

Pegaspargasa

▼ Oncaspar® (Baxalta) en leucemia linfocítica aguda

RESUMEN

La pegaspargasa es una forma pegilada, de acción prolongada, del agente antineoplásico asparaginasa. El medicamento ha sido autorizado como parte del tratamiento antineoplásico combinado de la leucemia linfocítica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, así como en pacientes adultos. La asparaginasa es la aminohidrolasa de L-asparagina, un enzima que escinde la asparagina en ácido aspártico y amoniaco. Las células leucémicas expresan niveles bajos de asparaginasa sintetasa, es decir, son deficitarias de asparaginasa, mientras que las células normales contienen altos niveles de asparaginasa sintetasa y son capaces de producir cantidades suficiente de asparaginasa para transformar la asparagina, por lo que las células leucémicas tienen una mayor sensibilidad al agotamiento de la asparagina extracelular lo que altera la síntesis de proteínas dependiente de asparagina y conduce a la muerte celular. Los datos clínicos indican que en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que habían recaído y que son hipersensibles a la asparaginasa de E. coli, el tratamiento con pegaspargasa indujo una tasa de remisión completa del 41% como parte del régimen de inducción. Estos resultados han sido considerados clínicamente relevantes, especialmente teniendo en cuenta que los pacientes hipersensibles no pueden volver a ser tratados con asparaginasa nativa de E. coli. Además, los resultados obtenidos en los pacientes tratados en primera línea son también relevantes y similares a los obtenidos con asparaginasa nativa. Sin duda alguna, la pegaspargasa es un medicamento con una marcada toxicidad, aunque en general su incidencia y tipo son muy similares entre la pegaspargasa y la asparaginasa nativa, a la que hay que añadir el hecho de que se utiliza en combinación con regímenes quimioterápicos no menos tóxicos. En cualquier caso, es relevante que el perfil toxicológico difiera entre la población pediátrica (con predominio de reacciones ligadas a fenómenos de hipersensibilidad) y la adulta (con preponderancia de procesos trombóticos y hepáticos, aunque mayoritariamente corresponden a anomalías de los valores analíticos, sin manifestaciones clínicas). La pegilación es un proceso farmacéutico ampliamente utilizado para limitar y retrasar la eliminación orgánica de diferentes medicamentos biológicos, incrementando su permanencia, lo que permite reducir la frecuencia de la administración y adicionalmente mantener niveles más estables, lo que puede tener consecuencias clínicas muy relevantes. En el caso de la pegaspargasa, cabe agregar el hecho de reducir la inmunogenicidad de asparaginasa obtenida a partir de microrganismos (E. coli, Erwinia) y, con ello, tratar a pacientes en segunda línea (tras fracaso terapéutico) que sea hipersensibles a la asparaginasa nativa. Esto último, junto con la mejora de la pauta posológica (3 dosis por semana a una dosis cada dos semanas), supone una mejora significativa aunque, obviamente, no implica ningún cambio sustancial en el enfoque terapéutico actual de la leucemia linfoblástica aguda.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

La **leucemia aguda** es un cuadro neoplásico que afecta específicamente a las células hemopoyéticas de tipo pluripotencial (células madre). Es decir, se trata de una expansión de un clon de células linfoides que se ha malignificado. Se pueden clasificar en dos grandes grupos de leucemias: linfoblásticas o linfocíticas agudas (LLA) y mieloblasticas o mieloideas agudas (LMA), también conocidas, por contraposición a las anteriores, como leucemias no linfoblásticas agudas (LNLA). No obstante, la leucemia aguda es una condición infrecuente, con una incidencia global anual de 4 casos por cada 100.000 habitantes. Aunque la incidencia de la leucemia mieloblástica aguda (LMA) es similar a la de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), la frecuencia de ellas varía notablemente con la edad. En este sentido, la LMA constituye el 80-85% de las leucemias agudas del adulto, mientras que esta proporción es la que corresponde a la LLA en los niños. De hecho, la leucemia linfoblástica aguda es la forma más frecuente de cáncer en la infancia; en cambio, en adultos representa menos del 20% de los casos de leucemia aguda y menos del 1% de las enfermedades neoplásicas.

