

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-366/V1/19052025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de crisantaspasa (Enrylaze®) como parte de un régimen quimioterápico multiagente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y el linfoma linfoblástico (LLB) en pacientes adultos y pediátricos (a partir de 1 mes) que han desarrollado hipersensibilidad o inactivación silente a la asparaginasa derivada de *E. coli*

Fecha de publicación: 19 de mayo de 2025

Índice

Introducción.....	1
Crisantaspasa recombinante (Enrylaze®) (18-20)	5
Farmacología (18-20)	5
Eficacia (21,22)	6
Seguridad (18-23)	9
Discusión	11
Conclusión	13
Grupo de expertos	15
Anexo.....	16
Referencias.....	22

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) y el linfoma linfoblástico (LLB) son enfermedades neoplásicas hematológicas que derivan de la proliferación clonal de un precursor de células linfoides en sangre periférica, médula ósea, ganglios linfáticos y otros órganos. Ambas patologías tienen presentaciones clínicas superponibles y la distinción entre LLA y LLB generalmente viene determinada por el grado de afectación de la proliferación de blastos linfoides en sangre/médula/ganglios (1, 2). Por esta razón los sistemas empleados para el diagnóstico y clasificación de leucemia y linfoma no distingue entre ellas y se habla de LLA/LLB. El origen de LLA/LLB se considera multifactorial, incluyendo factores de riesgo tanto endógenos como exógenos, así como predisposición genética (3).

La OMS clasifica las LLA/LLB en B, T o NK en función del origen de las células linfoides caracterizadas por estudio inmunofenotípico y distingue entidades concretas en función de su firma molecular. (ver clasificación de la OMS en Tabla 1) (4).



Tabla 1. Clasificación de la OMS de LLA/LLB (2022)

Classification of lymphoblastic leukemia/lymphoma
B-lymphoblastic leukemia/lymphoma
• B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, not otherwise specified (NOS)
• B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities:
* B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21) (p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>
* B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
† B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22) (q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
† B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> -rearranged
† B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
† B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, <i>BCR-ABL1</i> -like
† B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with <i>iAMP21</i>
‡ B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19) (q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
○ B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14) (q31.1;q32.1); <i>IGH/IL3</i>
• B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with newly described oncogenic fusions (unofficial)
• B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with other significant mutations (unofficial)
T-lymphoblastic leukemia/lymphoma
• T-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS
§Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia
NK-lymphoblastic leukemia/lymphoma

La leucemia linfoblástica aguda es el tipo de cáncer más frecuente en niños. Se diagnostican aproximadamente 300 casos nuevos al año en España, representando la tercera parte de todas las enfermedades neoplásicas de la infancia y aproximadamente el 75-80 % de las leucemias diagnosticadas a esta edad, según el registro español de tumores infantiles (RETI-SEHOP) (5). En adultos, en cambio, la LLA representaría el 20 % de las leucemias (1).

El pico de incidencia se sitúa entre los 2-5 años, posteriormente esta incidencia se reduce durante la adolescencia y adultos jóvenes, hasta alcanzar la cifra más baja en el tramo de 25-45 años y aumentado de nuevo a partir de los 60. El 60 % de los diagnósticos se realizan por debajo de los 20 años de edad, siendo el fenotipo B el más frecuente (85-90 % en los niños, 75 % en adultos) (1-3,5). El pronóstico también varía con la edad y es peor en los adultos, con una supervivencia a 5 años del 40-70 %, mientras que en niños y adolescentes se alcanza un 98 % de remisiones, con una supervivencia a 5 años mayor del 90 % y una supervivencia libre de evento a largo plazo del 85 %. Este diferente pronóstico se ha correlacionado con incremento del riesgo genético y molecular en mayores. La citogenética y la presencia de enfermedad residual mínima tras el tratamiento de inducción y/o consolidación son los factores más importantes para determinar el pronóstico (6-8).

Las manifestaciones clínicas iniciales de la LLA/LLB derivan de la infiltración de la médula ósea y pueden ser astenia, sangrados, dolor óseo, infecciones, artralgias, hepato/esplenomegalia y linfadenopatías. Desde el punto de vista analítico pueden aparecer anemia, trombocitopenia, leucocitosis o leucopenia. El diagnóstico se realiza mediante



aspirado y/o biopsia de médula ósea con estudios específicos que incluyen análisis morfológicos, estudios inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares. Además, se realiza estudio de la enfermedad en otras localizaciones mediante punción lumbar de líquido cefalorraquídeo y diferentes pruebas radiológicas para evaluar presencia de enfermedad en otras localizaciones (3,8).

El tratamiento de la LLA/LLB debe ser precoz e intensivo dada la agresividad de la enfermedad. El objetivo es alcanzar la remisión de la enfermedad con la mayor profundidad posible para conseguir la curación y prologar la supervivencia.

El tratamiento básico consiste en combinaciones de agentes quimioterápicos y se divide en tres fases: Inducción, intensificación o consolidación y mantenimiento.

La L-asparaginasa (L-ASA) se considera un fármaco esencial en el tratamiento de la LLA/LLB. Se trata de una enzima con capacidad de hidrolizar la L-asparagina convirtiéndola en ácido aspártico y amonio. Las células normales son capaces de sintetizar este aminoácido *de novo*, pero en las células leucémicas, la depleción extracelular de L-asparagina provoca la detención del ciclo celular y la inhibición de la síntesis proteica induciendo la apoptosis celular. La depleción de L-asparagina se asocia también a una menor síntesis de otras proteínas como albúmina, insulina, fibrinógeno y factores de la coagulación, lo que produce anomalías homeostáticas propias de la L-ASA. A pesar de su marcada eficacia antileucémica, especialmente demostrada en la LLA infantil, este fármaco se ha utilizado con menor frecuencia en los protocolos de LLA del adulto, debido a que sus efectos tóxicos específicos se incrementan con la edad. El uso de L-ASA en adultos también viene limitado por la menor tolerabilidad de las pautas convencionales de poliquimioterapia, especialmente en los pacientes de mayor edad (9-11).

Antes del desarrollo de crisantaspasa recombinante, de la que es objeto este informe, se disponía de 3 fuentes de asparaginasa: 2 de ellas derivadas de *Escherichia coli* (la L-asparaginasa derivada de *E. coli* nativa y la asparaginasa pegilada (o pegaspargasa, PEG-ASP) y L-asparaginasa derivada de *Erwinia chrysantemii* (9-11).

Debido al origen no humano de la asparaginasa derivada de *E. coli*, se pueden producir anticuerpos que reducen la actividad de la asparaginasa y afectar a la respuesta clínica. La mayoría de los episodios ocurren durante la reexposición, siendo más frecuentes en consolidación y mantenimiento. La hipersensibilidad es una de las reacciones adversas más frecuentes asociadas al uso de L-ASA. Pero es de especial importancia el caso de la inactivación silente, que consiste en la formación de anticuerpos neutralizantes (y reducción de la actividad de asparaginasa) sin que se observen síntomas de hipersensibilidad. Esto ocurre en el 8-33 % de las ocasiones. Tanto el caso de una reacción de hipersensibilidad como el de una inactivación silente son complicaciones de potencial gravedad por las implicaciones terapéuticas y pronósticas que conllevan. Debido a la dificultad para detectar una inactivación silente se recomienda monitorizar la actividad enzimática de L-ASA (SAA). La actividad enzimática de L-ASA se correlaciona con el nivel de depleción de asparagina y es fiable. Con niveles de actividad sérica de L-ASA superiores a 0,1 UI/ml se consigue una depleción de asparagina por debajo de los niveles de cuantificación. La monitorización de la actividad de L-ASA permite detectar la inactivación silente (9-11).

En niños la incidencia de hipersensibilidad oscila del 0-50 % y en adultos se sitúa alrededor del 15 %. La incidencia es más elevada con L-ASA nativa, mientras que PEG-ASP y L-ASA de *Erwinia chrysantemii* han mostrado incidencias menores. La asparaginasa derivada de *Erwinia Chrysantemii* es antigénicamente distinta de la derivada de *E. coli* y se usa comúnmente como alternativa en pacientes con reacciones de hipersensibilidad previa (9-11).

En el protocolo español de LLA infantil (LAL/SEHOP-PETHEMA 2013) se distinguen 3 grupos de riesgo con un tratamiento adaptado al mismo. En los pacientes de riesgo bajo el tratamiento es menos intensivo, con 2 inducciones, una consolidación, una reinducción y un mantenimiento prolongado. Tanto las fases de inducción como de reinducción contienen L-ASA nativa (12 dosis de 10.000 UI/m² im). En niños con riesgo intermedio el mantenimiento contiene además 10 dosis de 1.000 UI/m² de PEG-ASP im. En los de alto riesgo además se administra una dosis de 1.000 UI/m² de

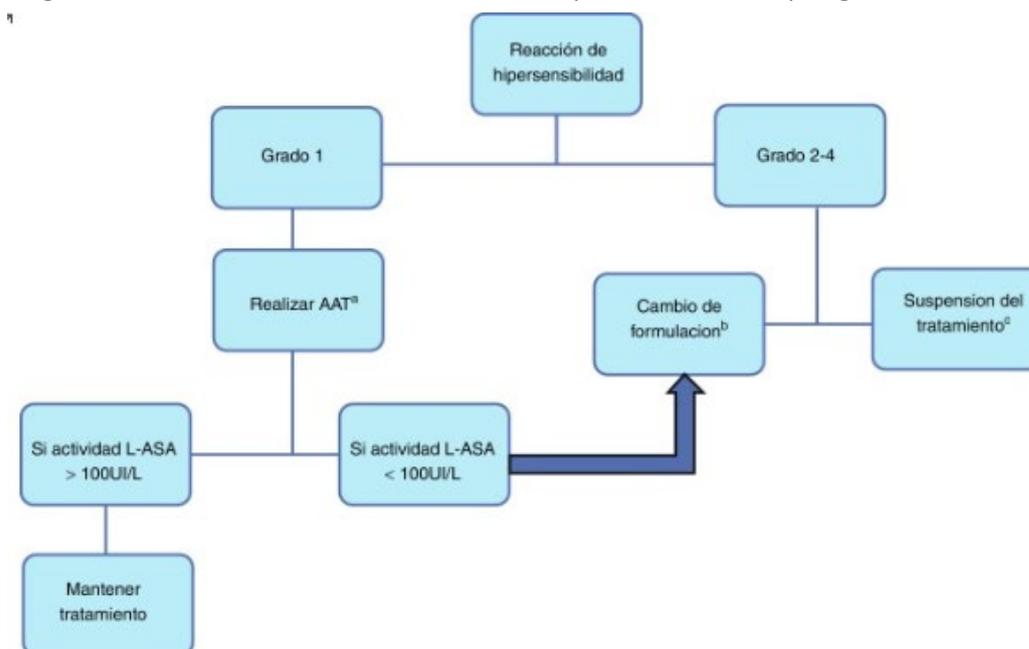
PEG-ASP im en cada una de las 3 intensificaciones y 2 dosis iguales de PEG-ASP en cada una de las 3 reinducciones, sin PEG-ASP en mantenimiento (12).

