

**Jornada de Monitorización de la Actividad de Asparaginasa
18 de noviembre de 2020**

Relevancia de la asparaginasa en el tratamiento de la LLA

JM Ribera

Servicio de Hematología Clínica

ICO-Hospital Germans Trias i Pujol

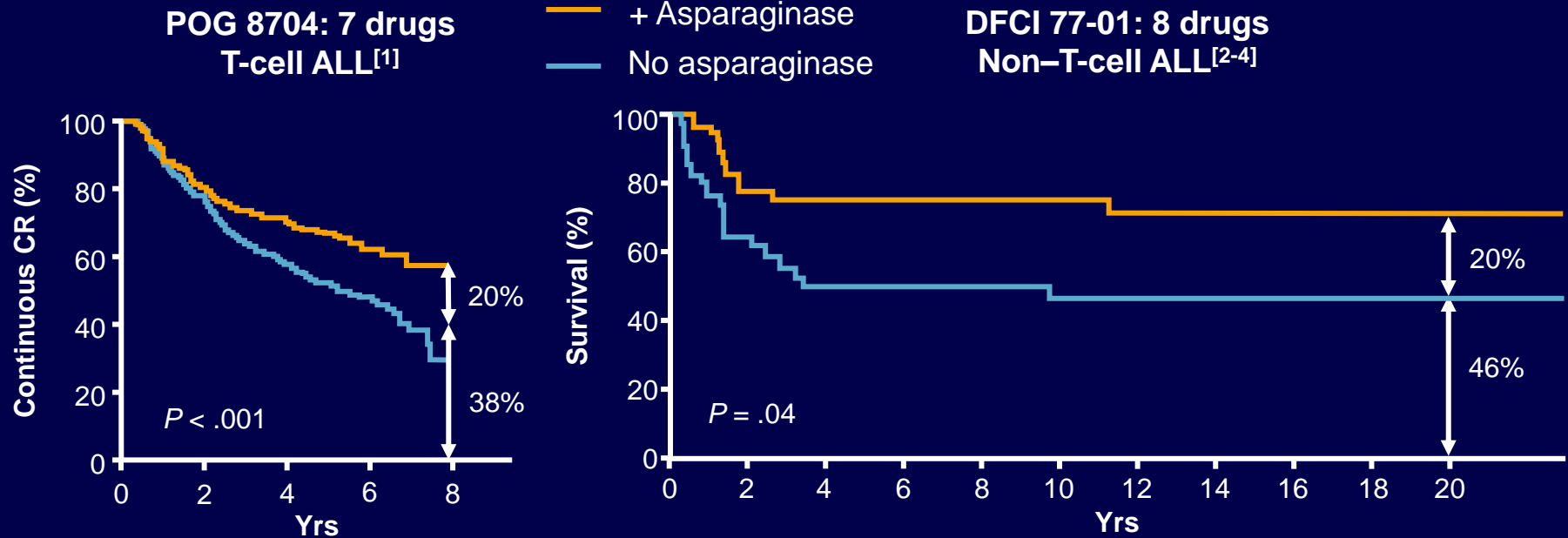
Institut de Recerca contra la Leucemia Josep Carreras

Universidad Autónoma de Barcelona

Tipos de Asparaginasas e indicación

Tipo ASP	Indicación
Nativa <i>E coli</i>	Tratamiento primera línea LAL No disponible en USA
PEG asparaginasa de <i>E coli</i>	Tratamiento de primera línea LAL (FDA, EMA, AEM)
ASP de <i>Erwinia</i>	Reacciones alérgicas a ASP de <i>E coli</i>
Calaspargasa PEGOL	En evaluación (USA) para LAL infantil
GRASPA	Aplicación retirada para indicación el 22 Junio 2018

RCTs of *E coli* Asparaginase Addition to Frontline Pediatric ALL



- Consolidation \pm 25,000 IU/m² *E coli* asparaginase weekly x 30

Table 1 Efficacy of pegaspargase in patients with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia

Study	Age range (years)	Treatment ^a (no. of pts ^b)	Clinical outcomes (% of pts)
<i>Paediatric population</i>			
CCG-1962 [9]	1–9	PEG (59); L-asp (59)	In pts receiving PEG vs. L-asp: EFS ^c : 83 vs. 79% at 3-year, 78 vs. 73% at 5-year and 75 vs. 66% at 7-year
DFCI 05-001 [12]	1–18	PEG (232); L-asp (231)	In pts receiving PEG vs. L-asp: 5-year DFS ^d : 90 vs. 89%; 5-year OS: 96 vs. 94%
<i>Mixed age population</i>			
AALL07P4 [9, 16]	1–< 31	PEG (50)	4-year EFS ^c : 82%; 4-year OS: 90%
DFCI 11-001 [9]	1–< 22	PEG (91)	1-year EFS ^c : 98%; 1-year OS: 100%
Douer et al [19]	18–57	PEG (51)	CR ^f : 96%; 7-year DFS ^d : 58%; 7-year OS: 51%,
Rytting et al [22]	12–40	PEG (106)	CR ^f : 93%; 5-year CRD: 53%; 5-year OS: 60%
DeAngelo et al [17]	18–50	PEG (110)	CR ^f : 89%; 3-year DFS ^{d, e} : 73%; 3-year OS: 75%
Gokbuget et al [21]	15–35	PEG (887); L-asp (642)	In pts receiving PEG vs. L-asp: CR ^f : 91* vs. 88%; 5-year RD: 61* vs. 49%; 5-year OS: 65* vs. 46%

