



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pegaspargasa (Oncaspar®) en Leucemia Aguda Linfoblástica

IPT, 11/2017. V1

Fecha de publicación: 4 de mayo de 2017[†]

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) tiene una incidencia (casos por 100.000 personas/año) de 1,6 en EEUU (1) y de 1,45 en Europa (2) (concretamente, en España, de 1,29) (3), lo que supone unos 7.200 casos anuales en Europa de los que un 40% aproximadamente (3.000 casos) corresponden a pacientes adultos. La LAL es una enfermedad predominantemente infantil, con el 57% de los casos en pacientes de < 20 años (1). La LAL es el cáncer más frecuente en los niños, representando el 20% de todos los tumores en < 20 años (1). En contraste sólo el 27% de los casos de LAL tienen ≥ 45 años y un 11% ≥ 65 años (1).

La supervivencia (a 5 años) en la LAL disminuye claramente con el incremento de edad siendo más alta en la LAL infantil (<20 años, 92%), seguida por adolescentes y adultos jóvenes (20-49 años, 50%) y más baja en adultos (>50 años, 25%; >65 años 17%) (1). La excepción a esta regla de la edad son los niños <1 año que tienen un particular mal pronóstico.

El tratamiento convencional de la LAL consiste en poliquimioterapia de inducción, una fase de consolidación y una fase de mantenimiento, junto con profilaxis o tratamiento dirigido al sistema nervioso central. Entre los fármacos empleados, la asparaginasa se incluye en prácticamente todos los protocolos actuales para la LAL Ph negativa a excepción del protocolo hyper-CVAD (4). En LAL infantil, en un estudio randomizado, el empleo de la asparaginasa en el tratamiento se asoció con un 25% de incremento en la supervivencia a 20 años (5).

PEGASPARGASA (ONCASPAR®)

Pegaspargasa (Oncaspar®) se autorizó en Europa en enero de 2016. Está indicada como parte del tratamiento antineoplásico combinado de la LAL en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, así como en pacientes adultos.

Este fármaco había sido autorizado previamente en varios países para el tratamiento de la LAL, por lo que se dispone de una experiencia amplia en su utilización.

Se ha empleado en 5.304 pacientes en ensayos clínicos y 91.833 en uso post-autorización. La población infantil supone el 95% de la población estudiada. La vía de administración más habitual en los ensayos clínicos ha sido la intramuscular.

Pegaspargasa se presenta en viales con 3750 U en 5 ml. Para pacientes de ≤ 21 años, el fármaco se dosifica de forma diferente según la superficie corporal: en pacientes con superficie corporal ≥ 0,6 m² se administran 2.500 U (3,3 ml de pegaspargasa)/ m² cada 14 días; en los pacientes con una superficie corporal < 0,6 m², se

administran 82,5 U (0,1 ml de pegaspargasa)/ Kg de peso cada 14 días. En los pacientes de >21 años la posología es fija independientemente de la superficie corporal: 2.000 U/ m² cada 14 días. La dosis no requiere ajuste en caso de insuficiencia renal o hepática. Se dispone de pocos datos en el caso de pacientes mayores de 65 años de edad.

Pegaspargasa se puede administrar bien mediante inyección intramuscular o perfusión intravenosa. Para cantidades pequeñas, la vía preferente de administración es la intramuscular. Cuando se administra 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, se repartirá la dosis entre varios puntos de inyección. La perfusión intravenosa de pegaspargasa se administra en 1-2 horas.

Durante el tratamiento pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a pegaspargasa, como anafilaxia potencialmente mortal. Por ello, según la ficha técnica del medicamento, se debe supervisar al paciente durante una hora después de la administración, disponiendo del equipo de reanimación cardiopulmonar y otras medidas necesarias. En los pacientes que presenten reacciones alérgicas graves se debe interrumpir el tratamiento.

Farmacología

Pegaspargasa es una asparaginasa pegilada derivada de *E.coli* modificada mediante la unión covalente al PEG (monometoxipropileno-glicol). Unas 30 a 33 moléculas PEG se unen covalentemente a cada tetrámero de asparaginasa.

La asparaginasa es una enzima homotetramérica formada por 4 subunidades idénticas unidas por uniones no covalentes. Para ejercer su actividad enzimática la asparaginasa requiere la estructura tetramérica. El mecanismo de acción de la asparaginasa es la hidrólisis del aminoácido L-asparagina en ácido aspártico y amoníaco. Esto provoca la depleción de la asparagina en sangre. Debido al gradiente de concentración de asparagina existente entre los espacios intravascular y extravascular, la concentración de asparagina disminuye también posteriormente en los espacios extravasculares, como el líquido cefalorraquídeo. A diferencia de lo que ocurre en las células normales, las células de las neoplasias linfoblásticas poseen una capacidad muy limitada para sintetizar la asparagina, porque presentan una expresión significativamente reducida de la asparagina sintetasa. La disminución de la L-asparagina en suero sanguíneo provoca la inhibición de la síntesis de proteínas, de ADN y de ARN, especialmente en hemoblastos leucémicos que, en consecuencia, experimentan apoptosis. Aunque en menor medida, la asparaginasa puede también ser tóxica para las células normales que se dividen con rapidez y dependen parcialmente del aporte exógeno de asparagina.

