

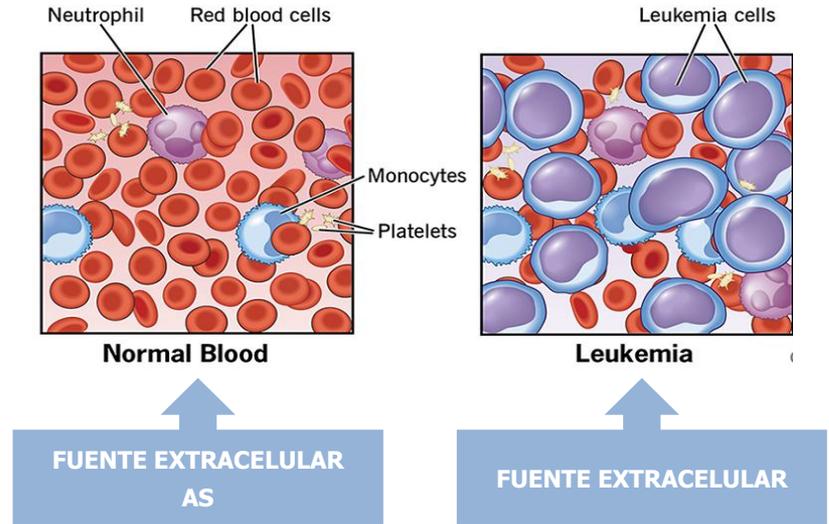
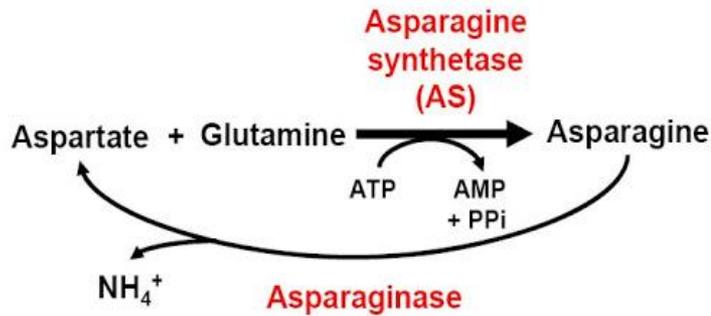
Monitorización terapéutica de asparaginasa en LAL

Ariadna Comes Escoda
Farmacéutica especialista
Unidad de Farmacia Oncológica
Servicio de Farmacia
Hospital Sant Joan de Déu



ASPARAGINASA (ASP)

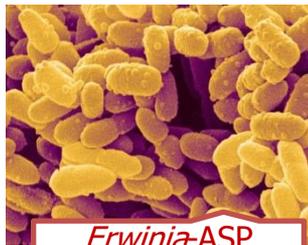
Agente quimioterápico clave y esencial en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en niños y adultos jóvenes. Aumento en la EFS en un 10-15%.



E. Coli-nativa-ASP
(Kidrolase®)



E. Coli-PEG-ASP
(Oncaspar®)



Erwinia-ASP
(Erwinase®) **ME**

- *Mismo mecanismo de acción*
- *Diferente perfil PK/PD*
- *Diferente capacidad inmunogénica (no está clara)*
- *Similar perfil toxicidad*

Heo YA, Syed YY, Keam SJ. Pegaspargase: A Review in Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Drugs* . 2019;79(7):767–77.