CR complete remission after treatment, CRD complete remission duration, DFS disease-free survival, EFS event-free survival, L-asp native *E.coli* asparaginase, OS overall survival, PEG pegaspargase, pts patients, RD remission duration *p<0.001 PEG vs. L-Asp

Uso de ASP en LAL adulto

- Creciente en todos los grupos cooperativos que emplean tratamientos tipo BFM
- No utilizada en protocolos tipo HiperCVAD*
- Adultos jóvenes (<60 años): en inducción y consolidación
- Pacientes edad avanzada: en consolidación
- Pacientes con LAL Ph+: no en inducción, uso variable en consolidación

*Actualmente en consideración incluir ASP en algunas situaciones

Uso asparaginasa en grupos cooperativos

Grupo cooperativo	Tipo ASP
USA	PEG. Calaspargasa Pegol en evaluación (LAL pediátrica)
GMALL	PEG
UKALL	PEG
GIMEMA/NILG	<i>E coli</i> → PEG en nuevo protocolo
GRAALL	<i>E coli</i> → PEG en nuevo protocolo
NOPHO	PEG
PALSG	PEG
PETHEMA (adultos)	<i>E coli</i> → PEG en nuevo protocolo
PETHEMA/SHOP (niños)	Cambio a PEG en protocolo actual

Asparaginase use in PETHEMA Protocols

Protocol	Patients	Type ASP	Induction (IU/m ²)	Consolidation (IU/m ²)	Maintenance (IU/m ²)	Cumulated ASP Dose (IU/m ²)
ALL-RI-08	AYA with SR ALL	<i>E. coli</i>	100,000	80,000	120,000	300,000
ALL-HR-11	Adults with Ph-negative HR-ALL	PEG <i>E. coli</i>	2,000* 100,000*	12,000 (PEG)*,** 120,000 (<i>E. coli</i>)*,**	-	14,000 (PEG) 220,000 (<i>E. coli</i>)
ALL Ph-08	Ph+ ALL	-	No	No	No	-
ALL-Old-08	Elderly fit pts	<i>E. coli</i>	No	10,000 in cycles 1,3, 5	No	30,000
BURKIMAB	Mature B-ALL	-	No	No	No	-
ALL-REL-11	ALL in relapse	<i>E. coli</i>	No	60,000	No	60,000
ALL 2019	Adults with Ph-negative SR & HR-ALL	PEG	3000*	10,500 (PEG)*,**	No	13,500

**Early and delayed consolidation and reinduction. For patients assigned to HSCT: 6,000 PEG or 60,000 (*E. coli*).

* 50% dose of ASP in patients over 55 yr

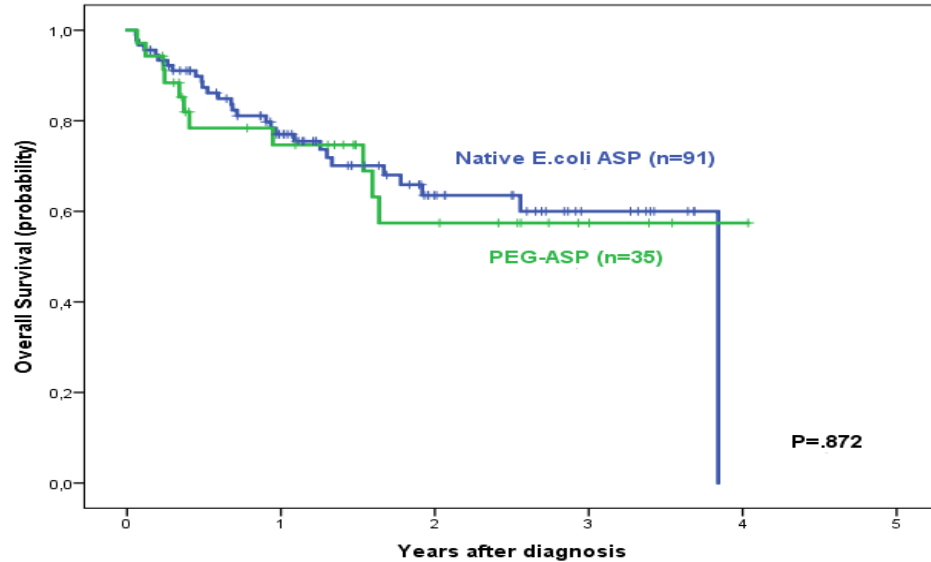
Comparison of the Efficacy and Safety of Two Types of *E.coli* Asparaginase (Native or Pegylated) for the Treatment of Adult Patients with High-Risk (HR),Philadelphia (Ph) Chromosome-Negative ALL Included in the Prospective MRD-Oriented Protocol ALL-HR-11 of the Spanish PETHEMA Group