Hay tres formulaciones terapéuticas distintas de la enzima asparaginasa: la derivada de *E.coli*, bien en forma nativa o pegilada, y la derivada de *Erwinia chrysanthemi*. La pegilación de la asparaginasa no altera sus propiedades enzimáticas. Las distintas formulaciones presentan el mismo mecanismo de acción pero difieren en su farmacocinética y en su capacidad inmunogénica.

Después de una hora de perfusión intravenosa, se detectó actividad asparaginasa durante un mínimo de 15 días después del primer tratamiento con pegaspargasa. La asparagina en sangre se depleciona dentro de las 2 horas de la administración intravenosa de pegaspargasa.

En el estudio ASP-301 (6), los pacientes con LAL recién diagnosticada se aleatorizaron a recibir una sola inyección intramuscular de pegaspargasa (2.500 U/ m² de superficie corporal), asparaginasa natural de *E.coli* (25.000 U/ m² de superficie corporal) o de *Erwinia* (25.000 U/ m² de superficie corporal). La semivida de eliminación en plasma de pegaspargasa fue significativamente

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 12 de abril de 2016

mayor (5,7 días) que las semividas de eliminación en plasma de la asparaginasa natural de *E. coli* (1,3 días) y de *Erwinia* (0,65 días).

La muerte celular inmediata *in vivo* de las células leucémicas, medida mediante fluorescencia de rodamina, fue la misma para los tres preparados de Asparaginasa (estudio DFCI-87-001=ASP-301) (7).

El metotrexato y la citarabina pueden interferir de manera distinta con la asparaginasa: la administración previa de estos fármacos puede aumentar el efecto de pegaspargasa de manera sinérgica. Si se administran después de pegaspargasa, el efecto de este puede debilitarse de manera antagónica. El tratamiento inmediatamente anterior o simultáneo con vincristina puede aumentar la toxicidad de pegaspargasa y el riesgo de que aparezcan reacciones anafilácticas. Por tanto, la vincristina se debe administrar de manera oportuna antes de la administración de pegaspargasa, a fin de disminuir la toxicidad.

Debido a que durante el almacenamiento de la pegaspargasa se produce una de-pegilación espontánea, el fármaco tiene una caducidad corta, de 8 meses tan sólo.

Eficacia

La eficacia de pegaspargasa en pacientes con LAL ha sido estudiada como tratamiento de primera línea en 6 ensayos (CCG-1961, CCG-1962, DFCI-87-001, DFCI-91-01, DFCI-05-001, AALL07P4) y en pacientes previamente tratados, en otros 8 ensayos, (ASP-001, ASP-001C/003C, ASP 201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400, ASP-102, ASP 203), de los que 6 incluyeron pacientes con hipersensibilidad previa a las formas nativas de asparaginasa de *E. coli* (los anteriores excepto ASP-102 y ASP-203).

Tratamiento de primera línea en LAL infantil

Estudio CCG-1961

Es un estudio fase III, parcialmente aleatorizado, abierto, multicéntrico, de tratamiento de primera línea en LAL infantil con características desfavorables. Estudió el impacto de la terapia post-inducción (duración estándar vs incrementada; intensidad estándar vs incrementada) en aquellos pacientes con evidencia de respuesta precoz a los 7 días del tratamiento de inducción (<25% de blastos). Las covariables principales fueron la tasa de supervivencia libre de evento y la de supervivencia global, ambas a los 5 años. Sus resultados se han informado en varias publicaciones (8-11). Todos los pacientes recibieron quimioterapia de inducción con poliquimioterapia que incluía asparaginasa nativa de *E. coli*, a dosis de 6000 U/ m² por vía intramuscular 3 veces por semana por 9 dosis en total. El grupo de quimioterapia post-inducción de intensidad incrementada incluyó de 6-10 dosis de pegaspargasa en el tratamiento de consolidación, mantenimiento interino e intensificación retardada, con dosis adicionales de quimioterapia. El grupo que recibió el tratamiento de post-inducción de intensidad estándar solo recibió de 6 a 12 dosis de asparaginasa nativa en los ciclos de intensificación retardada. Sólo el uso de quimioterapia post-inducción de intensidad incrementada (grupo de pegaspargasa) comparada con intensidad estándar se asoció con un incremento significativo de la SLE y SG en comparación con la quimioterapia de intensidad estándar (HR = 1,61; p < 0,001 y HR = 1,56; p < 0,005 respectivamente); no así el empleo de quimioterapia de duración incrementada.

