

La premedicación universal y el monitoreo farmacoterapéutico para el tratamiento a base de asparaginasa previenen los eventos adversos agudos relacionados con la infusión y las sustituciones farmacológicas

Cooper SL, Young DJ, Bowen CJ, Arwood NM, Poggi SG and Brown PA

Revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes de una misma institución antes y después de un cambio de política a la premedicación universal con antihistamínicos, esteroides y pruebas de actividad de asparaginasa sérica (SAA) 1 semana después del tratamiento con pegaspargasa.

ONCASPAR® (pegaspargasa) está indicado como componente de la politerapia antineoplásica para casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en niños desde recién nacidos hasta los 18 años, así como en pacientes adultos.

Pediatr Blood Cancer. 2019;66(8):e27797. doi: 10.1002/pbc.27797.



Contenido

◆ Racional

◆ Diseño del estudio

◆ Información sobre los pacientes y métodos

◆ Resultados antes y después de poner en práctica un régimen de premedicación universal

◆ Monitoreo de la actividad de la asparaginasa en suero y análisis del costo de los fármacos

◆ Consideraciones clave a partir del artículo

◆ Referencias

◆ Información de seguridad de ONCASPAR® (pegaspargasa)



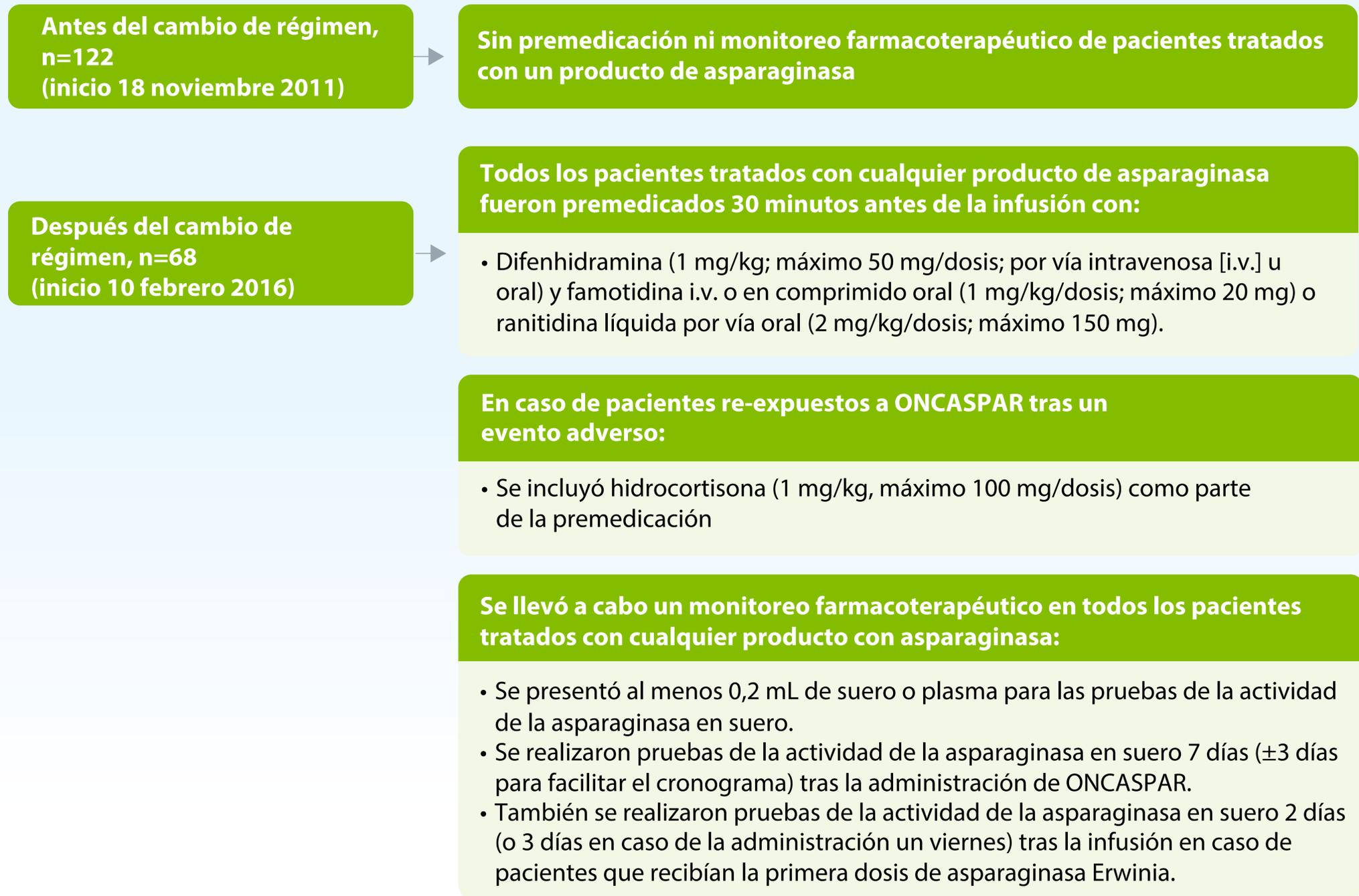
Racional

- ◆ La pegaspargasa es un componente esencial de las poliquimioterapias para tratar la LLA y arroja mejores tasas de sobrevida sin eventos y sobrevida global.
- ◆ La infusión de pegaspargasa puede estar asociada a una combinación de hipersensibilidad inactivadora del fármaco y reacciones no inactivadoras a menudo difíciles de interpretar.
 - Los pacientes con frecuencia presentan anticuerpos anti-asparaginasa que provocan hipersensibilidad o alergia, desde reacciones leves hasta anafilaxia mortal.
 - Algunos pacientes pueden presentar anticuerpos neutralizantes sin manifestaciones clínicas, fenómeno que se conoce como 'inactivación asintomática'.
