

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA CON PEGASPARGASA

Normativa de Cobertura

Realizada: setiembre 2021

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA CON PEGASPARGASA

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1o de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N° 16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto costo, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.

Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso
Tel: 2901 4091 - Fax: 2902 0783
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnicos Asesores: Dr. Pablo Muxi y Dr. Gabriel Borelli.

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (2021): “*Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica con Pegaspargasa. Normativa de cobertura*”. Recuperado de: www.fnr.gub.uy – Normativas.

Contenido

| | |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN | 4 |
| Leucemia Aguda Linfooblástica y Asparaginasa | 4 |
| INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR | 6 |
| Criterios de inclusión..... | 6 |
| Criterios de exclusión..... | 6 |
| AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS | 6 |
| Ingreso de la solicitud | 6 |
| Historia Clínica | 7 |
| Paraclínica necesaria para la autorización | 7 |
| SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS | 8 |
| ANEXO | 9 |
| BIBLIOGRAFIA | 12 |

INTRODUCCIÓN

Leucemia Aguda Linfoblástica y Asparaginasa

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la neoplasia más frecuente de la infancia, constituyendo el 80% de todas las leucemias en edad pediátrica mientras que, en adultos, las LAL comprenden el 20% del total de leucemias agudas (1, 2). Tiene un comportamiento bimodal, con un pico de incidencia a los 6 años y otro entre los 30 y 40 años. En Uruguay, en el año 2018 se diagnosticaron un total de 37 casos entre niños y adultos, arrojando una incidencia anual de 1,1 por 100.000. El 60% de estos casos se dio en menores de 15 años (3).

En niños, la sobrevida global es de aproximadamente 90% a 5 años, mientras que en adultos los resultados son inferiores, con una sobrevida global a 5 años de 30% (1, 2, 4, 12).

El tratamiento de la enfermedad incluye el uso de múltiples fármacos quimioterápicos, entre los cuales la enzima asparaginasa es un componente fundamental (4, 5). La asparagina es un aminoácido no esencial para el crecimiento celular normal, pero se considera esencial para las células leucémicas, ya que estas células no pueden sintetizarlo y dependen de fuentes exógenas de asparagina para sobrevivir (6). La asparaginasa es una enzima que hidroliza la asparagina convirtiéndola en ácido aspártico y amoníaco, deplecionando así la asparagina de las células leucémicas, lo cual conduce a la muerte celular selectiva (6).

La L-asparaginasa derivada de *Escherichia coli* nativa es una de las preparaciones de asparaginasa que se han utilizado para el tratamiento de la LAL desde los años 70. Sin embargo, dado que se trata de una proteína heteróloga, es altamente inmunogénica, produciendo reacciones de hipersensibilidad e incluso neutralización de la actividad de asparaginasa sin signos de hipersensibilidad (inactivación "silente") (4). Por otra parte, por su corta vida media de eliminación (1,28 días +/- 0,35) (5,7), la L-asparaginasa *E. coli* debe administrarse con alta frecuencia, generalmente tres veces por semana.

La asparaginasa no produce mielosupresión ni tampoco efectos secundarios a largo plazo. Sin embargo, presenta efectos adversos únicos a corto plazo, que en muchos casos limitan su uso, lo cual afecta el resultado final del tratamiento de las LAL (7):

- Hipersensibilidad

- Pancreatitis
- Hipertrombicidad
- Hipofibrinogenemia / hemorragias
- Hepatotoxicidad
- Hiperglicemia
- Hipertrigliceridemia
- Hipersensibilidad “silente” (formación de anticuerpos)

Como consecuencia de estas limitaciones, se desarrolló la formulación pegilada de Asparaginasa. La pegilación de la asparaginasa consiste en la conjugación de la molécula con polietilenglicol, lo cual extiende el tiempo de circulación de la enzima y disminuye la inmunogenicidad (7). La vida media de la pegasparaginasa se extiende hasta 5,7 días (+/- 3,2), generando así una depleción continua de asparagina por un tiempo más prolongado que la molécula no pegilada. La pegilación disminuye además la inmunogenicidad, la frecuencia de eventos adversos y el desarrollo de anticuerpos neutralizantes, manteniendo su eficacia antileucémica (5). La incidencia de reacciones alérgicas es de 20-42% con asparaginasa E. coli y de 10-15% con pegasparaginasa, y la frecuencia de formación de anticuerpos neutralizantes es de 30-40% y de 1% respectivamente (15).

La pegaspargasa ha sido aprobada en EE. UU. (9, 13) y la Unión Europea (10) como parte de tratamiento poliquimioterápico de las LAL en pacientes pediátricos y adultos. La incorporación de pegasparaginasa en regímenes para adultos inspirados en protocolos pediátricos ha mejorado los resultados del tratamiento de las LAL en adultos, pero debe tenerse presente que tanto con la forma nativa de asparaginasa como con la pegasparaginasa los efectos adversos son más frecuentes en adultos que en niños y adolescentes. En adultos se observa mayor incidencia de toxicidad hepática, pancreatitis, trombosis e hipofibrinogenemia, y menor incidencia de hipersensibilidad y hemorragias.

