92	0.89
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	1	2%	13.40	0.23
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	2%	392.99	33.21
96360	INFUSION LARGA	5	2%	24.00	2.03
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	1	5%	19.16	0.97
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	1	5%	13.39	0.68
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	1	5%	17.99	0.91

85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	1	5%	18.66	0.95
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	1	5%	12.00	0.61
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	1	5%	13.35	0.68
84520	UREA	1	5%	14.71	0.75
36430	TRANSFUSION DE CRIOPRECIPITADO	3	5%	196.49	29.95
36430	TRANSFUSION DE PLASMA (1 UNI)	3	5%	196.49	29.95
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	5	5%	217.80	55.32
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	5%	392.99	99.82
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	2	2%	217.80	7.36
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	2	2%	392.99	13.28
82150	DOSAJE DE AMILASA	1	2%	16.15	0.27
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	3%	491.21	16.65
70450	TEM DE CEREBRO SIN CONTRASTE	1	3%	296.05	10.04
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	5	3%	17.00	2.88
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	5	3%	6.00	1.02
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	5	3%	19.16	3.25
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	5	3%	13.39	2.27
82272	SANGRE OCULTA EN HECES INMUNOCROMATOGRAFIA	5	3%	20.00	3.39
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	3%	217.80	7.38
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	3%	392.99	66.61
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	1	3%	12.82	0.43
51702	COLOCACIÓN DE SONDA FOLEY	1	3%	39.92	1.35
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	3%	217.80	7.38
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	3	3%	392.99	39.97
Subtotal					**65 320.59**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
05588	PREDNISONA	20mg	TAB		80	100%	0.01	0.88
26364	VINCRISTINA	1mg	INY		9.12	100%	3.65	33.29
02555	DAUNORRUBICINA	20 mg	INY		4.56	100%	15.00	68.40
00890	ASPARAGINASA NATIVA	10000 UI	INY		6.08	100%	5.07	30.80

04760	METOTREXATO SODICO	50 mg/2 mL	INY		3.12	100%	3.96	12.36
04763	METOTREXATO SODICO	500mg/5mL	INY		30.40	100%	12.19	370.58
01776	CICLOFOSFAMIDA	1g	INY		2.28	100%	12.83	29.25
01873	CITARABINA	100mg	INY		13.68	100%	9.25	126.58
04665	MERCAPTOPURINA	50mg	TAB		68.10	100%	0.57	38.81
06187	TIOGUANINA	40mg	TAB		15.96	100%	5.55	88.58
02642	DEXAMETASONA	2mg/mL	INY	2mL	39.9	100%	0.06	2.23
18087	DOXORUBICINA CLORHIDRATO	50mg	INY		1.824	100%	11.00	20.06
03895	HEPARINA SODICA	5000UI/5mL	INY	5mL	8.512	3%	3.70	1.07
03515	SULFAMETAXAZOL + TRIMETOPRIMA	800mg + 160 mg	TAB		7.125	3%	0.06	0.01
04034	IBUPROFENO	400mg	TAB		4.5	3%	0.01	0.001
Subtotal								**822.90**
Total								**66 143.49**

PATOLOGÍA	
	Pacientes pediátricos menores de 18 años con Leucemia Linfoblástica aguda de Alto riesgo + ASPARAGINASA-NATIVA
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO	
Procedimientos médicos	

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
62270	PUNCIÓN LUMBAR, DIAGNÓSTICA O TERAPÉUTICA	15	100%	78.57	1 178.55
38220	ASPIRADO: MEDULA OSEA	6	100%	516.08	3 096.48
38221	BIOPSIA DE MÉDULA OSEA	3	100%	86.00	258.00
85007	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	2	100%	19.16	38.32
88204	CITOMETRÍA DE FLUJO DE LEUCEMIA	2	100%	422.00	844.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG + MEDULA OSEA	2	100%	448.00	896.00
88293	CARIOTIPO + BANDA GTG + SANGRE PERIFERICA	2	100%	345.00	690.00
88299	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIAS LINFÁTICAS AGUDAS DE CELULAS B	1	100%	370.00	370.00

82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	1	100%	13.40	13.40
99203	CONSULTA AMBULATORIA	10	100%	33.48	334.80
85018	HEMOGLOBINA	34	100%	19.16	651.44
85014	HEMATOCRITO	34	100%	16.74	569.16
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	34	100%	17.00	578.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	34	100%	6.00	204.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	34	100%	19.16	651.44
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	34	100%	13.39	455.26
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO	34	100%	19.16	651.44
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	34	100%	13.00	442.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	34	100%	13.89	472.26
84295	SODIO	34	100%	12.00	408.00
84132	POTASIO	34	100%	24.37	828.58
82435	DOSAJE DE CLORO	34	100%	12.00	408.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	34	100%	13.35	453.90
84520	UREA	34	100%	14.71	500.14
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	34	100%	13.40	455.60
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	34	100%	14.14	480.76
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	34	100%	17.99	611.66
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	34	100%	18.66	634.44
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	34	100%	12.00	408.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	34	100%	17.33	589.22
85379	DIMERO D CUANTITATIVO	34	100%	46.00	1 564.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	34	100%	18.01	612.34
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	34	100%	14.23	483.82
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	34	100%	15.15	515.10
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	34	100%	14.54	494.36
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	34	100%	14.39	489.26
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	34	100%	14.51	493.34
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	34	100%	17.54	596.36
89051	RECUENTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	2	100%	46.56	93.12
86141	PROTEINAS C REACTIVA (CUANTITATIVA)	10	100%	47.00	470.00