La leucemia linfoblástica aguda representa el 80% de los casos de leucemia acuda en niños y el 20% de todos los casos de leucemia. La incidencia es mayor en niños, siendo máxima entre los 2 y 3 años (por encima de 9:100.000) reduciéndose posteriormente (3:100.000 a los 8 años y menos a medida que progresa la edad), aunque vuelve a aumentar a partir de los 50 años

de edad (2:100.000). Afecta a un número ligeramente superior de niños que de niñas. Su incidencia es mayor en la raza blanca que en la negra. Si bien los hermanos de los niños leucémicos exhiben un riesgo ligeramente mayor de desarrollar la enfermedad, la incidencia es relativamente baja (no más de 1:500). En la Unión Europea, la incidencia global es de 1,3:100.000 habitantes, con aproximadamente 5.600 nuevos casos por año; en España, la incidencia anual de LLA en adultos es de 3 nuevos casos por millón de habitantes y año.

En la **leucemia linfoblástica aguda** las células malignas han perdido su capacidad para madurar y diferenciarse, sustituyendo de forma gradual a las células hematopoyéticas normales. La causa del deterioro genético de las células neoplásicas linfoides no es única, sino más bien es el resultado de múltiples de eventos diferentes y separados. Los factores más habitualmente implicados en el desarrollo de la leucemia aguda son la radiación ionizante, los medicamentos y productos químicos contaminantes, anomalías citogenéticas y oncogenes, enfermedades genéticas concomitantes y virus.

De todos ellos, sin duda, el factor más frecuentemente relacionado con la leucemia linfoblástica aguda es la existencia de anomalías cromosómicas, presentes en más del 70% de los casos. Se trata mayoritariamente de translocaciones, es decir, "intercambios" de una parte de un cromosoma con la de otro cromosoma¹.

¹ Las translocaciones de material genético se indican en forma abreviada con la letra "**t**", seguida de los números de los pares cromosómicos implicados. Por ejemplo, **t(9;22)** indica que ha habido una translocación genética entre el cromosoma 9 y el 22; este es el caso del llamado "cromosoma Philadelphia". Igualmente, las pérdidas o "deleciones" de material se indican como "**del**", y los cambios de posición dentro del mismo cromosoma o "inversiones" se notan como "**inv**"; en ocasiones, estos están combinados y, en ambos casos, la notación incluye el número del par cromosómico afectado: **inv/del(16)**.

Son diversos los genes potencialmente implicados, aunque todos ellos están, de una u otra manera, relacionados con la regulación del crecimiento celular.

De todas ellas, una de las más comunes, especialmente en los adultos con peor pronóstico de la enfermedad, es la **t(9;22)**, conocida como **cromosoma Filadelfia** (**Ph⁺**-positivo o **Ph⁺**), consistente en un cromosoma 22, al que le falta aproximadamente el 50% del material genético de su brazo largo, como consecuencia de una translocación recíproca con el cromosoma 9. El cromosoma Philadelphia no es una alteración exclusiva de la leucemia linfoblástica aguda, sino que se observa en otras formas de leucemia y, muy particularmente, en la leucemia linfocítica crónica.

La principal consecuencia de la alteración citogenética es la formación del gen denominado **BCR/ABL**, resultado de la fusión de los genes **BCR** del cromosoma 22 y el **ABL** del cromosoma 9. El **ABL** (**Abelson**) es un protooncogén que está localizado en el brazo largo del cromosoma 9 de todas las células normales, y es responsable de codificación de una proteína de 140 kD (p140) que se expresa en todas las células y tiene una actividad *tirosin fosfocinasa* débil, cuya función fisiológica se desconoce todavía. Por su parte, el producto del gen **BCR** (*breakpoint cluster region*) normal es una proteína *tirosin cinasa* anormal que desempeña un papel fundamental en la patogenia de los cuadros leucémicos y concretamente para el desarrollo de la alteración funcional de las células hematopoyéticas normales, al inhibir la apoptosis y, por lo tanto, facilitar la expansión del clon leucémico. Otras anomalías genéticas presentes en pacientes con determinadas formas leucemia linfoblástica aguda son la **t(9;11)** y la **t(8;14)**.