JM Ribera, M Morgades, P Montesinos, I García-Cadenas, P Barba, B Soria, A Bermúdez, MJ Moreno, J González-Campos, S Vives, C Gil, E Abella, R Guàrdia, T Bernal, P Martínez-Sánchez, ML Amigo, S Mercadal, A Serrano, A López-Martínez, F Vall-Ilovera, MJ Sánchez-Sánchez, MJ Peñarrubia, M Calbacho, JA Méndez, J Bergua, A Cladera, M Tormo, D García-Belmonte, J Ciudad, E Feliu, A Orfao, on behalf of the PETHEMA Group. Spanish Society of Hematology.

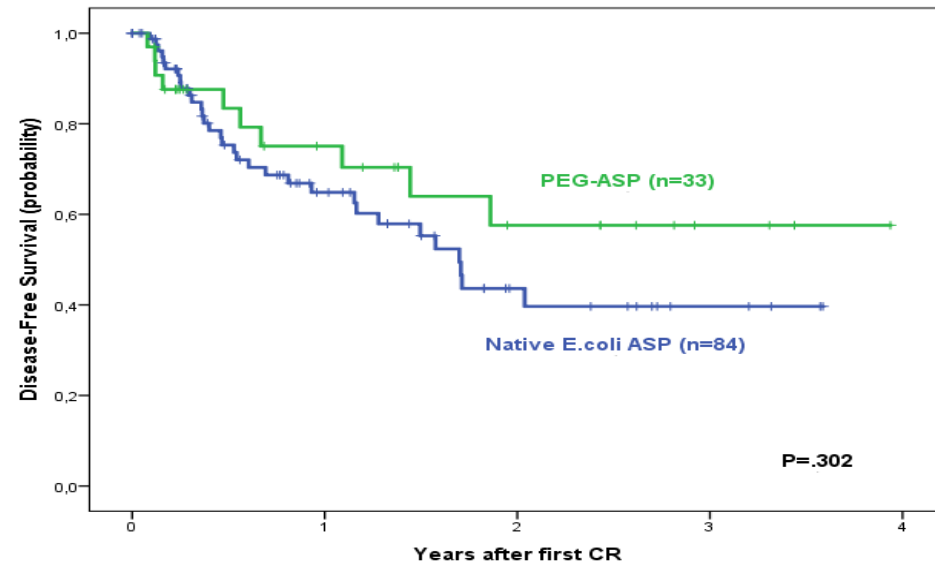
Efficacy

	Native <i>E.coli</i> ASP (n=91)	PEG-ASP (n=35)	P
CR rate (Induction-1)	78/91 (86%)	30/35 (86%)	1.000
CR rate (Induction 1+2)	84/91 (92%)	33/35 (94%)	0.521
MRD post Induction-1 <0.1%	29/46 (63%)	19/27 (70%)	0.524
MRD post Early Consolidation <0.01%	17/23 (74%)	12/13 (92%)	0.187
Allo-HSCT realization	18/91 (20%)	5/35 (14%)	0.475
3-yr DFS probability(95% CI)	40% (25% ; 55%)	58% (36% ; 80%)	0.302
3-yr OS probability (95% CI)	60% (47% ; 73%)	57% (36% ; 78%)	0.872

Overall survival and disease-free survival (analysis by intention-to-treat)



*Median follow-up (patients alive) : 1.47 [0.15 ; 4.04] yrs.



*Median f-u (patients alive in CR1): 1.26 [0.04 ; 3.94] yrs.

Grade 2-4 Toxicity¹

	INDUCTION			EARLY CONSOLIDATION		
	Native <i>E.coli</i> ASP (n=91) (N/evaluable cycles)	PEG-ASP (n=35) (N/evaluable cycles)	p	Native <i>E.coli</i> ASP (n=160) (N/evaluable cycles)	PEG-ASP (n=56) (N/evaluable cycles)	p
Neutropenia (G 3-4) Days, median [range]	20.50 [1 ; 45]	19 [4 ; 39]	0.874	4 [1; 27]	5 [2 ; 18]	0.174
Thrombocytopenia (G 3-4) Days, median [range]	8 [1 ; 30]	9.50 [1 ; 29]	0.624	2 [1; 6]	3 [1 ; 6]	0.628
Infection (G 3-4)	48/85 (56%)	15/35 (43%)	0.282	27/155 (17%)	7/55 (13%)	0.417
Hypersensitivity	1/86 (1%)	0/35 (0%)	0.711	9/155 (6%)	1/54 (2%)	0.219*
Thrombosis**	9/83 (11%)	7/35 (20%)	0.151	2/151 (1%)	0/53 (0%)	0.547
Hepatic	29/85 (34%)	16/35 (46%)	0.233	9/155 (6%)	20/54 (37%)	<0.001
Pancreatitis	2/83 (2%)	1/35 (3%)	0.656	0	0	NA
Coagulopathy	15/83 (18%)	12/35 (34%)	0.055	2/151 (1%)	5/53 (9%)	0.014