82784.01	DOSAJE DE INMUNOGLOBULINA IGA	10	100%	53.00	530.00
82784.03	DOSAJE DE INMUNOGLOBULINA IGG	10	100%	53.00	530.00
82784.04	DOSAJE DE INMUNOGLOBULINA IGM	10	100%	53.00	530.00
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	10	100%	12.82	128.20
87177	PARASITOLOGICO X ( )	10	100%	18.04	180.40
93307	ECOCARDIOGRAFIA	10	100%	143.41	1 434.10
92251	EXAMEN Y EVALUACIÓN DE FONDO DE OJO BAJO ANESTESIA GENERAL	1	100%	267.00	267.00
86832	DETECCION DE ANTICUERPOS A ANTIGENOS DE LECUCOTOS HUMANOS (HLA) DE CLASE I	1	100%	910.00	910.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	5	100%	57.98	289.90
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	5	100%	491.21	2 456.05
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	491.21	2 456.05
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2 170.00
76700	ECOGRAFIA ABDOMINO PELVICA O COMPLETA	5	100%	66.84	334.20
76870	ECOGRAFIA TESTICULAR	5	100%	77.25	386.25
86701	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2	1	100%	31.00	31.00
86704	ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL	1	100%	29.55	29.55
86803	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C	1	100%	40.43	40.43
80095.01	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I - II	1	100%	28.87	28.87
87340.01	DETECCIÓN DE ANTIGENO DE VIRUS DE HEPATITIS B	1	100%	19.00	19.00
86592	SIFILIS MONITOREO (RPR)	1	100%	18.60	18.60
36568	COLOCACIÓN DE CATETER VENOSO CENTRAL	1	100%	70.00	70.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	96	100%	45.00	4 320.00
96416	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA, INFUSIÓN LARGA (> 8 HORAS)	6	100%	122.00	732.00
96450	ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA AL SNC, INTRATECAL	14	100%	57.00	798.00
00630	ANESTESIA PARA PROCEDIMIENTOS EN REGION LUMBAR	15	200%	100.00	3 000.00
80299	PREPARACION DE MEZCLA PARA ESQUEMA, CUANTIFICACION DE DROGA	116	100%	43.00	4 988.00
96407	QUIMIOTERAPIA EN DIRECTA EV O IM (BOLO)	26	100%	50.00	1 300.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	74	100%	392.99	29 081.26
99206	ATENCION DE ENFERMERIA NIVEL DE ATENCION II Y III	74	100%	22.84	1 690.16
36430	TRANSFUSION DE CRIOPRECIPITADO	5	100%	196.49	982.45
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	10	100%	196.49	1 964.90

36430	TRANSFUSION DE PLASMA (1 UNI)	5	100%	196.49	982.45
36430	TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS	10	100%	196.49	1 964.90
99295	ATENCIÓN PACIENTE DÍA UCI	7	2%	1,417.96	198.51
99295	ATENCIÓN PACIENTE DÍA UCI	7	2%	1,417.96	198.51
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	1.69%	217.80	3.68
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	1	1.69%	19.16	0.32
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	1	1.69%	38.50	0.65
94620	TEST DE CAMINATA (PRUEBA DE ESFUERSO PULMONAR)	1	1.69%	38.59	0.65
83036	DOSAJE DE HEMOGLOBINA; GLUCOSILADA (A1C)	1	1.69%	52.92	0.89
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	1	1.69%	13.40	0.23
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	1.69%	392.99	33.21
96360	INFUSION LARGA	5	1.69%	24.00	2.03
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	1	5%	19.16	0.97
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	1	5%	13.39	0.68
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	1	5%	17.99	0.91
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	1	5%	18.66	0.95
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	1	5%	12.00	0.61
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	1	5%	13.35	0.68
84520	UREA	1	5%	14.71	0.75
36430	TRANSFUSION DE CRIOPRECIPITADO	3	5%	196.49	29.95
36430	TRANSFUSION DE PLASMA (1 UNI)	3	5%	196.49	29.95
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	5	5%	217.80	55.32
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	5%	392.99	99.82
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	2	2%	217.80	7.36
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	2	2%	392.99	13.28
82150	DOSAJE DE AMILASA	1	2%	16.15	0.27
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	3%	491.21	16.65
70450	TEM DE CEREBRO SIN CONTRASTE	1	3%	296.05	10.04
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	5	3%	17.00	2.88
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	5	3%	6.00	1.02
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	5	3%	19.16	3.25
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	5	3%	13.39	2.27

82272	SANGRE OCULTA EN HECES INMUNOCROMATOGRAFIA			5	3%	20.00	3.39
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I			1	3%	217.80	7.38
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN			5	3%	392.99	66.61
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO			1	3%	12.82	0.43
51702	COLOCACIÓN DE SONDA FOLEY			1	3%	39.92	1.35
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I			1	3%	217.80	7.38
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN			3	3%	392.99	39.97
Subtotal							**89 471.09**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
05588	PREDNISONA	20mg	TAB		80	100%	0.01	0.88
26364	VINCRISTINA	1mg	INY		22.8	100%	3.65	83.22
02555	DAUNORRUBICINA	20 mg	INY		6.84	100%	15.00	102.60
00890	ASPARAGINASA NATIVA	10000 UI	INY		22.04	100%	5.07	111.63
04760	METOTREXATO SODICO	50 mg/2 mL	INY		3.6	100%	3.96	14.26
04763	METOTREXATO SODICO	500mg/5mL	INY		45.60	100%	12.19	555.86
01776	CICLOFOSFAMIDA	1g	INY		2.28	100%	12.83	29.25
01873	CITARABINA	100mg	INY		13.68	100%	9.25	126.58
04665	MERCAPTOPURINA	50mg	TAB		25.54	100%	0.57	14.56
06187	TIOGUANINA	40mg	TAB		15.96	100%	5.55	88.58
02642	DEXAMETASONA	2mg/mL	INY	2mL	39.9	100%	0.06	2.23
18087	DOXORUBICINA CLORHIDRATO	50mg	INY		1.824	100%	11.00	20.06
02642	DEXAMETASONA	2mg/mL	INY	2mL	114	100%	0.06	6.38
01776	CICLOFOSFAMIDA	1g	INY		1.52	100%	12.83	19.50
01873	CITARABINA	100mg	INY		18.24	100%	9.25	168.77
04041	IFOSFAMIDA	1g	INY		6.08	100%	11.77	71.58
03353	ETOPOSIDO	100mg/5mL			7.6	100%	6.75	51.30
03895	HEPARINA SODICA	5000UI/5mL	INY	5mL	8.512	3%	3.70	1.07
03515	SULFAMETAXAZOL + TRIMETOPRIMA	800mg + 160 mg	TAB		7.125	3%	0.06	0.01
04034	IBUPROFENO	400mg	TAB		4.5	3%	0.01	0.001

Subtotal				**1 468.34**
Total				**90 939.43**

PATOLOGÍA	
	Pacientes pediátricos menores de 18 años con Leucemia Linfoblástica aguda de Riesgo estándar + ASPARAGINASA PEGILADA
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO	
Procedimientos médicos	