Respecto a la LLA del adulto, el grupo PETHEMA ofrece unos protocolos adaptados al riesgo de recaída, edad y subtipo de LLA. El protocolo actual vigente para adultos es el PETHEMA LAL-2019 que incluye pacientes entre 18 y 60 años, contempla el uso de PEG-ASP a dosis de 1500 UI/m² durante la inducción (2 dosis), consolidaciones precoces (3 dosis), reinducción (1 dosis) y consolidaciones tardías (3 dosis), reduciéndose la dosis a 500 UI/M2 en mayores de 50 años, pacientes con antecedentes de afectación hepática y pacientes con índice de masa corporal (IMC) superior a 30 (13).

Para pacientes más frágiles, existe un protocolo para mayores de 55 años (LLA-Old-2007-version 5.7.13) que tan solo contiene 6 dosis de 10.000 UI/m² de L-ASA nativa, todas en consolidación (14).

Varios estudios han demostrado la importancia de la L-ASA como parte esencial del tratamiento de la LLA, y cómo los pacientes que pueden completar el tratamiento con L-ASA tienen una mejor supervivencia que aquellos que deben suspender el tratamiento. Dos estudios demostraron que si tras la reacción de hipersensibilidad a L-ASA nativa o pegilada los pacientes recibían L-ASA de *Erwinia*, estos tenían una supervivencia similar a la de los que nunca desarrollaron hipersensibilidad. Por ello, resulta recomendable mantener el tratamiento con L-ASA, ya sea en la misma o distinta formulación (figura 1) (9).

Figura 1. Algoritmo de actuación frente a una reacción de hipersensibilidad a asparaginasa



Algoritmo de actuación frente a una reacción de hipersensibilidad a asparaginasa.

^a En el caso de no poder realizar el test de actividad de asparaginasa, y no poder discernir entre una reacción infusional o de hipersensibilidad, se recomienda un cambio de formulación, sea a PEG-asparaginasa o asparaginasa de *Erwinia*. ^b En general, cambio a L-ASA de *Erwinia*, para evitar reactividad cruzada. ^c No recomendado. Se puede considerar en casos de reacción muy grave y si no es posible cambiar de formulación y/o casi se ha completado el tratamiento previsto.

Los protocolos SEHOP y PETHEMA consideran el papel de la L-ASA de *Erwinia chrysantemii* en sus esquemas de tratamiento, que estaría indicada como alternativa a L-ASA nativa y PEG-ASP en caso de reacción alérgica o hipersensibilidad previa. Sin embargo, desde 2016 y durante unos años, hubo una falta de disponibilidad a nivel mundial de la L-asparaginasa crisantaspasa derivada de *Erwinia* debido a problemas de fabricación (si bien desde 2021 hay disponibilidad de Erwinase®). Es por ello que se ha desarrollado la forma recombinante de crisantaspasa producida a través de la *Pseudomonas fluorescens* y con una secuencia de aminoácidos idéntica a la asparaginasa derivada de *Erwinia* y una estructura, estabilidad y actividad muy similares a ella (12-14).

Crisantaspasa recombinante (Enrylaze®) (18-20)

Crisantaspasa recombinante (Enrylaze®) está indicado como parte de un régimen quimioterápico multiagente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y el linfoma linfoblástico (LLB) en pacientes adultos y pediátricos (a partir de 1 mes) que han desarrollado hipersensibilidad o inactivación silente a la asparaginasa derivada de *E. coli*. Su secuencia de aminoácidos es idéntica a la L-asparaginasa nativa de *Erwinia chrysanthemi* (18).

Crisantaspasa recombinante está disponible en forma de solución inyectable y para perfusión. Se presenta en viales de 0,5 ml de solución que contienen 10 mg de crisantaspasa recombinante, con una concentración de 20mg/ml.

La dosis recomendada de Enrylaze® es:

- Cada 48 horas
 - 25 mg/m² por vía intramuscular o intravenosa
- Lunes/miércoles/viernes
 - 25 mg/m² por vía intramuscular el lunes y miércoles y 50 mg/m² por vía intramuscular el viernes; o
 - 25 mg/m² por vía intravenosa el lunes y miércoles y 50 mg/m² por vía intramuscular el viernes; o
 - 25 mg/m² por vía intravenosa el lunes y miércoles y 50 mg/m² por vía intravenosa el viernes.

El tratamiento se puede ajustar aún más según los protocolos de tratamiento local. La dosis de Enrylaze® se administra en mg/m² y no se administra en unidades/m², tal como se utiliza para otras preparaciones de asparaginasa. Enrylaze® no puede intercambiarse con otros productos de crisantaspasa para completar un ciclo de tratamiento.

Enrylaze® se administra por vía intravenosa o intramuscular. Para vía intramuscular, el volumen máximo de Enrylaze® en una sola zona de inyección es de 2 ml para pacientes con un área de superficie corporal (ASC) de > 0,5 m², mientras que para pacientes con un ASC < 0,5 m² se debe limitar el volumen a 1 ml. Si el volumen a administrar supera los límites mencionados, se han de utilizar varias zonas de inyección. Para perfusión intravenosa, se recomienda administrar la dosis durante 2 horas.

Cuando se administre Enrylaze®, debe haber disponible un equipo de reanimación adecuado y otros agentes necesarios para el tratamiento de la anafilaxia. Deberá considerarse medicar previamente a los pacientes con paracetamol, un bloqueador de receptor H1 y un bloqueador de receptor H2 30-60 minutos antes de la administración cuando Enrylaze® se administra por vía intravenosa para disminuir el riesgo y la gravedad de reacción relacionada con la perfusión/reacción de hipersensibilidad (18).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada ni en pacientes pediátricos. No hay datos suficientes en pacientes con deterioro renal leve, moderado o grave que permitan hacer una recomendación de dosis. En pacientes con deterioro hepático con bilirrubina ≤3 veces el límite superior de la normalidad durante el tratamiento no es necesario ajuste de dosis. Pero si durante el tratamiento el valor de bilirrubina total es > 3 veces a ≤ 10 veces el LSN se debe suspender; el tratamiento puede continuar una vez resuelto. En el caso de una manifestación severa (bilirrubina total > 10 veces el LSN), se debe interrumpir el tratamiento y los pacientes no deben reanudarlo. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático preexistente leve o moderado (bilirrubina total > 1 a 3 veces el LSN o AST superior al LSN) pero no hay datos suficientes en pacientes con deterioro hepático preexistente grave. No se ha establecido aún la seguridad y eficacia en niños menores de un mes (18, 20).

Farmacología (18-20)

El mecanismo de acción de la crisantaspasa recombinante se basa en su capacidad enzimática que cataliza la conversión del aminoácido L-asparagina en ácido L-aspártico y amonio. Las células leucémicas tienen una menor

capacidad para sintetizar asparagina debido a su falta de expresión de asparagina sintetasa y su dependencia de la asparagina exógena para su metabolismo proteico y su supervivencia. Ante la depleción de asparagina por el efecto de la actividad de la crisantaspasa, se produce la muerte de las células leucémicas.

La farmacocinética de Enrylaze® se determinó según la actividad enzimática de L-asparaginasa (SAA). La SAA máxima de crisantaspasa recombinante (C_{max}) y el área bajo la curva del tiempo de SAA (AUC) aumentan de forma aproximadamente proporcional a lo largo de un intervalo posológico comprendido entre 12,5 y 50 mg/m². La SAA mínima a las 48 horas ($C_{min,48}$) o 72 horas ($C_{min,72}$) posterior a la última dosis para crisantaspasa recombinante se resume en la Tabla 2.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de Enrylaze® basados en SAA

Parámetro FC ^a	Media (IC 95 %) tras la última dosis			
	25/25/50 mg/m ² Lunes, miércoles, viernes		25/25/50 mg/m ² Lunes, miércoles, viernes	
	Intramuscular		Intravenosa	
$C_{min,48}$ (U/ml)	N=49	0,66 (0,54-0,77)	N=59	0,25 (0,20-0,29)
$C_{min,72}$ (U/ml)	N=49	0,47 (0,35-0,59)	N=50	0,10 (0,07-0,13)

^a: $C_{min,48}$: La SAA mínima a las 48 horas posterior a la última dosis de 25 mg/m² en el ciclo I; $C_{min,72}$: La SAA mínima a las 72 horas posterior a la última dosis de 50 mg/m² en el ciclo I.

Absorción (18)

La mediana $T_{m\acute{a}x}$ de crisantaspasa recombinante es de 16 horas tras administración intramuscular. La biodisponibilidad absoluta media para administración intramuscular es del 38 %.

Distribución (18)

Tras la administración intravenosa, la media geométrica (%CV) del volumen de distribución de crisantaspasa recombinante es de 1,75 l/m² (14 %).

Biotransformación (18)

Se espera que la crisantaspasa recombinante se metabolice en pequeños péptidos por vías catabólicas.

Eliminación (18)

Tras la administración intravenosa, la media geométrica (% CV) del aclaramiento de crisantaspasa recombinante es de 0,14 l/hora/m² (20 %). La media geométrica (% CV) de la semivida es de 8,6 horas (13 %) tras administración intravenosa y 18,8 horas (11 %) tras administración intramuscular.

