

Leucemia Linfoblástica Aguda

| **Tratamiento de  
primera línea**

| **Tratamiento con  
esquemas pediátricos**

| **Uso de asparaginasa**

▶ Presentación *online* a cargo  
del **Dr. Scott Howard**

▶ **Jornadas de leucemias agudas  
y síndromes mielodisplásicos**

19 y 20 de agosto de 2021

## El factor pronóstico más importante

¿Cuál es el factor pronóstico más importante en la LLA?



**El factor pronóstico más importante en LLA es el tratamiento.**

El tratamiento es el factor que cambió desde mediados del siglo pasado, permitiendo una mayor supervivencia de los pacientes.

Entre la década de 1960 y los 2000, la supervivencia libre de eventos mejoró drásticamente en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA): en pacientes pediátricos, aumentó de 21 a 93%.<sup>1</sup>

# Regímenes inmunosupresores vs. regímenes mielosupresores

La elección de tratamiento inmunosupresor, inspirado en los regímenes pediátricos, en lugar de mielosupresor, se ha vuelto fundamental.

## Evidencia 1

- ▶ En pacientes adolescentes (15 a 20 años), los resultados son significativamente mejores cuando son tratados con regímenes inspirados en los pediátricos (inmunosupresores), comparados con la terapia mielosupresora.
- ▶ La sobrevida global y la sobrevida libre de eventos son 25-30% mayores cuando los pacientes se tratan en centros pediátricos.

## El régimen de tratamiento impacta en los resultados clínicos.

Si se comparan los componentes de un régimen inmunosupresor como AALL 0232, con uno mielosupresor como Hyper-CVAD, las principales diferencias son que con el segundo se administran considerablemente más citarabina, ciclofosfamida, metorexato y también antraciclinas, pero carece de asparaginasa.<sup>2</sup>

Quimioterapia	Unidad de dosis	Protocolo AALL0232	Hyper-CVAD
Ciclofosfamida	mg/m <sup>2</sup>	3.000	<b>7.200</b>
Citarabina	mg/m <sup>2</sup>	1.800	<b>48.000</b>
<b>Peg-asparaginasa</b>	UI/m <sup>2</sup>	<b>17.500</b>	0
Metotrexato IV	mg/m <sup>2</sup>	500	<b>5.800</b>
Metotrexato VO	mg/m <sup>2</sup>	2.160	0
Vincristina	mg/m <sup>2</sup>	68 (<90 mg)	<b>76</b>
6-Mercaptopurina	mg/m <sup>2</sup>	58.380	<b>150.000</b>
6-Tioguanina	mg/m <sup>2</sup>	840	0
Prednisona	mg/m <sup>2</sup> , mg	5.400	30.000
Dexametasona	mg/m <sup>2</sup>	70	1.280
Metilprednisolona	mg/m <sup>2</sup>	0	1.200
Metotrexato intratecal	mg	132	72-96
Citarabina intratecal	mg	70	600-800
Radiación de SNC	Gy	12	24-30

- ▶ La citarabina es altamente eficaz para inhibir los mieloblastos, pero no tan efectiva sobre los linfoblastos.

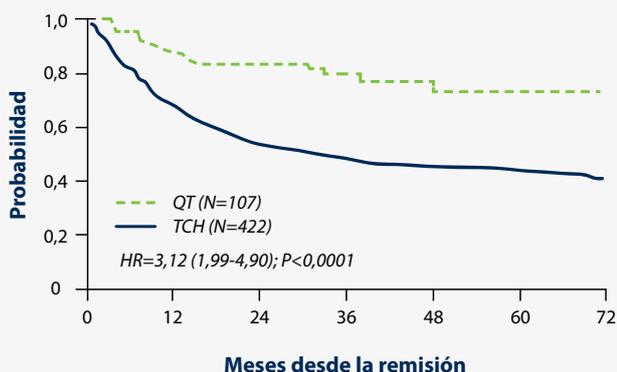
**Se requiere inmunosupresión para inhibir los linfoblastos → Asparaginasa es inmunosupresora.**