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
62270	PUNCIÓN LUMBAR, DIAGNÓSTICA O TERAPÉUTICA	14	100%	78.57	1 099.98
38220	ASPIRADO: MEDULA OSEA	6	100%	516.08	3 096.48
38221	BIOPSIA DE MÉDULA OSEA	3	100%	86.00	258.00
85007	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	2	100%	19.16	38.32
88204	CITOMETRÍA DE FLUJO DE LEUCEMIA	2	100%	422.00	844.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG + MEDULA OSEA	2	100%	448.00	896.00
88293	CARIOTIPO + BANDA GTG + SANGRE PERIFERICA	2	100%	345.00	690.00
88299	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIAS LINFÁTICAS AGUDAS DE CELULAS B	1	100%	370.00	370.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	1	100%	13.40	13.40
99203	CONSULTA AMBULATORIA	7	100%	33.48	234.36
85018	HEMOGLOBINA	1	100%	19.16	19.16
85014	HEMATOCRITO	29	100%	16.74	485.46
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	29	100%	17.00	493.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	29	100%	6.00	174.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	29	100%	19.16	555.64
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	29	100%	13.39	388.31
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO	29	100%	19.16	555.64
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	29	100%	13.00	377.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	29	100%	13.89	402.81

84295	SODIO	29	100%	12.00	348.00
84132	POTASIO	29	100%	24.37	706.73
82435	DOSAJE DE CLORO	29	100%	12.00	348.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	29	100%	13.35	387.15
84520	UREA	29	100%	14.71	426.59
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	29	100%	13.40	388.60
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	29	100%	14.14	410.06
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	29	100%	17.99	521.71
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	29	100%	18.66	541.14
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	29	100%	12.00	348.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	29	100%	17.33	502.57
85379	DIMERO D CUANTITATIVO	29	100%	46.00	1 334.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	29	100%	18.01	522.29
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	29	100%	14.23	412.67
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	29	100%	15.15	439.35
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	29	100%	14.54	421.66
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	29	100%	14.39	417.31
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	29	100%	14.51	420.79
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	29	100%	17.54	508.66
89051	RECUENTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	2	100%	46.56	93.12
86141	PROTEINAS C REACTIVA (CUANTITATIVA)	5	100%	47.00	235.00
82784.01	DOSAJE DE INMUNOGLOBULINA IGA	5	100%	53.00	265.00
82784.03	DOSAJE DE INMUNOGLOBULINA IGG	5	100%	53.00	265.00
82784.04	DOSAJE DE INMUNOGLOBULINA IGM	5	100%	53.00	265.00
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	5	100%	12.82	64.10
87177	PARASITOLOGICO X ( )	5	100%	18.04	90.20
93307	ECOCARDIOGRAFIA	5	100%	143.41	717.05
92251	EXAMEN Y EVALUACIÓN DE FONDO DE OJO BAJO ANESTESIA GENERAL	1	100%	267.00	267.00
86832	DETECCION DE ANTICUERPOS A ANTIGENOS DE LECUCOTOS HUMANOS (HLA) DE CLASE I	1	100%	910.00	910.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	5	100%	57.98	289.90
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	5	100%	491.21	2 456.05

71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	491.21	2 456.05
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2 170.00
76700	ECOGRAFIA ABDOMINO PELVICA O COMPLETA	5	100%	66.84	334.20
76870	ECOGRAFIA TESTICULAR	5	100%	77.25	386.25
86701	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2	1	100%	31.00	31.00
86704	ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL	1	100%	29.55	29.55
86803	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C	1	100%	40.43	40.43
80095.01	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I - II	1	100%	28.87	28.87
87340.01	DETECCIÓN DE ANTIGENO DE VIRUS DE HEPATITIS B	1	100%	19.00	19.00
86592	SIFILIS MONITOREO (RPR)	1	100%	18.60	18.60
36568	COLOCACIÓN DE CATETER VENOSO CENTRAL	1	100%	70.00	70.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA, INFUSIÓN CORTA	34	100%	45.00	1 530.00
96416	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA, INFUSIÓN LARGA (> 8 HORAS)	4	100%	122.00	488.00
96450	ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA AL SNC, INTRATECAL	13	100%	57.00	741.00
00630	ANESTESIA PARA PROCEDIMIENTOS EN REGION LUMBAR	14	200%	100.00	2 800.00
80299	PREPARACION DE MEZCLA PARA ESQUEMA, CUANTIFICACION DE DROGA	51	100%	43.00	2 193.00
96407	QUIMIOTERAPIA EN DIRECTA EV O IM (BOLO)	10	100%	50.00	500.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	42	100%	392.99	16 505.58
99206	ATENCION DE ENFERMERIA NIVEL DE ATENCION II Y III	42	100%	22.84	959.28
36430	TRANSFUSION DE CRIOPRECIPITADO	5	100%	196.49	982.45
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	10	100%	196.49	1964.90
36430	TRANSFUSION DE PLASMA (1 UNI)	5	100%	196.49	982.45
36430	TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS	10	100%	196.49	1 964.90
99295	ATENCIÓN PACIENTE DÍA UCI	7	2%	1,417.96	198.51
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	3%	217.80	7.38
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	1	3%	19.16	0.65
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	1	3%	38.50	1.31
94620	TEST DE CAMINATA (PRUEBA DE ESFUERSO PULMONAR)	1	3%	38.59	1.31
83036	DOSAJE DE HEMOGLOBINA; GLUCOSILADA (A1C)	1	3%	52.92	1.79
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	1	3%	13.40	0.45
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	3%	392.99	66.61

96360	INFUSION LARGA			5	3%	24.00	4.07
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE			1	2%	19.16	0.32
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS			1	2%	13.39	0.23
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)			1	2%	17.99	0.30
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)			1	2%	18.66	0.32
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)			1	2%	12.00	0.20
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE			1	2%	13.35	0.23
84520	UREA			1	2%	14.71	0.25
36430	TRANSFUSION DE CRIOPRECIPITADO			3	2%	196.49	9.96
36430	TRANSFUSION DE PLASMA (1 UNI)			3	2%	196.49	9.96
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I			5	2%	217.80	18.40
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN			5	2%	392.99	33.21
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I			2	5%	217.80	22.13
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN			2	5%	392.99	39.93
82150	DOSAJE DE AMILASA			1	5%	16.15	0.82
43234	ENDOSCOPÍA GASTROINTESTINAL ALTA SIMPLE, EXAMEN PRIMARIO			1	2%	293.00	4.95
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I			2	2%	217.80	7.36
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN			2	2%	392.99	13.28
Subtotal							**63 953.71**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
05588	PREDNISONA	20mg	TAB		80	100%	0.01	0.88
26364	VINCRISTINA	1mg	INY		9.12	100%	3.65	33.29
02555	DAUNORRUBICINA	20 mg	INY		2.28	100%	15.00	34.20
52014	PEGASPARGASA	750UI/mL	INY	5mL	1.52	100%	2250.00	3,420.00
04760	METOTREXATO SODICO	50 mg/2 mL	INY		3.12	100%	3.96	12.36
04763	METOTREXATO SODICO	500mg/5mL	INY		12.16	100%	12.19	148.23
01776	CICLOFOSFAMIDA	1g	INY		2.28	100%	12.83	29.25
01873	CITARABINA	100mg	INY		13.68	100%	9.25	126.58
04665	MERCAPTOPURINA	50mg	TAB		25.54	100%	0.57	14.56
04665	MERCAPTOPURINA	50mg	TAB		42.56	100%	0.57	24.26

