

La quimioterapia de inspiración pediátrica con la incorporación de pegaspargasa es segura y obtiene tasas elevadas de negatividad en el parámetro de enfermedad residual mínima con pacientes adultos de hasta 60 años con leucemia linfoblástica aguda Ph-

Geyer MB, Ritchie EK, Rao AV, Vemuri S, Flynn J, Hsu M, Devlin SM, Roshal M, Gao Q, Shukla M, Salcedo JM, Maslak P, Tallman MS, Douer D y Park JH

Estudio de fase II de un régimen de inspiración pediátrica al que se incorporó la pegaspargasa sincronizada con otros fármacos quimioterapéuticos en el tratamiento de 39 adultos de entre 18 y 60 años con LLA o LLB recién diagnosticados. Los resultados demostraron que puede administrarse pegaspargasa en un contexto de poliquimioterapia para adultos de ≤60 años y que las reacciones adversas son tratables.

En este análisis se evaluó a pacientes con LLA y LLB. Obsérvese que ONCASPAR® (pegaspargasa) está indicado únicamente como componente de la politerapia antineoplásica en casos de LLA para pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta los 18 años y también para pacientes adultos. Oncaspar® no está indicado ni autorizado para el tratamiento del LLB.¹

LLA: leucemia linfoblástica aguda; LLB: linfoma linfoblástico.

Haematologica. 2020; Oct 13; doi: 10.3324/haematol.2020.251686. [Epub previo a la publicación impresa]

SERVIER 


oncaspar®
pegaspargasa
Polvo para solución inyectable y para perfusión

Índice

◆ **Racional del estudio**

◆ **Metodología**

◆ **Guía de tratamiento para las reacciones adversas a la pegaspargasa**

◆ **Respuestas clínicas**

◆ **Resultados de sobrevida**

◆ **Administración de pegaspargasa, actividad enzimática e inmunogenicidad**

◆ **Reacciones adversas inducidas por la pegaspargasa**

◆ **Conclusiones clave de la publicación**

◆ **Referencias**

◆ **Ficha técnica de Oncaspar® (pegaspargasa)**

Racional del estudio

- ◆ Se ha demostrado que el tratamiento infantil de la LLA y el LLB es muy satisfactorio: >85 % de los pacientes pediátricos con LLA han acabado logrando la **sobrevida** global a largo plazo²
- ◆ En cambio, los resultados de los pacientes adultos han sido menos esperanzadores: **sobrevida** relativa a 5 años de <45 % a lo largo del tiempo y **sobrevida** global a 5 años de <50 % entre los adultos de menos de 60 años^{3,4}
- ◆ En varios estudios retrospectivos se apunta a que se obtienen mejores resultados con **pacientes AYA** si se los trata con regímenes de **inspiración** pediátrica en lugar de con regímenes **de** adultos⁵⁻⁷
- ◆ La asparaginasa natural de *E. coli* lleva mucho tiempo siendo un componente esencial de los regímenes pediátricos para tratar la LLA que contribuyen a los mejores resultados de **sobrevida** que se observan en niños y **AYA**^{8,9}
- ◆ Sin embargo, las asparaginasa, incluida la pegaspargasa, se asocian a varias reacciones adversas, como hipersensibilidad, hepatotoxicidad, hipertrigliceridemia, hiperglucemia, hipofibrinogenemia y trombosis¹⁰
 - Estas reacciones adversas suponen un problema y limitan la aplicación de regímenes de base pediátrica a pacientes adultos con LLA porque el límite etario superior para la administración segura de pegaspargasa no está claramente definido¹¹
- ◆ En este contexto, se ha demostrado que la pegaspargasa, una formulación pegilada de asparaginasa, presenta menos inmunogenicidad y tasas inferiores de reacciones de hipersensibilidad, así como una semivida más prolongada, en comparación con la asparaginasa natural de *E. coli*¹²⁻¹⁴
 - Gracias a sus propiedades mejoradas, la pegaspargasa se ha incorporado de manera satisfactoria al tratamiento de primera línea de los pacientes pediátricos y los adultos jóvenes con LLA¹³⁻¹⁷
- ◆ El objetivo del presente estudio multicéntrico de fase II era investigar los beneficios de la incorporación de la pegaspargasa a un régimen de base pediátrica destinado a adultos de hasta 60 años con LLB o LLA **Ph-**

Obsérvese que Oncaspar® (pegaspargasa) está indicado únicamente como componente de la politerapia antineoplásica en casos de LLA para pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta los 18 años y también para pacientes adultos. Oncaspar® no está indicado ni autorizado para el tratamiento del LLB.¹

LLA: leucemia linfoblástica aguda; AYA: adolescente y adultos jóvenes; LLB: linfoma linfoblástico.

Metodología (1 de 2)

- Entre agosto de 2014 y julio de 2017, se **enrolaron** en los centros que participaban en el estudio pacientes de entre 18 y 60 años con LLB o LLA **Ph-** recién diagnosticados y que hasta entonces no habían recibido ningún tratamiento
- Firmaron los formularios de consentimiento informado un total de 43 pacientes; a cuatro de ellos no se los consideró aptos para participar en el estudio y 39 pacientes recibieron el tratamiento según el protocolo
- El tratamiento era una adaptación a partir del grupo aumentado del protocolo 1882 del Children's Cancer Group usando pegaspargasa en lugar de asparaginasa natural de *E. coli* y haciendo fases de intensificación con MTX en dosis altas en lugar de MTX progresivo. A ese régimen se incorporaron seis dosis de pegaspargasa de 2000 UI/m² con intervalos de ≥ 4 semanas, sincronizadas para evitar que sus reacciones adversas se solapasen con las de otros fármacos

Objetivo principal

- Tasas de negatividad para ERM tras la fase I de inducción (**Tabla I**)

Objetivos secundarios

- Tasas de negatividad para ERM tras la fase de inducción II
- Tasas de RC, SG, SSC y SSE
- Reacciones adversas a la pegaspargasa (clasificadas según CTCAE v4.03)

LLA: leucemia linfoblástica aguda; RC: respuesta completa; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events [Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos]; SSE: **sobrevida** sin enfermedad; SSC: **sobrevida** sin complicaciones; IT: intratecal; UI: unidad internacional; i. v.: intravenoso; i. v. en Y: infusión i. v. en Y; LLB: linfoma linfoblástico; m: mes; ERM: enfermedad residual mínima; MTX: metotrexato; SG: **sobrevida** global; v. o.: vía oral; cm: cada mes; c2m: cada 2 meses; c3m: cada 3 meses; c6h: cada 6 horas.