## Evidencia 2

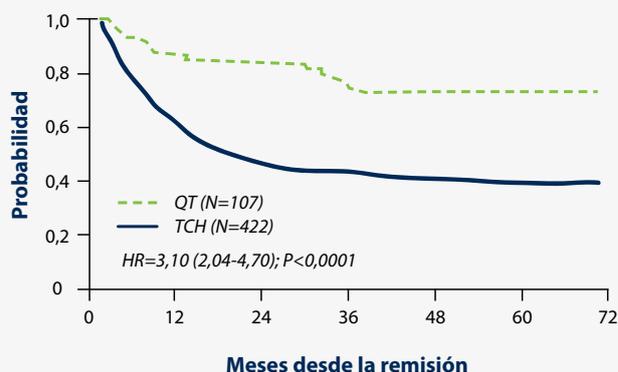
- ▶ La quimioterapia (QT) más asparaginasa resultó claramente superior en la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad a los 5 años, comparada con el trasplante en primera remisión completa luego de terapia mielosupresora.<sup>3</sup>
- ▶ Incluso con la misma tasa de recaída, la sobrevida fue mejor con la terapia inmunosupresora.
- ▶ Además, la incidencia acumulativa de mortalidad relacionada a la toxicidad del tratamiento fue significativamente mayor en los pacientes trasplantados: a los 5 años fue ~3% con QT más asparaginasa vs. 40% con mielosupresión y trasplante.

### Sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad según el protocolo de tratamiento.

Sobrevida global según grupo de tratamiento



Sobrevida libre de enfermedad según grupo de tratamiento



Elaborado a partir de: Douer D, et al. *Amer Oncol & Hemat Rev.* 2014;47-53.3 QT: quimioterapia; TCH: trasplante de células hematopoyéticas; HR: hazard ratio (cociente de riesgo).

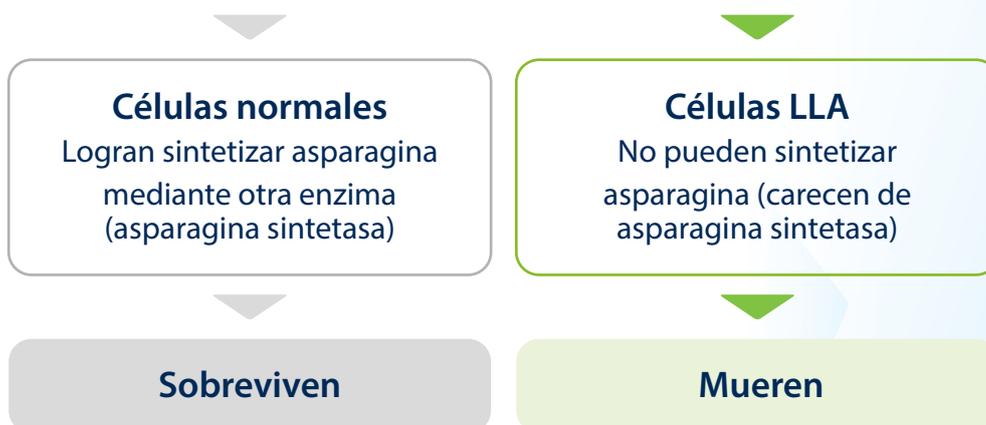
**El factor pronóstico más importante en LLA es el tratamiento.**

## Mecanismo de acción de asparaginasa

La asparaginasa es la enzima responsable de la degradación de:



La administración de asparaginasa depleciona de asparagina y glutamina a todas las células del organismo.