 - En otros casos pueden producirse reacciones no alérgicas (es decir, no mediadas por anticuerpos) por la infusión minutos o segundos después de iniciar la infusión, que se manifiestan por rubefacción, hipotensión arterial, taquicardia, disnea, taquipnea y ansiedad: síntomas clínicos que se asemejan en gran medida a reacciones alérgicas.
- ◆ La asparaginasa *Erwinia* está disponible y se indica en pacientes alérgicos a la pegaspargasa.
 - Sin embargo, la asparaginasa *Erwinia* es menos práctica y ofrece menor actividad de la asparaginasa en suero que la pegaspargasa.
 - Por lo tanto, es preferible evitar la sustitución de la pegaspargasa por asparaginasa *Erwinia* si no hay contraindicaciones.
- ◆ En esas circunstancias, este estudio unicéntrico se propuso investigar si un régimen de premedicación universal con antihistamínicos, esteroides y monitoreo farmacoterapéutico mediante pruebas de la actividad de la asparaginasa en suero en pacientes a quienes se administra pegaspargasa podría reducir el cambio innecesario por asparaginasa *Erwinia* y minimizar los EA agudos.



Diseño del estudio

- Revisión retrospectiva de historias clínicas de dos períodos de tratamiento de una institución:



Información sobre los pacientes y métodos



Información sobre los pacientes

- ◆ Se incluyeron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de pegaspargasa IV después de la aprobación de la asparaginasa *Erwinia* por parte de la FDA.
- ◆ **Criterios de inclusión:** Pacientes ambulatorios atendidos en el consultorio de oncología pediátrica y pacientes internados vistos en el pabellón de internación de oncología pediátrica general o la unidad de terapia intensiva (UTI) pediátrica.
- ◆ **Criterios de exclusión:** Se excluyeron los pacientes que interrumpieron el tratamiento con asparaginasa por reacciones no alérgicas y no relacionadas con la infusión (por ej., pancreatitis, coagulopatía).