Métodos (2 de 2)

Bloque del régimen	Fármaco	Dosis	Vía de administración	Días
Inducción Fase I	Daunorrubicina	60 mg/m ²	Inyección i. v. lenta	1, 2, 3
	Vincristina	1,4 mg/m ² (límite 2 mg)	i. v. en Y/inyección i. v. lenta	1, 8, 15, 22
	Pegaspargasa	2000 U/m ²	i. v. en Y en 1–2 horas	15
	Prednisona	60 mg/m ²	v. o.	1 a 28
	Metotrexato	12 mg	IT	8, 15
	Hidrocortisona	25 mg	IT	8, 15
Inducción Fase II	Ciclofosfamida	1 mg/m ²	i. v. en Y	1, 29
	Citarabina	75 mg/m ²	i. v. en Y	1 a 4, 8 a 11, 29 a 32, 36 a 39
	Mercaptopurina	60 mg/m ²	v. o.	1 a 14, 29 a 42
	Vincristina	1,4 mg/m ² (límite 2 mg)	i. v. en Y/inyección i. v. lenta	1, 15, 29, 43
	Pegaspargasa	2000 U/m ²	i. v. en Y en 1–2 horas	15
	Prednisona	20 mg	v. o.	15 a 22
	Metotrexato	12 mg	IT	1, 15, 29, 43
	Hidrocortisona	25 mg	IT	1, 15, 29, 43
Intensificación I	Metotrexato	3,5 g/m ² (linfocitos B) 5 g/m ² (linfocitos T)	i. v. en Y en 3 horas i. v. en Y en 3 horas	1, 15 1, 15
	Ácido fólico*	25 mg	i. v. en Y c6h	24 horas desde el inicio del MTX
	Pegaspargasa	2000 U/m ²	i. v. en Y en 1–2 horas	16 o 17
	Prednisona	20 mg	v. o.	15 a 22
Reinducción I	Daunorrubicina	25 mg/m ²	Inyección i. v. lenta	1, 8, 15
	Vincristina	1,4 mg/m ² (límite 2 mg)	i. v. en Y/inyección i. v. lenta	1, 8, 15, 29, 43
	Pegaspargasa	2000 U/m ²	i. v. en Y en 1–2 horas	15
	Dexametasona	10 mg/m ²	v. o.	15 a 22, 29 a 36
	Metotrexato	12 mg	IT	1, 8, 29
	Hidrocortisona	25 mg	IT	1, 8, 29
	Ciclofosfamida	1 g/m ²	i. v. en Y	29
	Citarabina	75 mg/m ²	i. v. en Y	29 a 32, 36 a 39
	Tioguanina	60 mg/m ²	v. o.	29 a 42
Intensificación II	Igual que en Intensificación I			
Reinducción II	Igual que en Reinducción I			
Mantenimiento (mensualmente solo durante 36 meses)	Prednisona	60 mg/m ²	v. o.	1 a 5 (c/ mes, mes 1 a 12; c/ 2 mes, mes 13 a 24)
	Vincristina	1,4 mg/m ² (límite 2 mg)	i. v.	1 (c/ mes, mes 1 a 12; c/ 2 mes, mes 13 a 36)
	Metotrexato	10 mg/m ²	v. o.	1, 8, 15, 22 (se realizan en los días de IT MTX) 1 a 28, diario
	Mercaptopurina	60 mg/m ²	v. o.	1 (c/ 3 mes, mes 1 a 12)
	Metotrexato	12 mg	IT	1 (c/ mes, mes 1 a 12)
	Hidrocortisona	25 mg	IT	

Tabla I. *El tratamiento de rescate con ácido fólico tras la dosis del día 15 de MTX en altas dosis se inició antes de administrar la pegaspargasa.

Guía de tratamiento para las reacciones adversas a la pegaspargasa

- Se adoptó una guía de tratamiento específica para las reacciones adversas a la pegaspargasa (**Tabla II**)
- Se hicieron pruebas de bioquímica hepática y estudios de coagulación y se midieron las enzimas pancreáticas y el fibrinógeno como mínimo dos veces a la semana durante dos semanas tras cada dosis de pegaspargasa
- Se interrumpió de manera permanente el tratamiento con pegaspargasa tras casos de pancreatitis sintomática o anafilaxia y, ante esta última complicación, se autorizó cambiar la pegaspargasa por seis dosis de 25 000 unidades/m² de asparaginasa de *Erwinia* administradas en días alternos