En el ensayo CCG-1961 se analizó de forma separada el impacto clínico del desarrollo de anticuerpos anti-asparaginasa en 1001 pacientes; se muestran los resultados de 280 pacientes. El 61% de los pacientes expuestos a la asparaginasa nativa de *E. coli* durante la inducción, desarrollaron anticuerpos frente a la asparaginasa. De estos 447 (78%) no presentaban actividad medible de asparaginasa en suero. Un 39% (390) de los pacientes no desarrollaron anticuerpos en ningún momento. Una vez que aparecían títulos elevados de anticuerpos anti-

asparaginasa, estos se mantenían durante todo el tratamiento. Los pacientes que presentaron síntomas de alergia a la asparaginasa nativa de *E. coli*, o a la pegaspargasa, desarrollasen o no anticuerpos frente a la asparaginasa, se cambiaron a asparaginasa de *Erwinia*. En cambio los pacientes que desarrollaron anticuerpos pero no presentaban síntomas o signos de alergia no se cambiaron a asparaginasa de *Erwinia*. En estos últimos, se observó una actividad enzimática de la asparaginasa reducida o nula, mientras que en los que se cambió a asparaginasa de *Erwinia*, sí que se detectó actividad enzimática. Estos datos confirman que los anticuerpos frente a asparaginasa nativa también reaccionan de forma cruzada con la pegaspargasa, enzimas que son de idéntico origen (*E. coli*). Se estudió el impacto de la presencia de anticuerpos frente a asparaginasa sobre la aparición de eventos (recidiva, muerte, o segundo tumor) a los 30 meses del tratamiento en un subgrupo de 280 pacientes que se dividieron en 4 subgrupos: grupo A, pacientes sin hipersensibilidad clínica ni anticuerpos frente a la asparaginasa (57 casos); grupo B, pacientes con hipersensibilidad pero sin anticuerpos (27 casos); grupo C, pacientes con hipersensibilidad clínica y anticuerpos (115 casos); grupo D, pacientes sin hipersensibilidad clínica pero con anticuerpos (81 casos). Los pacientes que presentaban anticuerpos sin signos de hipersensibilidad a la asparaginasa, grupo D, tuvieron una incidencia significativamente superior de eventos comparado con el resto de pacientes (HR = 3,2; p = 0,01), incluidos los pacientes con reacción de hipersensibilidad con o sin anticuerpos. Por tanto, este estudio mostró que la pauta empleada de asparaginasa nativa de *E. coli* en inducción resultó ser muy inmunogénica y que el desarrollo de anticuerpos frente a la asparaginasa sin cambio a asparaginasa de *Erwinia* se asociaba a un curso clínico adverso.

Estudio CCG-1962

Estudio fase II, abierto, multicéntrico, donde se comparó de forma aleatorizada la eficacia y seguridad de pegaspargasa frente a asparaginasa nativa de *E. coli* en el tratamiento de primera línea de niños de 1-9 años con LAL de riesgo medio (12). En este estudio, se aleatorizaron 118 pacientes (59 en el grupo de pegaspargasa y 59 en el grupo de asparaginasa nativa). Pegaspargasa se administró intramuscularmente a una dosis de 2.500 unidades/ m² el día 3 de la fase de inducción de 4 semanas y el día 3 de cada una de las dos fases de intensificación diferida (ID) de 8 semanas. La asparaginasa natural de *E. coli* se administró por vía intramuscular a una dosis de 6.000 unidades/ m² tres veces a la semana, administrando 9 dosis en total durante la fase de inducción y 6 dosis en cada una de las fases de intensificación diferida.

El objetivo primario del estudio fue analizar la incidencia de aparición de títulos elevados de anticuerpos frente asparaginasa en el ciclo de intensificación demorada, así como comparar la seguridad de ambos fármacos. Objetivos secundarios fueron la determinación de la actividad de la asparaginasa en suero y LCR, la respuesta al tratamiento y la SLE, aunque por el pequeño tamaño muestral no se esperaba encontrar diferencias significativas en esta última variable. Los niveles promedios de anticuerpos anti-asparaginasa en sujetos normales y en pacientes antes del tratamiento con asparaginasa se consideró que eran de 2 U/ ml, definiéndose como título elevado 2,5 veces el valor normal, es decir 5 U/ ml. En el ciclo de intensificación demorada n^o1, el ratio de anticuerpos fue significativamente más bajo en el grupo tratado con pegaspargasa (1,9) que en el tratado con asparaginasa (3,0) (p= 0,001). Traducido a porcentajes, el 25,6% de los pacientes que recibieron asparaginasa nativa desarrollaron anticuerpos (11/ 43) vs 2% en los que recibieron pegaspargasa (1/47) (p= 0,001). El impacto de los anticuerpos en la actividad sérica de esta enzima fue distinto en los dos grupos. Mientras que solo el 50% (14/ 28) de los pacientes tratados con asparaginasa nativa con títulos de anticuerpos ≥ 1,5 mostraron actividad de asparaginasa, el 100% (7/7)