*A trend for more allergic reactions was seen in **patients** receiving native *E. coli* ASP (10/91 [11%] vs. 1/35 [3%], p=0.1)

**Catheter-related (n=11) **DVT (n=3), PTE (n=1), DVT+PTE (n=1), PTE+ venous cerebral thrombosis (n=1), arterial cerebral thrombosis (n=1)

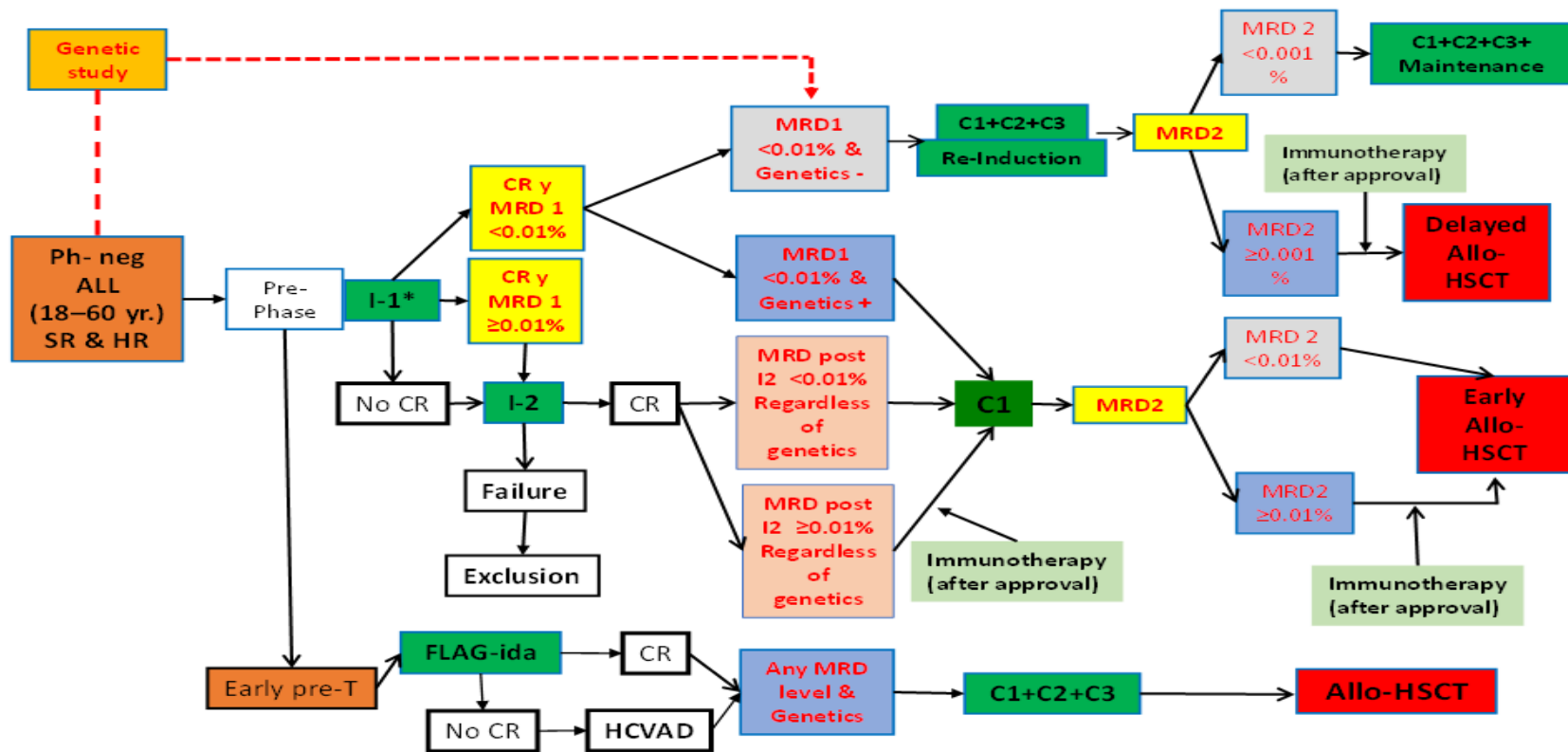
¹CTCAE(http://ctep.cancer.gov/protocol_development/electronic_applications/ctc.htm)