Además de la existencia de anomalías cromosómicas, existen otros factores etiológicos relacionados con la leucemia linfoblástica aguda, como son los medi-

camientos o tóxicos ambientales, y la presencia concomitante de enfermedades de origen genético. Entre los primeros, diversos fármacos citotóxicos e inmunosupresores usados para el tratamiento de condiciones tanto malignas como no malignas incrementan el riesgo de experimentar una transformación leucémica, siendo este riesgo proporcional a la dosis y a la duración del tratamiento y más elevada con los agentes alquilantes (melfalán, ciclofosfamida, etc.) y aun mayor cuando la quimioterapia se combina con la radioterapia. Por su parte, los tóxicos más habitualmente relacionados con cuadros de leucemia linfoblástica aguda son hidrocarburos aromáticos empleados como disolventes, tales como benceno, tolueno, xileno y naftaleno; también algunos pesticidas han sido asociados, al igual que determinados colorantes y tóxicos de origen industrial. Entre las enfermedades genéticas que predisponen a la leucemia linfoblástica aguda pueden citarse al síndrome de Down, anemia de Fanconi, ataxia-telangiectasia, síndromes de Klinefelter y la osteogenésis imperfecta.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se divide habitualmente en tres formas (L1 a L3), según el tamaño de los blastos, la cantidad de citoplasma, la variabilidad del tamaño y formas celulares, así como por la forma del núcleo y el número de nucléolos presentes. En la variedad L1, la más frecuente en el niño, los linfoblastos son pequeños, con escaso citoplasma, nucléolos no visibles o de difícil visualización, aspecto monomorfo de la médula ósea. Por su parte, la L2 es la variante más frecuente en el adulto y está constituida por blastos grandes, con abundante citoplasma y nucléolos visibles. Hay una doble población celular en médula ósea, pudiendo encontrar linfoblastos pequeños, del tipo L1. Finalmente, la variedad L3, es citomorfológicamente idéntica a las células del linfoma de Burkitt. Se

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LAS LEUCEMIAS LINFOBLÁSTICAS AGUDAS

LLA-B	TdT	HLA-DR	CD19	CD10	C Ig	S Ig		
Pro-B	+	+	+	-	-	-		
Pre-B común	+	+	+	+	-	-		
Pre-B	+	+	+	+	+	-		
B	-	-	+	+	+/-	+		
LLA-T	CitCD3	SCD3	CD7	CD1a	TdT	CD2	CD5	CD4/CD8
Pro-T	+	-	+	-	+/-	-	-	-/-
Pre-T	+	+/-	+	-	+/-	+	+	--/++
Tímica cortical	+	+	+	+	+/-	+	+	+/- +/-
Tímica madura	+	+	+	-	+/-	+	+	+/- -/+

trata de una variante de leucemia linfooblástica aguda de células B, con translocación t(8;14).

En realidad, se trata de una enfermedad heterogénea en la cual la transformación y expresión clonal puede ocurrir a diferentes etapas de la diferenciación linfocitaria. Por ello, la anterior clasificación está muy simplificada, ya que existen diferentes subtipos inmunológicos. El desarrollo de anticuerpos monoclonales y polyclonales a partir de antígenos celulares relacionados con la diferenciación celular (CD) permite hacer una clasificación inmunológica de las leucemias. Los antígenos de diferenciación celular (CD), asociados con el linaje celular, expresados en los blastos linfoides de la leucemia linfooblástica aguda (LLA) de la infancia, caracterizan el inmunofenotipo de la LLA de linaje T (CD7+, CD3+), del linaje B (CD19+, CD22+, CD79+).

El objetivo del **tratamiento** es conseguir la remisión completa de la enfermedad a nivel molecular (ausencia de enfermedad empleando técnicas capaces de detectar alteraciones moleculares). La primera fase del tratamiento consiste en la **inducción a la remisión** mediante **quimioterapia intensiva**, con el objetivo de lograr que desaparezcan las células leucémicas de la sangre y la médula ósea permitiendo la producción normal del resto de células sanguíneas. Se considera que un paciente ha alcanzado la remisión completa

cuando la cifra de linfoblastos en la médula ósea es inferior al 5%. Tras la remisión completa, comienza el tratamiento de **consolidación/intensificación** con la finalidad de reducir la enfermedad residual. Finalmente, la tercera fase es de **mantenimiento** (en torno a dos años) y tiene como objetivo destruir toda célula leucémica restante que pudiera reproducirse a largo plazo y producir una recaída.