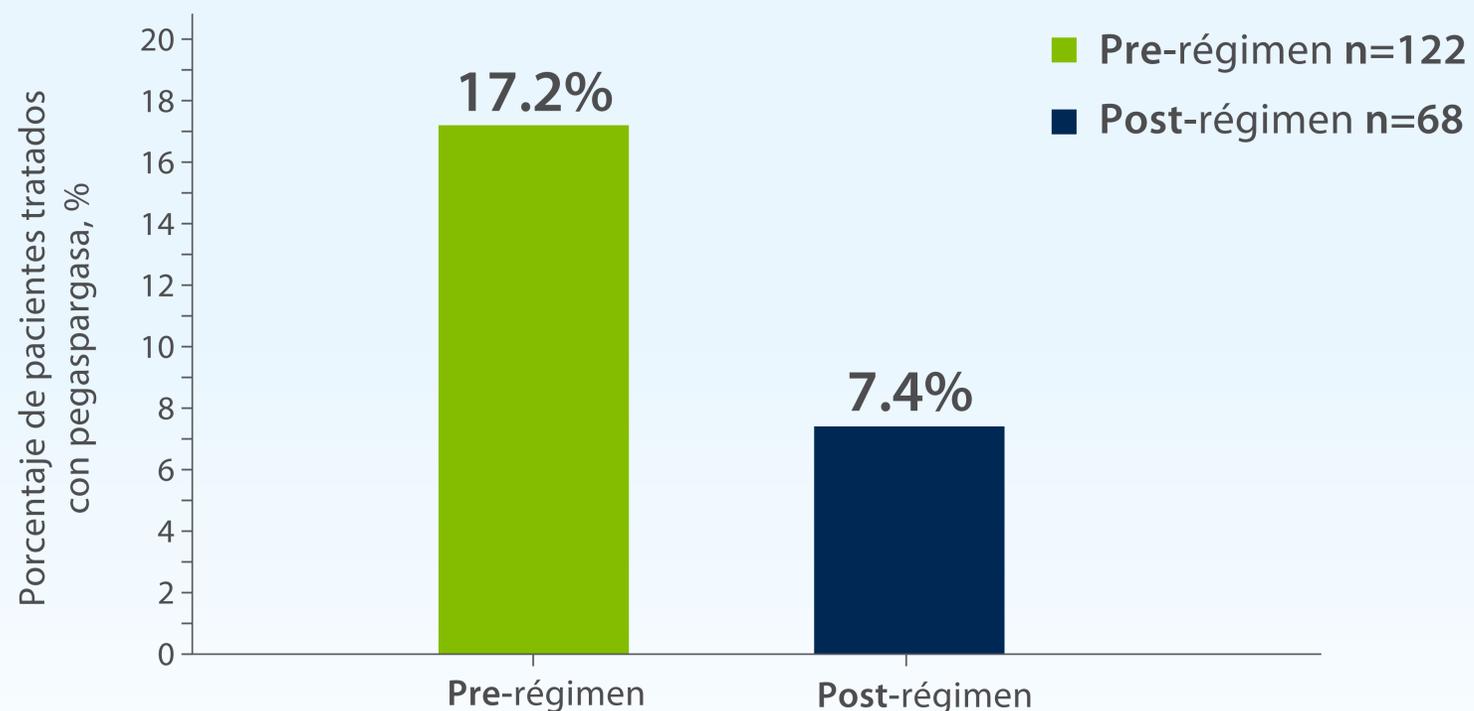
Métodos

- ◆ **Criterio primario de valoración:**
 - Tasa de sustitución de pegaspargasa por asparaginasa *Erwinia*.
- ◆ **Criterios secundarios de valoración:**
 - Grado de los EA agudos
 - Destino de los pacientes tras los EA agudos
 - Prueba de la actividad de la asparaginasa en suero
 - Costo de los fármacos