06187	TIOGUANINA	40mg	TAB		15.96	100%	5.55	88.58
02642	DEXAMETASONA	2mg/mL	INY	2mL	39.9	100%	0.06	2.23
18087	DOXORUBICINA CLORHIDRATO	50mg	INY		1.824	100%	11.00	20.06
03718	GABAPENTINA	300mg	TAB		900	10%	0.08	6.86
03213	ESCOPOLAMINA N- BUTILBROMURO	20mg/mL	INY	1mL	1.71	5%	0.01	0.001
05154	OMEPRAZOL	20mg	TAB		7	2%	0.01	0.002
01930	CLARITROMICINA	500mg	TAB		10.64	2%	0.48	0.085
00808	AMOXICILINA	500mg	TAB		26.6	2%	0.01	0.004
04804	METRONIDAZOL	250mg	TAB		21.28	2%	0.07	0.025
01260	BISMUTO SUBSALICILATO	87.33mg/5mL	SUS	240mL	1	2%	3.20	0.054
04292	LACTULOSA	3.33g/5mL	SOL	200mL	2	2%	0.01	0.0003
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		7	2%	0.10	0.012
04514	LORATADINA	10mg	TAB		30	2%	0.02	0.012
05590	PREDNISONA	50mg	TAB		11.4	2%	0.01	0.003
01973	CLOBETASOL PROPIONATO	50 mg/100 g	CRM	25 g	4	2%	0.70	0.048
05588	PREDNISONA	20mg	TAB		80	100%	0.01	0.88
26364	VINCRISTINA	1mg	INY		9.12	100%	3.65	33.29
Subtotal								**3 961.59**
Total								**67 915.30**

PATOLOGÍA	
	Pacientes pediátricos menores de 18 años con Leucemia Linfoblástica aguda de Riesgo intermedio + ASPARAGINASA PEGILADA
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO	
Procedimientos médicos	

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
62270	PUNCIÓN LUMBAR, DIAGNÓSTICA O TERAPÉUTICA	14	100%	78.57	1 099.98
38220	ASPIRADO: MEDULA OSEA	6	100%	516.08	3 096.48
38221	BIOPSIA DE MÉDULA OSEA	3	100%	86.00	258.00

85007	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	2	100%	19.16	38.32
88204	CITOMETRÍA DE FLUJO DE LEUCEMIA	2	100%	422.00	844.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG + MEDULA OSEA	2	100%	448.00	896.00
88293	CARIOTIPO + BANDA GTG + SANGRE PERIFERICA	2	100%	345.00	690.00
88299	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIAS LINFÁTICAS AGUDAS DE CELULAS B	1	100%	370.00	370.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	1	100%	13.40	13.40
99203	CONSULTA AMBULATORIA	7	100%	33.48	234.36
85018	HEMOGLOBINA	1	100%	19.16	19.16
85014	HEMATOCRITO	29	100%	16.74	485.46
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	29	100%	17.00	493.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	29	100%	6.00	174.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	29	100%	19.16	555.64
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	29	100%	13.39	388.31
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO	29	100%	19.16	555.64
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	29	100%	13.00	377.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	29	100%	13.89	402.81
84295	SODIO	29	100%	12.00	348.00
84132	POTASIO	29	100%	24.37	706.73
82435	DOSAJE DE CLORO	29	100%	12.00	348.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	29	100%	13.35	387.15
84520	UREA	29	100%	14.71	426.59
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	29	100%	13.40	388.60
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	29	100%	14.14	410.06
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	29	100%	17.99	521.71
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	29	100%	18.66	541.14
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	29	100%	12.00	348.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	29	100%	17.33	502.57
85379	DIMERO D CUANTITATIVO	29	100%	46.00	1 334.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	29	100%	18.01	522.29
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	29	100%	14.23	412.67
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	29	100%	15.15	439.35
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	29	100%	14.54	421.66

84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	29	100%	14.39	417.31
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	29	100%	14.51	420.79
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	29	100%	17.54	508.66
89051	RECUENTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	2	100%	46.56	93.12
86141	PROTEINAS C REACTIVA (CUANTITATIVA)	5	100%	47.00	235.00
82784.01	DOSAJE DE INMUNOGLOBULINA IGA	5	100%	53.00	265.00
82784.03	DOSAJE DE INMUNOGLOBULINA IGG	5	100%	53.00	265.00
82784.04	DOSAJE DE INMUNOGLOBULINA IGM	5	100%	53.00	265.00
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	5	100%	12.82	64.10
87177	PARASITOLOGICO X ( )	5	100%	18.04	90.20
93307	ECOCARDIOGRAFIA	5	100%	143.41	717.05
92251	EXAMEN Y EVALUACIÓN DE FONDO DE OJO BAJO ANESTESIA GENERAL	1	100%	267.00	267.00
86832	DETECCION DE ANTICUERPOS A ANTIGENOS DE LECUCOTOS HUMANOS (HLA) DE CLASE I	1	100%	910.00	910.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	5	100%	57.98	289.90
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	5	100%	491.21	2 456.05
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	491.21	2 456.05
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2 170.00
76700	ECOGRAFIA ABDOMINO PELVICA O COMPLETA	5	100%	66.84	334.20
76870	ECOGRAFIA TESTICULAR	5	100%	77.25	386.25
86701	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2	1	100%	31.00	31.00
86704	ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL	1	100%	29.55	29.55
86803	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C	1	100%	40.43	40.43
80095.01	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I - II	1	100%	28.87	28.87
87340.01	DETECCIÓN DE ANTIGENO DE VIRUS DE HEPATITIS B	1	100%	19.00	19.00
86592	SIFILIS MONITOREO (RPR)	1	100%	18.60	18.60
36568	COLOCACIÓN DE CATETER VENOSO CENTRAL	1	100%	70.00	70.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	35	100%	45.00	1 575.00
96416	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA, INFUSIÓN LARGA (> 8 HORAS)	4	100%	122.00	488.00
96450	ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA AL SNC, INTRATECAL	13	100%	57.00	741.00
00630	ANESTESIA PARA PROCEDIMIENTOS EN REGION LUMBAR	14	200%	100.00	2 800.00
80299	PREPARACION DE MEZCLA PARA ESQUEMA, CUANTIFICACION DE DROGA	52	100%	43.00	2 236.00