Es fundamental la aplicación de medidas de soporte estrictas, con hidratación abundante, antieméticos y el uso de alopurinol o rasburicasa para prevenir el síndrome de lisis tumoral. Otro de los pilares básicos del tratamiento es la prevención de recaídas neuromeningeas en todos los pacientes a través de la administración de tratamiento intratecal.

En los pacientes con un elevado riesgo de recaída de la enfermedad, o tras una recaída, está indicada la realización de un **trasplante de progenitores hematopoyéticos** (médula ósea, sangre periférica o sangre de cordón umbilical) **a partir de un donante compatible** (trasplante alogénico), idealmente un hermano histocompatible o, en su defecto, un donante voluntario no emparentado o una unidad de sangre de cordón umbilical. Por el contrario, no es frecuente recurrir al **trasplante autólogo** (del propio paciente) de progenitores hematopoyéticos, debido al alto riesgo de recaída tras el mismo.

El **tratamiento quimioterápico** de la leucemia linfooblástica aguda consiste en el empleo de combinaciones de dexametasona o prednisolona con diversos tipos de antineoplásicos, siendo los más comúnmente utilizados en esta indicación la **daunorubicina, vincristina, metotrexato, ciclosulfamida, citarabina y asparaginasa**, frecuentemente en combinaciones de dos a cuatro agentes. Produce excelentes resultados en una gran proporción de pacientes, con una tasa de mielosupresión aceptable. Es recomendable una terapia de mantenimiento continuado durante 2 años, con el fin de reducir el riesgo de recurrencia.

Prácticamente la totalidad de los niños con diagnóstico de LLA alcanzan remisiones iniciales completas tras cuatro a seis semanas de tratamiento y se estima que alrededor del 80% de los niños pueden curarse. En el caso de ausencia de recaída dentro de los tres años siguientes a la conclusión de la terapia, las posibilidades de curación completa son elevadas. Con todo, es necesario realizar un tratamiento profiláctico neurológico, generalmente a base de radioterapia craneal y la administración intratecal de metotrexato, con el fin de evitar el secuestro meníngeo de las células leucémicas, dado que éstas puedan cruzar la barrera hematoencefálica, pero la mayor parte de los agentes antineoplásicos no.

Los tratamientos preventivos de recaídas suelen consistir en

la repetición de ciclos intensivos de quimioterapia, asociados en ocasiones a trasplante alogénico o autólogo de médula ósea. Sin embargo, el trasplante de células madre hematopoyéticas es una opción solo recomendable para los pacientes de muy alto riesgo (por ejemplo, la LLA con presencia del cromosoma Filadelfia positivo) o aquellos que desarrollan una recaída precoz a nivel medular.

En general, los niños responden muy bien al tratamiento, con índices de remisión completa cercanos al 99%, de los cuales un 80% son curados tras tratamientos quimioterápicos posteriores a la remisión. Las respuestas en adultos no son tan buenas como en los niños, con porcentajes de curación del 80%, aunque solo un 40% llegan a alcanzar períodos prolongados libres de enfermedad. Los factores que condicionan un pronóstico desfavorable son:

- Leucocitos: >50.000/ml al diagnóstico.
- Edad: <2 o >10 años.
- Fenotipos: pro-B, pre-T y T maduro.
- Sexo: masculino.
- Hipoploidía.
- Alteraciones citogenéticas: t(9;22) o BCR/ABL; t(4;11) o MLL; t(8;14); t(1;19)E2A-PBX1; etc.
- No alcanzar remisión completa citológica con el primer ciclo de tratamiento.
- Respuesta lenta al tratamiento con enfermedad mínima residual positiva: ≥1% por citometría de flujo en el día +14 después de iniciado el tratamiento.

La intensidad y rapidez de la respuesta al tratamiento inicial ha demostrado ser a lo largo de los años el factor pronóstico de mayor influencia. La persistencia en número igual o superior a 1.000/μl blastos circulantes después de 7 días de tratamiento con prednisona y la administración de una inyección de metotrexato intratecal es factor de mal pronóstico; los pacientes con mala res-

puesta tienen una probabilidad de supervivencia inferior al 40%. Otro criterio es el de la persistencia de blastos en médula ósea el día 15 de tratamiento; una persistencia de 10% o más blastos es indicativa de alto riesgo. Finalmente, la persistencia de 5% o más blastos en médula ósea tras 5 semanas de tratamiento es indicativa de un pronóstico muy pobre.