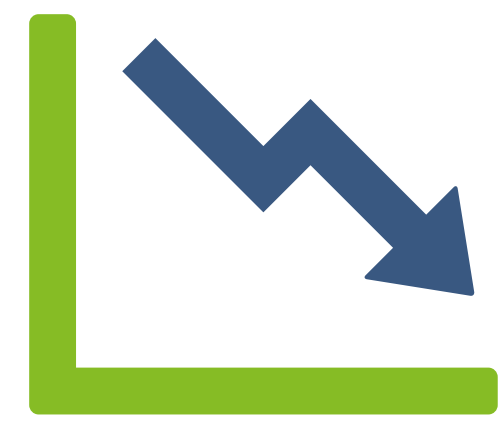
Reacción adversa	Prevención	Detección temprana	Tratamiento	Reanudación de la asparaginasa
Hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> Esteroides según el protocolo Medicación previa con hidrocortisona Kit de anafilaxia a mano durante la infusión 		<ul style="list-style-type: none"> Antihistamínicos Hidrocortisona u otros corticosteroides Epinefrina 	<ul style="list-style-type: none"> Nada de asparaginasa de <i>E. Coli</i> ni pegaspargasa tras una anafilaxia Si se dispone de asparaginasa de <i>Erwinia</i>, sustituir cada dosis de pegaspargasa por 6 dosis de asparaginasa de <i>Erwinia</i> de 25 000 unidades/m² en días alternos, fines de semana incluidos
Pancreatitis	<ul style="list-style-type: none"> Nada de alcohol Evitar las comidas copiosas 	<ul style="list-style-type: none"> Seguimiento de las enzimas pancreáticas como mínimo dos veces a la semana, como se menciona más arriba Indicar al paciente que notifique enseguida dolor abdominal, náuseas o vómitos Análisis sucesivos en caso de pancreatitis que solo se aprecie en parámetros químicos 	<ul style="list-style-type: none"> Hospitalización inmediata en caso de pancreatitis sintomática Nada v. o. Hidratación i. v. Antibióticos según proceda TC abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> Ningún medicamento con asparaginasa tras pancreatitis sintomática Continuar con la asparaginasa en caso de elevación de las concentraciones de lipasa o amilasa sin síntomas
Trombosis	<ul style="list-style-type: none"> La mayoría de los pacientes presentan un descenso de la ATIII. Sin embargo, si existen antecedentes de trombosis recurrentes, valorar si puede haber trombofilia 	<ul style="list-style-type: none"> NO se hace un seguimiento ordinario de los niveles de ATIII Ecografía si hay sospechas de TEV 	<p>Trombosis asociada al catéter central o TVP</p> <ul style="list-style-type: none"> Cambiar catéter HBPM Valorar ATIII Evitar el plasma (repone la asparagina) <p>Del SNC o de un vaso principal</p> <ul style="list-style-type: none"> HBPM ATIII Evitar el plasma (repone la asparagina) 	<ul style="list-style-type: none"> Continuar con la pegaspargasa HBPM (excepto cuando las plaquetas estén <25–50 k/mcL) Anticoagulantes según proceda Nada de asparaginasa de <i>E. Coli</i> ni pegaspargasa

Reacción adversa	Prevención	Detección temprana	Tratamiento	Reanudación de la asparaginasa
Sangrado	<ul style="list-style-type: none"> Nada de crioprecipitado profiláctico a menos que el fibrinógeno esté <50 mg/dL 	<ul style="list-style-type: none"> Seguimiento del fibrinógeno como se menciona más arriba 	<ul style="list-style-type: none"> Crioprecipitado Transfusiones de plaquetas si están indicadas Evitar el plasma (repone la asparagina) 	<ul style="list-style-type: none"> Continuar con la pegaspargasa
Hiperglucemia		<ul style="list-style-type: none"> Seguimiento de la glucosa sérica como mínimo dos veces a la semana, como se menciona más arriba Informar a los pacientes para que sean capaces de reconocer los signos y síntomas de hiperglucemia 	<ul style="list-style-type: none"> Insulina si es necesaria En caso de CAD o SHHNC, hospitalización y tratamiento inmediatos 	<ul style="list-style-type: none"> Continuar con la pegaspargasa y corticosteroides
Hepatotoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> Evitar el alcohol 	<ul style="list-style-type: none"> Seguimiento de las pruebas de bioquímica hepática como mínimo dos veces a la semana, como se menciona más arriba 		<ul style="list-style-type: none"> Esperar a que baje la bilirrubina antes del siguiente ciclo (parámetros terapéuticos según el protocolo)
Hipertrigliceridemia	<ul style="list-style-type: none"> Evitar las comidas grasas 	<ul style="list-style-type: none"> Seguimiento de los triglicéridos como mínimo dos veces a la semana, como se menciona más arriba 	<ul style="list-style-type: none"> Iniciar el tratamiento con 600 mg de gemfibrozilo v. o. 2vd si los triglicéridos están >1000 mg/dL 	<ul style="list-style-type: none"> Continuar con la pegaspargasa

Tabla II. Seguimiento, prevención y tratamiento de las reacciones adversas a la pegaspargasa

ATIII: antitrombina III; 2vd: dos veces al día; SNC: sistema nervioso central; TC: tomografía computarizada; CAD: cetoacidosis diabética; TVP: trombosis venosa profunda; SHHNC: síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico; i. v.: intravenoso; HBPM: heparina de bajo peso molecular; v. o., vía oral; TEV: tromboembolia venosa.

Respuestas clínicas



Enfermedad residual mínima

- La evaluación central para ver si había ERM en la MO* se llevó a cabo con 26 de 31 pacientes (el 84 %) con LLA el día 15 de la fase I de inducción,[†] y 5 de los 26 pacientes (el 19 %) obtuvieron resultados negativos para ERM
- La proporción de pacientes con LLA que presentaban negatividad para ERM en la MO en el análisis central aumentó tras la fase I de inducción (9 de 27, el 33 %) y la fase II de inducción (20 de 24, el 83 %)
- Todos los pacientes con resultados positivos para ERM tras la fase II de inducción se sometieron a un aloTHCB (RC1: n=3; RC2: n=1) siguiendo el tratamiento posterior y tres de ellos se encontraban en RC