96407	QUIMIOTERAPIA EN DIRECTA EV O IM (BOLO)	10	100%	50.00	500.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	42	100%	392.99	16 505.58
99206	ATENCION DE ENFERMERIA NIVEL DE ATENCION II Y III	42	100%	22.84	959.28
36430	TRANSFUSION DE CRIOPRECIPITADO	5	100%	196.49	982.45
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	10	100%	196.49	1 964.90
36430	TRANSFUSION DE PLASMA (1 UNI)	5	100%	196.49	982.45
36430	TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS	10	100%	196.49	1 964.90
99295	ATENCIÓN PACIENTE DÍA UCI	7	2%	1,417.96	198.51
99295	ATENCIÓN PACIENTE DÍA UCI	7	2%	1,417.96	198.51
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	3%	217.80	7.38
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	1	3%	19.16	0.65
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	1	3%	38.50	1.31
94620	TEST DE CAMINATA (PRUEBA DE ESFUERSO PULMONAR)	1	3%	38.59	1.31
83036	DOSAJE DE HEMOGLOBINA; GLUCOSILADA (A1C)	1	3%	52.92	1.79
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	1	3%	13.40	0.45
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	3%	392.99	66.61
96360	INFUSION LARGA	5	3%	24.00	4.07
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	1	2%	19.16	0.32
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	1	2%	13.39	0.23
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	1	2%	17.99	0.30
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	1	2%	18.66	0.32
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	1	2%	12.00	0.20
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	1	2%	13.35	0.23
84520	UREA	1	2%	14.71	0.25
36430	TRANSFUSION DE CRIOPRECIPITADO	3	2%	196.49	9.96
36430	TRANSFUSION DE PLASMA (1 UNI)	3	2%	196.49	9.96
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	5	2%	217.80	18.40
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	2%	392.99	33.21
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	2	5%	217.80	22.13
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	2	5%	392.99	39.93
82150	DOSAJE DE AMILASA	1	5%	16.15	0.82
43234	ENDOSCOPÍA GASTROINTESTINAL ALTA SIMPLE, EXAMEN PRIMARIO	1	2%	293.00	4.95

99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I				2	2%	217.80	7.36
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN				2	2%	392.99	13.28
Subtotal								**64 240.23**
Medicamentos								
Código SISMED	**Principio activo**	**Concentración**	**Forma farmacéutica**	**Presentación**	**Unidades**	**Porcentaje de indicación**	**Precio CATPREC**	**Precio total ponderado**
05588	PREDNISONA	20mg	TAB		80	100%	0.01	0.880
26364	VINCRISTINA	1mg	INY		9.12	100%	3.65	33.288
02555	DAUNORRUBICINA	20 mg	INY		4.56	100%	15.00	68.400
52014	PEGASPARGASA	750UI/mL	INY	5mL	1.52	100%	2250.00	3 420.000
04760	METOTREXATO SODICO	50 mg/2 mL	INY		3.12	100%	3.96	12.355
04763	METOTREXATO SODICO	500mg/5mL	INY		30.40	100%	12.19	370.576
01776	CICLOFOSFAMIDA	1g	INY		2.28	100%	12.83	29.252
01873	CITARABINA	100mg	INY		13.68	100%	9.25	126.581
04665	MERCAPTOPURINA	50mg	TAB		25.54	100%	0.57	14.556
04665	MERCAPTOPURINA	50mg	TAB		42.56	100%	0.57	24.259
06187	TIOGUANINA	40mg	TAB		15.96	100%	5.55	88.578
02642	DEXAMETASONA	2mg/mL	INY	2mL	39.9	100%	0.06	2.234
18087	DOXORUBICINA CLORHIDRATO	50mg	INY		1.824	100%	11.00	20.064
03718	GABAPENTINA	300mg	TAB		900	10%	0.08	6.865
03213	ESCOPOLAMINA N- BUTILBROMURO	20mg/mL	INY	1mL	1.71	5%	0.01	0.001
05154	OMEPRAZOL	20mg	TAB		7	2%	0.01	0.002
01930	CLARITROMICINA	500mg	TAB		10.64	2%	0.48	0.085
00808	AMOXICILINA	500mg	TAB		26.6	2%	0.01	0.004
04804	METRONIDAZOL	250mg	TAB		21.28	2%	0.07	0.025
01260	BISMUTO SUBSALICILATO	87.33mg/5mL	SUS	240mL	1	2%	3.20	0.054
04292	LACTULOSA	3.33g/5mL	SOL	200mL	2	2%	0.01	0.0003
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		7	2%	0.10	0.012
04514	LORATADINA	10mg	TAB		30	2%	0.02	0.012
05590	PREDNISONA	50mg	TAB		11.4	2%	0.01	0.003
01973	CLOBETASOL PROPIONATO	50 mg/100 g	CRM	25 g	4	2%	0.70	0.048
Subtotal								**4 218.13**

Total				**68 458.36**

PATOLOGÍA					
	Pacientes pediátricos menores de 18 años con Leucemia Linfoblástica aguda de Alto riesgo + ASPARAGINASA PEGILADA				
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	**Denominación**	**Nº**	**Porcentaje de indicación**	**Costo unitario**	**Costo total ponderado**
62270	PUNCIÓN LUMBAR, DIAGNÓSTICA O TERAPÉUTICA	15	100%	78.57	1 178.55
38220	ASPIRADO: MEDULA OSEA	6	100%	516.08	3 096.48
38221	BIOPSIA DE MÉDULA OSEA	3	100%	86.00	258.00
85007	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	2	100%	19.16	38.32
88204	CITOMETRÍA DE FLUJO DE LEUCEMIA	2	100%	422.00	844.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG + MEDULA OSEA	2	100%	448.00	896.00
88293	CARIOTIPO + BANDA GTG + SANGRE PERIFERICA	2	100%	345.00	690.00
88299	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIAS LINFÁTICAS AGUDAS DE CELULAS B	1	100%	370.00	370.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	1	100%	13.40	13.40
99203	CONSULTA AMBULATORIA	10	100%	33.48	334.80
85018	HEMOGLOBINA	34	100%	19.16	651.44
85014	HEMATOCRITO	34	100%	16.74	569.16
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	34	100%	17.00	578.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	34	100%	6.00	204.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	34	100%	19.16	651.44
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	34	100%	13.39	455.26
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO	34	100%	19.16	651.44
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	34	100%	13.00	442.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	34	100%	13.89	472.26
84295	SODIO	34	100%	12.00	408.00