Eficacia (21,22)

La eficacia y seguridad de Enrylaze® fue determinada a partir del ensayo pivotal JZP458-201 (AALL1931) titulado Estudio multicéntrico abierto sobre la crisantaspasa recombinante producida en *Pseudomonas fluorescens* (RC-P) en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA)/linfoma linfoblástico (LLB) tras hipersensibilidad a las asparaginasa derivadas de *E. coli* (21). Se trata de un estudio farmacocinético fase II/III, abierto, multicéntrico, de confirmación de dosis de JZP-458 en pacientes (de cualquier edad) con LLA/LLB que presentaron hipersensibilidad a las asparaginasa derivadas de *E. coli* (reacción alérgica o inactivación silente). Este estudio está diseñado para evaluar la tolerabilidad y eficacia de JZP-458 (solo en pacientes que desarrollan hipersensibilidad a una asparaginasa derivada de *E. coli*), medida por la actividad de la asparaginasa. El estudio consistió en dos partes y múltiples sub-cohortes que investigaban la crisantaspasa recombinante producida por *Pseudomonas fluorescens* (RC-P) a diferentes dosis y vías de administración. En la parte A utilizó la vía intramuscular e incluyó cohortes de búsqueda de dosis, y la parte B utilizó la vía intravenosa. En las figuras A1 y A2 se puede ver el diseño del estudio y el flujo de pacientes, respectivamente.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda o linfoma linfoblástico.
2. Haber tenido una reacción alérgica a una asparaginasa derivada de *E. coli* de acción prolongada o inactivación silenciosa.
3. Tener 1 o más ciclos de asparaginasa derivada de *E. coli* restantes en su plan de tratamiento.
4. Los pacientes debían haberse recuperado completamente, en opinión del investigador, de su reacción alérgica previa a la asparaginasa derivada de *E. coli*.
5. Tener una función hepática adecuada.
6. Mujeres en edad fértil y hombres que tuvieran parejas femeninas en edad fértil debían aceptar el uso de métodos anticonceptivos aceptables con sus parejas desde el screening, durante todo el estudio y durante 30 días después de la última dosis de crisantaspasa recombinante.

Criterios de exclusión:

1. Haber recibido previamente asparaginasa *Erwinia chrysanthemi* o JZP-458.
2. Tener leucemia linfoblástica aguda o linfoma linfoblástico recidivantes.
3. Estar recibiendo simultáneamente otro agente en investigación y/o siendo tratados con un dispositivo en investigación al mismo tiempo que JZP-458 (dentro de las 48 horas) durante el ciclo 1 de JZP-458.
4. Antecedentes de pancreatitis de grado ≥ 3 .
5. Antecedentes de evento hemorrágico asociado a asparaginasa de grado ≥ 3 o trombo asociado a asparaginasa que requiere terapia anticoagulante, excluyendo eventos trombóticos relacionados con el catéter.
6. Pacientes que tuvieran alguna enfermedad activa grave o comorbilidad (a criterio del investigador) o enfermedad psiquiátrica que impidiera al paciente firmar el formulario de consentimiento informado, formulario de asentimiento o formulario de consentimiento informado de los padres, o que según la opinión del investigador, impida que el paciente complete un curso de crisantaspasa recombinante.

Los pacientes se incluyeron en la parte A desde diciembre de 2019 hasta marzo de 2021 en 70 centros de América del Norte, con una media de edad de 10 años. En su diseño estaba prevista la posibilidad de cohortes adicionales en una nueva dosis después de la revisión de los resultados de seguridad y eficacia de la cohorte actual por parte del Comité de Revisión de Datos del Estudio (SDRC) durante la fase de confirmación de la dosis. La Parte A investigó la vía de administración IM de JZP458. Cada dosis restante de asparaginasa derivada de *E. coli* pegilada en el plan de tratamiento de un paciente se reemplazó por 1 ciclo de JZP458 IM (6 dosis administradas en un programa de lunes/miércoles/viernes [MWF] durante 2 semanas), con la dosis inicial comenzando en lunes, miércoles o viernes, para alinearse con el programa de quimioterapia planificado del paciente. Toda otra quimioterapia continuó de acuerdo con el protocolo de tratamiento original para la LLA/LLB del paciente. La dosis inicial para IM JZP458 fue de 25 mg/m² (cohorte 1a) en MWF, según los datos del estudio de fase 1 (23). Después de una revisión de los datos de seguridad y del nadir de SAA (NSAA) de la cohorte 1a por parte del SDRC, la cohorte 1b abrió a 37,5 mg/m² en MWF. Se utilizaron modelos y simulaciones de farmacocinética poblacional (PopPK) durante la realización del estudio AALL1931 para informar las decisiones de dosificación. Después de que un modelo PopPK preliminar basado en datos de las cohortes 1a y 1b predijera que se requeriría un régimen de 25/25/50 mg/m² MWF para alcanzar niveles de NSAA de 72 horas $\geq 0,1$ UI/ml para respaldar la dosificación en MWF, se inició la cohorte 1c para evaluar este régimen. La cohorte 1c del estudio incluyó a 51 pacientes que recibieron un esquema de dosificación de 25 mg/m² IM los lunes y miércoles y 50 mg/m² los viernes. Se incluyeron

en la parte A 167 pacientes: 33, 83 y 51 en las cohortes 1a), 1b) y 1c) respectivamente. Para confirmación de dosis se abrió una cohorte 2 de expansión con el nivel de dosis de 37,5 mg/m² en la que se incluyeron 85 pacientes.

La parte B exploró la asparaginasa por vía intravenosa, con 25 mg/m² los lunes y los miércoles y 50 mg/m² los viernes (es decir, 25/25/50) y tuvo variables exploratorias. Se incluyeron 62 pacientes.

La selección de la dosis inicial y régimen de dosificación de la crisantaspasa recombinante se hizo en base a los resultados del ensayo JZP458-101, que fue un estudio de fase 1, abierto y unicéntrico para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de una dosis única de crisantaspasa recombinante en adultos sanos voluntarios (23). El objetivo principal fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de RC-P mediante dosificación IV e IM para cada cohorte. Los objetivos secundarios incluyeron la caracterización de la PK de RC-P mediante administración intravenosa e intramuscular basada en la actividad asparaginasa sérica. Se incluyeron 24 participantes. La administración de RC-P en adultos sanos fue bien tolerada y no hubo eventos adversos (EA) imprevistos, ni se reportaron EA graves ni EA de grado ≥ 3 . Se alcanzaron niveles de SAA $\geq 0,1$ UI/mL como marcador subrogado de depleción de asparagina en todos los sujetos que recibieron RC-P IM e IV a las 48 horas. Todos los sujetos también alcanzaron niveles de SAA $\geq 0,1$ UI/mL a las 72 horas después de la dosis de RC-P, excepto 2 participantes en el grupo de 25 mg/m² IV. Según la totalidad de los datos farmacocinéticos y de seguridad de este estudio, la dosis inicial recomendada para el estudio de fase 2/3 fue de 25 mg/m² para la vía de administración IM y 37,5 mg/m² para la vía de administración IV siguiendo un esquema de dosificación de lunes/miércoles/viernes.

En el ensayo pivotal AALL1931, la variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta, definida como la proporción de pacientes con un nivel de NSAA de últimas 72 horas $\geq 0,1$ UI/ml (para evaluar la cobertura de SAA de viernes a lunes), y la variable secundaria clave fue la proporción de pacientes con el nivel de NSAA de últimas 48 horas $\geq 0,1$ UI/ml (para evaluar la cobertura de SAA de lunes a miércoles o de miércoles a viernes, según el día de inicio programado del paciente) durante el primer ciclo de administración de JZP458 IM. Otras variables secundarias incluyeron la proporción de pacientes con los niveles de NSAA de 48 y 72 horas $\geq 0,4$ UI/ml durante el primer ciclo, la caracterización de la farmacocinética de IM JZP458 utilizando un enfoque PopPK basado en SAA y la evaluación de la inmunogenicidad después de la administración repetida. La concentración plasmática de asparagina se incluyó como una evaluación adicional (21, 22).

Las muestras de sangre para SAA y asparagina se recogieron en puntos temporales preespecificados y las muestras de SAA se analizaron en Charles River Laboratories (Skokie, IL) utilizando un ensayo de actividad enzimática validado en suero humano en el rango de 0,0349 a 0,2096 UI/ml. Syneos Health (Princeton, NJ) analizó muestras de asparagina para determinar su concentración plasmática mediante un método validado de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem en un rango de 0,025 a 10,0 μ g/mL (21).

Los objetivos primarios y el secundario principal tras la administración IM se consideraban cumplidos si los límites inferiores del IC del 95 % de las tasas de respuesta superaban el 90 %. Los resultados tras la administración IV se planificaron como exploratorios (21).

Resultados (21, 22)

En el ensayo pivotal AALL1931 se reclutaron 167 pacientes para la administración de dosis IM (cohorte 1a, n = 33; cohorte 1b, n = 83; cohorte 1c, n = 51). La mediana (rango) de edad fue de 10 (1, 25) años, con un 87 % de pacientes menores de 18 años. La distribución por género fue de un 62 % varones y 38 % mujeres. Y según la patología de base, en el 90 % de los participantes el diagnóstico fue LLA. 146 pacientes (87 %) habían presentado previamente una reacción alérgica grado ≥ 3 a la asparaginasa derivada de *E. coli*, mientras que 7 (4 %) tuvieron una inactivación silente y 14 (8 %) una reacción alérgica con inactivación (21).

La determinación de la eficacia se basó en la demostración del logro y el mantenimiento de los niveles de la cifra mínima de actividad de la asparaginasa en suero (NSAA) $\geq 0,1$ U/ml. Se ha demostrado que la actividad de la asparaginasa mínima en suero $\geq 0,1$ U/ml se correlaciona con la depleción de la asparagina que predice la eficacia clínica (15-17).

Tras el primer ciclo de tratamiento con JZP458, la proporción (IC del 95 %) de pacientes que alcanzaron niveles de NSAA $\geq 0,1$ UI/ml a las 72 horas fue del 64 % (47 %-82 %) en la cohorte 1a, 91 % (84 %-97 %) en la cohorte 1b, y el 90 % (81 %-98 %) en la cohorte 1c. A las 48 horas, >95 % de los pacientes en cada cohorte (cohorte 1a, 97 % [91 %-100 %]; cohorte 1b, 99 % [96 %-100 %]; y cohorte 1c, 96 % [90 %-100 %]) alcanzaron niveles de NSAA $\geq 0,1$ UI/mL (ver figura A3-A). Las proporciones de pacientes que alcanzaron niveles de NSAA $\geq 0,4$ UI/mL después del primer ciclo de tratamiento a las 48h y 72h fueron de 50,0 % y 3,6 % para la cohorte 1a, 78,3 % y 26,3 % en la cohorte 1b y de 65,3 % y 46,9 % en la cohorte 1c.