ACCIÓN Y MECANISMO

La pegaspargasa es una forma pegilada de asparaginasa. La asparaginasa se extrae de la *Escherichia coli* y otras bacterias (*Serratia marcescens*, *Erwinia spp*). El proceso de pegilación mediante la unión de varias cadenas poliméricas de monometoxipolietilenglicol [$\text{CH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{OH}$] (PEG) de 5 kDa, hasta completar un peso molecular total aproximado de 34.592 Da.

La PEGilación permite prolongar el tiempo de residencia en el cuerpo de la asparaginasa, manteniendo su plena capacidad enzimática, incrementando la estabilidad molecular y disminuyendo la proteólisis y excreción renal. La semivida de eliminación de la pegaspargasa es unas cinco veces mayor que la asparaginasa nativa de *Escherichia coli* y hasta nueve de la procedente de *Erwinia spp*, lo que permite pasar de una pauta posológica de tres administraciones por semana (asparaginasa) a una cada 2-4 semanas (pegaspargasa).

La conjugación de PEG con una proteína generalmente aumenta su semivida de eliminación, reduce el reconocimiento de la proteína por el sistema inmune, aumenta su resistencia al ataque por enzimas proteolíticos y mejora su solubilidad y estabilidad. Estos fenómenos son debidos a la expansión del radio hidrodinámico del conjugado proteína-PEG, como consecuencia de la capacidad del PEG de coordinar numerosas moléculas de agua y de la alta flexibilidad de su cadena polimérica.

gina en las células leucémicas en la práctica clínica.

ASPECTOS MOLECULARES

La pegaspargasa es una forma pegilada de asparaginasa. La asparaginasa se extrae de la *Escherichia coli* y otras bacterias (*Serratia marcescens*, *Erwinia spp*). El proceso de pegilación mediante la unión de varias cadenas poliméricas de monometoxipolietilenglicol [$\text{CH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{OH}$] (PEG) de 5 kDa, hasta completar un peso molecular total aproximado de 34.592 Da.

La PEGilación permite prolongar el tiempo de residencia en el cuerpo de la asparaginasa, manteniendo su plena capacidad enzimática, incrementando la estabilidad molecular y disminuyendo la proteólisis y excreción renal. La semivida de eliminación de la pegaspargasa es unas cinco veces mayor que la asparaginasa nativa de *Escherichia coli* y hasta nueve de la procedente de *Erwinia spp*, lo que permite pasar de una pauta posológica de tres administraciones por semana (asparaginasa) a una cada 2-4 semanas (pegaspargasa).

La conjugación de PEG con una proteína generalmente aumenta su semivida de eliminación, reduce el reconocimiento de la proteína por el sistema inmune, aumenta su resistencia al ataque por enzimas proteolíticos y mejora su solubilidad y estabilidad. Estos fenómenos son debidos a la expansión del radio hidrodinámico del conjugado proteína-PEG, como consecuencia de la capacidad del PEG de coordinar numerosas moléculas de agua y de la alta flexibilidad de su cadena polimérica.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de la pegaspargasa han sido

adecuadamente contrastadas para el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda, tanto de primera línea (pacientes recién diagnosticados y nunca tratados por su enfermedad, población no hipersensible) como el tratamiento de segunda línea (pacientes con una recaída/fracaso terapéutico). En el contexto de un tratamiento de segunda línea, la pegaspargasa ha sido evaluada tanto en pacientes hipersensibles como no hipersensibles a las formas nativas (*Escherichia coli*) de asparaginasa (EMA, 2016).

El estudio principal CCG-1962 evalúo el uso de pegaspargasa en el tratamiento de primera línea (no tratados previamente; población no hipersensible) sobre 118 pacientes pediátricos de 1 a 9 años con leucemia linfoblástica aguda de riesgo estándar. Se trata de un estudio piloto de fase 2, aleatorizado y abierto, realizado como un subestudio del ensayo CCG-1952 con el fin de investigar si la pegaspargasa es capaz de inducir una formación de anticuerpos más baja que la asparaginasa nativa de *E. coli* en pacientes previamente no tratados.