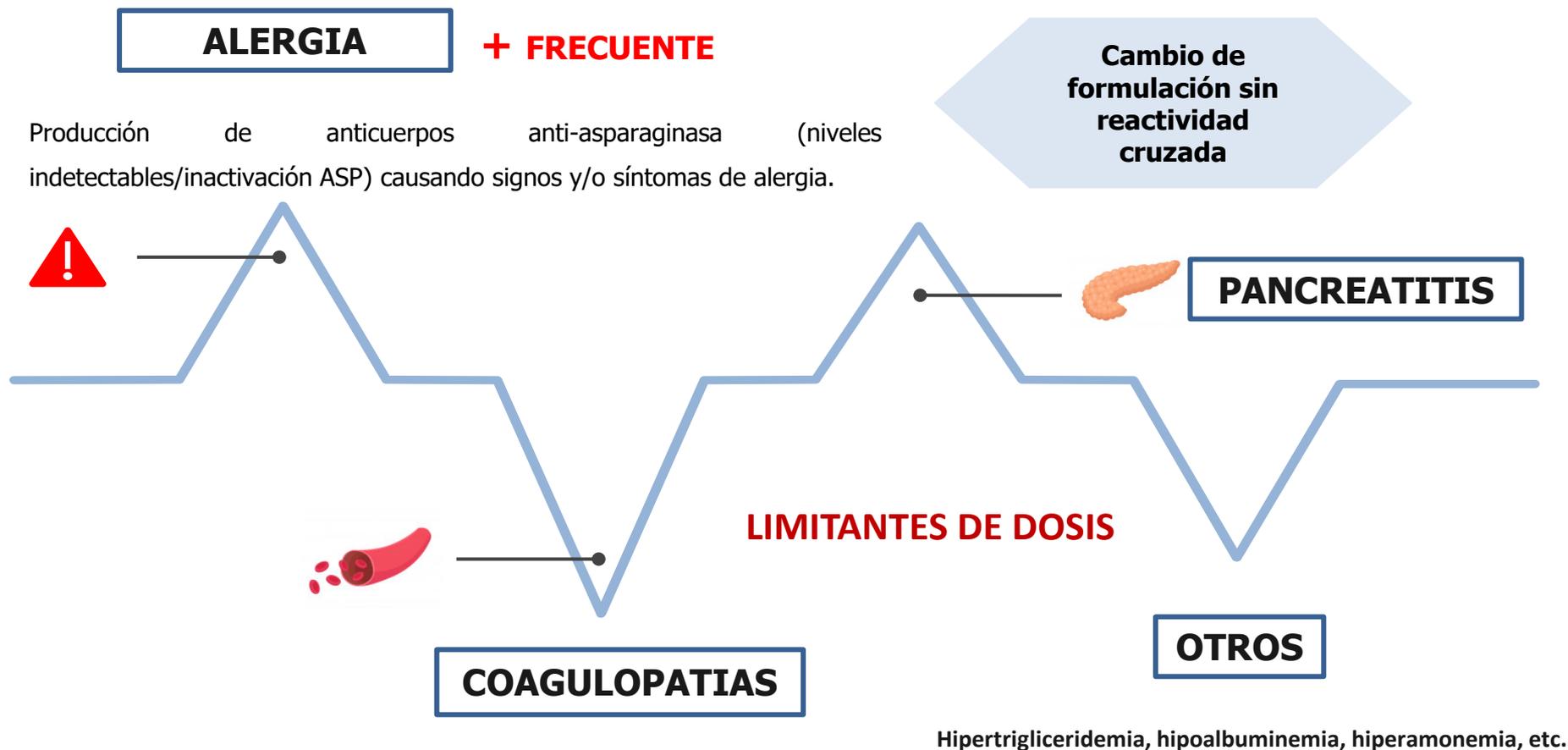
PERFIL FARMACOCINÉTICO

Oral Absorption	denaturation and peptidase digestion within GI tract ^{1,8}	
Distribution	diffuses poorly from the capillaries; approximately 80% of the dose remains within the intravascular space ¹ ; IM injection yields a much larger volume of distribution	
	cross blood brain barrier?	not detectable in cerebrospinal fluid (CSF), but CSF asparagine is depleted with systemic administration of any formulation ⁹
	volume of distribution	asparaginase ⁹ : 3 L/m ²
		Erwinia asparaginase ⁹ : 5 L/m ² pegaspargase ⁹ : 2 L/m ²
plasma protein binding	no information found	
Metabolism	unknown ¹⁰	
	active metabolite(s)	no information found
	inactive metabolite(s)	no information found
Excretion	unknown, possibly using reticuloendothelial system ¹⁰	
	urine	asparaginase ⁵ pegaspargase ¹¹ : trace amounts
	feces	no information found
	terminal half life	asparaginase IM ¹² : 26-60 h
		Erwinia asparaginase IM ¹² : 16 h
		pegaspargase IM ¹² : 5.5-7 d
	clearance	asparaginase ⁹ : 1.4 mL/min/m ²
		Erwinia asparaginase ⁹ : 3.4 mL/min/m ² pegaspargase ⁹ : 0.15 mL/min/m ²

http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Asparaginase_monograph_1June2013_formatted.pdf

PERFIL TOXICIDAD

" *Pseudoalergia*: signos y/o síntomas de alergia con actividades de ASP correctas." (mecanismo desconocido)



INACTIVACIÓN SILENTE (IS)

Producción de anticuerpos neutralizantes anti-ASP con la consecuente ausencia de actividad de ASP sin signos ni síntomas de alergia clínica.