Los niveles medios (rango intercuartil 25,75) de NSAA a las 72 horas fueron 0,16 (0,09-0,23) en la cohorte 1a, 0,33 (0,17-0,41) en la cohorte 1b, y 0,47 (0,17-0,59) en la cohorte 1c. A las 48 horas, los niveles medios de NSAA fueron 0,45 (0,27-0,65) en la cohorte 1a, 0,88 (0,47-1,09) en la cohorte 1b y 0,66 (0,33-0,89) en la cohorte 1c. La Figura A3-B muestra que los niveles medios (IC del 95 %) de NSAA (UI/ml) durante el primer ciclo de tratamiento en las últimas 72 y 48 horas fueron $\geq 0,1$ UI/ml en todas las cohortes.

En general, los valores de la NSAA media y mediana mostraron que la dosis de la cohorte 1c (25 mg/m² lunes y miércoles, y 50 mg/m² viernes) alcanzó valores superiores al umbral de 0,1 UI/mL durante las últimas 48 horas (media = 0,65 UI/mL; IC del 95 %, 0,53 a 0,77) y las últimas 72 horas (media = 0,46 UI/ml; IC del 95 %, 0,34 a 0,58) evaluaciones. Al medir el número y la proporción de pacientes con valores iguales o superiores al umbral de 0,1 UI/ml, esto se logró en 47 de 49 pacientes analizados (95,9 %; IC del 95 %, 90,4 a 100,0) en las últimas 48 horas (alcanzando el umbral de eficacia del propuesto del 90 %) y 44 de 49 pacientes (89,8 %; IC del 95 %, 81,2 a 98,3) en la evaluación de las últimas 72 horas. Ambas proporciones fueron consideradas clínicamente relevantes. Los perfiles medios del nivel de SAA en el tiempo y niveles medios correspondientes de L-asparagina en plasma en el primer ciclo de tratamiento por cohorte y esquema de dosificación se representan en la figura A4.

La eficacia clínica de JZP458 se demostró mediante una combinación de datos observados y modelos poblacionales, que incluyeron niveles observados de NSAA en los puntos temporales especificados por el protocolo y resultados de simulación y modelado de PopPK. El modelo PopPK que mejor describió la farmacocinética (basada en SAA) de JZP458 después de la administración IM fue un modelo IM monocompartimental con absorción de orden mixto y eliminación lineal, con el área de superficie corporal incluida como covariable alométrica en el aclaramiento y volumen de SAA de JZP458, distribución, acompañada de raza autoinformada (es decir, negro/afroamericano) y subtipo de enfermedad como covariables categóricas en el aclaramiento de SAA de JZP458. Este modelo indicó que la proporción simulada de pacientes que alcanzaron NSAA $\geq 0,1$ UI/mL superó el 90 % tanto en pacientes negros/afroamericanos como en pacientes no negros/afroamericanos, lo que sugiere que no se esperaría ninguna diferencia clínicamente significativa en pacientes tratados de acuerdo al ajuste de dosis propuesto por superficie corporal. Por lo tanto, no se recomienda ninguna modificación de la dosis según el origen étnico, incluidos los pacientes afroamericanos.

Utilizando este modelo PopPK, las simulaciones sugirieron que cuando se administra JZP458 IM a 25/25/50 mg/m² MWF, se esperaba que el 92,1 % (IC del 95 %, 90,9 %-93,3 %) de los pacientes alcanzaran niveles de NSAA $\geq 0,1$ UI/mL en las últimas 72 horas y que el 93,8 % (IC del 95 %, 92,7 %-94,9 %) de los pacientes alcanzaran niveles de NSAA $\geq 0,1$ UI/ml en las últimas 48 horas.

Seguridad (18-23)

En la fecha final de corte de la base de datos del estudio pivotal JZP458-201/AALL1931, un total de 167 pacientes (33 en la Cohorte 1a [IM 25 mg/m² MWF], 83 en la cohorte 1b [IM 37,5 mg/m² MWF] y 51 en la cohorte 1c [25 (M)/50 (F) mg/m²])

se incluyeron en el conjunto de análisis de seguridad para la Parte A (IM) del estudio. Además, 61 pacientes fueron incluidos en el conjunto de análisis de seguridad para la Parte B (IV 25 (MW)/50 (F) mg/m²).

En global, en la Parte A (IM), la mediana (rango) del número de cursos RC-P completados fue 5 (0, 15); en la Parte B (IV), la mediana (rango) del número de cursos RC-P completados fue 3 (0, 15). En otras palabras, el 68 % de los participantes (156/228) en el estudio JZP458-201 completaron el tratamiento RC-P según lo planeado. De los participantes que interrumpieron el tratamiento con JZP-458, la media del número de ciclos perdidos fue de 2,8.

Un total de 124 (74,3 %) de los pacientes de la parte A experimentaron eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento, y 86 (51,5 %) pacientes experimentaron EA de grado 3/4 relacionados con el tratamiento (Tabla A1). Los EA no hematológicos de grado 3/4 más comunes relacionados con el tratamiento fueron neutropenia febril (9,0 %), aumento de la alanina aminotransferasa (7,8 %) y náuseas (5,4 %).

En total, 21 (12,6 %) pacientes interrumpieron el tratamiento con crisantaspasa recombinante debido a efectos adversos relacionados con el tratamiento: pancreatitis (6,0 %), reacciones alérgicas (5,4 %), incluida anafilaxia (1,8 %), aumento de la alanina aminotransferasa (0,6 %) e hiperamonemia (0,6 %). Los EA surgidos durante el tratamiento que provocaron la muerte fueron sepsis (cohorte 1a, n = 1), neumonía por aspiración (cohorte 1b, n = 1) e insuficiencia multiorgánica (cohorte 1b, n = 1), ninguno de los cuales se consideró relacionado con el tratamiento JZP458.

Los EA de especial interés relacionados con el tratamiento incluyeron reacciones alérgicas, pancreatitis y trombosis. Se observaron reacciones alérgicas relacionadas con crisantaspasa recombinante en 16 (9,6 %) pacientes, incluidos 3 (1,8 %) con reacción anafiláctica.

La incidencia de EA de especial interés relacionados con el tratamiento de grado 3/4 entre todas las cohortes fue la siguiente: reacciones alérgicas (5,4 %), pancreatitis (6,0 %) y trombosis (1,2 %). En 33 pacientes (19,8 %) se produjeron eventos adversos de hepatotoxicidad relacionados con el tratamiento, predominantemente elevación de las enzimas hepáticas, aumento de la bilirrubina y/o amonio de cualquier grado. La hipertrigliceridemia relacionada con el tratamiento se produjo en 12 (7,2 %) pacientes. Se informó hipertrigliceridemia de grado 4, que se consideró relacionada con JZP458, en 1 paciente (3,0 %) en la cohorte 1a y 1 paciente (2,0 %) en la cohorte 1c.

La incidencia de la hipersensibilidad al medicamento fue del 11 % y fue grave en el 8 % de los pacientes. La incidencia de reacción anafiláctica fue del 2 % y fue grave en todos los pacientes. En general, las reacciones de hipersensibilidad se observaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron crisantaspasa recombinante por vía intravenosa. La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad que llevaron a la interrupción fue del 10 %.

Se han notificado casos de pancreatitis incluidos los potencialmente mortales en el ensayo clínico con Enrylaze®. La incidencia de pancreatitis fue del 7 %; la incidencia de EA graves de pancreatitis fue del 5 %; la incidencia de pancreatitis potencialmente mortal fue del 1 %. Un paciente desarrolló pseudoquistes pancreáticos tras pancreatitis aguda, que se resolvió sin secuelas. La frecuencia de pancreatitis en el Estudio JZP458-201 que llevó a la interrupción fue del 5 %.

Las reacciones adversas observadas se enumeran en la Tabla A2 mediante la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia (18).

Inmunogenicidad (18-23)

Se ha notificado que hay poca o ninguna reactividad cruzada entre la crisantaspasa y otra asparaginasa derivada de *E. coli*. Como con todas las proteínas terapéuticas, hay posibilidad de inmunogenicidad. Los ensayos de inmunogenicidad dependen sobre todo de la sensibilidad y especificidad del ensayo y pueden verse influenciados por varios factores como metodología de ensayo, manipulación de muestras, el tiempo de recogida de muestras, tratamiento concomitante y enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos a Enrylaze® con la incidencia de anticuerpos a otros productos puede ser engañosa. Un análisis de pacientes que recibieron Enrylaze® por inyección intramuscular (n=167) o perfusión intravenosa (n=61) demostró que 116 de 228 (51 %) pacientes

habían confirmado anticuerpos antifármaco (ADA) positivos hacia Enrylaze®, 8 (7 %) de estos eran ADA positivos en la dosis previa 1. Un total de 23 (20 %) pacientes con ADA experimentaron reacciones de hipersensibilidad, de los cuales 6 (5 %) tenían anticuerpos neutralizantes. De los pacientes ADA negativos 7/112 (6 %) experimentaron una reacción de hipersensibilidad. Durante el transcurso del tratamiento 73 (63 %) pacientes pasaron a ser ADA negativos al menos una vez.

La presencia de ADA no parece estar correlacionada con la aparición de reacciones de hipersensibilidad. Los niveles de SAA no se vieron afectados en los pacientes ADA positivos aplicables, ya que conservaron niveles de SAA $\geq 0,1$ U/ml en todos los puntos temporales de 48 y 72 horas disponibles durante el Tratamiento 1. No se observó ningún impacto en la farmacocinética de Enrylaze® y el estado de ADA no resultó ser un factor significativo en el análisis farmacocinético de la población.

Población pediátrica e influencia de la edad (20)

La mayor parte de los pacientes en el estudio JZP458-201 eran niños de < 18 años 197/228 (86 %) y, por lo tanto, no es adecuada una comparación de la frecuencia y la gravedad en reacciones adversas frente a otros grupos de edad.