### Luego de administrar asparaginasa, el efecto fisiológico es muy rápido:

- ▶ En minutos se produce depleción de asparagina en sangre.
- ▶ Dentro de los 3 primeros días alcanza a casi todos los órganos, excepto testículos y cerebro.
- ▶ Al día 4, aproximadamente, llega incluso a los órganos "santuario" y la depleción de asparagina es total.

## Rol de la asparaginasa en la práctica clínica

El uso de asparaginasa no solo cuenta con fundamento desde el punto de vista fisiológico, sino con evidencia sólida de beneficio clínico. Desde la década de 1970, se conoce que la administración de asparaginasa aumenta un 25% la sobrevida de los pacientes.

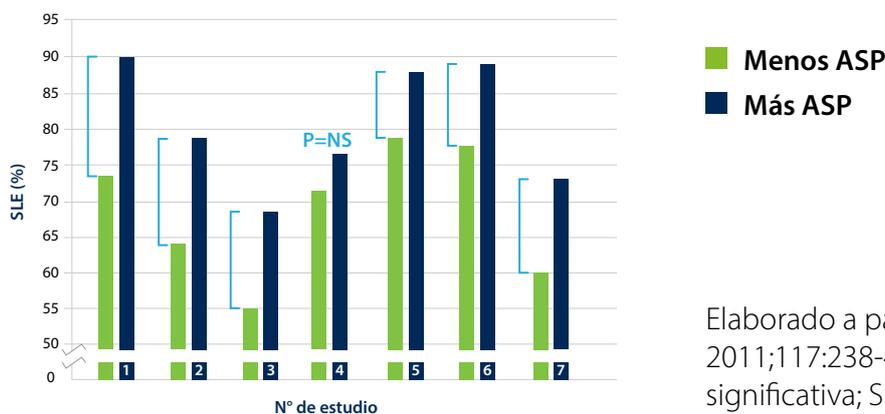
### Además de elegir un protocolo con asparaginasa, ¿qué otros aspectos de la terapia importan?

#### Dosis total de asparaginasa

##### ► A mayor uso de asparaginasa, mayor sobrevida libre de eventos.<sup>4</sup>

- Diversos estudios clínicos hallaron aumento de la sobrevida de hasta 17% al usar dosis más altas vs. dosis menores de asparaginasa.<sup>4</sup>

#### Diferencia en la sobrevida libre de eventos según la cantidad de asparaginasa administrada.



#### Calidad de la asparaginasa

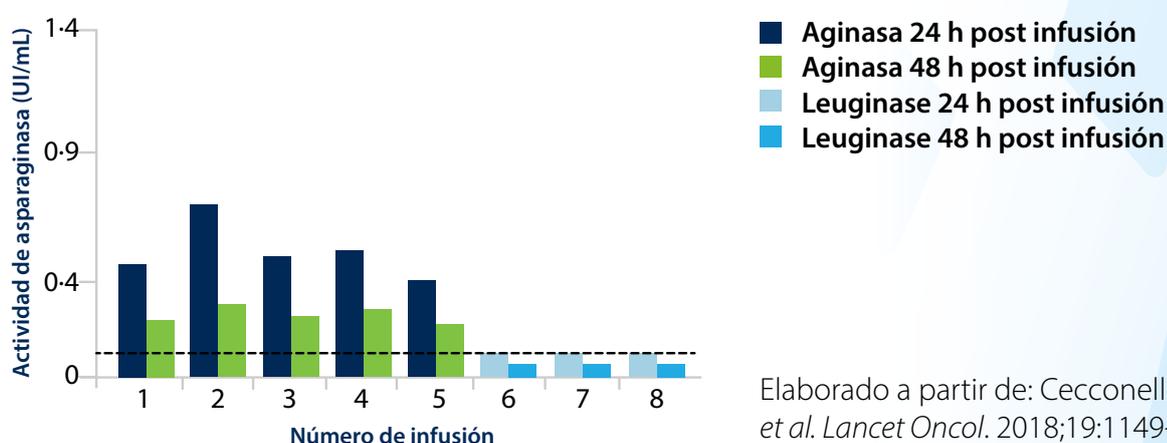
##### ► Es fundamental que la asparaginasa que recibe el paciente sea de la mejor calidad posible.