Los pacientes recibieron pegaspargasa en dosis de 2.500 UI/m² (IM) 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 nativa de *E. coli* se administró por vía intramuscular a una dosis de 6.000 unidades/m² tres veces a la semana en 9 dosis durante la fase de inducción y en 6 dosis en cada una de las fases de intensificación diferida. Como variable primaria de eficacia se determinó la **tasa de supervivencia sin episodios**² (*event-free survival; EFS*) en diferentes momentos del seguimiento (a los 3, 5 y 7 años); como variable co-primaria se es-

tableció la **tasa de anticuerpos anti-asparaginasa**³.

El patrón de agotamiento de la asparagina fue bastante similar en todas las fases del tratamiento, y para ambas asparaginas. Las tasas de supervivencia libre de eventos (EFS) en el grupo pegaspargasa vs el grupo nativo de asparaginasa de *E. coli* fueron del 83 vs 79% (a los 3 años), 78 vs 73% (5 años) y 75 vs 66%, sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas, aunque este estudio no fue específicamente diseñado para detectar tales diferencias entre los grupos de tratamiento. Por su parte, la tasa de anticuerpos anti-asparaginasa durante la inducción fue de 1,3 con pegaspargasa y de 2,3 con la asparaginasa natural de *E. coli*, sin que las diferencias entre ambos brazos de tratamiento tampoco alcanzasen la significación estadística.

Con respecto al uso de pegaspargasa frente a la asparaginasa nativa en el tratamiento de segunda línea, el estudio ASP-304 fue el más relevante, en el que se compararon pegaspargasa vs asparaginasa nativa en combinación con agentes estándar como segunda terapia de inducción en niños con leucemia linfoblástica aguda en recaída de médula ósea. Los pacientes sin antecedentes de hipersensibilidad a la asparaginasa nativa (*E. coli*) fueron asignados al azar a recibir pegaspargasa 2.500 UI / m² IM (2 dosis totales: días 1 y 15) o asparaginasa nativa derivada de *E. coli* 10.000 UI/m² IM (12 dosis totales: 3 veces por semana durante 26 días). En caso de hipersensibilidad conocida a la enzima nativa, los pacientes

fueron directamente asignados al tratamiento con pegaspargasa.

Las respuestas objetivas fueron registradas en el día 35 por los investigadores con los siguientes criterios: Remisión completa: médula M1 (<5% de blastos) y parcial: médula M2 (≥5 a ≤25% blsatos). Un total de 76 pacientes participaron en el estudio (47 varones, 29 mujeres). De éstos, 16 completaron el estudio; los restantes fueron apartados por enfermedad progresiva (n=27), recaída (n=18), trasplante de médula ósea (n=7), muerte (n=4), toxicidad inaceptable (n=3), rechazo de la terapia adicional (n=1). Cuarenta pacientes fueron asignados directamente a pegaspargasa y otros 19 fueron asignados aleatoriamente a esta terapia; diecisiete pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con asparaginasa *E. coli* nativa intramuscular.

Los resultados mostraron unas tasas de remisión completas del 41% en los pacientes hipersensibles asignados directamente a pegaspargasa, el 39% en los pacientes no hipersensibles asignados aleatoriamente a pegaspargasa y el 47% en los pacientes asignados al azar en el brazo de tratamiento con asparaginasa. Considerando globalmente las respuestas completas y parciales, los resultados fueron del 54, 56 y 47%, respectivamente, sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas. Considerando la titulación de anticuerpos anti-asparaginasa, las tasas de respuesta completa los días 0 y 28 fueron del 43 vs. 23% (titulación baja vs alta) el día 0 y del 50 vs. 29% el día 28.

El estudio ASP-001C/003C fue un ensayo abierto de pegaspargasa en el tratamiento de pacientes en recidiva con trastornos hematológicos malignos, incluyendo pacientes en recaída con leucemia linfoblástica aguda con hipersensibilidad documentada a otras formas de asparaginasa, leucemia indiferenciada aguda u

² Los episodios incluyeron: muerte por inducción, ninguna respuesta de inducción, recaída en ningún sitio, y segunda neoplasia maligna.