Remisión

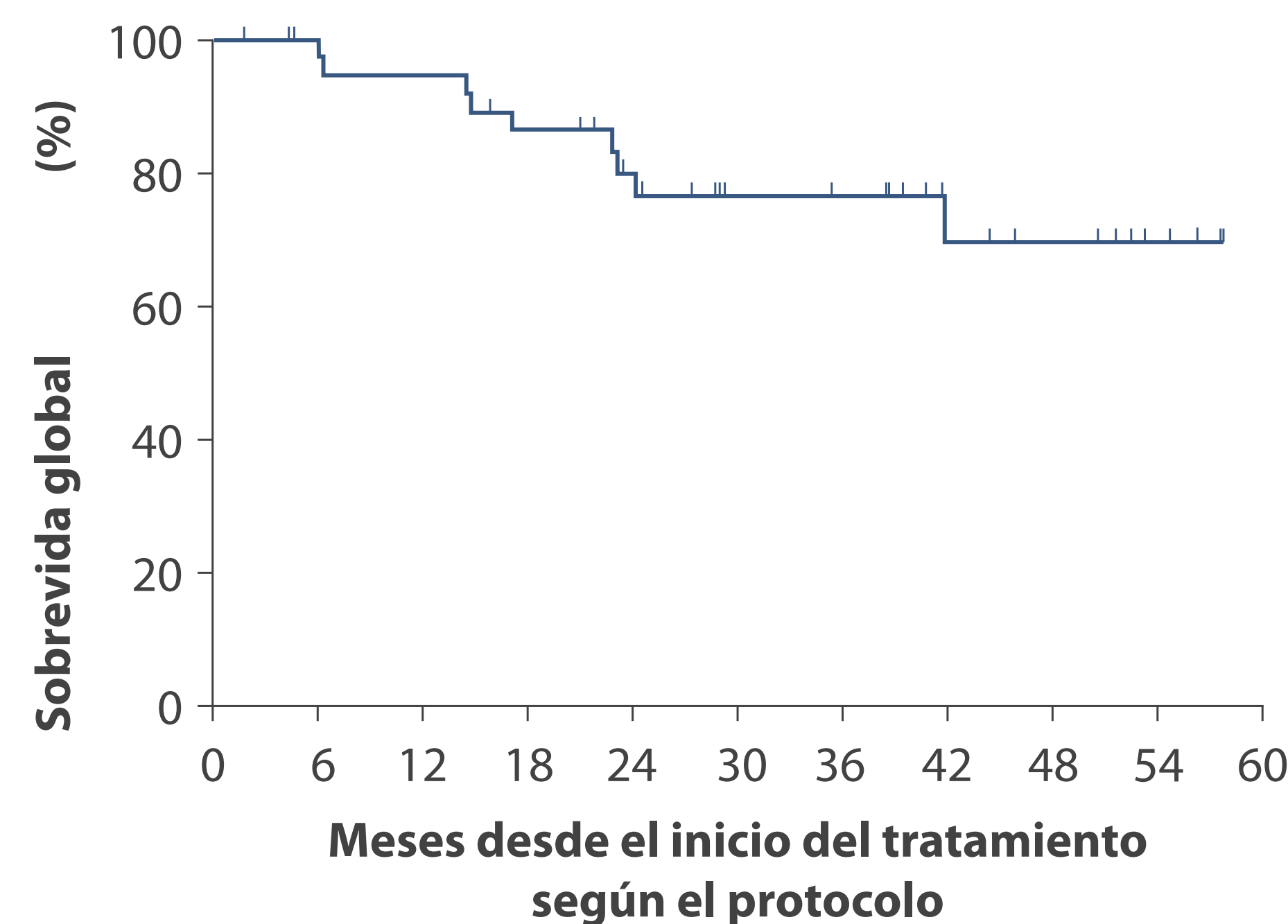
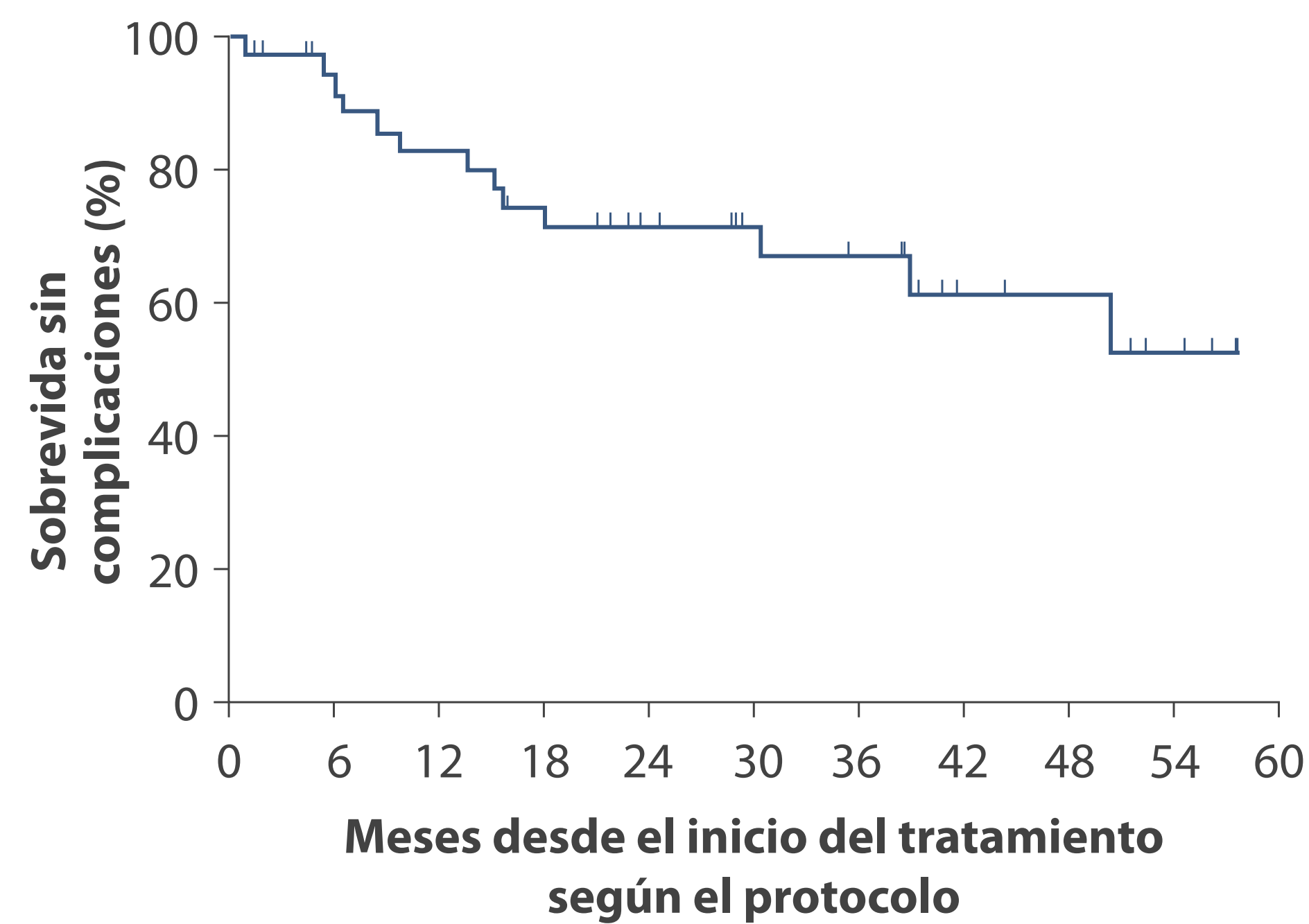
- Tras la fase I de inducción, 36 de 38 pacientes evaluables (el 95 %) se encontraban en RC/RCi[‡]
- Un total de 38 de 39 pacientes (el 97 %) llegaron a RC o RCi para cuando terminó la fase II de inducción
 - De los 38 pacientes que llegaron a RC/RCi según el protocolo, 10 sufrieron después una recaída; la mediana del tiempo transcurrido hasta la recaída desde el inicio del tratamiento fue de 15,4 meses (intervalo: de 5,4 a 40,4) en estos pacientes
 - Seis pacientes se sometieron a un aloTHCB tras la recaída, incluido un paciente que había recaído tras un primer aloTHCB en la RC1