- En un estudio *in vitro* se hallaron diferencias notables al comparar la actividad de la asparaginasa nativa del innovador con la de nueve biosimilares<sup>5</sup>
  - ▷ La asparaginasa del innovador tuvo 0% de muestras con actividad no detectable o inadecuada, y la actividad enzimática promedio fue 0,7 UI/mL.
  - ▷ Dos tercios de los biosimilares mostraron actividad inadecuada (no medible en 50% de las muestras).
  - ▷ Uno de los biosimilares tuvo 85% de muestras sin actividad detectable, 97% con actividad inadecuada y actividad enzimática promedio de 0,05 UI/mL, comparable a usar placebo.

## ¿Qué impacto tiene la calidad de las formulaciones en la práctica clínica?

Administrar una asparaginasa sin actividad es equiparable a la omisión de dosis.

### Actividad de asparaginasa en un paciente que recibió dos formulaciones diferentes, bajo el mismo protocolo.



Elaborado a partir de: Ceconello DK, et al. *Lancet Oncol.* 2018;19:1149-50.<sup>6</sup>

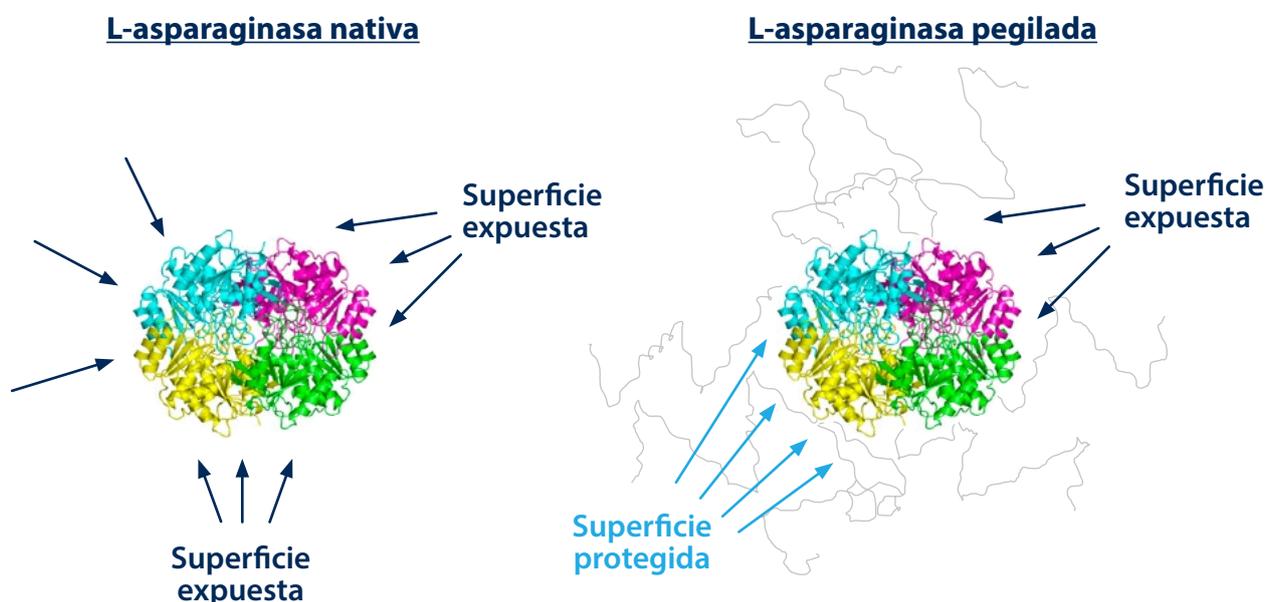
- ▶ Todas las clases de asparaginasa son eficaces: nativa, pegilada y Erwinia. Pero es fundamental que la calidad se preserve desde la producción y durante toda la cadena de distribución, hasta la aplicación al paciente.