Resultados antes y después de poner en práctica un régimen de premedicación universal (1 / 3)

Sustitución por asparaginasa *Erwinia*

- La introducción de un régimen de premedicación universal provocó una importante disminución del cambio innecesario de pegaspargasa por asparaginasa *Erwinia*.



IC, intervalo de confianza; RR, risk ratio.

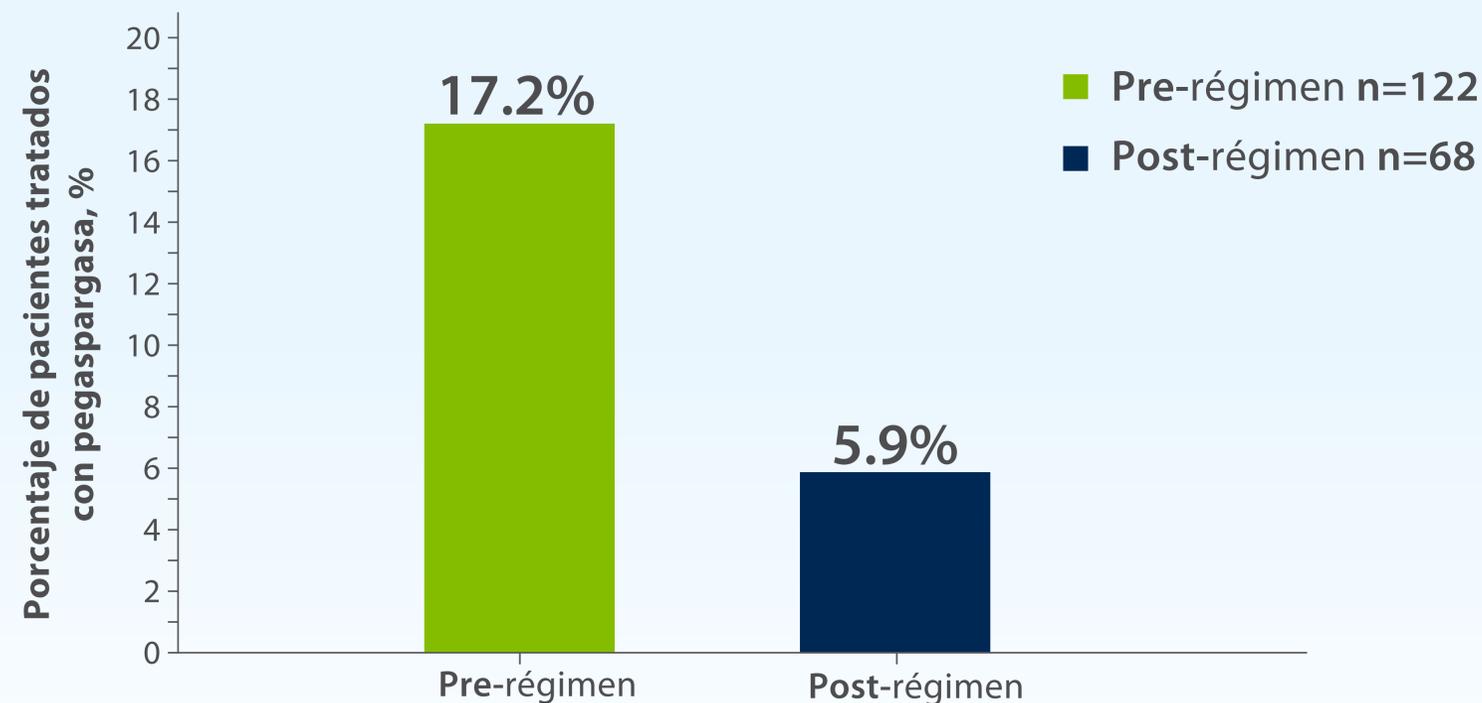
Reducción de la tasa de sustitución por asparaginasa *Erwinia*