Grade 3-4 toxicity

	Induction ASP type of therapy (N/evaluable cycles)			Consolidation ASP type of tx(N/evaluable cycles)		
	Native (n=91)	PEG (n=35)	p-value	Native (n=259)	PEG (n=88)	p-value
Days of neutropenia* (grade 3-4)	20.50 [1 ; 45]	19 [4 ; 39]	0.874	4 [1 ; 27]	4.5 [2 ; 18]	0.641
Days of thrombocytopenia * (grade 3-4)	8 [1 ; 30]	9.50 [1 ; 29]	0.624	2 [1 ; 6]	3 [1 ; 10]	0.162
Infection (grade 3 -5)	48/85 (56%)	15/33 (45%)	0.282	41/252 (16%)	11/83 (13%)	0.510
Hypersensitivity (grade 3-4) ¹	1/86 (1%)	0/34 (0%)	0.717	3/254 (1%)	1/82 (1%)	0.675
Thrombosis (grade 3-4) ²	5/83 (6%)	3/34 (9%)	0.425	1/250 (0.4%)	0/81 (0%)	0.755
Hepatic (grade 3-4)	18/85 (21%)	13/34 (38%)	0.055	8/254 (3%)	9/82 (11%)	0.009
Pancreatitis (grade 3-4)	1/83 (1%)	1/34 (3%)	0.499	0	0	NA
Coagulopathy (grade 3-4)	9/83 (11%)	6/34 (18%)	0.239	1/250 (0.4%)	4/81 (5%)	0.014

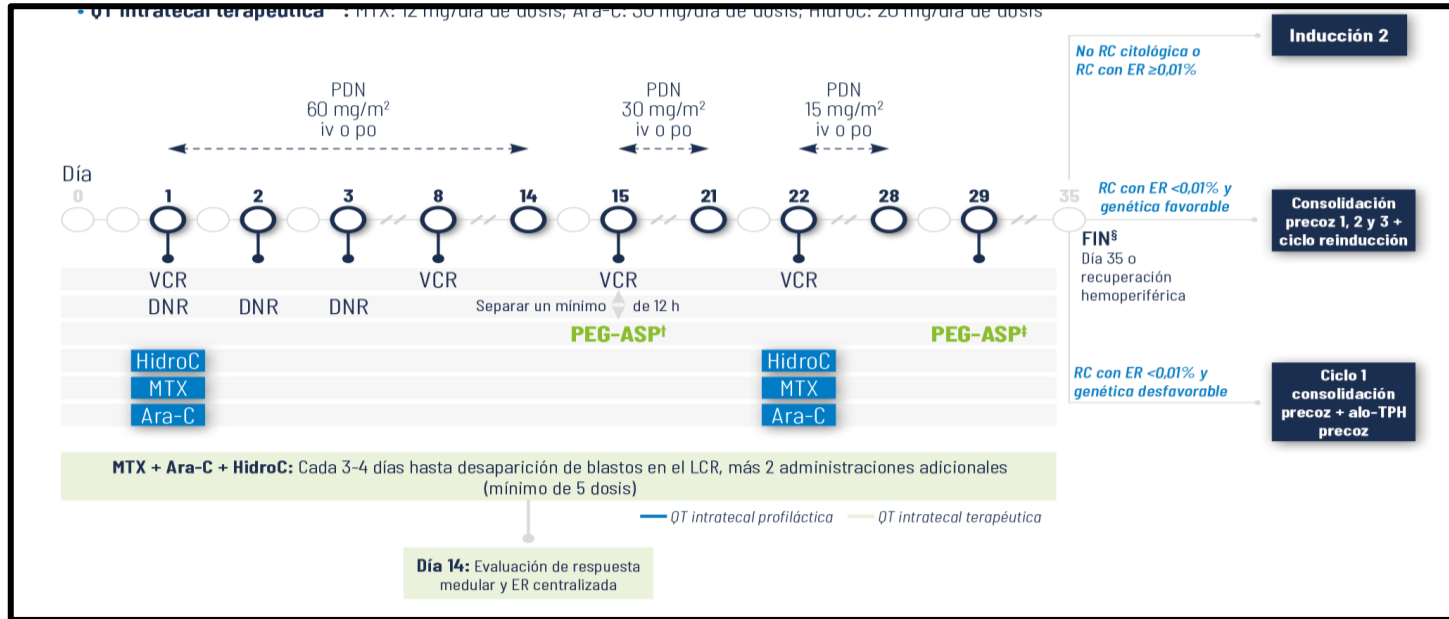
*Results expressed as median (range); ¹ When included Grade 2 hypersensitivity reactions a trend to more reactions was observed in patients receiving native ASP (12/91 [13%] vs. 1/35 [3%], p=0.076). ² Catheter-related (n=2), deep venous thrombosis (n=3), pulmonary thromboembolism (n=1), deep venous thrombosis and pulmonary thromboembolism (n=1), venous cerebral thrombosis (n=1), arterial cerebral thrombosis (n=1). Eight additional thrombotic events were of grade 2.