*Se hizo una evaluación central de la ERM en las muestras de aspirado de la MO mediante citometría de flujo multiparamétrica (FACS) con una sensibilidad de al menos 10⁻⁴. Toda evidencia inequívoca de LLA residual obtenida mediante FACS se consideró un resultado positivo para ERM, incluso aunque fuera <0,01 % de células mononucleares de la MO. [†]En el análisis mencionado no se incluye a los pacientes con LLB y poca afectación de la MO en el momento del diagnóstico. Sin embargo, 4 de 4 pacientes con LLB y poca afectación de la MO presentaron resultados negativos para ERM en la MO el día 15 de la fase I de inducción. [‡]Los 2 que no estaban en RC/RCi tras la fase I de inducción tenían LLA de linfocitos T; uno siguió con el tratamiento del protocolo y llegó a RC tras la fase II de inducción, y el otro fue excluido del estudio tras la fase I de inducción, siguiendo el criterio del investigador, para someterse a otro tratamiento (es el único paciente que no llegó a RC/RCi en el estudio).

LLA: leucemia linfoblástica aguda; aloTHCB: alotrasplante de hemocitoblastos; MO médula ósea; RC: remisión completa; RCi: remisión completa con recuperación hematológica incompleta; FACS: clasificación de células activada por fluorescencia; LLB: linfoma linfoblástico; ERM: enfermedad residual mínima.