de los pacientes tratados con pegaspargasa mostraron actividad pese a tener anticuerpos. Más pacientes tratados con pegaspargasa mostraron niveles de actividad sérica de asparaginasa adecuados ($>0,1$ IU/ ml) para depletar la asparagina: 95% vs 19% en intensificación demorada 1, y 91% vs 22% en ciclo de intensificación demorada 2. En todas las fases de tratamiento, las concentraciones de asparagina sérica descendieron en los 4 días posteriores a la dosis y permanecieron bajas durante aproximadamente 3 semanas, tanto en el grupo tratado con pegaspargasa como en el tratado con asparaginasa nativa de *E.coli*. Durante la fase de inducción se midieron las concentraciones de asparagina en el LCR de 50 pacientes. La asparagina en LCR disminuyó desde una concentración media pretratamiento de $2,3 \mu\text{M}$ hasta $1,1 \mu\text{M}$ en el día 7 y hasta $0,6 \mu\text{M}$ a los 28 días después de la administración de pegaspargasa. Para los pacientes del grupo de tratamiento con asparaginasa natural de *E.coli* los valores bajaron desde $2,8 \mu\text{M}$ pre-tratamiento a $1,0 \mu\text{M}$ y $0,3 \mu\text{M}$ a los 7 y 28 días respectivamente.

El aclaramiento de los blastos en la médula ósea fue significativamente más rápido en el grupo de pegaspargasa vs asparaginasa nativa.

No hubo diferencias significativas en la SLE a 3, 5 y 7 años: 83%, 78% y 75% para el grupo de pegaspargasa y 79%, 73% y 66% en el de asparaginasa.

Estudio DFCI-87-001

Estudio fase III aleatorizado, abierto, en LAL infantil ($n=344$), donde se compararon la eficacia y toxicidad a corto plazo de una dosis única de 3 formulaciones distintas de asparaginasa (asparaginasa nativa de *E.coli*, pegaspargasa, y asparaginasa derivada de *Erwinia*) previo al inicio de la poliquimioterapia de inducción (7). Se determinó la eficacia in vitro mediante medición de muerte celular total en cultivo (TCK); la eficacia in vivo, se determinó como la reducción del porcentaje de blastos en médula ósea (LCK) y en sangre periférica a los 5 días de tratamiento y su impacto en la recidiva. No hubo diferencias ni en el porcentaje de muerte in vitro (31%, 39%, 36%) ni en el LCK (69%, 74%, 65%) entre la asparaginasa nativa de *E.coli*, de *Erwinia* y pegaspargasa, respectivamente. Aquellos pacientes que obtuvieron una TCK de $\geq 40\%$ in vitro, se denominaron respondedores y los que obtuvieron $<40\%$, no respondedores. Con una mediana de seguimiento de 4,6 años, la incidencia de eventos leucémicos (fallo en la obtención la remisión en la inducción o recidiva) fue significativamente mayor en los no respondedores (12/ 21, 57% vs 1/ 19, 5%. $p=0,0008$). Por tanto se confirmó la relación entre la falta de respuesta in vitro a la asparaginasa y curso clínico adversos.

Estudio DFCI-91-01

Ensayo fase III aleatorizado, abierto, multicéntrico, en niños de 0-18 años del Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) con LAL (13). Se incluyeron 377 niños. El estudio evaluó la eficacia y seguridad de distintas combinaciones de quimioterapia, con varias ramas de tratamiento. Una de las aleatorizaciones incluía la comparación entre asparaginasa nativa de *E.coli* y pegaspargasa.

La SLE a 5 años no mostró diferencia estadísticamente significativa ($p=0,29$) entre el grupo de asparaginasa nativa (84%) y el de pegaspargasa (78%). En cambio la SLE fue significativamente superior para aquellos que toleraron 26 o más dosis de asparaginasa (independientemente de la formulación empleada): 73% vs 90% ($p=0,01$).

Estudio DFCI-05-001

Estudio fase III, aleatorizado, abierto de tratamiento de primera línea de LAL infantil (1-18 años) comparativo entre pegaspargasa y

asparaginasa nativa de *E.coli* (14). Los pacientes que obtuvieron RC tras la inducción (463) se aleatorizaron entre pegaspargasa intravenosa (232 pacientes) vs asparaginasa de *E.coli* intramuscular (231 pacientes). Los pacientes recibieron un total de 30 dosis de asparaginasa nativa o 15 dosis de pegaspargasa. El objetivo principal del estudio fue observar la frecuencia de toxicidades relacionadas con la asparaginasa, así como la eficacia clínica y biológica. Los resultados de seguridad se muestran en el apartado correspondiente. Las variables de eficacia fueron SLE, actividad de asparaginasa y calidad de vida medida por cuestionarios.