Reducción del 57,3% en la tasa de sustitución por asparaginasa *Erwinia*, con 10,1 pacientes premedicados para evitar una sustitución (RR: 0,427; IC 95%: 0,27-0,69; P=0,028).

Resultados antes y después de poner en práctica un régimen de premedicación universal (2 / 3)

Reacciones clínicamente significativas

- Además, la introducción de un régimen de premedicación universal provocó una importante disminución de la tasa de EA agudos clínicamente significativos.



IC, intervalo de confianza; RR, risk ratio.

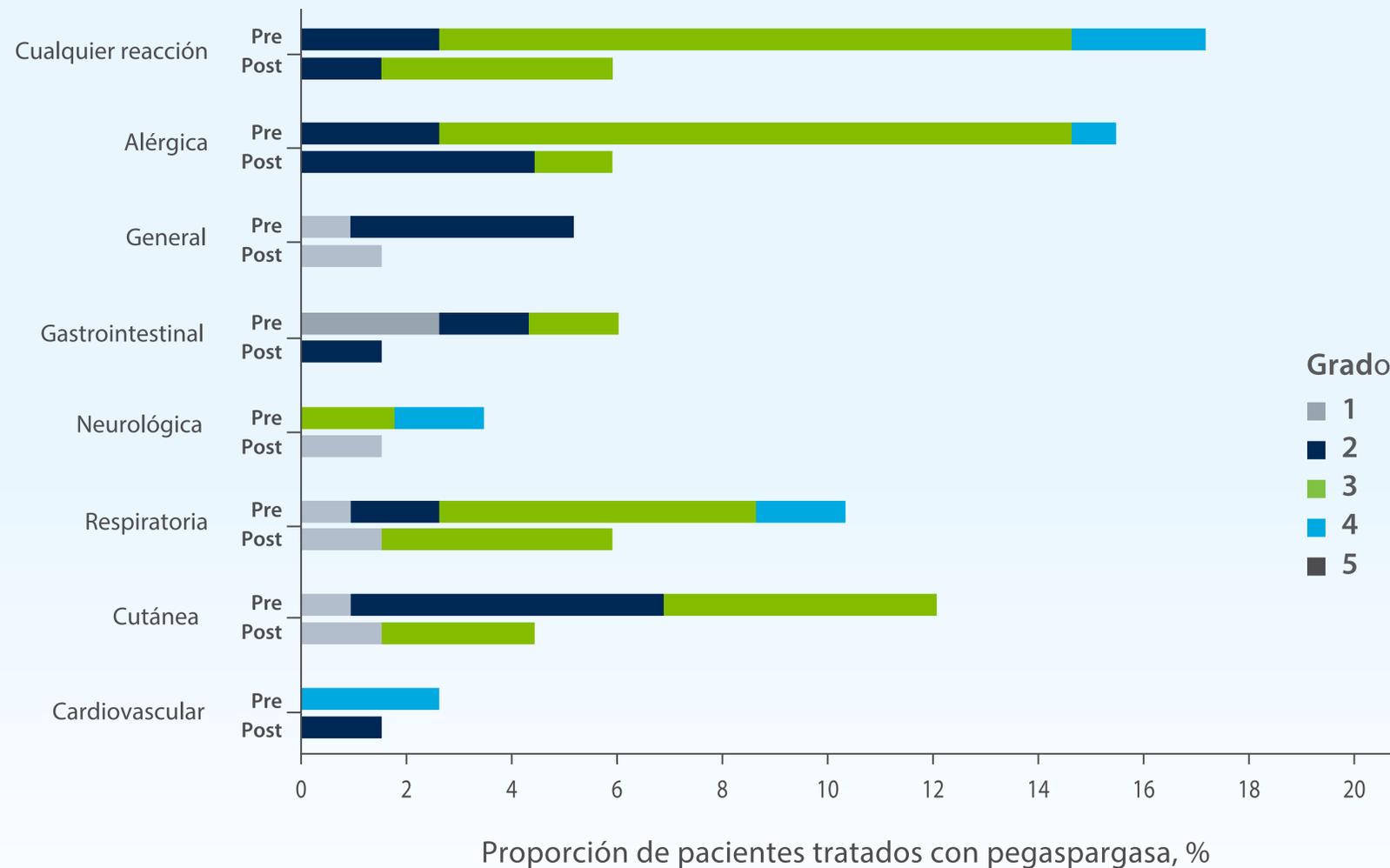
Reducción de la tasa de EA agudos

Después del régimen, el 5,9% de los pacientes presentaron EA agudos, versus el 17,2% de los pacientes antes del régimen.

Esto representa una reducción del 65,8%, con 8,8 pacientes premedicados para prevenir una reacción adversa (RR: 0,342; IC 95%: 0,2-0,58; P=0,017).

Resultados antes y después de poner en práctica un régimen de premedicación universal (3 / 3)

La premedicación reduce la gravedad de las reacciones relacionadas con la pegaspargasa



Reducción de casos graves

La tasa de EA agudos de grado 4 se redujo después del régimen:

- Fue necesario el ingreso a UTI para asistencia cardiovascular en el 15% de las reacciones antes del régimen.
- No hubo EA agudos de grado 4 ni ingresos a UTI tras la introducción del régimen de premedicación.

Resultados del monitoreo de la actividad de la asparaginasa en suero



Reacciones clínicas significativas

- ◆ Esta revisión confirmó estudios anteriores que demostraban que se observó una mayor actividad de la asparaginasa en suero con pegaspargasa que con asparaginasa *Erwinia* (media de 0,90 UI/mL versus media de 0,15 UI/mL, $P=2 \times 10^{-8}$).
- ◆ Se encontraron niveles de actividad de la asparaginasa en suero no detectables (en consonancia con la aparición de anticuerpos neutralizantes) en solo dos de 68 pacientes (2,9%).
 - Aplicando una tasa de inactivación de la pegaspargasa del 2,9% a la cohorte antes del régimen, se estimó que solo cuatro de las 21 sustituciones farmacológicas habrían estado asociadas a una verdadera inactivación del fármaco.
 - Ello indica que utilizar por sí sola la reacción clínica para controlar la inactivación del fármaco arroja una tasa de falsos positivos del 83%.



Consideraciones clave a partir del artículo

- La premedicación universal y el monitoreo farmacoterapéutico de la actividad de la asparaginasa en suero redujeron los cambios innecesarios por asparaginasa *Erwinia* y bajaron de manera significativa la tasa y la gravedad de las reacciones adversas a la pegaspargasa.
 - Se lograron ahorros sustanciales cuando se evitó el cambio innecesario de fármacos.
- El uso del monitoreo farmacoterapéutico permite la discriminación imparcial entre reacciones mediadas por anticuerpos, como las manifestaciones alérgicas o la 'inactivación asintomática', y las reacciones no mediadas por anticuerpos, como las relacionadas con la infusión
 - Por lo tanto, es posible y recomendable utilizar premedicación para aliviar los síntomas porque ya dejó de ser una preocupación justificada el 'enmascaramiento' de las reacciones alérgicas con su uso.
- El monitoreo farmacoterapéutico demostró bajas tasas de inactivación de la pegaspargasa, lo cual indica que las reacciones clínicamente evidentes sobrestiman notablemente la presencia de anticuerpos inactivadores.
- El monitoreo farmacoterapéutico también mostró que la pegaspargasa dio por resultado una mayor actividad de la asparaginasa en suero que la asparaginasa *Erwinia*.
- En conclusión, combinar la premedicación universal y el monitoreo farmacoterapéutico se propone como tratamiento de referencia para pacientes con LLA.