84132	POTASIO	34	100%	24.37	828.58
82435	DOSAJE DE CLORO	34	100%	12.00	408.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	34	100%	13.35	453.90
84520	UREA	34	100%	14.71	500.14
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	34	100%	13.40	455.60
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	34	100%	14.14	480.76
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	34	100%	17.99	611.66
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	34	100%	18.66	634.44
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	34	100%	12.00	408.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	34	100%	17.33	589.22
85379	DIMERO D CUANTITATIVO	34	100%	46.00	1 564.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	34	100%	18.01	612.34
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	34	100%	14.23	483.82
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	34	100%	15.15	515.10
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	34	100%	14.54	494.36
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	34	100%	14.39	489.26
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	34	100%	14.51	493.34
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	34	100%	17.54	596.36
89051	RECUENTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	2	100%	46.56	93.12
86141	PROTEINAS C REACTIVA (CUANTITATIVA)	10	100%	47.00	470.00
82784.01	DOSAJE DE INMUNOGLOBULINA IGA	10	100%	53.00	530.00
82784.03	DOSAJE DE INMUNOGLOBULINA IGG	10	100%	53.00	530.00
82784.04	DOSAJE DE INMUNOGLOBULINA IGM	10	100%	53.00	530.00
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	10	100%	12.82	128.20
87177	PARASITOLOGICO X ( )	10	100%	18.04	180.40
93307	ECOCARDIOGRAFIA	10	100%	143.41	1 434.10
92251	EXAMEN Y EVALUACIÓN DE FONDO DE OJO BAJO ANESTESIA GENERAL	1	100%	267.00	267.00
86832	DETECCION DE ANTICUERPOS A ANTIGENOS DE LECUCOTOS HUMANOS (HLA) DE CLASE I	1	100%	910.00	910.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	5	100%	57.98	289.90
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	5	100%	491.21	2 456.05
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	5	100%	491.21	2 456.05

74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	5	100%	434.00	2 170.00
76700	ECOGRAFIA ABDOMINO PELVICA O COMPLETA	5	100%	66.84	334.20
76870	ECOGRAFIA TESTICULAR	5	100%	77.25	386.25
86701	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2	1	100%	31.00	31.00
86704	ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL	1	100%	29.55	29.55
86803	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C	1	100%	40.43	40.43
80095.01	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I - II	1	100%	28.87	28.87
87340.01	DETECCIÓN DE ANTIGENO DE VIRUS DE HEPATITIS B	1	100%	19.00	19.00
86592	SIFILIS MONITOREO (RPR)	1	100%	18.60	18.60
36568	COLOCACIÓN DE CATETER VENOSO CENTRAL	1	100%	70.00	70.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	75	100%	45.00	3 375.00
96416	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA INTRAVENOSA, INFUSIÓN LARGA (> 8 HORAS)	6	100%	122.00	732.00
96450	ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA AL SNC, INTRATECAL	14	100%	57.00	798.00
00630	ANESTESIA PARA PROCEDIMIENTOS EN REGION LUMBAR	15	200%	100.00	3 000.00
80299	PREPARACION DE MEZCLA PARA ESQUEMA, CUANTIFICACION DE DROGA	95	100%	43.00	4 085.00
96407	QUIMIOTERAPIA EN DIRECTA EV O IM (BOLO)	26	100%	50.00	1 300.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	74	100%	392.99	29 081.26
99206	ATENCION DE ENFERMERIA NIVEL DE ATENCION II Y III	74	100%	22.84	1 690.16
36430	TRANSFUSION DE CRIOPRECIPITADO	5	100%	196.49	982.45
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	10	100%	196.49	1 964.90
36430	TRANSFUSION DE PLASMA (1 UNI)	5	100%	196.49	982.45
36430	TRANSFUSIÓN DE PLAQUETAS	10	100%	196.49	1 964.90
99295	ATENCIÓN PACIENTE DÍA UCI	7	2%	1,417.96	198.51
99295	ATENCIÓN PACIENTE DÍA UCI	7	2%	1,417.96	198.51
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	1	3%	217.80	7.38
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	1	3%	19.16	0.65
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	1	3%	38.50	1.31
94620	TEST DE CAMINATA (PRUEBA DE ESFUERSO PULMONAR)	1	3%	38.59	1.31
83036	DOSAJE DE HEMOGLOBINA; GLUCOSILADA (A1C)	1	3%	52.92	1.79
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	1	3%	13.40	0.45
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	3%	392.99	66.61

96360	INFUSION LARGA	5	3%	24.00	4.07
85018	DOSAJE DE HEMOGLOBINA PARA DONANTE	1	2%	19.16	0.32
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	1	2%	13.39	0.23
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	1	2%	17.99	0.30
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	1	2%	18.66	0.32
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	1	2%	12.00	0.20
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	1	2%	13.35	0.23
84520	UREA	1	2%	14.71	0.25
36430	TRANSFUSION DE CRIOPRECIPITADO	3	2%	196.49	9.96
36430	TRANSFUSION DE PLASMA (1 UNI)	3	2%	196.49	9.96
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	5	2%	217.80	18.40
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	5	2%	392.99	33.21
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	2	5%	217.80	22.13
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	2	5%	392.99	39.93
82150	DOSAJE DE AMILASA	1	5%	16.15	0.82
43234	ENDOSCOPÍA GASTROINTESTINAL ALTA SIMPLE, EXAMEN PRIMARIO	1	2%	293.00	4.95
99285	ATENCION DE EMERGENCIA, PRIORIDAD I	2	2%	217.80	7.36
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	2	2%	392.99	13.28
Subtotal					**87 422.73**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
05588	PREDNISONA	20mg	TAB		80	100%	0.01	0.88
26364	VINCRISTINA	1mg	INY		22.8	100%	3.65	83.22
02555	DAUNORRUBICINA	20 mg	INY		6.84	100%	15.00	102.60
52014	PEGASPARGASA	750UI/mL	INY	5mL	6.08	100%	2250.00	13 680.00
04760	METOTREXATO SODICO	50 mg/2 mL	INY		3.6	100%	3.96	14.26
04763	METOTREXATO SODICO	500mg/5mL	INY		45.60	100%	12.19	555.86
01776	CICLOFOSFAMIDA	1g	INY		2.28	100%	12.83	29.25
01873	CITARABINA	100mg	INY		13.68	100%	9.25	126.58
04665	MERCAPTOPURINA	50mg	TAB		25.54	100%	0.57	14.56
06187	TIOGUANINA	40mg	TAB		15.96	100%	5.55	88.58