³ El título elevado de anticuerpos se definió como un nivel de anticuerpos 2,5 veces mayor que el nivel de control medio. El nivel promedio de anticuerpos para sujetos normales y para pacientes antes de cualquier terapia con asparaginasa es de 2 U/ml, por lo que se definió como título elevado de anticuerpos un nivel de 5 U/ml o mayor.

otros trastornos hematológicos que, en opinión del investigador, podrían beneficiarse del tratamiento con Oncaspase®. Se administró pegaspargasa a una dosis de 2.000 UI/m² IM como agente único o en terapia de combinación para inducir la remisión durante la inducción.

Un total de 41 pacientes fueron incluidos en el estudio, con edades comprendidas entre 1 y 66 años de edad, de los 34 tenían un diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, de los que 29 tenían hipersensibilidad a otras formas de asparaginasa. Entre estos últimos, 11 pacientes fueron evaluados para la respuesta durante la inducción. De ellos, 3 pacientes lograron remisión completa (27%), 1 paciente con remisión parcial (9%), 1 paciente con mejoría hematológica (9%) y 2 pacientes con eficacia terapéutica (18%). Durante la fase de mantenimiento se evaluaron 19 pacientes, de los que 17 pacientes obtuvieron una remisión completa (89%).

Las toxicidades más frecuentes en el estudio principal (ASP-304) de la indicación de tratamiento en segunda línea fueron hepatotoxicidad y coagulopatía, la mayoría de las cuales fueron anomalías de laboratorio sin manifestaciones clínicas. Asimismo, se observó una alta incidencia de hipoproteinemia durante la terapia de inducción. Un 83% de los pacientes directamente asignados a pegaspargasa tuvieron un total de 75 experiencias adversas relacionadas con fármacos con una duración media de 13,5 días, siendo las más frecuentes (<5%) aumento de la SGPT (45%), hipoproteinemia (40%), disminución del fibrinógeno (30%), aumento del tiempo de tromboplastina parcial (15%), hiperbilirrubinemia (15%), fiebre (8%) y reacciones alérgicas. En general, las incidencias y tipos de eventos tóxicos en los estudios relativos al tratamiento de primera línea fueron muy similares entre la

pegaspargasa y la asparaginasa nativa. Las infecciones fueron los eventos más relevantes. En el estudio CCG-1962, un 4,2% de los pacientes experimentaron una reacción adversa grave (3 pacientes con pegaspargasas y 2 con asparaginasa nativa), informándose de coagulopatía, pancreatitis, disfunción neurológica y dolor en los pies, de grado 3/4.

terapéutico). En el contexto de un tratamiento de segunda línea, la pegaspargasa ha sido evaluada tanto en pacientes hipersensibles como no hipersensibles a las formas nativas (*Escherichia coli*) de asparaginasa.

En el tratamiento de primera línea (no tratados previamente; población no hipersensible), las tasas de supervivencia libre de eventos (EFS) en el grupo pegaspargasa frente al grupo tratado con asparaginasa de *E. coli* fueron del 83 vs 79% (a los 3 años), 78 vs 73% (5 años) y 75 vs 66%, sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas. Por su parte, la tasa de anticuerpos anti-asparaginasa durante la inducción fue de 1,3 con pegaspargasa y de 2,3 con la asparaginasa natural de *E. coli*, sin que las diferencias entre ambos brazos de tratamiento tampoco alcanzasen la significación estadística.

Con respecto al uso de pegaspargasa frente a la asparaginasa nativa en el tratamiento de segunda línea, las tasas de remisión completas encontradas fueron del 41/39% con pegaspargasa (pacientes hipersensibles/no hipersensibles a asparaginasa nativa) vs 47% en los pacientes no hipersensibles a asparaginasa nativa, aunque considerando globalmente las respuestas completas y parciales, los resultados fueron del 54/56% y 47%, respectivamente, sin que las diferencias sean estadísticamente significativas.