En este estudio los niveles de actividad de asparaginasa en sangre fueron más elevados en los pacientes que recibieron pegaspargasa. La mediana de actividad sérica a la 29 semana de tratamiento fue de $0,750$ UI/ ml en el grupo de pegaspargasa vs $0,084$ UI/ ml en el grupo de asparaginasa nativa. Los pacientes que recibieron pegaspargasa alcanzaron niveles terapéuticos de actividad de asparaginasa en sangre ($\geq 0,10$ IU/ ml) post-inducción en el 99% de los casos comparado con el 71% en los pacientes que habían recibido asparaginasa nativa ($p=0,001$). En los pacientes receptores de pegaspargasa a intervalos de 2 semanas no parece necesario determinar la actividad sérica de asparaginasa ya que la mayoría (99%) muestran buena actividad.

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 6 años. No hubo diferencias significativas en la SLE a los 5 años (89% y 90%), ni en supervivencia global a 5 años (94% y 96%) entre asparaginasa nativa y pegilada. La supervivencia de los pacientes con asparaginasa nativa fue similar, a pesar de que aproximadamente el 50% de los pacientes en los distintos momentos analizados del tratamiento mostraron una actividad de asparaginasa en suero inferior a la que se estima necesaria ($0,1$ UI/ ml). Los pacientes que recibieron pegaspargasa IV desarrollaron menos ansiedad que los que recibieron la asparaginasa IM ($p=0,0288$) según su puntuación en el cuestionario de calidad de vida utilizado.

Estudio AALL07P4

Estudio controlado y aleatorizado de pegaspargasa (Oncaspar) frente a calaspargasa (otra asparaginasa pegilada), en combinación con la misma quimioterapia combinada en el tratamiento de primera línea de pacientes recién diagnosticados de LAL de células B precursoras de alto riesgo, con edades comprendidas entre 1 y 30 años de edad (15). A los 3 años, la EFS y la supervivencia total (ST) para el grupo tratado con pegaspargasa fueron del 85,1% [IC al 95%: del 72 al 92%] y del 92,4% [IC al 95%: del 81 al 97%], respectivamente.

Tratamiento de segunda línea en LAL infantil

Como se ha mencionado anteriormente 8 estudios han analizado la actividad de pegaspargasa en pacientes que han recaído o no han respondido a una primera línea de quimioterapia que contuviera asparaginasa. De ellos, sólo en el ASP-304 se comparó pegaspargasa frente a asparaginasa nativa de *E. coli*.

Estudio ASP-304

Estudio fase III, aleatorizado abierto que comparó la inducción con pegaspargasa (2.500 U/ m^2 días 1 y 15, 2 dosis en total) o asparaginasa nativa (10.000 U/ m^2 trisemanal, 12 dosis en total) junto a quimioterapia convencional. Tras el ciclo de inducción los pacientes de ambos grupos podían recibir mantenimiento con pegaspargasa a criterio del investigador. Los pacientes incluidos debían tener menos de 21 años al diagnóstico de la LAL (en el texto aparece justo lo contrario ≥ 21 años, y era un estudio en LAL infantil) y estar actualmente en recaída o sin respuesta a tratamientos

anteriores. Los pacientes con historial de hipersensibilidad se asignaron directamente a la pegaspargasa, el resto de pacientes se randomizaron para recibir pegaspargasa o asparaginasa nativa. Se incluyeron 76 pacientes (17 asparaginasa nativa y 59 pegaspargasa de los que 40 se adjudicaron directamente por antecedente de hipersensibilidad).

La variable principal de eficacia fue la tasa de remisión, que agrupaba a los pacientes que alcanzaban una remisión completa o parcial de la enfermedad tras el ciclo de inducción. No se midieron variables más duras como SG o SLE.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de remisión global combinada (completa + parcial) entre los grupos de pacientes randomizados (pegaspargasa 56% vs asparaginasa *E. coli* 47%; $p = 0,615$) (pacientes tratados con pegaspargasa directamente 54%), ni en la tasa de remisión completa (pegaspargasa 39% vs asparaginasa *E. coli* 47%; $p = 0,625$) (pacientes tratados con pegaspargasa directamente 41%).

Pacientes de LAL hipersensibles a la asparaginasa natural de *E.coli*.