**El factor pronóstico más importante en LLA es el tratamiento, no solo prescrito sino efectivamente recibido.**

## ¿Por qué se produce hipersensibilidad?

La hipersensibilidad es frecuente y se debe a que la asparaginasa es una proteína ajena al organismo. Las moléculas de asparaginasa nativa tienen mucha superficie expuesta que estimula al sistema inmunitario. En cambio, las asparaginases pegiladas tienen dos tercios de su superficie protegida y solo queda expuesto un tercio de la molécula.

En concordancia con este hecho, se ha publicado que la tasa de reacciones de hipersensibilidad con asparaginasa pegilada es un tercio de la observada con asparaginasa *E.coli* nativa (15 vs. 40%, respectivamente).



## Reacciones de hipersensibilidad

- La razón más frecuente para discontinuar o no administrar las dosis indicadas de asparaginasa son las reacciones de hipersensibilidad.

Ante reacciones de hipersensibilidad es necesario sustituir la formulación: de preferencia por asparaginasa derivada de *Erwinia* (faltante de producto en todo el mundo), o bien de *E. coli* pegilada.

- Se dispone de evidencia que demuestra que discontinuar las dosis de asparaginasa debido a toxicidad, sin sustituirlas para completar el protocolo, se asocia con menor supervivencia libre de enfermedad de los pacientes.<sup>7</sup>

**En caso de hipersensibilidad es fundamental completar todo el protocolo, sustituyendo las dosis por otra formulación de asparaginasa, de buena calidad.**

## Aparición de anticuerpos anti asparaginasa neutralizantes

- ▶ El desarrollo de anticuerpos neutralizantes que inactivan a la asparaginasa nativa en sangre, ocurre en aproximadamente 22% de los pacientes con LLA.
  - ▶ Estos anticuerpos inhibidores son silenciosos porque no se expresan clínicamente con reacciones de hipersensibilidad, pero neutralizan el efecto de la asparaginasa. Generan inactivación silenciosa de la enzima que solo se detecta si se mide la actividad enzimática y se determinan los anticuerpos.
  - ▶ Tienen trascendencia clínica: los pacientes con anticuerpos neutralizantes tienen dos veces más riesgo de recaída en el sistema nervioso central, que quienes no poseen dichos anticuerpos.<sup>9</sup>

## ¿Cómo se puede reducir la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad?

- ▶ El estudio UKALL 2003 demostró cómo es posible reducir el 99,6% de las reacciones de hipersensibilidad: con la administración de glucocorticoides desde 4 días antes de la aplicación de asparaginasa.<sup>8</sup>
  - ▶ El estudio UKALL 2003 aporta evidencia sólida: Incluyó 3.000 pacientes con edad de 0 a 49 años, con buena sobrevida.
  - ▶ Se administró ONCASPAR® a pacientes con riesgo estándar, intermedio y elevado.
  - ▶ Los grupos con riesgo estándar o intermedio recibieron dosis de 1.000 unidades/m<sup>2</sup>, vía intramuscular, el día 4 posterior al inicio de dexametasona 10 mg/m<sup>2</sup>.
  - ▶ El grupo de alto riesgo recibió 11 dosis de asparaginasa pegilada, pero muchas se administraron sin la inmunosupresión previa.

Grupo de riesgo	n/N	Tasa	
Estándar + Intermedio	11/2.457	0,4%	▶ 100% de las dosis de asparaginasa pegilada se aplicaron con el paciente en inmunosupresión profunda por el glucocorticoide
Alto	43/669	6%	

- ▶ Implementar el protocolo UKAL 2003 debería ser una urgencia oncológica: todos los pacientes deberían recibir asparaginasa pegilada luego de 4 días de terapia con dexametasona, reservando la asparaginasa Erwinia para el 0,4% que presente hipersensibilidad.