Sin duda alguna, la pegaspargasa es un medicamento con una marcada toxicidad, aunque en general su incidencia y tipo son muy similares entre la pegaspargasa y la asparaginasa nativa, a la que hay que añadir el hecho de que se utiliza en combinación con regímenes quimioterápicos no menos tóxicos. En cualquier caso, es relevante que el perfil toxicológico difiera entre la población pediátrica (con predominio de reacciones ligadas a fenómenos de hipersensibilidad)

ASPECTOS INNOVADORES

La pegaspargasa es una forma pegilada, de acción prolongada, del agente antineoplásico asparaginasa. El medicamento ha sido autorizado como parte del tratamiento antineoplásico combinado de la leucemia linfocítica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, así como en pacientes adultos. La asparaginasa es la *aminohidrolasa de L-asparagina*, un enzima que escinde la asparagina en ácido aspártico y amoniaco. Las células leucémicas expresan niveles bajos de *asparaginasa sintetasa*, es decir, son deficitarias de asparaginasa, mientras que las células normales contienen altos niveles de asparaginasa sintetasa y son capaces de producir cantidades suficiente de asparaginasa para transformar la asparagina, por lo que las células leucémicas tienen una mayor sensibilidad al agotamiento de la asparagina extracelular lo que altera la síntesis de proteínas dependiente de asparagina y conduce a la muerte celular.

La eficacia y la seguridad clínicas de la pegaspargasa han sido adecuadamente contrastadas para el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda, tanto de primera línea (pacientes recién diagnosticados y nunca tratados por su enfermedad, población no hipersensible) como el tratamiento de segunda línea (pacientes con una recaída/fracaso

y la adulta (con preponderancia de procesos trombóticos y hepáticas, aunque mayoritariamente corresponden a anomalías de los valores analíticos, sin manifestaciones clínicas).

Los datos clínicos indican que en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que habían recaído y que son hipersensibles a la asparaginasa de *E. coli*, el tratamiento con pegaspargasa indujo una tasa de remisión completa del 41% como parte del régimen de inducción. Estos resultados han sido considerados clínicamente relevantes, especialmente teniendo en cuenta que los pa-

cientes hipersensibles no pueden volver a ser tratados con asparaginasa nativa de *E. coli* (EMA, 2016). Además, los resultados obtenidos en los pacientes tratados en primera línea son también relevantes y similares a los obtenidos con asparaginasa nativa.

La pegilación es un proceso farmacéutico ampliamente utilizado para limitar y retrasar la eliminación orgánica de diferentes medicamentos biológicos, incrementando su permanencia, lo que permite reducir la frecuencia de la administración y adicionalmente mantener niveles más estables, lo que puede tener consecuen-

cias clínicas muy relevantes. En el caso de la pegaspargasa, cabe agregar el hecho de reducir la inmunogenicidad de asparaginasa obtenida a partir de microorganismos (*E. coli*, *Erwinia*) y, con ello, tratar a pacientes en segunda línea (tras fracaso terapéutico) que sea hipersensibles a la asparaginasa nativa. Esto último, junto con la mejora de la pauta posológica (3 dosis por semana a una dosis cada dos semanas), supone una mejora significativa aunque, obviamente, no implica ningún cambio sustancial en el enfoque terapéutico actual de la leucemia linfoblástica aguda.

VALORACIÓN

PEGASPARGASA
▼ ONCASPAR® (Baxalta)
Grupo Terapéutico (ATC): L01XE. AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E INMUNOMODULADORES. Otros agentes antineoplásicos.
Indicaciones autorizadas: Como parte del tratamiento antineoplásico combinado de la leucemia linfocítica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, así como en pacientes adultos.
INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

Actualmente, la asparaginasa nativa procedente de microorganismos no se encuentra comercializada en España. Puede obtenerse como medicamento extranjero a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como asparaginasa nativa de *Escherichia coli* (Kidrolase®) o de *Erwinia chrysanthemi* (Erwinase®).

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Pegaspargasa	Oncaspar	Baxalta	2017

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de pegaspargasa (Oncaspar®) en Leucemia Aguda Linfoblástica. IPT, 11/2017. V1 (4 de mayo de 2017). <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pegaspargasa-Oncaspar-LAL.pdf>
- **European Medicines Agency (EMA).** Oncaspar®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/58119/2016; EMEA/H/C/003789. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003789/WC500200737.pdf
- **Koprivnikar J, McCloskey J, Faderl S.** Safety, efficacy, and clinical utility of asparaginase in the treatment of adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 1413-1422. doi: 10.2147/OTT.S106810.
- **Novelli Canales S, García Cadenas I.** Terapéutica farmacológica de los cánceres hematológicos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011. p. 189-220.