Seis de los estudios mencionados en el apartado anterior evaluaron pegaspargasa en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a asparaginasa nativa de *E. coli*. En dichos estudios, se administró pegaspargasa a un total de 94 pacientes diagnosticados de LAL asparaginasa (casos con hipersensibilidad/total de casos: ASP-001 (1/37), ASP-201A (7/42), ASP-302 (4/21), ASP-304 (40/76), ASP-400 (13/44) y ASP-001C/ 003C (29/41). (ASP-304, ASP-001, ASP-001C/ 003C, ASP-201A, ASP-302, ASP-400). Uno de los pacientes recibió dosis de pegaspargasa de 250 y 500 unidades/ m² por vía intravenosa. El resto de los pacientes fueron tratados con 2.000 o 2.500 U/ m² administradas por vía intramuscular o intravenosa. Los pacientes recibieron pegaspargasa como único fármaco o acompañado de quimioterapia combinada.

Globalmente, en los cinco estudios analizados (ASP-001, ASP-304, ASP-201A, ASP-302, ASP-400) se analizaron 65 pacientes de LAL tratados con pegaspargasa y se observó remisión completa en 30 pacientes (46%), remisión parcial en 7 pacientes (11%) y mejora en los parámetros sanguíneos en 1 paciente (2%). En el estudio ASP-001C/ 003C, con 29 pacientes de LAL con hipersensibilidad tratados con pegaspargasa, se evaluó la respuesta durante la fase de inducción en 11 pacientes. De estos, 3 pacientes lograron una remisión completa (27%), 1 paciente presentó remisión parcial (9%), 1 mostró mejoras sanguíneas (9%) y en 2 pacientes se observó eficacia terapéutica del tratamiento (18%). Se definió la eficacia terapéutica como aquella mejoría clínica que no cumple con los criterios para el resto de resultados beneficiosos. Durante la fase de mantenimiento, se evaluó a 19 pacientes, de los cuales 17 mostraron una remisión completa (89%) y en 1 paciente se observó eficacia terapéutica (5%).

Seguridad

Los datos para el estudio de la seguridad de la pegaspargasa provienen de los estudios de primera línea, estudios de segunda línea y datos de post-comercialización.

La base de datos de la toxicidad de pegaspargasa incluye a 101,200 pacientes. En los estudios de pegaspargasa en segunda línea, 250 pacientes fueron evaluables para seguridad del fármaco. El fármaco ha sido utilizado principalmente en población pediátrica y por vía IM (en más del 95% en ambos casos).

En los ensayos aleatorizados donde se comparó la toxicidad de pegaspargasa frente a asparaginasa nativa de *E.coli* (7, 13-15), no se observaron diferencias significativas a favor de uno u otro fármaco en cuanto a frecuencia de reacciones adversas, reacciones adversas graves o muertes.

Los efectos adversos más frecuentes (mayor o igual del 20%) son reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas, neutropenia febril, anemia, hiperglucemia, plaquetopenia, neutropenia e hiperbilirrubinemia.

Los efectos adversos más importantes son las reacciones de hipersensibilidad, la pancreatitis y la trombosis.

En relación a la inmunogenicidad, uno de los principales problemas de la asparaginasa es el desarrollo de anticuerpos, asociados o no con reacciones de hipersensibilidad.

Los anticuerpos dirigidos frente a asparaginasa nativa de *E.coli* muestran reactividad cruzada en un importante número de casos frente a la pegaspargasa (16, 17). La aparición de anticuerpos neutralizantes frente a la asparaginasa en pacientes sin ningún dato de reacción alérgica, se denomina inactivación silente. Estos pacientes si no cambian a asparaginasa de *Erwinia*, presentan un curso clínico adverso.

Un 60% de los pacientes expuestos a asparaginasa nativa desarrollaron anticuerpos aunque sólo la mitad manifiestan reacciones alérgicas severas.

Con la pegilación de la asparaginasa, además de modificar sus propiedades farmacocinéticas, se disminuye esta inmunogenicidad (5, 12, 18). No obstante, en el estudio aleatorizado DFCI-05-001, no se encontraron diferencias en las reacciones de hipersensibilidad entre asparaginasa nativa intramuscular (231 pacientes) y pegaspargasa intravenosa (232 pacientes). Este ensayo evaluó el tratamiento de primera línea de LAL infantil (1-18 años) los pacientes que obtuvieron RC tras la inducción (463). El objetivo primario fue la frecuencia de toxicidades relacionadas con la asparaginasa (definidas como alérgicas, pancreatitis, trombóticas o hemorrágicas). En este estudio no hubo diferencias en la frecuencia global de toxicidades relacionadas con la asparaginasa: 28% en los receptores de pegaspargasa y 26% en los receptores de asparaginasa nativa de *E.coli* ($p = 0,55$). Tampoco en la frecuencia individual de alergia 12% vs 9% ($p = 0,36$), pancreatitis 12% vs 10% ($p = 0,55$), o trombosis o hemorragia 7% vs 10% ($p = 0,26$). Más pacientes del grupo de pegaspargasa recibieron las 30 semanas planificadas de tratamiento frente a los que recibieron asparaginasa nativa, 82% vs 74% ($p = 0,01$). Los efectos adversos más frecuentes \geq grado 3 fueron las infecciones bacterianas o fúngicas (20% en pegaspargasa vs 22% en asparaginasa nativa) y las reacciones alérgicas a la asparaginasa (6% vs 3%). En este estudio los niveles de actividad de asparaginasa en sangre fueron más elevados en los pacientes que recibieron pegaspargasa. Pese a los niveles claramente más elevados de actividad de asparaginasa en sangre, la pegaspargasa no se asoció con mayor toxicidad.