Su uso se ha generalizado, y por esta razón en muchos países la L-asparaginasa E. coli se ha retirado del mercado, como ocurre en Uruguay en este momento.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

El FNR cubrirá el tratamiento con pegasparginasa de las Leucemias agudas linfoblásticas en niños, adolescentes y adultos, en el contexto de protocolos de tratamiento quimioterápicos aceptados y validados a nivel internacional (GRAALL 2005, DFCl, PETHEMA, BFM, otros) que tengan previsto el uso en el plan, de la pegasparginasa.

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica.

Criterios de exclusión

- Edad biológica avanzada, mal estado general, condiciones que permitan prever una mala tolerancia a la droga.
- Pobre expectativa de vida por patologías asociadas.
- Situaciones que incrementen el riesgo de toxicidad por PEGasparginasa: hepatopatía previa, trombofilia severa, trombosis en curso, antecedentes de pancreatitis, disfibrinogenemia.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

Además del diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica, en todos los pacientes se tomará en cuenta una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente (institución de origen).

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud

Debe enviar el Formulario de Solicitud de Tratamiento (en línea) el cual debe ser completado por el Médico Hematólogo tratante.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:

https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf

Historia Clínica

Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser recientes y enviarlos al FNR.

- Estudio de Médula Ósea:
 - Mielograma.
 - Inmunofenotipo en médula ósea y/o en sangre periférica.
 - Estudios dirigidos a estratificación de riesgo: citogenética convencional, FISH y panel de biología molecular (ver estratificación de riesgo – Anexo I).

- Estudios de valoración general
 - Hemograma.
 - Funcional y enzimograma hepático.
 - Función renal.
 - Crisis sanguínea con fibrinógeno y D-dímeros.
 - LDH.
 - Uricemia.
 - Ionograma con calcemia.
 - Serologías para VHA, VHB, VHC, VIH y CMV.
 - Beta HcG cuando corresponda.
 - Evaluación del LCR mediante IFT.
 - Ecografía testicular.
 - Ecocardiograma.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar que se actualicen y/o amplíen los estudios paraclínicos.

En caso de que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en **formulario on – line** la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes **a través del Sistema María**, teniendo la obligación de declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento.

Criterios de suspensión del tratamiento:

- Refractoriedad demostrada al tratamiento.
- Toxicidad por pegasparginasa que obligue a la suspensión de la droga.

Al finalizar o suspender el tratamiento, el médico hematólogo tratante deberá informarlo al FNR en formulario de resumen de fin de tratamiento.

La institución deberá enviar al FNR, informe de seguimiento en forma semestral, en formulario diseñado para tal fin.

ANEXO

I) Estratificación de riesgo de leucemia aguda linfoblástica

| | |
|-------------------|--|
| ALTO RIESGO | t(9;22) (bcr/abl) |
| | t(4;11)(q21;q23) (KMT2A) |
| | Monosomía 7 (-7) |
| | Trisomía 8 (+8) |
| | Hipodiploidía (≤ 43 cromosomas) |
| RIESGO INTERMEDIO | Cariotipo normal |
| | Alteraciones del brazo corto del cromosoma 9 (9p) |
| | t(1;19)(q23;p13.3) |
| | del(6q) |
| | del(13q) |
| | Trisomía 21 (+21) |
| | Hiperdiploidía (≥ 50 cromosomas) (excluyendo triploidía o tetraploidía) |
| RIESGO FAVORABLE | Anomalías 14q11, 7p14~15 o 7q34~36 |
| | Deleciones y/o translocaciones del brazo corto del cromosoma 12 (12p) [t(12;21)(p13;q22)] (ETV6-RUNX1) |

Tomado de Geyer M y cols (16).

II) Vigilancia y manejo de efectos adversos de pegasparginasa (14)

1) Reacciones alérgicas

- Profilaxis: Premedicar con paracetamol v.o., hidrocortisona 100 mg i.v. y difenhidramina 25 a 50 mg i.v.
- Frente a reacción alérgica: interrumpir la infusión, administrar difenhidramina 50 mg i.v. e hidrocortisona 100 mg i.v., y si se considera necesario según el cuadro clínico epinefrina 0,3 mg. Una vez superado el cuadro, en caso de reacción alérgica leve a moderada, reiniciar la infusión disminuyendo la velocidad de infusión (aumentar la duración de la infusión un 100%).
- En caso de reacción alérgica grave, suspender definitivamente el uso de pegasparginasa.

2) Hepatotoxicidad

Es el evento adverso más frecuente en adultos. La manifestación más frecuente es elevación de transaminasas y/o hiperbilirrubinemia. Es habitualmente reversible, siendo muy poco frecuente la insuficiencia hepática grave.

- Controlar TGO, TGP, BT y BI previo al uso de la droga y luego 1 vez por semana durante el mes siguiente a la administración de cada dosis de pegasparginasa.
- Si existe ascenso de BT y/o transaminasas secundario a pegasparginasa, pero los valores se normalizan antes de la siguiente dosis, puede volver a administrarse la droga si se considera beneficioso su uso.