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and *Erwinia* asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia

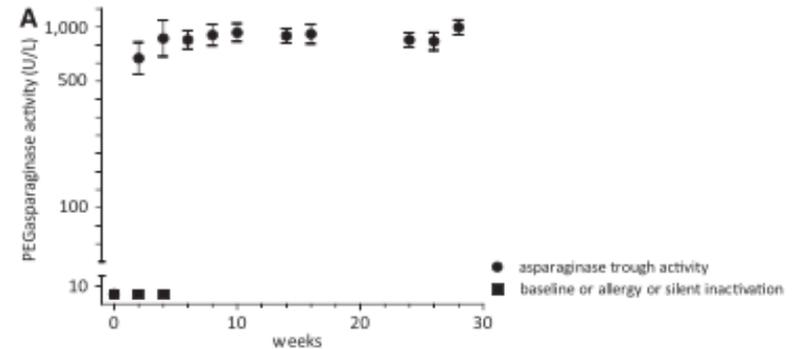
Wing H. Tong,¹ Rob Pieters,^{1,2} Gertjan J. L. Kaspers,³ D. Maroeska W. M. te Loo,⁴ Marc B. Bierings,⁵ Cor van den Bos,⁶ Wouter J. W. Kollen,⁷ Wim C. J. Hop,⁸ Claudia Lanvers-Kaminsky,⁹ Mary V. Relling,¹⁰ Wim J. E. Tissing,¹¹ and Inge M. van der Sluis¹

ACTIVIDAD ASP

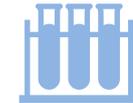
E. Coli-PEG-ASP:

< 100 UI/L el día +7 (+/- 1 día)
o < 20 UI/L el día +14 (+/- 1 día)

Erwinia-ASP: < 20 UI/L el día +2



**SE NECESITAN DOS
DETERMINACIONES
CONFIRMATORIAS**



ACTITUD TERAPÉUTICA: Cambio de formulación de ASP sin reactividad cruzada.

Tong WH, et al. A prospective study on drug monitoring of PEGasparaginase and *Erwinia* asparaginase and asparaginase antibodies in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;123(13):2026–33.