Se informó de 39 muertes en los estudios en primera línea (CCG-1961, CCG, 1962, CCG-1991, DFCI-87-001 and DFCI-91-01), y de 102 en los estudios en segunda línea de tratamiento (ASP-001, ASP-001C/003C, ASP 201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400, ASP-102, ASP-203 (22 de ellas durante el estudio y 80 durante el seguimiento). Ninguna de las muertes estuvo directamente relacionada con la pegaspargasa ni con los comparadores.

El perfil de efectos adversos difiere entre adultos y niños tratados con pegaspargasa. Mientras que los adultos presentan más efectos adversos grado 3-4 hepáticos, pancreáticos o trombóticos; los niños presentan más reacciones de hipersensibilidad (5).

Se dispone de pocos datos de pacientes mayores de 65 años de edad y no existen datos disponibles de los eventos adversos de la pegaspargasa a largo plazo.

DISCUSIÓN

Pegaspargasa es una formulación pegilada de asparaginasa de *E.coli* ampliamente empleada en el tratamiento de la LAL. La mayor experiencia en su uso es en población infantil y por vía intramuscular.

En cuanto a eficacia, en el tratamiento de primera línea de las LAL, pegaspargasa ha mostrado ser al menos tan eficaz como la asparaginasa nativa medido como obtención de respuestas y supervivencia global y libre de eventos. Igualmente, la eficacia *in vitro* mediante medición de muerte celular total en cultivo (TCK) fue similar entre pegaspargasa, asparaginasa nativa de *E.coli* y asparaginasa de *Erwinia*.

Pegaspargasa también ha sido utilizado en segunda línea en pacientes con LAL con resultados similares a asparaginasa nativa de *E. coli* en tasa de respuesta. En esta misma situación clínica (LAL en segunda línea), el fármaco ha sido ensayado en pacientes que habían sufrido una reacción de hipersensibilidad a asparaginasa nativa, mostrando resultados comparables a los obtenidos en pacientes sin hipersensibilidad.

La pegilación de la asparaginasa permite, por una parte, disminuir la inmunogenicidad de la enzima, lo que podría suponer una ventaja frente a la asparaginasa de *E. coli*, ya que el desarrollo de anticuerpos frente a esta última se ha asociado a peor curso clínico si no se cambia a asparaginasa de *Erwinia*. De la misma manera, la intolerancia a la asparaginasa se ha asociado a una peor supervivencia en LAL infantil. Sin embargo, este hecho no se ha traducido en una mayor supervivencia de los pacientes tratados con pegaspargasa frente a los tratados con asparaginasa nativa en los ensayos clínicos. Sí se observaron diferencias a favor de pegaspargasa en la proporción de pacientes que recibieron las 30 semanas planificadas de tratamiento programadas (82% vs 74%; $p=0,01$ en el grupo de pegaspargasa y asparaginasa nativa de *E. coli* respectivamente). No se han encontrado diferencias relevantes entre pegaspargasa y asparaginasa nativa en la frecuencia ni gravedad de las reacciones de hipersensibilidad en primera línea de tratamiento (estudio DFCI-05-001). Si bien pudiera ser esperable que el uso de pegaspargasa en vez de asparaginasa nativa en la fase de inducción disminuya la incidencia de reacciones de hipersensibilidad en la fase de post-inducción, este hecho no ha sido aún demostrado en un estudio aleatorizado.

Por otra parte, la pegilación permite una posología más conveniente con intervalos de administración más prolongados (cada 14 días frente a diaria o 2-3 veces por semana con la asparaginasa nativa), consiguiendo niveles de actividad enzimática más estables y prolongados que la asparaginasa nativa, sin que se disponga de datos sobre una posible mejoría en cuanto a la adherencia terapéutica al tratamiento. En uno de los estudios randomizados (14), los pacientes que recibieron pegaspargasa IV desarrollaron menos ansiedad que los que recibieron la asparaginasa IM, aspecto que sería especialmente relevante en la población pediátrica. El hecho de que se alcancen niveles más altos y mantenidos de asparaginasa en sangre no se ha asociado en ninguno de los estudios a una mayor toxicidad respecto a la asparaginasa nativa de *E.coli*. El perfil de efectos adversos de pegaspargasa coincide en gran parte con los de la asparaginasa nativa, si bien debe tenerse en cuenta que la toxicidad de pegaspargasa difiere entre niños y adultos. En los primeros, la hipersensibilidad es el efecto adverso grave más frecuente, y en adultos lo son los efectos adversos hepáticos, pancreáticos y trombóticos.