PETHEMA ALL-19. OVERVIEW



LAL 2019. Inducción-1

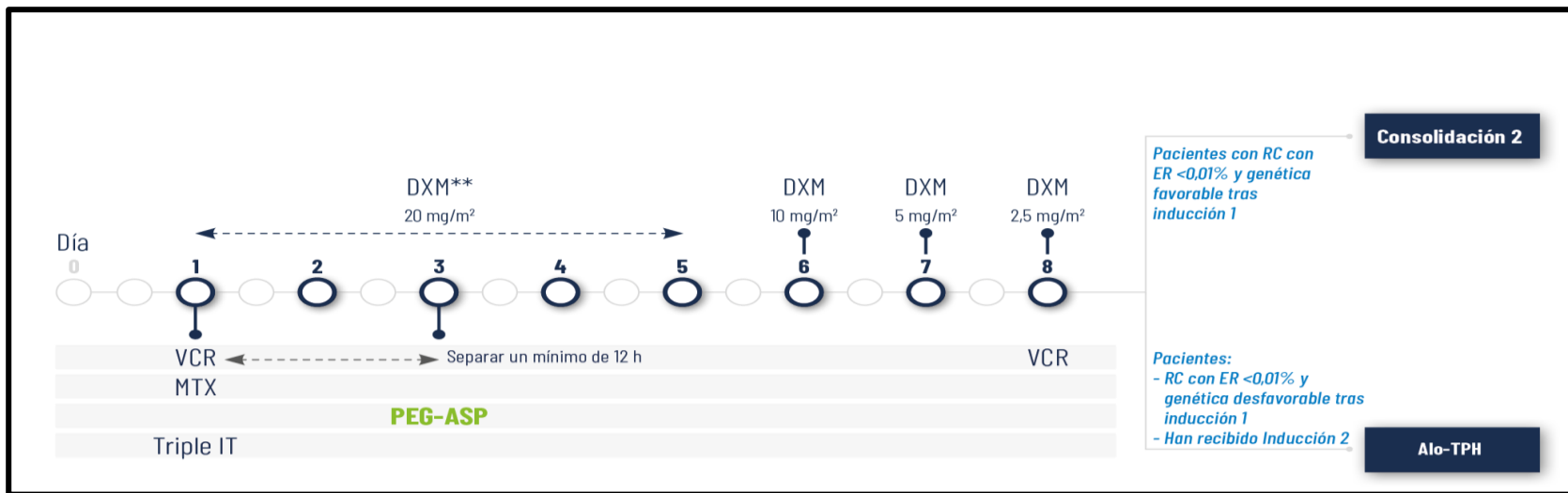
- VCR: 1,5 mg/m² (máx. 2 mg); DNR: 45 mg/m²; PDN: dosis en esquema terapéutico; PEG-ASP#: 1.500 UI/m² iv
- QT intratecal profiláctica*: MTX: 12 mg/día de dosis; Ara-C: 30 mg/día de dosis; HidroC: 20 mg/día de dosis
- QT intratecal terapéutica**: MTX: 12 mg/día de dosis; Ara-C: 30 mg/día de dosis; HidroC: 20 mg/día de dosis



[#]En edad >50, IMC >30 y antecedentes de hepatopatía, esteatosis o fibrosis hepática o alteración de las pruebas de función hepática, reducir dosis a 500 UI/m². En caso de hipersensibilidad o inactivación silente se deberá sustituir por ASP de *Erwinia*;
^{*}Se administrará en los pacientes con SNC-1 o punción lumbar traumática sin blastos. La dosis del día 1 se omitirá si la administración de IT de la prefase se ha realizado menos de 7 días; ^{**}Se administrará en casos de SNC-2, SNC-3 o si punción lumbar traumática con blastos; [†]Es recomendable que la dosis de PDN el día que coincida con PEG-ASP sea de 80-100 mg. [‡]Esta dosis se suprimirá si aparece toxicidad hepática de grado >2 con la dosis del día 15 (transaminasas >3-5 veces el valor normal o bilirrubina total >3 mg/dL; [§]Realización de AMO con estudio morfológico, determinación centralizada de ER mediante CFM y evaluación de resultados del estudio genético de LAL realizado en el diagnóstico. AMO: aspirado de médula ósea.