Información para prescripción de ONCASPAR®

▼ **COMPOSICION:** cada vial de Oncaspar® contiene 3.750 unidades (U) de pegaspargasa, conjugado covalente de L-asparaginasa derivada de Escherichia coli con monometoxipolietilenglicol. Tras la reconstitución, 1ml de solución contiene 750U de pegaspargasa (750U/ml). **INDICACION:** Oncaspar® está indicado como parte del tratamiento antineoplásico combinado de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, así como en pacientes adultos. **POSOLOGIA Y ADMINISTRACION:** Oncaspar® debe ser prescripto y administrado por médicos y/o personal sanitario con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos. Oncaspar® se administra normalmente como parte de protocolos de quimioterapia combinada junto a otros medicamentos antineoplásicos. **Premedicación recomendada:** Premedique a los pacientes con paracetamol, un antihistamínico H1 (p. ej., difenhidramina) y un antihistamínico H2 (p. ej., famotidina) de 30 a 60 minutos antes de la administración de Oncaspar para reducir el riesgo y la intensidad de las reacciones de hipersensibilidad y relacionadas con la perfusión. **Pacientes pediátricos y adultos ≤21 años de edad:** La dosis recomendada en pacientes con una superficie corporal (SC) ≥0,6m² y ≤21 años de edad es de 2.500U de pegaspargasa (lo que equivale a 3,3ml de Oncaspar®)/m² de superficie corporal cada 14 días. Los niños con una superficie corporal <0,6m² deben recibir 82,5U de pegaspargasa (lo que equivale a 0,1ml de Oncaspar®)/kg de peso cada 14 días. **Adultos >21 años de edad:** A no ser que se prescriba de otra manera, la posología recomendada en adultos >21 años de edad es de 2.000U/m² de pegaspargasa (equivalente a 2,67ml de Oncaspar®)/m² de superficie corporal cada 14 días. El tratamiento debe ser monitorizado en función de la actividad asparaginasa en suero, medida antes de la siguiente administración de pegaspargasa. Si la actividad asparaginasa no alcanza los niveles deseados, se podrá plantear el cambio a una preparación distinta de asparaginasa. **Forma de administración:** Oncaspar® se puede administrar mediante inyección intramuscular (IM) o perfusión intravenosa (IV). Para cantidades más pequeñas, la vía preferente de administración es la vía intramuscular. Cuando Oncaspar® se administre mediante inyección intramuscular, el volumen inyectado en un mismo punto no debe superar los 2ml en niños y adolescentes, ni los 3ml en adultos. Si se inyecta un volumen mayor, la dosis se repartirá entre varios puntos de inyección. La perfusión de Oncaspar® normalmente se administrará a lo largo de un periodo de 1 a 2 horas en una solución inyectable de 100ml de cloruro sódico a concentración de 9mg/ml (0,9%) o una solución de glucosa al 5%. La solución diluida se puede administrar junto con una perfusión intravenosa ya en curso, bien de cloruro sódico a una concentración de 9mg/ml, bien de glucosa al 5%. No perfundir ningún otro medicamento a través de la misma vía intravenosa durante la administración de Oncaspar®. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición. Insuficiencia hepática grave (bilirrubina >3 veces el límite superior de la normalidad [LSN]; transaminasas >10 veces el LSN). Antecedentes de trombosis grave con un tratamiento anterior con L-asparaginasa. Antecedentes de pancreatitis, incluida pancreatitis relacionada con un tratamiento anterior con L-asparaginasa. Antecedentes de acontecimientos hemorrágicos graves con un tratamiento anterior con L-asparaginasa. **REACCIONES ADVERSAS:** Las reacciones adversas y sus frecuencias se indican a continuación. Las frecuencias se definen según el convenio siguiente: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Muy frecuentes:** neutropenia febril, pancreatitis, diarrea, dolor abdominal, náuseas, hipersensibilidad, urticaria, reacción anafiláctica, peso disminuido, hipoalbuminemia, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, hipertrigliceridemia, fibrinógeno en sangre disminuido, lipasa elevada, amilasa elevada, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, bilirrubina en sangre elevada, apetito disminuido, hiperglucemia, sarpullido, embolia**. **Frecuentes:** anemia, coagulopatía, vómitos, estomatitis, ascitis, hepatotoxicidad, hígado graso, infecciones, sepsis, tiempo de protrombina prolongado, razón normalizada internacional aumentada, hipopotasemia, colesterol en sangre aumentado, hipofibrinogenemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, dolor en las extremidades crisis convulsivas, neuropatía periférica motora, síncope, hipoxia, trombosis***. **Frecuencia no conocida:** insuficiencia de médula ósea, pseudoquistes pancreáticos, parotiditis*, osteonecrosis, necrólisis epidérmica tóxica*, pirexia, urea elevada en sangre, anticuerpos antipegaspargasa, recuento de neutrófilos disminuido, recuento de plaquetas disminuido, hiperamonemia, cetoacidosis diabética, hipoglucemia, somnolencia, temblor*, estado de confusión, insuficiencia renal aguda*, accidente cerebrovascular, hemorragia, trombosis del seno sagital superior, shock anafiláctico. **Raras:** pancreatitis necrosante, pancreatitis hemorrágica, necrosis hepática, ictericia, colestasis, insuficiencia hepática, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.