02642	DEXAMETASONA	2mg/mL	INY	2mL	39.9	100%	0.06	2.23
18087	DOXORUBICINA CLORHIDRATO	50mg	INY		1.824	100%	11.00	20.06
02642	DEXAMETASONA	2mg/mL	INY	2mL	114	100%	0.06	6.38
01776	CICLOFOSFAMIDA	1g	INY		1.52	100%	12.83	19.50
01873	CITARABINA	100mg	INY		18.24	100%	9.25	168.77
04041	IFOSFAMIDA	1g	INY		6.08	100%	11.77	71.58
03353	ETOPOSIDO	100mg/5mL			7.6	100%	6.75	51.30
03718	GABAPENTINA	300mg	TAB		900	10%	0.08	6.86
03213	ESCOPOLAMINA N- BUTILBROMURO	20mg/mL	INY	1mL	1.71	5%	0.01	0.001
05154	OMEPRAZOL	20mg	TAB		7	2%	0.01	0.002
01930	CLARITROMICINA	500mg	TAB		10.64	2%	0.48	0.085
00808	AMOXICILINA	500mg	TAB		26.6	2%	0.01	0.004
04804	METRONIDAZOL	250mg	TAB		21.28	2%	0.07	0.025
01260	BISMUTO SUBSALICILATO	87.33mg/5mL	SUS	240mL	1	2%	3.20	0.054
04292	LACTULOSA	3.33g/5mL	SOL	200mL	2	2%	0.01	0.0003
04478	LOPERAMIDA	2mg	TAB		7	2%	0.10	0.012
04514	LORATADINA	10mg	TAB		30	2%	0.02	0.012
05590	PREDNISONA	50mg	TAB		11.4	2%	0.01	0.003
01973	CLOBETASOL PROPIONATO	50 mg/100 g	CRM	25 g	4	2%	0.70	0.048
05588	PREDNISONA	20mg	TAB		80	100%	0.01	0.88
Subtotal								**15 042.74**
Total								**102 465.46**

ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS-EMC Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión / experticia	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Silva Fiestas, Jorge Enrique	Médico cirujano, toma de decisiones basadas en evidencia	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Cavero O'Higgins, Jhoselyn	Economista	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Chávez Rimache, Lesly	Cirujana dentista, epidemiología, toma de decisiones basadas en evidencia	INS/CETS	Equipo metodológico
4	Goicochea Lugo, Sergio	Médico, epidemiología y medicina basada en evidencia	INS/CETS	Equipo metodológico
5	Marmanillo Melendez, Fiorella	Administración y Gestión en salud, auditor médico	INS/CETS	Equipo de gestión
6	Maradiegue Chirinos, Essy	Médico cirujano, especialista en materia oncológica	DPCAN	Representante de DPCAN
7	Gómez Morales, Juana	Químico farmacéutico	DIGEMID	Representante de DIGEMID
8	Mirabal Veramendi, Flor	Licenciada de Enfermería	FISSAL	Representante de FISSAL
9	Loayza Fernández, Janet	Médico cirujano	DGAIN	Representante de DGAIN
10	Zapata López, Arturo	Médico cirujano, especialista en materia oncológica	RON	Representante de la RON
11	Navarro Cabrera, Juan	Médico cirujano, especialista en materia hematológica	IAFAS FISSAL	Representante de IPRESS ESSALUD
12	Castro Reyes, Maribel	Médico cirujano	IAFAS EsSalud	Representante de IAFAS ESSALUD

13	Díaz Liu, Estefanía	Médico cirujano	IAFAS FOSMAR	Representante de IAFAS FOSMAR

ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS POR CADA PARTICIPANTE EN LA ETS-MC

Nombre	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
Silva Fiestas, Jorge Enrique	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Cavero O'Higgins, Jhoselyn	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Goicoichea Lugo, Sergio	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Chavez Rimache, Lesly	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Marmanillo Melendez, Fiorella	Equipo de gestión	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Maradiegue Chirinos, Essy	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Gómez Morales, Juana	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Mirabal Veramendi, Flor	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Loayza Fernández, Janet	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Zapata López, Arturo	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Navarro Cabrera, Juan	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

Castro Reyes, Maribel	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Diaz Liu, Estefania	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)

PREGUNTA:

¿Debería usarse asparaginasa pegilada en pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico?

Población	Pacientes pediátricos menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda que iniciarán tratamiento con esquema quimioterápico.
Intervención	L - asparaginasa *E. coli* pegilada[1]
Comparador	L - asparaginasa nativa[2]
Desenlaces principales / Tipos de desenlaces	**Críticos** • Sobrevida global • Calidad de vida • Tasa de recaída • Hipersensibilidad grado 3, 4 y 5. • Eventos adversos serios **Importantes** • Remisión • Eventos adversos grado 3 y 4 • Hipersensibilidad grado 1, 2
Contexto	Establecimiento de salud del sector público del país
Perspectiva	Sistema de salud público
Conflicto de interés	Los miembros del grupo de trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

1. Según ficha técnica: Pegaspargasa 3750 UI en un vial de 5ml, con una dosis recomendada para pacientes menores de 21 años, de 2500 UI/ m2 por vía intramuscular o intravenosa con una frecuencia no superior a cada 14 días.
2. Según ficha técnica: Asparaginasa 10,000 UI, con dosis recomendada de 20,000 o 25,000 UI/m2 de superficie corporal, administrada tres veces por semana

EVALUACIÓN:

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Necesidad clínica - Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUDME (necesidad cubierta).	• En el PNUME se cuenta con asparaginasa nativa para cubrir la necesidad de esta población. • La terapia con ASP-nativa se considera como alternativa terapéutica en las guías de prácticas clínicas.	Tres miembros del grupo de trabajo consideraron que la opción disponible en el PNUME ya no es la mejor alternativa para el tratamiento de LLA. Sin embargo, se acordó por unanimidad que existe alternativa por lo que la