LAL 2019 Fase de consolidación 1 y 3

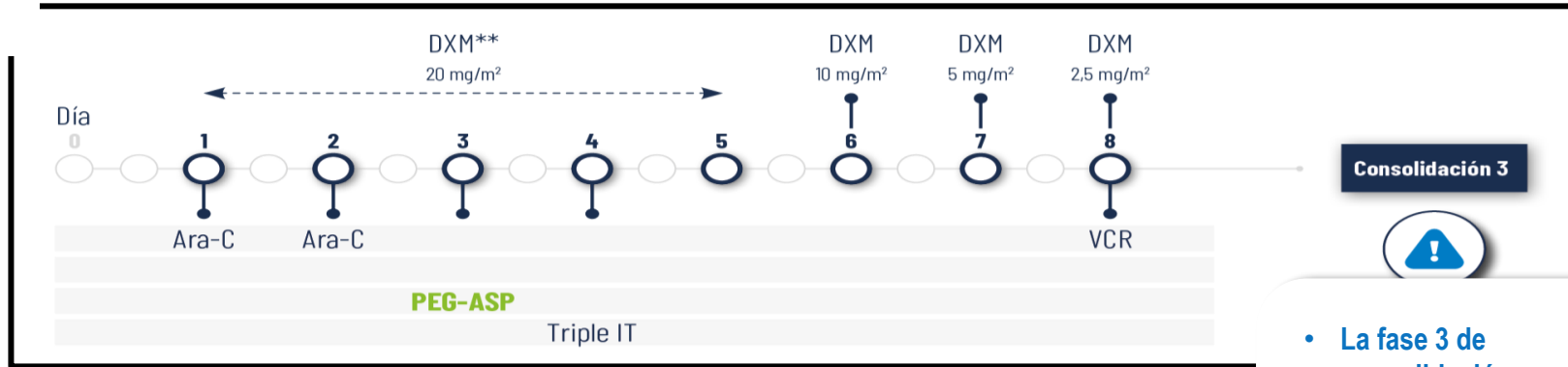
- **DXM:** dosis en esquema terapéutico; **VCR:** 1,5 mg/m² (máx. 2 mg); **MTX*:** 3 g/m² iv en 24 h para LAL de línea B y 5 g/m² para LAL-T; **PEG-ASP#: 1.500 UI/m² iv**
- **Tratamiento triple IT:** MTX :12 mg/día de dosis; Ara-C: 30 mg/día de dosis; HidroC: 20 mg/día de dosis



*En pacientes con edad >50 años, reducir dosis a 1,5 g/m² tanto en LAL-B como LAL-T; #En pacientes con edad >50 años, reducir dosis a 500 UI/m². En pacientes con factores de riesgo (IMC >30, antecedentes de hepatopatía, esteatosis o fibrosis hepática o alteración de las pruebas de función hepática), reducir dosis a 1.000 UI/m², y a 500 UI/m² en caso de hepatotoxicidad. En caso de hipersensibilidad o inactivación silente se deberá sustituir por ASP de *Erwinia*; **Pueden administrarse 80-100 mg de PDN (o el equivalente de DXM) antes de la dosis de PEG-ASP.

LAL 2019 Fase de consolidación 2

- **DXM:** dosis en esquema terapéutico; **Ara-C***: 2 g/m² cada 12 h durante 3 h; **PEG-ASP#:** 1.500 UI/m² iv
- **Tratamiento triple IT:** 12 mg/día de dosis; Ara-C: 30 mg/día de dosis; HidroC: 20 mg/día de dosis



- La fase 3 de consolidación presenta el mismo esquema que la fase 1

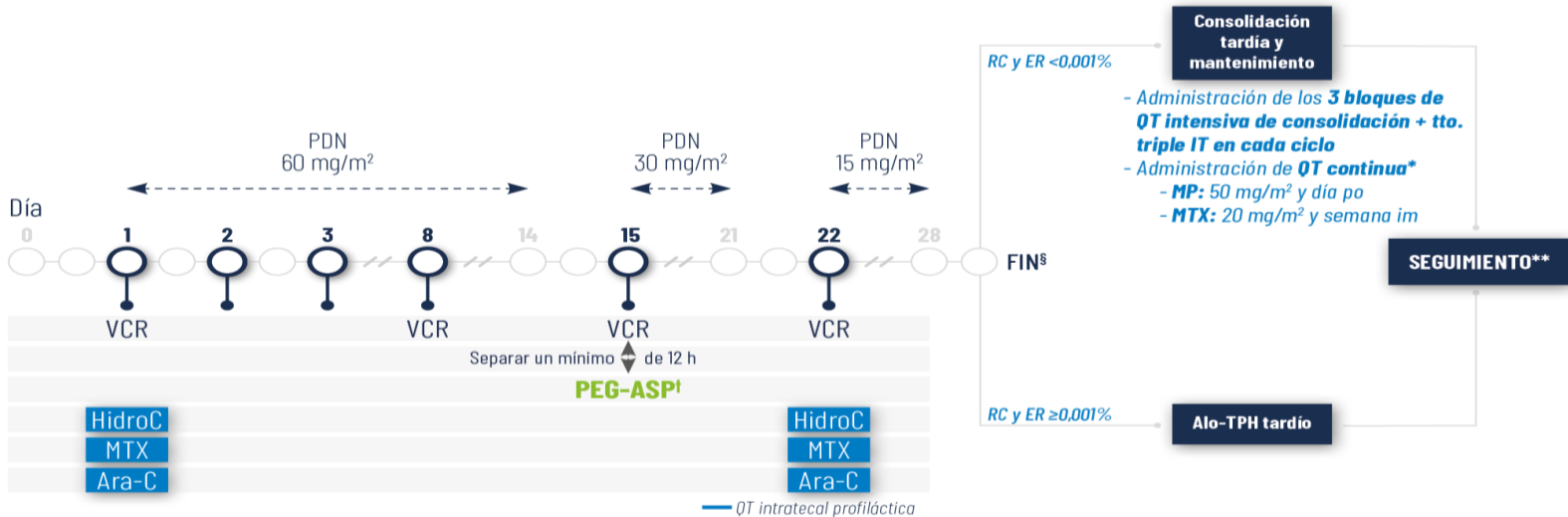
- Algunos pacientes entrarán en la fase de reinducción