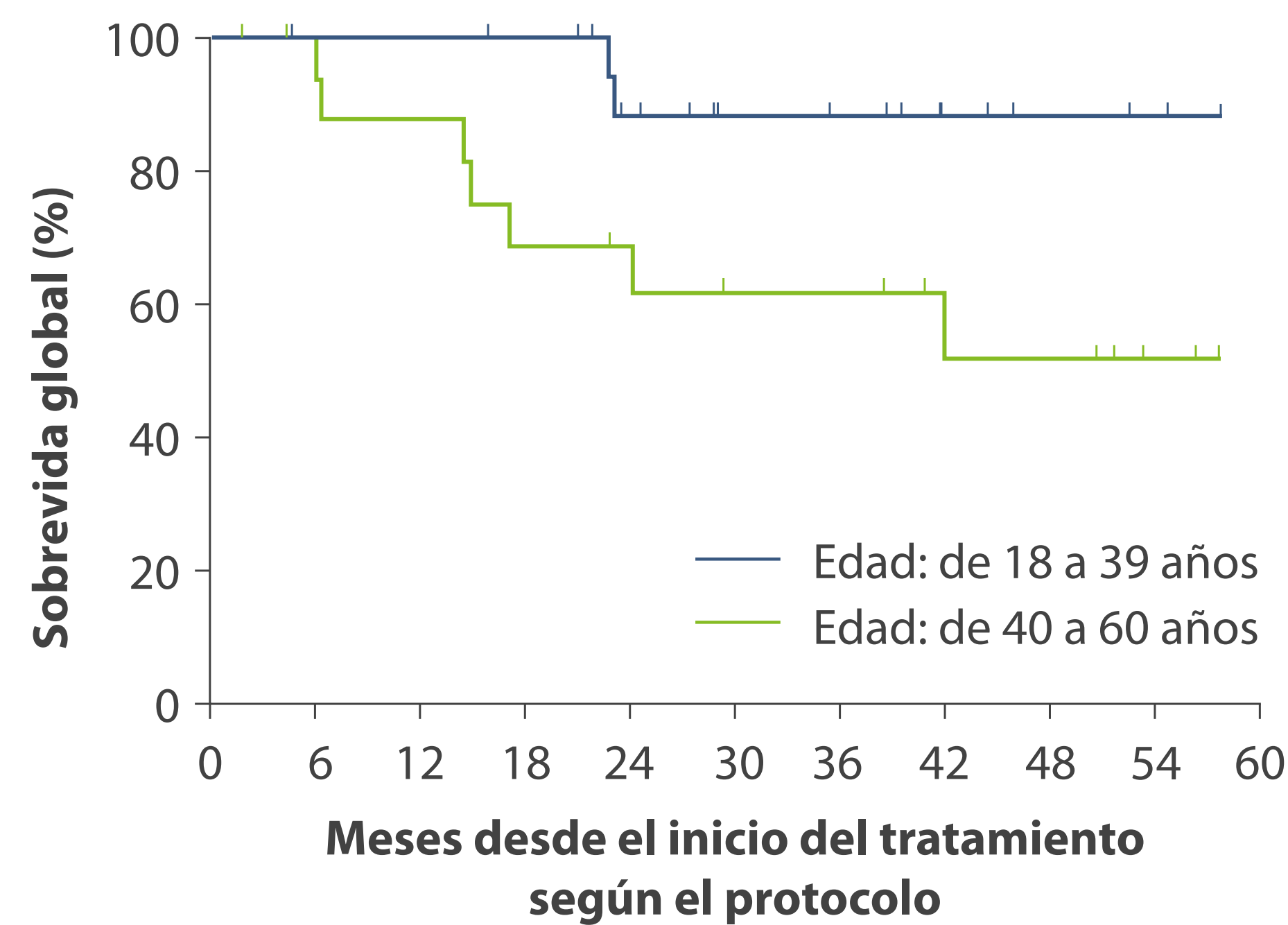
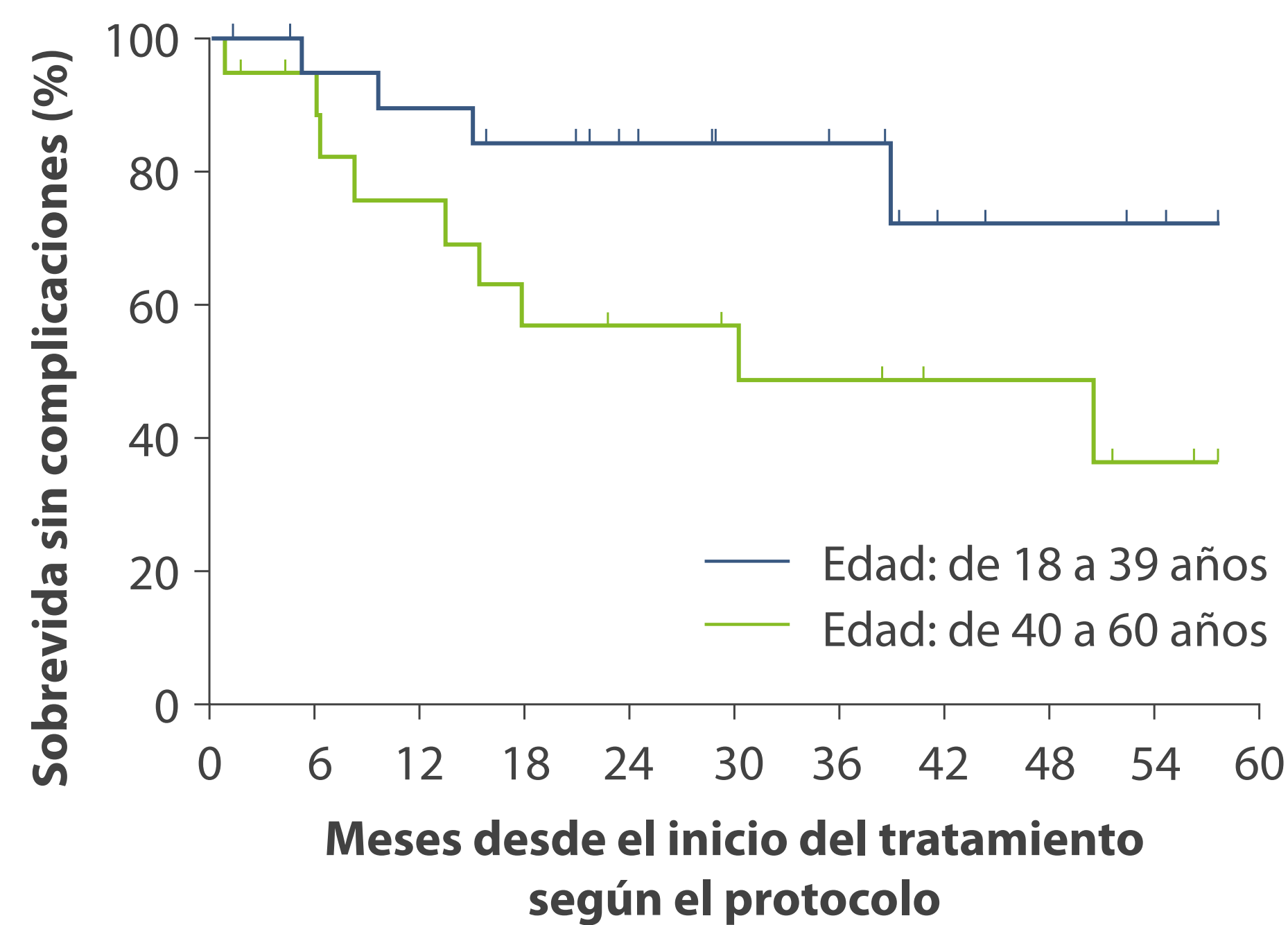
Resultados de sobrevida*

Resultados de sobrevida de todos los pacientes



Con una mediana de seguimiento de 38,6 meses de los pacientes sobrevivientes (intervalo: 1,8-57,8), la SG a 3 años fue del 76,4 % (IC del 95 %: 63,3-92,3 %) y la SSC a 3 años fue del 67,8 % (IC del 95 %: 53,4-86,0 %)

Resultados de sobrevida de pacientes de entre 18 y 39 años en comparación con pacientes de entre 40 y 60 años



La SG y la SSE observadas fueron superiores para los pacientes de entre 18 y 39 años que para aquellos de entre 40 y 60 años al comienzo del tratamiento (SG a 3 años: 88,2 frente a 61,9 %, $P=0,03$; y SSC a 3 años: 85,0 % frente a 48,6 %, $P=0,05$, respectivamente)

*Dos pacientes murieron en RC1 durante la fase I de reinducción por complicaciones de una sepsis (n=1) o por insuficiencia multiorgánica (n=1); tenían 55 y 47 años, respectivamente, en el momento de su muerte.