* Reacciones adversas observadas con otras asparaginasas de la misma clase

** Se observaron casos de embolia pulmonar, trombosis venosa, trombosis venosa en extremidades y tromboflebitis superficial en DFCl 11001

*** Trombosis del SNC

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO: Se recomienda encarecidamente registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre Oncaspar® a un paciente, con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto. **Anticuerpos contra la asparaginasa:** los anticuerpos anti-asparaginasa se pueden asociar a niveles bajos de actividad de asparaginasa debido a la potencial actividad neutralizante de estos anticuerpos. En estos casos se debe plantear el cambio a una preparación distinta de asparaginasa. Se puede medir la actividad de la asparaginasa en suero o plasma con el fin de descartar una reducción acelerada de la actividad de la asparaginasa. **Hipersensibilidad:** durante el tratamiento pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a la pegaspargasa, incluida la anafilaxia que puede poner en riesgo la vida, incluso en pacientes con hipersensibilidad conocida a formulaciones de asparaginasa derivadas de E. coli. Otras reacciones de hipersensibilidad pueden incluir angioedema, hinchazón labial, hinchazón ocular, eritema, presión arterial disminuida, broncoespasmo, disnea, prurito y erupción cutánea. **Premedique** a los pacientes de 30 a 60 minutos antes de la administración de Oncaspar. Como medida de precaución habitual se debe supervisar al paciente durante una hora después de la administración y disponer del equipo de reanimación cardiopulmonar y otras medidas adecuadas para hacer frente a la anafilaxia (epinefrina, oxígeno, corticosteroides por vía intravenosa, etc.). Se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar® en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves. En función de la intensidad de los síntomas, puede estar indicado como contramedida el uso de antihistamínicos, corticosteroides y vasopresores. **Efectos pancreáticos:** se han notificado casos de pancreatitis, incluida pancreatitis hemorrágica o necrotizante con consecuencias mortales, en pacientes que han recibido Oncaspar®. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas característicos de la pancreatitis que, si no se trata, puede resultar mortal. Si se tiene sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar®; si se confirma que existe pancreatitis, no podrá retomarse el tratamiento con Oncaspar®. Se debe realizar un seguimiento frecuente de los niveles de amilasa o lipasa en suero para detectar signos iniciales de inflamación del páncreas. Dado que puede producirse alteración de la tolerancia a la glucosa con el uso concomitante de Oncaspar® con prednisona, debe realizarse un seguimiento de los niveles de glucosa en sangre. **Coagulopatía:** en pacientes a los que se administre pegaspargasa pueden aparecer episodios graves de trombosis, como trombosis del seno sagital superior. Se debe interrumpir el tratamiento con Oncaspar® en pacientes con episodios graves de trombosis. En pacientes en tratamiento con pegaspargasa puede producirse un aumento del tiempo de protrombina (TP), aumento del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) e hipofibrinogenemia. Se deben vigilar los parámetros de coagulación al inicio y de manera periódica durante y después del tratamiento, en especial si se están usando de forma simultánea otros medicamentos con efectos anticoagulantes, como el ácido acetilsalicílico y fármacos antiinflamatorios no esteroideos o si se administra de forma concomitante un régimen de quimioterapia que incluye metotrexato, daunorrubicina y corticosteroides. Cuando haya un descenso significativo del fibrinógeno o deficiencia de antitrombina III (ATIII), se valorará el tratamiento de sustitución adecuado. **Osteonecrosis:** En presencia de glucocorticoides, la osteonecrosis (necrosis avascular) es una posible complicación de hipercoagulabilidad observada en niños y adolescentes, con mayor incidencia en niñas. Se recomienda un seguimiento estrecho en pacientes pediátricos y adolescentes **Efectos hepáticos:** el tratamiento combinado con Oncaspar® y otros fármacos hepatotóxicos puede provocar hepatotoxicidad grave. Se debe proceder con cautela cuando se administre Oncaspar® combinado con medicamentos hepatotóxicos, especialmente si hay una insuficiencia hepática preexistente. Se debe supervisar a los pacientes para detectar cualquier cambio en los parámetros de la función hepática. Puede existir un mayor riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con cromosoma Filadelfia positivo en los que el tratamiento con inhibidores de la tirosina-cinasa (p. ej., imatinib) se combina con el tratamiento con L-asparaginasa. Esto se debe tener en cuenta a la hora de considerar el uso de Oncaspar® en estas poblaciones de pacientes. Debido al riesgo de hiperbilirrubinemia, se recomienda realizar