Ciertos EA parecieron ser más frecuentes en un determinado grupo de edad. Por ejemplo, el dolor de espalda parecía informarse con mayor frecuencia en el grupo de mayor edad (grupo ≥ 18 años) en todas las cohortes de dosificación, aunque esta tendencia no fue evidente para la mayoría de los EA observados. Se detectaron más casos de pancreatitis y trombosis en niños de 12 años y mayores que en niños de 6 a 12 años. Para los EA hepáticos, no se observó ninguna tendencia en la tasa de eventos por subgrupo de edad. Debido al pequeño número de participantes en cada subgrupo de edad y el pequeño número de eventos, la importancia de estos hallazgos no está clara.

Discusión

La incorporación de L-asparaginasa en regímenes multiagentes ha sido de gran importancia para mejorar los resultados del tratamiento en pacientes con LLA/LLB. Por contra, la omisión de asparaginasa (o niveles séricos bajos/no detectables después de su administración) puede conducir a un mayor riesgo de recaída y, en pacientes con enfermedad recurrente, una peor respuesta a la terapia de reinducción (9-11). Las asparaginastas derivadas de *E. coli* (particularmente formaciones pegiladas) se usan típicamente en todos los protocolos de primera línea. Las asparaginastas derivadas de *E. chrysanthemi* tienen un perfil inmunológico distinto y durante mucho tiempo han sido la única opción disponible para los pacientes que no pueden recibir formulaciones derivadas de *E. coli* debido a hipersensibilidad o inactivación silenciosa (10,11).

No obstante, debido a una escasez global de asparaginasa nativa *E. chrysanthemi* (Erwinaze/Erwinase®) que ocurrió como consecuencia de problemas de fabricación, cambiar de una asparaginasa derivada de *E. coli* a una preparación derivada de *Erwinia* llegó a ser un desafío. (26). Debido a esta necesidad médica crítica no cubierta, la crisantaspa recombinante JZP458 se desarrolló como un nuevo producto de asparaginasa para proporcionar una alternativa en los pacientes que desarrollan hipersensibilidad a asparaginastas derivadas de *E. coli*. Si bien, desde el año 2021 no hay problemas de suministro de Erwinase®.

En este contexto la crisantaspa recombinante ha sido autorizada para su administración como parte de un régimen quimioterápico multiagente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y el linfoma linfoblástico (LLB) en pacientes adultos y pediátricos (a partir de 1 mes) que han desarrollado hipersensibilidad o inactivación silente a la asparaginasa derivada de *E. coli* (18,19). Esta autorización se basó en el ensayo fase II/III pivotal JZP458-201 (AALL1931) titulado Estudio multicéntrico abierto sobre la crisantaspa recombinante producida en *Pseudomonas fluorescens* (RC-P) en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA)/linfoma linfoblástico (LLB) tras hipersensibilidad a las asparaginastas derivadas de *E. coli*. Se trata de un estudio farmacocinético, abierto, de un solo brazo, multicéntrico, de confirmación de dosis de JZP-458 en pacientes (de cualquier edad) con LLA/LLB que presentaron hipersensibilidad a las

asparaginasas derivadas de *E. coli* (reacción alérgica o inactivación silente). Este estudio estaba diseñado para evaluar la tolerabilidad y eficacia de JZP-458 (solo en pacientes que desarrollan hipersensibilidad a una asparaginasa derivada de *E. coli*), medida por la actividad de la asparaginasa (21,22)

Este estudio demostró que los pacientes tratados con 1 ciclo (6 dosis) de crisantaspasa recombinante IM alcanzaron valores adecuados de actividad asparaginasa. Esto se basó en los resultados del nivel nadir de actividad de asparaginasa sérica (NSAA) evaluado 48 horas después del tratamiento (media = 0,65 UI/mL; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,53 a 0,77) y 72 horas después del tratamiento (media = 0,46 UI/mL; IC del 95 %, 0,34 a 0,58), los cuales excedieron el valor predeterminado umbral para el nivel de NSAA de 0,1 UI/ml. La proporción de pacientes con valores iguales o superiores al umbral de 0,1 UI/ml fue superior a un umbral predeterminado del 90 % para la eficacia en 47 de 49 pacientes (95,9 %; IC del 95 %, 90,4 a 100,0) en las últimas 48 horas punto, y 44 de 49 pacientes (89,8 %; IC del 95 %, 81,2 a 98,3) en la evaluación de las últimas 72 horas.

Aunque la medición precisa de los niveles de asparagina no es técnicamente operativo, se conoce que el nadir de la actividad de la asparaginasa sérica se corresponde con la adecuada depleción de la asparagina (15-17). En el estudio no se evaluaron otros resultados de eficacia, como la supervivencia general, la supervivencia libre de eventos, la supervivencia libre de enfermedad, la remisión clínica completa o la enfermedad residual mínima o la calidad de vida relacionada con la salud (24, 25). La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta, definida como la proporción de pacientes con un nivel de NSAA en las últimas 72 horas de 0,1 UI/ml o superior durante el primer ciclo (última dosis) de administración recombinante de crisantaspasa IM (21,22). La determinación de NSAA es un método válido y confiable para medir la eficacia de la asparaginasa y se realizó en el ensayo utilizando un método validado de actividad enzimática para medir los niveles de NSAA en suero humano. Aunque no se ha establecido un valor crítico mínimo para determinar la depleción de la asparagina sérica, la literatura ha definido el agotamiento completo de la asparagina como menos de 0,1 μM a 0,2 μM , según el límite de detección del ensayo de cromatografía líquida de alta resolución utilizado. La opinión de expertos consensuada indica que un nivel de NSAA de al menos 0,1 UI/ml parece ser un nivel objetivo seguro para garantizar el beneficio terapéutico (15-17).

Como variables secundarias de eficacia incluyeron la proporción de pacientes con el nivel de NSAA de las últimas 48 horas de 0,1 UI/ml o superior; la proporción de pacientes con el nivel de NSAA de las últimas 48 horas de 0,4 UI/ml o superior; y la proporción de pacientes con el nivel de NSAA de las últimas 72 horas de 0,4 UI/ml o durante el primer ciclo de administración recombinante de crisantaspasa IM (21).

Por otra parte, los EA fueron manejables y estuvieron dentro de la frecuencia esperada de los eventos observados en pacientes con LLA o LLB en la práctica clínica. En cuanto a este aspecto, es posible que se informen en exceso los EA conocidos, esperables, pero no es posible cuantificar en qué medida esto pudo haber ocurrido. Dado el diseño del estudio de un solo grupo y la extensa co-medicación (incluida la quimioterapia) que reciben los pacientes con LLA/LLB, la interpretación de los datos de seguridad se ve obstaculizada (25,26). Con todo y pese a diferencias numéricas, el perfil de seguridad general que se observó con crisantaspasa recombinante parece razonablemente comparable al de la crisantaspasa.

Sólo se incluyó un número limitado de pacientes por cohorte de dosificación y el estudio no fue diseñado para mostrar diferencias en la seguridad entre las dosis estudiadas o entre las rutas IM versus IV de administración. Por lo tanto, la comparación de los datos de seguridad entre diferentes cohortes debe realizarse con precaución. Sin embargo, los datos proporcionados no indican una diferencia consistente en el porcentaje de pacientes con EA entre cohortes de dosis en la Parte A. En la parte B se describieron más EA graves relacionados con el tratamiento y EA que condujeron a la interrupción del fármaco que para los pacientes tratados en la parte A del estudio (47,5 % frente a 28,7 % y 32,8 % frente a 13,8 %, respectivamente). Para la parte B (IV) la proporción de EA graves que se consideraron relacionados con el fármaco del estudio fue mayor, si bien la incidencia de todos los EA graves notificados fue comparable entre los que recibieron crisantaspasa recombinante IM e IV (65,6 % frente a 66,5 %, respectivamente).

Debido al pequeño número de pacientes incluidos en los subgrupos de edad y al pequeño número de eventos, no se puede sacar una conclusión definitiva con respecto a la similitud de la toxicidad de crisantaspasa recombinante para pacientes de diferentes edades. Sin embargo, en general, el perfil de seguridad de RC-P parece comparable entre los subgrupos de edad. No hubo una tendencia constante hacia una mayor toxicidad para uno de los subgrupos de edad. No obstante, y aunque la mayoría de los pacientes tenían <18 años de edad y que no se ha estudiado el perfil de seguridad de adultos mayores de 25 años, algunas reacciones adversas, como hepatotoxicidad, trombosis y pancreatitis, se han notificado con mayor frecuencia en adultos con leucemia linfoblástica aguda que en pacientes pediátricos.

El número de participantes con anticuerpos neutralizantes (NAb) fue muy pequeño (Parte A IM: n=4; Parte B IV: n=2). Los niveles medios de SAA durante las últimas 48 horas y las últimas 72 horas fueron comparables entre sujetos ADA+ ADA- durante todo el tratamiento en todos los regímenes de dosificación probados en el estudio clínico. Pese que no se pueden sacar conclusiones firmes basándose en el pequeño número de sujetos NAb+, los datos disponibles no sugieren una diferencia en el impacto del estado de NAb en los niveles de SAA.

La principal limitación del estudio JZP458-201 es el diseño de un solo brazo (no comparativo). Como resultado de la falta de un grupo de comparación y de control de los factores de confusión, los resultados no pueden atribuirse definitivamente a la administración de crisantaspasa recombinante. Pero es un hecho que la escasez de suministro del principal comparador (asparaginasa derivada de *Erwinia chrysantemii*) puede haber hecho inviable una comparación aleatoria. Los criterios de selección parecen razonables y hubo pocos fallos de selección (menos del 5%), lo que indica que el riesgo de sesgo de selección probablemente sea bajo. No se realizó ninguna prueba de hipótesis formal para evaluar las estimaciones del efecto de este estudio. El estudio fue abierto; sin embargo, no se sospecha sesgo en la medición del resultado porque las mediciones de eficacia, como los niveles de NSAA, se recopilaban objetivamente.