IC: intervalo de confianza; SSE: sobrevida sin eventos; SG: sobrevida global.

Administración de pegaspargasa, actividad enzimática e inmunogenicidad

Administración de pegaspargasa

- ◆ Todos los pacientes tratados recibieron como mínimo una dosis de pegaspargasa, con una mediana de tres dosis recibidas (intervalo: entre una y seis dosis)
 - Las razones para interrumpir el tratamiento con pegaspargasa figuran en la **Tabla III**

Evaluación de la actividad enzimática

- ◆ Todos los niveles obtenidos siete días después de una dosis completa de pegaspargasa (es decir, dejando fuera las dosis que generaron hipersensibilidad inmediata)* estuvieron por encima del límite terapéutico de 0,1 UI/mL (**Tabla IV**)
- ◆ Los niveles de actividad de la pegaspargasa de los pacientes de entre 40 y 60 años fueron similares a los que se obtuvieron con los pacientes de entre 18 y 39 años

Evaluación de la inmunogenicidad

- ◆ En el caso de 19 pacientes, se analizaron 75 muestras de plasma para ver si contenían anticuerpos específicos contra la pegaspargasa y el PEG
 - Pese a la presencia de anticuerpos, los niveles de actividad de la asparaginasa eran >0,1 UI/mL a los 7 días de recibir la pegaspargasa en todos los casos en los que se administró la dosis completa de pegaspargasa

*En el caso de dos pacientes con reacción inmediata de hipersensibilidad a la pegaspargasa que recibieron la infusión durante 5 y 15 minutos, los niveles de actividad a los 7 días de recibir la pegaspargasa fueron <0,013 y 0,028 UI/mL, respectivamente.

aloTHCB: alotrasplante de hemocitoblastos; RC: remisión completa; UI: unidad internacional; MTX: metotrexato; PEG, polietilenglicol; DE: desviación estándar.

Razones	N
AloTHCB en RC1	10
Cambio a asparaginasa de Erwinia por hipersensibilidad a la pegaspargasa	4
Muerte en RC1	2
Criterio del investigador	2
interrupción precoz de la segunda tanda de reinducción por complicaciones de pancitopenia	1
Hiperbilirrubinemia atribuida a la pegaspargasa	1
Recaída morfológica	1
Pancreatitis atribuida a la pegaspargasa	1

Razones	N
El paciente retiró el consentimiento	1
ERM persistente con cambio de tratamiento a blinatumomab	1
Salida del estudio por enfermedad que no responde al tratamiento	1
Elevación de las transaminasas atribuida a la pegaspargasa	1
Elevación de las transaminasas atribuida al MTX en altas dosis que conduce a omitir la dosis prevista de pegaspargasa	1

Tabla III. Razones para interrumpir el tratamiento con pegaspargasa antes de completar las seis dosis previstas.

Fase del tratamiento	Muestras (N)	Actividad enzimática de la asparaginasa sérica a los 7 días de la administración de pegaspargasa (UI/mL)	
		Media	DE
Inducción I	15	0,787	0,238
Inducción Fase II	14	0,881	0,234
Intensificación I	6	0,989	0,149
Reinducción I	7	0,852	0,238
Intensificación II	10	1,057	0,190
Reinducción II	7	1,087	0,145
Todas las fases	59	0,919	0,233

Tabla IV. Actividad enzimática de la asparaginasa sérica tras la administración de pegaspargasa

Reacciones adversas inducidas por la pegaspargasa*

- Se notificaron algunas reacciones adversas de grado 3 y 4 a la pegaspargasa en todos los pacientes y en los de entre 40 y 60 años (**Tabla V**)

Reacción adversa	Todos los pacientes (N=39)						Pacientes de 40 a 60 años (n=18)					
	Grado 3		Grado 4		Total Grado 3-4		Grado 3		Grado 4		Total Grado 3-4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Hipofibrinogenemia	21	54	2	5	23	59	10	56	0	0	10	56
Hipertrigliceridemia	11	28	12	31	23	59	4	22	6	33	10	56
Elevación de las transaminasas	15	38	1	3	16	41	9	50	1	6	10	56
Hiperglucemia	8	21	4	10	12	31	4	22	2	11	6	33
Hiperbilirrubinemia	5	13	5	13	10	26	3	17	5	28	8	44
Pancreatitis	1	3	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0
Episodios tromboembólicos	1	3	0	0	1	3	1	6	0	0	1	6

Tabla V. Algunas reacciones adversas de grado 3 y 4 atribuidas posiblemente, probablemente o con total seguridad a la pegaspargasa

- 9 de los 10 pacientes con hiperbilirrubinemia de grado 3-4 tras recibir pegaspargasa durante la fase I de la inducción retomaron la pegaspargasa con las dosis y el calendario provistos en el protocolo, y ocho de nueve de los pacientes que retomaron la pegaspargasa no volvieron a sufrir hiperbilirrubinemia de grado 3-4
- En el caso de cuatro pacientes, la pegaspargasa se sustituyó por asparaginasa de *Erwinia* debido a la hipersensibilidad asociada a la infusión de pegaspargasa

La hipofibrinogenemia y la hipertrigliceridemia de grado 3-4 fueron frecuentes (cada reacción se observó en el 59 % de los pacientes)

La hiperbilirrubinemia de grado 3-4 fue significativamente más frecuente entre los pacientes de 40 a 60 años en comparación con los pacientes de entre 18 y 39 años (44 % frente a 10 %, $P=0,025$); se observó una tendencia no significativa a un riesgo mayor de hiperbilirrubinemia de grado 3-4 entre los pacientes con un IMC ≥ 30 frente a aquellos con < 30 kg/m² al comienzo del tratamiento (50 % frente a 17 %, $P=0,087$)

Por lo demás, la incidencia de la elevación de las transaminasas, hipertrigliceridemia, hiperglucemia, hipofibrinogenemia, pancreatitis y episodios tromboembólicos de grado 3-4 no varió de forma significativa en función de la edad, el IMC ni el sexo.