un seguimiento de los niveles de bilirrubina antes de iniciar el tratamiento y antes de cada dosis. **Efectos en el sistema nervioso central:** el tratamiento combinado con Oncaspar® puede provocar toxicidad del sistema nervioso central. Se han notificado casos de encefalopatía (incluido síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior). El tratamiento con Oncaspar® puede provocar signos y síntomas en el sistema nervioso central que se manifiestan como somnolencia, confusión y convulsiones. Se debe realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes para detectar estos síntomas cuando Oncaspar® se utiliza junto con medicamentos neurotóxicos, como vincristina y metotrexato. **Mielosupresión:** la pegaspargasa puede causar mielosupresión, de forma directa o indirecta (alterando los efectos mielosupresores de otros agentes, como metotrexato o 6-mercaptopurina). En consecuencia, el uso de Oncaspar® podría aumentar el riesgo de contraer infecciones. La disminución en el número de linfoblastos circulantes a veces es bastante acusada, y los recuentos de leucocitos normales o muy bajos son frecuentes en los primeros días desde el inicio del tratamiento. Esto puede ir asociado a un aumento significativo del nivel del ácido úrico en suero. Puede aparecer nefropatía por ácido úrico. Para hacer seguimiento del efecto terapéutico, se deben monitorizar atentamente el recuento en sangre periférica y la médula ósea en el paciente. **Hiperamonemia:** la asparaginasa facilita la conversión rápida de asparagina y glutamina a ácido aspártico y ácido glutámico, con amoníaco como producto derivado compartido de ambas reacciones. Por lo tanto, la administración intravenosa de asparaginasa puede hacer que los niveles de amoníaco en suero aumenten de forma considerable tras la administración. Los síntomas de hiperamonemia suelen ser de carácter transitorio y pueden incluir: náuseas, vómitos, cefalea, mareos y erupción cutánea. En los casos graves, puede desarrollarse encefalopatía con o sin insuficiencia hepática, especialmente en los adultos mayores, que puede poner en riesgo la vida o causar la muerte. En caso de síntomas de hiperamonemia, deben supervisarse rigurosamente los niveles de amoníaco. **Método anticonceptivo:** se debe utilizar un método anticonceptivo no oral eficaz durante el tratamiento con Oncaspar® y, como mínimo, en los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento con Oncaspar®. Debido a que no puede descartarse una interacción indirecta entre los anticonceptivos orales y la pegaspargasa, el uso de anticonceptivos orales no se considera un método de anticoncepción aceptable. **Contenido de sodio:** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio". **PRECAUCIONES:** Fertilidad, embarazo y lactancia. **Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres:** Tanto hombres como mujeres deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y, como mínimo, durante los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento con Oncaspar®. Debido a que no se puede descartar una interacción indirecta entre los anticonceptivos orales y la pegaspargasa, los anticonceptivos orales no se consideran suficientemente seguros en una situación clínica como esta. **Las mujeres en edad fértil deben utilizar otro método que no sean los anticonceptivos orales.** **Embarazo:** Hay datos limitados sobre el uso de la L-asparaginasa y no hay datos sobre el uso de Oncaspar® en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios con pegaspargasa en animales pero los estudios con L-asparaginasa realizados en animales han mostrado su capacidad teratógena. Por tanto, y debido a sus propiedades farmacológicas, no debe utilizarse Oncaspar® durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con pegaspargasa. **Lactancia:** Se desconoce si la pegaspargasa se excreta en la leche materna. Debido a sus propiedades farmacológicas, no se pueden descartar riesgos para los recién nacidos/lactantes. Como medida de precaución, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Oncaspar® y no se debe retomar hasta que haya finalizado el tratamiento. **Fertilidad:** No se han realizado estudios sobre el efecto de pegaspargasa sobre la fertilidad. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Oncaspar® tiene una influencia importante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **PRESENTACIONES:** Cada envase contiene 1 vial. **Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.** Elaborado en Lyophilization Services of New England INC. 25 Commerce Drive West, Bedford, New Hampshire, 03110, EEUU. Acondicionado en Exelead, Inc. 6925 Guion Road – Indianápolis - Indiana 46268. EE. UU. Representante e Importador: SERVIER ARGENTINA S.A., Av. Castañares 3222 - CABA. Tel: 0800-777-SERVIER (7378437). Directora técnica: Nayla Sabbatella. Farmacéutica. www.servier.com.ar. Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 51.758. Última revisión: Febrero 2023