Se dispone de poca experiencia en el tratamiento de pacientes mayores de 65 años.

Oncaspar estaría disponible comercialmente en España. En la actualidad, las alternativas de tratamiento están disponibles como medicación extranjera.

CONCLUSIÓN

La pegaspargasa supone una alternativa pegilada a la asparaginasa nativa de *E.coli* como parte del tratamiento antineoplásico combinado de la leucemia linfoblástica aguda (LAL) en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, así como en pacientes adultos, aunque en estos la experiencia es menor.

Su menor inmunogenicidad no se ha traducido en una mayor supervivencia global ni supervivencia libre de eventos respecto a la asparaginasa nativa en los ensayos clínicos.

Pegaspargasa presenta la ventaja de una menor frecuencia de administración, lo que simplifica la posología en relación a la asparaginasa nativa de *E.coli*, sin que se hayan observado diferencias clínicamente relevantes en cuanto al perfil de seguridad ni se disponga de datos en cuanto a la adherencia al tratamiento. En relación a los pacientes con hipersensibilidad a la asparaginasa nativa, pegaspargasa puede ser una buena opción de tratamiento.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Pegaspargasa ha sido financiado como parte del tratamiento antineoplásico combinado de la leucemia linfocítica aguda en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, así como en pacientes adultos.

REFERENCIAS

1. The SurveiLALnce Epidemiology and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) 2016 [Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.html>].
2. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2493-511.
3. Katz A, Chia V, Schoonen W, Kelsh M. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control*. 2015;26:1627-42
4. National Comprehensive Cancer Network. Acute Lymphoblastic Leukemia. NCCN V.1.2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. 2016. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf.
5. Stock W, Douer D, DeAngelo DJ, AreLALno M, Advani A, Damon L, et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(12):2237-53.
6. Asselin BL, Whitin JC, Coppola DJ, Rupp IP, SaLALn SE, Cohen HJ. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations. *J Clin Oncol*. 1993;11(9):1780-6.
7. Asselin BL, Kreissman S, Coppola DJ, Bernal SD, Leavitt PR, Gelber RD, et al. Prognostic significance of early response to a single dose of asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;21(1):6-12.
8. Grigoryan RS, Panosyan EH, Seibel NL, Gaynon PS, Avramis IA, Avramis VI. Changes of amino acid serum levels in pediatric patients with higher-risk acute lymphoblastic leukemia (CCG-1961). *In Vivo*. 2004;18(2):107-12.
9. Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, Gaynon PS, Avramis IA, Sather H, et al. Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(4):217-26.



10. Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, Nachman JB, Delaat C, Ettinger LJ, et al. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2008;111(5):2548-55.
11. Nachman JB, La MK, Hunger SP, Heerema NA, Gaynon PS, Hastings C, et al. Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2009;27(31):5189-94.
12. Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, Sather H, Bostrom BC, Cohen LJ, et al. A randomized comparison of native *Escherichia coli* asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood*. 2002;99(6):1986-94.
13. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood*. 2001;97(5):1211-8.
14. Place AE, Stevenson KE, Vrooman LM, Harris MH, Hunt SK, O'Brien JE, et al. Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native *Escherichia coli* L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1677-90.
15. Angiolillo AL, Schore RJ, Devidas M, Borowitz MJ, Carroll AJ, Gastier-Foster JM, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of calaspargase pegol *Escherichia coli* L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia: results from Children's Oncology Group Study AALL07P4. *J Clin Oncol*. 2014;32(34):3874-82.
16. Wang B, Relling MV, Storm MC, Woo MH, Ribeiro R, Pui CH, et al. Evaluation of immunologic crossreaction of antiasparaginase antibodies in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoma patients. *Leukemia*. 2003;17(8):1583-8.
17. Zalewska-Szewczyk B, Gach A, Wyka K, Bodalski J, Młynarski W. The cross-reactivity of anti-asparaginase antibodies against different L-asparaginase preparations. *Clinical and Experimental Medicine*. 2009;9(2):113-6.
18. Panetta JC, Gajjar A, Hijjiya N, Hak LJ, Cheng C, Liu W, et al. Comparison of native *E. coli* and PEG asparaginase pharmacokinetics and pharmacodynamics in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(6):651-8.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Rafael de la Cámara

Servicio de Hematología. Hospital de la Princesa, Madrid

Comunidad Autónoma de Andalucía

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Asociación de Pacientes de Linfoma, Mieloma, Leucemia y Síndromes Mieloproliferativos han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.