*Las reacciones adversas se clasificaron usando los Common Terminology Criteria for Adverse Events [Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos] v4.03 del National Cancer Institute.

IMC: índice de masa corporal.

Conclusiones clave de la publicación

En resumen, los autores concluyeron que, si se administraba un régimen de base pediátrica que incluyese 2000 UI/m² en cada uno de los seis bloques de tratamiento intensivo, programado de manera que las reacciones adversas a la pegaspargasa no se solapasen con otras y omitiendo dos tandas mielosupresoras de consolidación, a adultos de hasta 60 años con LLA recién diagnosticada, se obtenían reacciones adversas a la pegaspargasa tratables,* tasas elevadas de negatividad para ERM y resultados prometedores de sobrevida a largo plazo[†]

No se notificó ninguna muerte durante la quimioterapia de inducción y las reacciones adversas a la pegaspargasa fueron tratables, aunque frecuentes, en esta cohorte de pacientes. Según los autores, cabe destacar que, aunque se proporcionaron criterios estandarizados para la monitorización y el tratamiento de las reacciones adversas a la pegaspargasa, es probable que las prácticas institucionales en este estudio multicéntrico difirieran ligeramente*

Es importante destacar que, aunque lograr la negatividad para ERM tras la fase I de inducción no predijo mejores resultados de SSE y SG para los pacientes con LLA, este estudio no estaba facultado para realizar esa comparación

- Sin embargo, la mayoría de los pacientes con LLA (83 %) tratados en este estudio tuvieron resultados negativos para ERM mediante FACS tras la fase II de inducción

Los niveles de actividad de la asparaginasa medidos a los 7 días de la infusión se situaron siempre por encima del límite terapéutico de 0,1 UI/mL, incluso en presencia de anticuerpos contra la asparaginasa

- Estos datos sugieren una reducción robusta de la asparagina, aunque los niveles de actividad no se midieron directamente a los 14 y a los 21 días de recibir la dosis de asparaginasa
- No hubo indicios de inactivación silente, cosa tranquilizadora ante la consideración de este fenómeno como un mecanismo importante de resistencia al tratamiento

*Las reacciones adversas se clasificaron usando los Common Terminology Criteria for Adverse Events [Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos] v4.03 del National Cancer Institute. [†]Este estudio tuvo diversas limitaciones, como el pequeño tamaño de la muestra, la limitación del seguimiento a largo plazo y la falta de análisis central de ERM para todos los pacientes. Además, el análisis genómico fue desigual a lo largo del estudio, lo que limita la capacidad para definir la incidencia de LLA similar a la LLA con cromosoma Filadelfia o el panorama general de las mutaciones. En general, aunque la FACS es una herramienta potente para evaluar la ERM con resultados rápidos, el seguimiento de los receptores clonales malignos de los linfocitos B o del reordenamiento de la cadena pesada de las inmunoglobulinas mediante secuenciación de última generación podría haber proporcionado una detección aún más sensible de ERM.

LLA: leucemia linfoblástica aguda; SSE: **sobrevida** sin enfermedad.; FACS: clasificación de células activada por fluorescencia; UI: unidad internacional; ERM: enfermedad residual mínima; SG: **sobrevida** global.

Referencias

1. Ver prospecto aprobado Oncaspar. Abril 2021.
2. Hunger SP et al. *N Engl J Med*. 2015;373:1541–1552.
3. Pulte D et al. *Blood*. 2009;113:1408–1411.
4. Rowe JM et al. *Blood*. 2005;106:3760–3767.
5. Boissel N et al. *J Clin Oncol*. 2003;21:774–780.
6. Stock W et al. *Blood*. 2008;112:1646–1654.
7. de Bont JM et al. *Leukemia*. 2004;18:2032–2035.
8. Amylon MD et al. *Leukemia*. 1999;13:335–342.
9. Sallan SE et al. *Cancer Res*. 1983;43:5601–5607.
10. Stock W et al. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:2237–2253.
11. Patel B et al. *Leukemia*. 2017;31:58–64.
12. Asselin BL et al. *J Clin Oncol*. 1993;11:1780–1786.
13. Avramis VI et al. *Blood*. 2002;99:1986–1994.
14. Muller HJ et al. *Br J Haematol*. 2000;110:379–384.
15. Douer D et al. *J Clin Oncol*. 2014;32:905–911.
16. Larsen EC et al. *J Clin Oncol*. 2016;34:2380–2388.
17. Wetzler M et al. *Blood*. 2007;109:4164–4167.

Ficha técnica

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, 1 ml de solución contiene 750 U de pegaspargasa (750 U/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) ≥ 0,6 m² y ≤ 21 años de edad es de 2.500 U de pegaspargasa (lo que equivale a 3,3 ml de Oncaspar®)/m² de superficie corporal cada 14 días. Los niños con una superficie corporal < 0,6 m² deben recibir 82,5 U de pegaspargasa (lo que equivale a 0,1 ml 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 2.000 U/m² de pegaspargasa (equivalente a 2,67 ml 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 2 ml en niños y adolescentes, ni los 3 ml 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 100 ml de cloruro sódico a concentración de 9 mg/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 9 mg/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, pseudoquiste pancreático, 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 DFCI 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. 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 Lasparaginasa. 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 6mercaptopurina). 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