Por otra parte, a pesar de que no existen estudios comparativos entre crisantaspasa recombinante y crisantaspasa nativa, se vio una alta proporción de pacientes que alcanzaron un umbral de actividad de asparaginasa adecuada y perfiles de seguridad similares entre ambos fármacos. Sin embargo, hay factores de confusión al ser estudios de un solo brazo sin ajustes para equilibrar factores pronósticos no observados o modificadores del efecto, e imprecisión debido al bajo número de pacientes y los intervalos de confianza amplios. Es difícil determinar cualquier diferencia en los efectos entre la crisantaspasa recombinante y la EDA en términos de niveles de NSAA y toxicidad. Teniendo en cuenta las limitaciones del estudio JZP458-201 (AALL1931), la crisantaspasa recombinante aún puede comportarse de manera similar al fármaco que pretende reemplazar (asparaginasa derivada de *E. coli*) en el régimen de quimioterapia multicomponente para pacientes con LLA/LLB; sin embargo, esto no fue probado. El estudio sólo puede resaltar que la crisantaspasa recombinante se asocia con una actividad asparaginasa medible (NSAA por encima de un umbral de 0,1 UI/mL, previamente establecido). Este criterio de valoración se utiliza y debe interpretarse como un marcador subrogado.

Conclusión

La leucemia linfocítica aguda y el linfoma linfoblástico son enfermedades malignas hematológicas derivadas de precursores de células B, precursores de células T o ambos. Comparten características clínicas y comportamiento, así como requieren el mismo esquema de tratamiento, el cual ha de ser precoz e intensivo dada la agresividad de la enfermedad. El objetivo es alcanzar la remisión y prolongar la supervivencia y mantener la calidad de vida de los pacientes. Se emplean regímenes de tratamiento que incluyen combinaciones de agentes quimioterápicos. Entre estos agentes se encuentra la asparaginasa, que ejerce su acción citotóxica deplecionando los niveles de asparagina en las células leucémicas, las cuales son incapaces de sintetizar asparagina y dependen de la reserva exógena. Sin asparagina, estas células ven comprometido su metabolismo proteico y su supervivencia. Se ha demostrado que la adición de asparaginasa al tratamiento multiagente de LLA/LLB contribuye a la supervivencia global de los pacientes.

Los tipos de asparaginasa disponibles son las derivadas de *E. coli* (de acción corta o bien la forma pegilada, de acción larga) y la derivada de *Erwinia chrysantemi* (crisantaspasa, de acción corta). Esta última es empleada como alternativa cuando se desarrolla una hipersensibilidad clínica o bien una inactivación silente tras la exposición a asparaginasa derivada de *E. coli*. Dada la contribución de la acción citotóxica de la asparaginasa en el tratamiento de los pacientes de LLA/LLB se hace necesaria una alternativa para cubrir esta necesidad en los casos de hipersensibilidad e inactivación silente. En este contexto, crisantaspasa recombinante se ha desarrollado como alternativa para hacer el switch tras hiperactividad o inactivación silente en pacientes previamente expuestos a asparaginasa derivada de *E. coli*.

Basándonos en los datos del ensayo clínico pivotal, estudio abierto de un solo grupo, se sugiere que la crisantaspasa recombinante se asocia con una actividad asparaginasa adecuada cuando se usa en pacientes con LLA/LLB que han desarrollado hipersensibilidad a la asparaginasa derivada de *E. coli*, lo cual se demostró usando niveles séricos de NSAA como marcador subrogado de la depleción de asparagina. Los niveles séricos de la actividad de asparaginasa nadir alcanzaron un umbral determinado a priori de 0,1 UI/ml, umbral que fue establecido por consenso clínico como un nivel asociado a utilidad clínica. Dado el diseño de este ensayo, no permite conocer el impacto en resultados de significación clínica, como la supervivencia, la tasa de respuestas o la calidad de vida de los pacientes.

Atendiendo a la seguridad, el perfil de la crisantaspasa recombinante se asimila al de otras asparaginasas. Pero dado que el número de adultos incluidos en el estudio de seguridad fue limitado y que algunos datos sugieren la posibilidad de mayor toxicidad en adultos, la seguridad postcomercialización tiene que ser estrechamente monitorizada.

En conclusión, crisantaspasa recombinante (Enrylaze®) es una opción terapéutica para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y el linfoma linfoblástico (LLB) en pacientes adultos y pediátricos (a partir de 1 mes) que han desarrollado hipersensibilidad o inactivación silente a la asparaginasa derivada de *E. coli*.



Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Noelia Vega Gil. Servicio de Farmacología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorios titulares de los comparadores, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Asociación Española de Pediatría (AEPED), la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia (AEAL) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Figura A1. Diseño ensayo fase 2/3 AALL1931



Figura A2. Diagrama Consort de ensayo fase 2/3 AALL1931

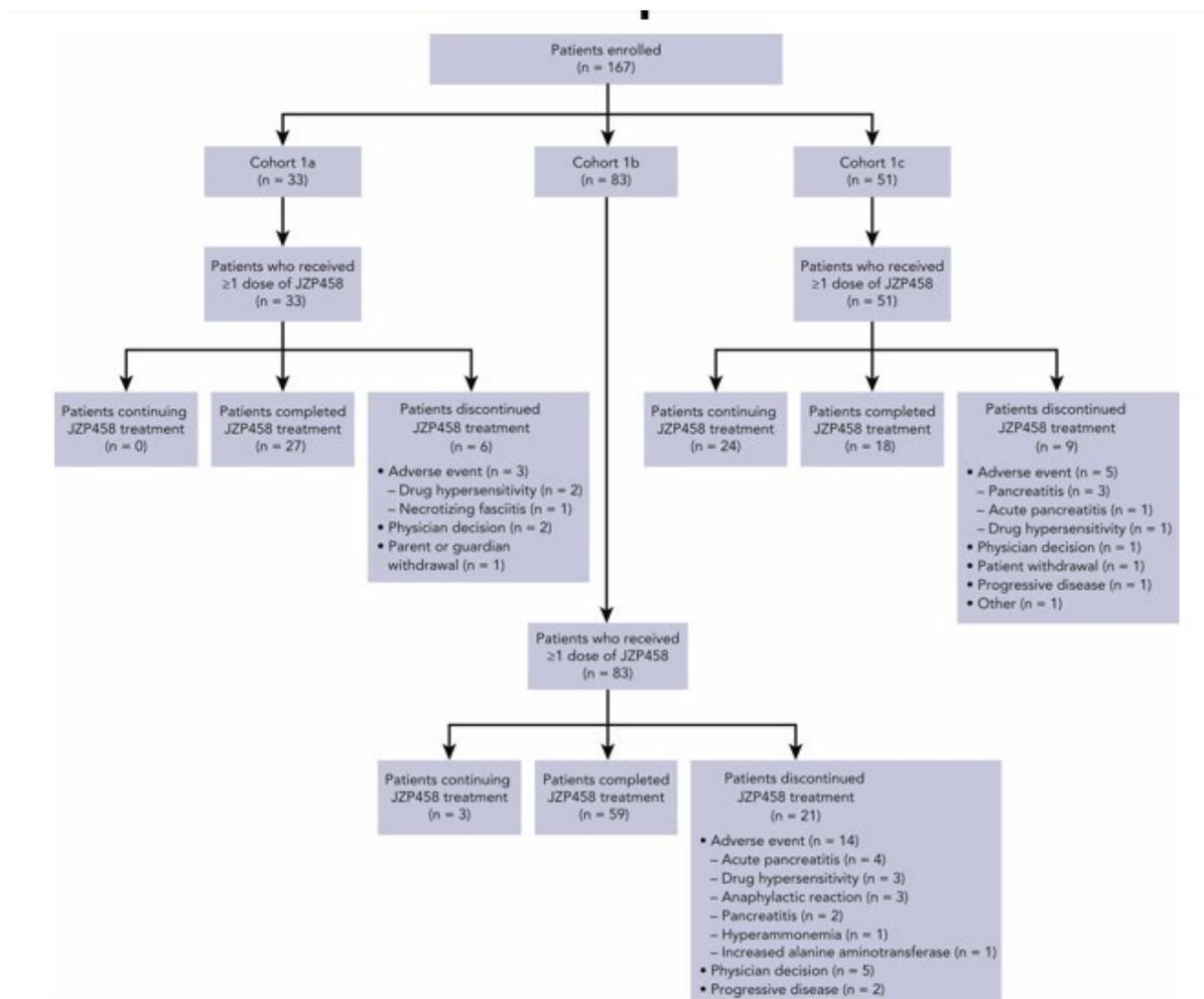


Figura A3. Niveles de NSAA tras el primer ciclo de tratamiento por cohortes. (A) Proporción de pacientes que alcanzaron NSAA $\geq 0,1$ IU/mL. (B) Media de nivel de NSAA de los pacientes evaluables tras primer ciclo de tratamiento. Las barras representan 95 % IC.