## Algunas recomendaciones del experto frente a otras toxicidades asociadas al tratamiento con asparaginasa:

- ▶ En adultos con factores de riesgo para trombosis, se recomienda la profilaxis con enoxaparina, pero con suspensión antes de cada punción lumbar programada para quimioterapia intratecal.
- ▶ La profilaxis de la trombosis solo está indicada durante el tratamiento con asparaginasa, no indefinidamente.
- ▶ No se recomienda la profilaxis de la trombosis en niños.
- ▶ No está establecido que sea útil medir el fibrinógeno en niños ni adultos.
- ▶ En caso de trombosis, suspender transitoriamente la asparaginasa y luego recomenzar el tratamiento hasta completar las dosis.
- ▶ En caso de hipertrigliceridemia, puede administrarse gemfibrozil, aunque generalmente no se requiere.
- ▶ La pancreatitis es motivo de suspensión definitiva de la asparaginasa.
- ▶ La hiperbilirrubinemia es mucho más manejable cuando se utiliza el protocolo UKALL 2003.
- ▶ De importancia, recordar que el régimen Hyper-CVAD tiene 10% de mortalidad debido a toxicidad, comparada con <1% con el régimen inmunosupresor.

### Conclusiones

#### El principal factor pronóstico en la LLA es el tratamiento recibido:

- ▶ Usar un protocolo inmunosupresor eficaz, con dosis alta de asparaginasa.
- ▶ Administrar una asparaginasa de buena calidad.
- ▶ Administrar todas las dosis, sin discontinuar el tratamiento.
- ▶ Prevenir la hipersensibilidad y la aparición de anticuerpos inhibidores contra la asparaginasa, con el uso de la formulación pegilada y la premedicación con dexametasona (UKALL 2003).

### Referencias

1. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2006;354:166-78. 2. Douer D, DeAngelo DJ, Advani A, et al. Applying pediatric therapeutic strategies to adults with acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. II. Comparison with adult treatment regimens, including hyper-CVAD. *Amer Oncol & Hemat Rev.* 2014;47-53. 3. Seftel MD, Neuberg D, Zhang MJ, et al. Pediatric-inspired therapy compared to allografting for Philadelphia chromosome-negative adult ALL in first complete remission. *Am J Hematol.* 2016;91:322-9. 4. Pieters R, hunger SP, Boos J, et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. *Cancer* 2011;117:238-49. 5. Sankaran H, Sengupta S, Purohit V, et al. A comparison of asparaginase activity in generic formulations of E. coli derived L-asparaginase: In-vitro study and retrospective analysis of asparaginase monitoring in pediatric patients with leukemia. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86:1081-8. 6. Ceconello DK, Ribas Werlang IC, Alegreti AP, et al. Monitoring asparaginase activity in middle-income countries. *Lancet Oncol.* 2018;19:1149-50. 7. Gupta S, Wang C, Raetz EA, et al. Impact of asparaginase discontinuation on outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2020;38:1897-1905. 8. Vora A, Goulden N, Wade R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:199-209. 9. Kawedia JD, Liu C, Pei D, et al. Dexamethasone exposure and asparaginase antibodies affect relapse risk in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012;119:1658-64.

FÓRMULA LIOFILIZADA

**SERVIER**  
moved by you

# ONCASPAR® (pegaspargasa): fuente de potencia durante todo el tratamiento

## La remisión es posible en los casos de LLA

ONCASPAR® brinda a los pacientes la oportunidad de alcanzar remisión completa como componente esencial del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en las etapas de inducción y consolidación.

ONCASPAR® (Pegaspargasa) 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

  
**oncaspar**  
pegaspargasa  
*polvo para solución inyectable y para perfusión*



Acceda al prospecto ONCASPAR  
escaneando el código QR.