*En pacientes con edad >50 años, reducir dosis a la mitad; **Pueden administrarse 80-100 mg de PDN (o el equivalente de DXM) antes de la dosis de PEG-ASP; #En pacientes con edad >50 años, reducir dosis a 500 UI/m². En pacientes con factores de riesgo (IMC >30, antecedentes de hepatopatía, esteatosis o fibrosis hepática o alteración de las pruebas de función hepática), reducir dosis a 1.000 UI/m², y a 500 UI/m² en caso de hepatotoxicidad. En caso de hipersensibilidad o inactivación silente se deberá sustituir por ASP de *Erwinia*.

LAL 2019 Tratamiento de reinducción

- Pacientes que obtuvieron RC con la inducción 1, con ER <0,01% y sin lesiones genéticas de mal pronóstico
- Aquellos que, correspondiéndoles un alo-TPH, este no se puede realizar por criterios médicos

- **VCR:** 1,5 mg/m² (máx. 2 mg); **PDN:** dosis en esquema terapéutico; **PEG-ASP[†]:** 1.500 UI/m² iv
- **QT intratecal profiláctica:** MTX: 12 mg/día de dosis; Ara-C: 30 mg/día de dosis; HidroC: 20 mg/día de dosis
- **QT intratecal terapéutica:** MTX: 12 mg/día de dosis; Ara-C: 30 mg/día de dosis; HidroC: 20 mg/día de dosis



*En pacientes con edad >50 años, reducir dosis a 500 UI/m². En pacientes con factores de riesgo (IMC >30, antecedentes de hepatopatía, esteatosis o fibrosis hepática o alteración de las pruebas de función hepática), reducir dosis a 1.000 UI/m², y a 500 UI/m² en caso de hepatotoxicidad. En caso de hipersensibilidad o inactivación silente se deberá sustituir por ASP de *Erwinia*. [†]Pueden administrarse 80-100 mg de PDN antes de la dosis de PEG-ASP. [§]Realización de AMO con estudio morfológico y determinación centralizada de ER mediante CFM. *El mantenimiento irá acompañado de reinducciones una vez al mes hasta completar el primer año desde el diagnóstico. Durante la semana que dura cada ciclo de reinducción (VCR 1,5 mg/m² [máx. 2 mg] día 1 + PDN 60 mg/m² iv o po días 1 y 7) se suspende la QT de mantenimiento. **La visita de seguimiento incluirá anamnesis y exploración física, hemograma y bioquímica elemental, mielograma y ER centralizada en sangre periférica y médula ósea.

PEG-ASP toxicity in ALL 2019 trial

TOXICITY	Induction-1 (n=50)
G III-V Hepatic, n(%)	10/32 (31)
G III-V Neurological, n(%)	0
G III-V Pancreatitis, n(%)	0
G III-IV Hypersensitivity, n(%)	2/31 (6)*
G III-IV Thrombosis, n(%)	1/31 (3)
G III-IV Hemorrhage, n(%)	1/31 (3)
G III-IV Hyperglycemia, n(%)	2/31 (7)
G III-IV Hypertriglyceridemia, n(%)	2/31 (7)
G II Hypofibrinogenemia, n(%)	3/31 (10)
G III-IV Hypofibrinogenemia, n(%)	6/31 (19)

*Silent inactivation detected in one additional case (local lab, not confirmed centrally)

Ribera JM, et al. data on file

Conclusion

- ASP, important drug also in adult ALL
- Generalized use of PEG-ASP
- Need for wide experience in adult regimens
- Toxicity acceptable in multidrug regimens
- Hepatic toxicity most frequent event. Impact on treatment delays uncertain
- Need for assessment of ASP activity