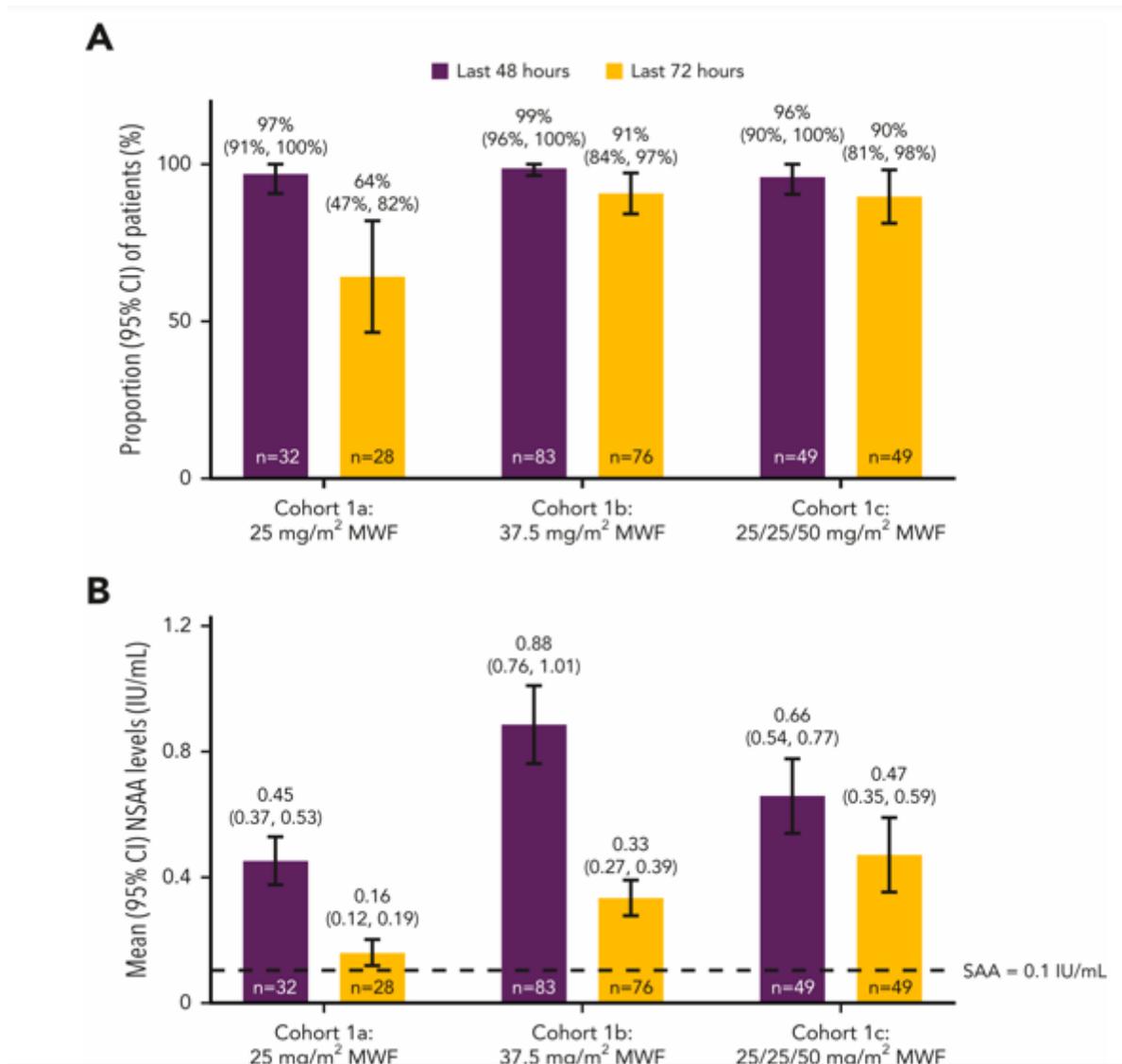
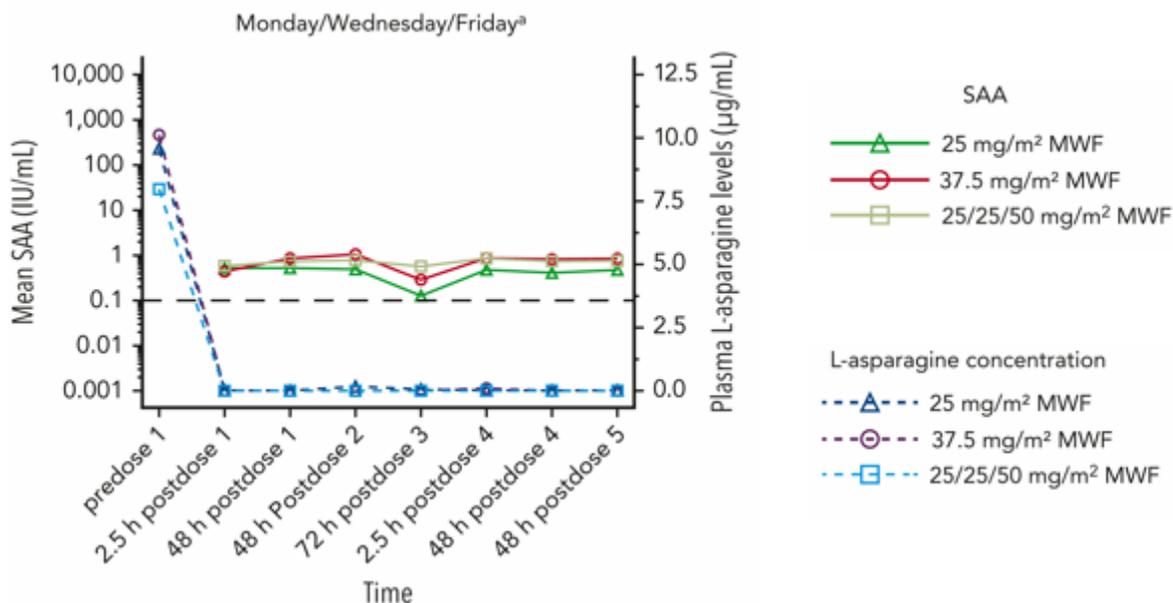
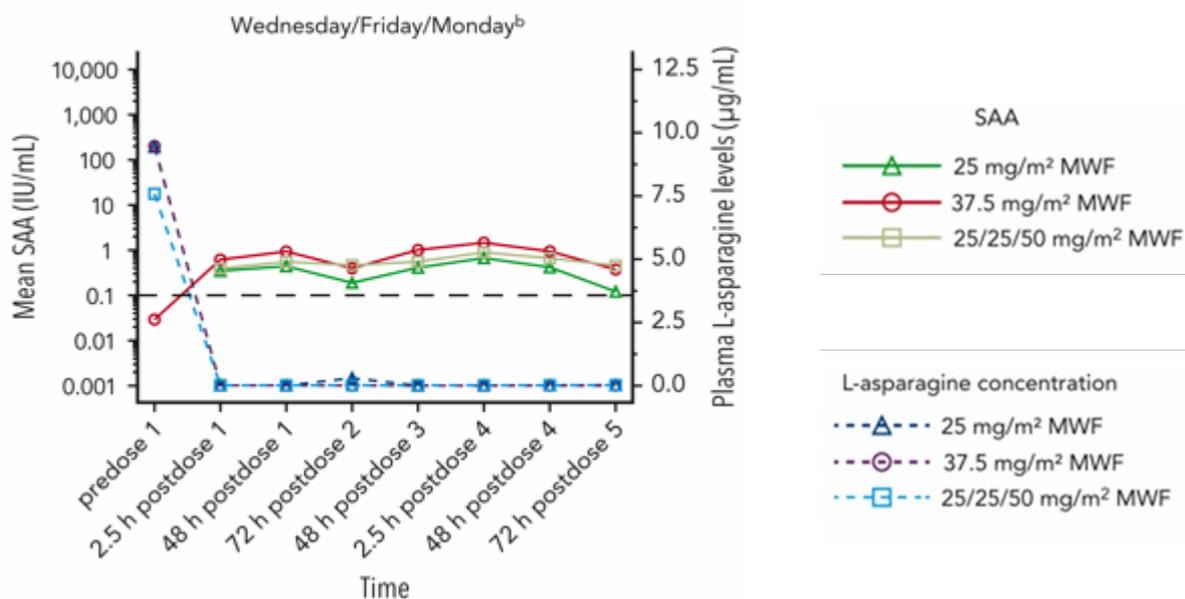


Figura A4. Perfiles medios del nivel de SAA en el tiempo y niveles medios correspondientes de L-asparagina en plasma en el primer ciclo de tratamiento por cohorte y esquema de dosificación.

A4.1) Esquema lunes/miércoles/viernes:



A4.2) Esquema miércoles/viernes/lunes



A4.3) Esquema viernes/lunes/miércoles:

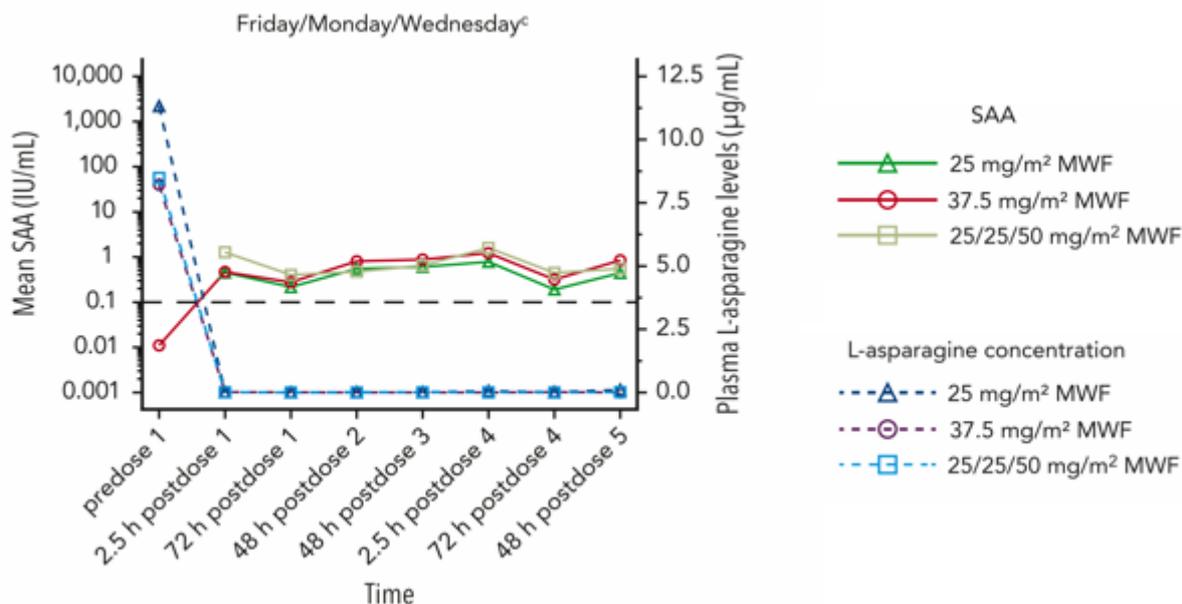


Tabla A1. Resumen de efectos adversos en el ensayo fase 2/3 AALL1931

Tipo de AE	Cohorte 1a: 25mg/m ² MWF (n=33)	Cohorte 1b: 37.5mg/m ² MWF (n=83)	Cohorte 1c: 25/25/50 mg/m ² MWF (n=51)	Total (n= 167)
AE relacionado de cualquier grado	21(64)	66 (80)	37 (73)	124 (74)
AE relacionado grado 3-4	14 (42)	46 (55)	26 (51)	86 (51)
SAE relacionado	5 (15)	28 (34)	12 (24)	45 (27)
AE que condicionó discontinuación	2 (6)	14 (17)	5 (10)	12 (13)
AE que causó muerte	0	0	0	0

Datos expresados en: valor (porcentaje).