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
		necesidad se encuentra cubierta.
Efectos deseables *¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?* - Trivial - Pequeño - Moderado - Grande - Varía - **No sé**	**Tasa de recaída (3 – 4 años)** Certeza muy baja **RR:** 0.92 (IC95%: 0.52 a 1.64)**, 54 menos por 1000** (de 325 menos a 434 más) **Efecto deseable: No cuantificable.**	Dos miembros del grupo de trabajo consideraron que la magnitud del efecto deseable no debería ser desconocido y debería calificarse como "no lo sé". Sin embargo, por mayoría se acordó que "se desconocía" la magnitud de efectos deseables.
Efectos indeseables *¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?* - Grande - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía **- No sé**	**Hipersensibilidad grado 3,4 y 5** Certeza muy baja **RR:** 0.71 (IC95%: 0.44 a 1.12), **37 menos por 1000** (de 72 menos a 15 más) **Efecto indeseable:** No cuantificable.	Dos miembros del grupo de trabajo consideraron que la magnitud del efecto indeseable no debería ser desconocido y debería clasificarse como "pequeño". Sin embargo, por mayoría se acordó que "se desconocía" la magnitud de efectos indeseables.
Certeza de la evidencia *¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?* - **Muy baja** - Baja - Moderada - Alta - Ningún estudio incluido	La menor certeza de evidencia de los desenlaces críticos es: muy Baja. Por lo tanto, la **certeza global de la evidencia** fue muy baja.	
Balance de efectos *¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?* - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador	El balance de la magnitud de los efectos deseables (desconocido) e indeseables (desconocido); y la certeza global de la evidencia (muy baja) determinado por el grupo de trabajo fue: **Desconocido (No lo sé)**	Un miembro del grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos no debería ser desconocido, debería clasificarse como "no favorece a la intervención ni a la comparación". Justificó su voto en que entidades europeas ya tienen el medicamento como primera opción. Sin embargo, por mayoría simple se acordó que el balance de efectos se desconoce ("no lo sé").

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
- Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía - **No lo sé**		
Nivel de innovación - **TS no innovadora** - TS innovadora	El grupo de trabajo acordó: En términos de eficacia y certeza de evidencia, la tecnología **no es innovadora**	
Equidad *¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?* - Reducida - Probablemente reducida - Probablemente ningún impacto - Probablemente aumentada - **Aumentada** - Varía - No lo sé	No se encontraron estudios que reportaran el impacto en la equidad en salud. Por lo que se estaba considerando la posología como factor que decida el criterio de equidad.	Un miembro del grupo de trabajo consideró que la equidad se desconocía. Sin embargo, por mayoría se acordó que la equidad se encuentra aumentada, esto justificado en que la tecnología evaluada tiene una frecuencia de administración cuatro veces menor que el comparador, esto debido a la diferencia de vida media entre ambos fármacos, siendo mayor en la ASP-PEG.
Recursos necesarios *¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?* - Costos extensos - Costos moderados - **Costos y ahorros mínimos** - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé	El estudio de costos indicó que el uso de ASP-PEG en comparación con el uso de ASP-nativa en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de riesgo bajo e intermedio no superaría el umbral de costos moderados (9 UIT) y solo el grupo de alto riesgo superaría ligeramente este umbral. Por ende, el grupo de trabajo concluyó que el uso de ASP-PEG **costos mínimos**.	
Costo-efectividad *¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?* - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece ni a la intervención ni al comparador	No se encontraron estudios de costo efectividad en Perú o en la región de la ASP-PEG en la población estudiada. **Ningún estudio incluido**	

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
- Probablemente favorece a la intervención - Varía - **Ningún estudio incluido**		

RESUMEN DE JUICIOS

Criterios	Juicio						
Necesidad clínica	Existe alternativa	No existe alternativa					
Efectos deseables (beneficios)	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande	Varía	No lo sé	
Efectos indeseables (daños)	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande	Varía	No lo sé	
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	Ningún estudio incluido		
Balance de efectos	No lo sé	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía
Nivel de innovación	TS no innovadora	TS innovadora					
Equidad	No lo sé	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía
Recursos necesarios	No lo sé	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía
Costo-efectividad	Ningún estudio incluido	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN A FAVOR
Se recomienda el uso

REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación formulada por el Grupo de trabajo de la ETS-EMC

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.

Comentarios: Esta recomendación se dio en segunda votación. En la primera ronda de votación los representantes de la DIGEMID, IAFAS ESSALUD, FISSAL y DAGAIN no recomendaron el uso de ASP-PEG y los participantes de DPCAN, la RON, FOSMAR e IPRESS ESSALUD recomendaron el uso de ASP-PEG. Al tener un empate se procedió a una segunda votación como lo detalla el manual metodológico. Previo a la segunda votación, el equipo metodológico explicó nuevamente la evidencia relacionada con cada desenlace, subrayando que la certeza de la evidencia es muy baja y que, por lo tanto, el balance de los efectos permanece incierto. Luego de esta aclaración, en la segunda votación, la mayoría de los miembros del grupo de trabajo mantuvo su voto, excepto por la representante de FISSAL quien lo cambió, optando por apoyar el uso de ASP-PEG.

b. Justificación

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	El balance entre los efectos deseables e indeseables fueron desconocidos.	En pacientes pediátricos con LLA que iniciaran con tratamiento quimioterápico, la magnitud de los beneficios y daños de brindar ASP-PEG en lugar de continuar con ASP-nativa fue considerado por el grupo de trabajo como “desconocidos”. Por ello, el grupo de trabajo consideró que el balance de los efectos es desconocido. En adición, otros criterios fueron considerados para la dirección de la recomendación.

Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	La certeza global fue calificada como muy baja	Se tomó en cuenta la certeza de evidencia de los desenlaces críticos. Esta fue de certeza muy baja para todos los desenlaces encontrados.
Tipo de desenlace evaluado	Los desenlaces fueron finales e intermedios.	La decisión se tomó en base a información para los desenlaces intermedios de tasa de recaída y remisión de enfermedad; y en base a los desenlaces finales de hipersensibilidad grado 3,4 y 5, y eventos adversos grado 3 y 4.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Se desconoce si es costo-efectiva	No se encontraron estudios de costo-efectividad válidos.