3) Pancreatitis

- Controlar amilasa y lipasa al inicio a los 2-3 días de administración de pegasparginasa, y luego en forma semanal durante 4 semanas luego de cada dosis de pegasparginasa.
- Suspender definitivamente el uso de pegasparginasa en pacientes con evidencia clínica de pancreatitis y/o elevación de amilasa / lipasa 3 veces sobre el valor normal durante más de 3 días.

4) Trombosis

Es debida a un descenso marcado en la síntesis de antitrombina III inducido por asparaginasa. La frecuencia de complicaciones trombóticas aumenta con la edad, llegando a un 6 - 34% en adultos.

- Profilaxis: en pacientes que no reciban previamente anticoagulación por otro motivo, que tengan más de 30.000 plaquetas /uL, sin hemorragia significativa y con ClCreat mayor a 30 mL/min, administrar Enoxaparina a durante 4 semanas luego de cada dosis de pegasparginasa (menos de 80 kg de peso: 40 mg s.c. / día; 80 mg o más: 60 mg s.c. / día).
- En caso de trombosis secundaria a pegasparginasa:
 - Si plaquetas mayores a 50.000/uL: enoxaparina 1 mg/kg s.c. cada 12 horas.
 - Si plaquetas 30.000 - 50.000/uL: enoxaparina 0,5 mg/kg s.c. cada 12 horas.

5) Hemorragia

Es generalmente debida a hipofibrinogenemia severa y su frecuencia está entre 2 y 12%.

- Controlar fibrinogenemia al inicio y luego 3 veces por semana durante 4 semanas después de cada dosis de pegasparginasa.
- Si fibrinógeno es menor de 1500 mg/dL: reponer con crioprecipitados y volver a controlar fibrinógeno a las 24 hs.
 - Suspender la dosis siguiente de pegasparginasa ante hemorragia con hipofibrinogenemia.

6) Adultos mayores

En adultos mayores de 65 años, si bien pegasparginasa no está contraindicada, la toxicidad de este agente es mayor, y en caso de utilizarse planes basados en asparaginasa, la dosis de pegasparginasa no debe exceder las 500-1000 UI / m², de acuerdo con lo establecido por cada protocolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Pintos J, Irisarri M, Alemán A. Eficacia y seguridad de la pegaspargasa en el tratamiento de leucemia aguda linfoblástica (LAL), tanto en niños como adultos, en comparación con la con la L-asparaginasa *E. coli* nativa. IP-07-021-0131. Julio, 2021. Unidad Especializada de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UEETS), División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.
2. National Comprehensive Cancer Network. Acute lymphoblastic leukemia (NCCN clinical practice guidelines in oncology). 2021. <http://www.nccn.org/>
3. Boada M. Sociedad Hematología del Uruguay. Presentación datos registro año 2018. Asamblea SHU, agosto 2018. <http://www.shu.com.uy/>
4. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl. 5):v69-82.
5. Heo YA, Syed YY, Keam SJ. Pegaspargase: A Review in Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Drugs*. 2019; 79:767-777. doi: 10.1007/s40265-019-01120-1.
6. Asselin BL. The three asparaginases: comparative pharmacology and optimal use in childhood leukemia. In: Kaspers GJL, Pieters R, Veerman AJP, editors. Drug resistance in leukemia and lymphoma III Advances in experimental medicine and biology. Boston: Springer; 1999. p. 621-9.
7. Pisal DS, Kosloski MP, Balu-Iyer SV. Delivery of therapeutic proteins. *J Pharm Sci*. 2010;99(6):2557-75.
8. Ertel IJ, et al. *Cancer Res*. 1979;39:3893-3896.
9. Asselin BL, et al. *J Clin Oncol*. 1993;11:1780-1786.
10. Shire Pharmaceuticals. Oncaspar (pegaspargase): US prescribing information. 2019. <http://www.fda.gov>.
11. European Medicines Agency. Oncaspar (pegaspargase): summary of product characteristics. 2018. <http://www.ema.europa.eu/>
12. Pediatric-Inspired Therapy in Adults With Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: The GRAALL-2003 Study. Françoise Huguet F, Thibaut Leguay T, Emmanuel Raffoux E et al. *J Clin Oncol* (2009)27:911-918.

13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia, versión 2.2021 www.nccn.org

14. Bade N, Lu C, Patzke CL et al. Optimizing pegylated asparaginase use: An institutional guideline for dosing, monitoring, and management. *J Oncol Pharm Pract* 2020 26(1):74-92.

15. Proposal for the inclusion of PEG-E coli asparaginase in the WHO Model list of ESSENTIAL MEDICINES for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. Howard S MD. https://www.who.int>8.2_pegaspargase.pdf

16. Geyer M, Ritchie E, Rao A et al. Pediatric-inspired chemotherapy incorporating pegaspargase is safe and results in high rates of minimal residual disease negativity in adults up to the age of 60 years with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2021 Volume 106(8):2086-2094 (Supplementary appendix).