Tabla A2. Reacciones adversas en pacientes que reciben Enrylaze con quimioterapia multiagente (Estudio JZP458-201)

CLASIFICACIÓN POR ÓRGANOS Y SISTEMAS	FRECUENCIA	REACCIONES ADVERSAS
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Sepsis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes	Hipersensibilidad a fármaco
	Frecuentes	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Apetito disminuido, hiperglucemia, hipoalbuminemia
	Frecuentes	Hipertrigliceridemia, hipoglucemia, hiperamonemia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Ansiedad
	Frecuentes	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo
	Poco frecuentes	Trombosis del seno sagital superior
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión
	Poco frecuentes	Trombosis en la vena yugular, trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios	Frecuentes	Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea
	Frecuentes	Pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción maculopapular, prurito, erupción, urticaria, erupción eritematosa
Musculoesqueléticos y tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor en una extremidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, pirexia
	Frecuentes	Dolor en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Transaminasa elevada, recuento de leucocitos disminuido, recuento de linfocitos disminuido, peso disminuido, bilirrubina elevada
	Frecuentes	Creatinina elevada, TTPA prolongado, fibrinógeno en sangre disminuido, antitrombina III disminuida



Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes	Contusión
	Frecuentes	Reacción relacionada con la perfusión

Frecuencias definidas como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)

Tabla A3. Características clave de la crisantaspasa recombinante y la asparaginasa derivada de Erwinia

CARACTERÍSTICA	CRISANTASPASA RECOMBINANTE	ASPARGINASA DERIVADA DE ERWINIA
MECANISMO DE ACCIÓN	Conversión del aminoácido L-asparagina en ácido aspártico y amoniaco. El mecanismo de acción se basa en la destrucción de las células leucémicas debido al agotamiento de la asparagina plasmática. Las células leucémicas con baja expresión de asparagina sintetasa tienen una capacidad reducida para sintetizar asparagina y, por lo tanto, dependen de una fuente exógena de asparagina para sobrevivir.	El mecanismo se basa en un defecto metabólico en la síntesis de asparagina de las células malignas. La asparaginasa hidroliza la asparagina circulante, lo que provoca la inanición y la muerte de las células malignas.
INDICACIÓN	Como componente de un régimen quimioterapéutico de múltiples fármacos para el tratamiento de LLA y LLB en pacientes adultos y pediátricos de 1 año o más que han desarrollado hipersensibilidad a la asparaginasa derivada de <i>E. coli</i> .	En combinación con otros fármacos quimioterápicos para tratar a pacientes, principalmente niños, con leucemia linfoblástica aguda que han desarrollado hipersensibilidad (alergia clínica o inactivación silente) a la asparaginasa de <i>E.coli</i> o la asparaginasa pegilada obtenida de <i>E.coli</i> .
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	IM, IV	IM,IV
DOSIS RECOMENDADA	La dosis recomendada es de 25 mg/m ² los lunes y miércoles y 50 mg/m ² los viernes, administradas por vía intramuscular, para un total de 6 dosis, para reemplazar cada dosis planificada de pegaspargasa.	25 000 U/m ² IM o IV, tres veces por semana (lunes, miércoles, viernes) durante dos semanas, para reemplazar cada dosis de pegaspargasa o cada ciclo de tratamiento con asparaginasa. El tratamiento puede adaptarse en mayor medida de acuerdo con el protocolo local.
EFFECTOS ADVERSOS	Trombosis, hemorragia/sangrado, anomalías de la función hepática, pancreatitis, reacciones de hipersensibilidad, aumento de triglicéridos.	Pancreatitis, intolerancia a la glucosa, trastornos de la coagulación, efectos hepáticos, trastornos neurológicos



Referencias

1. Florent Malard y Mohamad Mohty. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2020;395(10230):1146-1162. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33018-1
2. Dragoş C Luca. Update on Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Clin Lab Med*. 2021 Sep;41(3):405-416. doi: 10.1016/j.cll.2021.04.003.
3. Horton TM, Aster JC (2024). Overview of the clinical presentation and diagnosis of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children. In Park JR (Ed), UpToDate. Retrieved 03Dec2024.
4. Duffield AS, Mullighan CG, Borowitz MJ. International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Virchows Arch*. 2023 Jan;482(1):11-26.
5. Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Alfonso Comos P, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Valderrama Zurián JC, Peris Bonet R. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2023. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València, 2024. <https://www.uv.es/rnti/informes.html>
6. Horton TM. Prognostic factors and risk group stratification for acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma in children and adolescents. In Park JR (Ed), UpToDate. Retrieved 03Dec2024
7. Luca DC. Update on Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Clin Lab Med*. 2021 Sep;41(3):405-416. doi: 10.1016/j.cll.2021.04.003. PMID: 34304772.
8. Layton-Tovar C. Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares. *Revista de Medicina e Investigación* 2015; 3 (1): 85-91. DOI: 10.1016/j.mei.2015.02.008
9. Pere Barba, José Luis Dapena, Pau Montesinos y Susana Rives. Asparaginasas en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. *Medicina Clínica* 2017; 148 (5): 225-231
10. Jesús Alonso Gándara Mireles,1,6 Ismael Lares Asseff,1,6 Elio Aarón Reyes Espinoza,2 Lourdes Patricia Córdova Hurtado,2 Flor de María Reyes Gutiérrez,3 Antonio Sandoval Cabrera et al. L-asparaginasa en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, sus efectos adversos y oportunidades en la optimización del tratamiento. *Hematol Méx* 2023; 24 (3): 145-162.
11. Gupta S, Wang C, Raetz EA, Schore R, Salzer WL, Larsen EC, Maloney KW, Mattano LA Jr, Carroll WL, Winick NJ, Hunger SP, Loh ML, Devidas M. Impact of Asparaginase Discontinuation on Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2020 Jun 10;38(17):1897-1905. doi: 10.1200/JCO.19.03024.
12. SEHOP/PETHEMA Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica de Nuevo Diagnóstico (para niños mayores de 1 año y menores de 19 años) Recomendaciones terapéuticas LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 Versión 2.0 (09.10.2014) Disponible en: https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2014/documentos/guias/LAL_SEHOP_PETHEMA_2013.pdf
13. PETHEMA. Programa de estudio y tratamiento de las hemopatías malignas sociedad española de hematología y hemoterapia. Protocolo para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica bcr::abl1 negativa en adultos. https://www.fundacionpethema.es/sites/default/files/protocolos/Protocolo%20LAL_2019_febrero%202023.pdf
14. PETHEMA. Programa español de terapeutica en hematología asociación española de hematología y hemoterapia protocolo para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Ph' negativo en pacientes de edad avanzada (>55 años). Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/pethema/protocolos/LAL/PROTOCOLO-LAL-07-OLD-V-5-7-13.pdf>
15. Inge M. van der Sluis, Lynda M. Vrooman, Rob Pieters, Andre Baruchel, Gabriele Escherich, Nicholas Goulden et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica* 2016 Volume 100(3):279-285
16. Barbara Asselin and Carmelo Rizzari. Asparaginase pharmacokinetics and implications of therapeutic drug monitoring. *Leukemia & Lymphoma*, August 2015; 56(8): 2273-2280. DOI: 10.3109/10428194.2014.1003056
17. Marina García Morina, Paula Melero Guardiaa, Eduardo J. Bardón-Canchoa, Edgar Zapico Muñiz, Elena Cela. Monitorización de actividad de asparaginasas, una mejora en el manejo del paciente con leucemia linfoblástica aguda, experiencia de un centro. *Anales de Pediatría*, 2024, Vol. 100 (1): 65-66. DOI: 10.1016/j.anpedi.2023.09.007
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Enrylaze [Internet]. [cited 2024 Nov 30]. Disponible en: www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/enrylaze-epar-product-information_es.pdf
19. Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency. Enrylaze Summary of opinion (initial authorisation) EMA/323951/2023 [Internet] [Cited 2024 Nov 30] Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-enrylaze_en.pdf



20. Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency. Enrylaze Assessment Report EMA/429470/2023 [Internet] [Cited 2024 Nov 30]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enrylaze-epar-public-assessment-report_en.pdf
21. Maese L, Loh ML, Choi MR, Lin T, Aoki E, Zanette M et al. Recombinant Erwinia asparaginase (JZP458) in acute lymphoblastic leukemia: results from the phase 2/3 AALL1931 study. *Blood*. 2023 Feb 16;141(7):704-712. doi: 10.1182/blood.2022016923.
22. Etsuko Aoki, Luke Devon Maese, Mignon Loh, Shirali Agarwal, Vijayalakshmi Chandrasekaran, Yali Liang et al. Recombinant Erwinia asparaginase (JZP458) in acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma (ALL/LBL): Post hoc analysis of adverse events of interest from AALL1931. *Journal of Clinical Oncology* 2024; 42 (16_suppl). https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.6521
23. Martha Hernandez-Illas, Tong Lin, Andres Rey, Jack Jenkins, Reddy Chandula, Mi Rim Choi. A Phase 1 Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Recombinant Crisantaspase Produced in *Pseudomonas Fluorescens* (RC-P) in Healthy Adults. *Blood* (2019) 134 (Supplement_1): 3817.
24. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023 Jul. Crisantaspase Recombinant (Rylaze) CADTH Reimbursement Review [internet]. [Cited 2024 nov 30]. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK595127/
25. Crisantaspase Recombinant (Rylaze): CADTH Reimbursement Recommendation: Indication: As a component of a multi-agent chemotherapeutic regimen for the treatment of acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma in adult and pediatric patients 1 year or older who have developed hypersensitivity to *E. coli*-derived asparaginase [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023 May. Report No.: PC0301. PMID: 37643255
26. Ribera JM. JZP458 closes the asparaginase allergy gap. *Blood*. 2023 Feb 16;141(7):685-686. doi: 10.1182/blood.2022018395. PMID: 36795447.
27. An Open-Label Study of JZP-458 (RC-P) in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)/Lymphoblastic Lymphoma (LBL). En <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04145531#study-plan>
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Oncaspar [Internet]. [cited 2024 Nov 30]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/1151070002/1151070002_p.pdf
29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Erwinase [Internet]. [cited 2024 Nov 30]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/86063/86063_ft.pdf
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Spectrila [Internet]. [cited 2024 Nov 30]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151072001/FT_1151072001.html.pdf