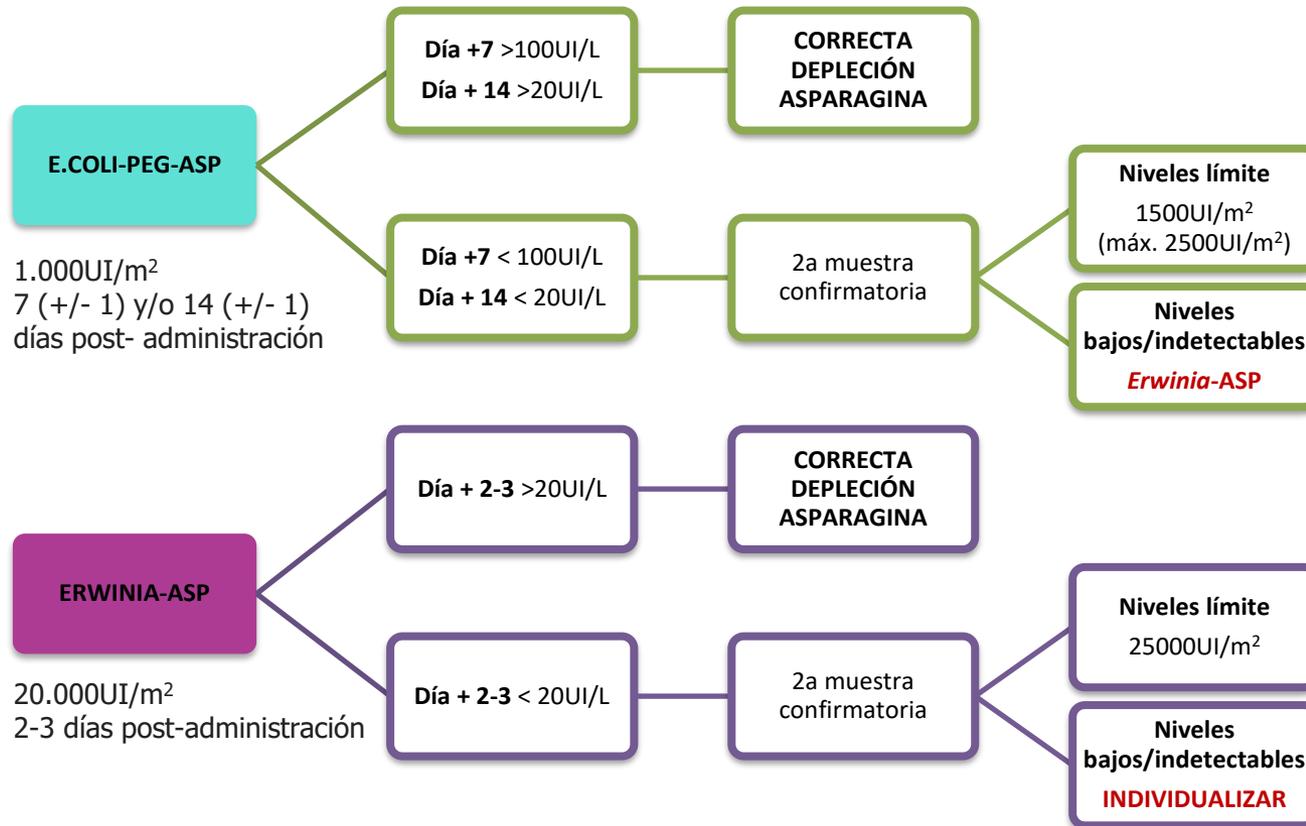
RECOMENDACIÓN

Medir niveles de actividad de ASP el día 7 y/o 14 tras la primera dosis de E. Coli -PEG-ASP en la inducción y después de cada reintroducción tras un "periodo ventana" prolongado sin recibir E. Coli -PEG-ASP.

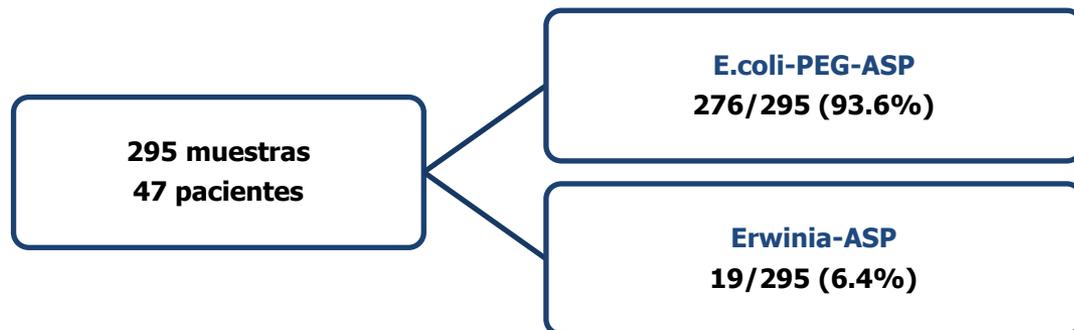
Van der Sluis IM, Vrooman LM, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. Haematologica. 2016;101(3):279-85.



MONITORIZACIÓN ACTIVIDAD: AHA (aspartic acid β -hydroxamate) TEST



Enero 2017 – Septiembre 2019, LAL / SEHOP-PETHEMA 2013 Versión 2.0.



- ✓ 44 (93,6%) pacientes sin alergia y sin IS a *E.coli*-PEG-ASP:
 - día 7 (+/- 1 día) **435,5 UI/L** (IC 95%: 382,2, 496,4)
 - día 14 (+/- 1 día) **429,1UI/L** (IC 95%: 403,9, 460,1)
- ✓ *Erwinia*-ASP: día 2 **370 UI/L** (CI 95%: 249,2, 490,8); día 3 una muestra de **521 UI/L**.

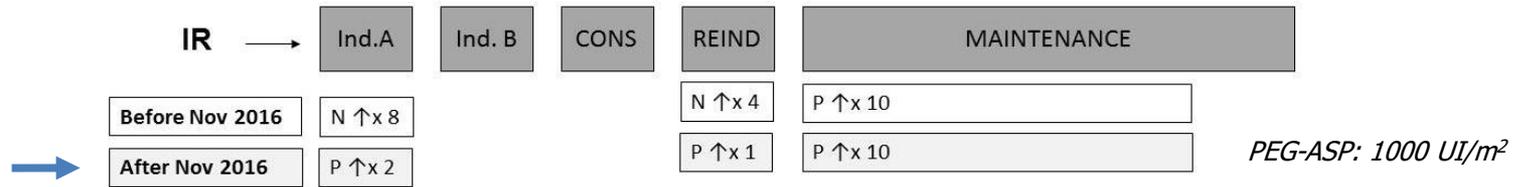
-
- ✓ **1 paciente IS + alergia**
 - ✓ **1 paciente alergia**
 - ✓ **1 paciente pseudoalergia**

Table 3. Mean trough activity levels (Ecoli-PEG-ASP)

Protocol phase	Day 7 (+/-1 day) (IU/L)	Day 14 (+/-1 day) (IU/L)
Induction	379.5 (CI95%: 267.2, 491.8)	271.7 (CI95%: 186.8, 356.7)
Intensification/Reinduction	432.2 (CI95%: 347.6, 516.8)	265.3 (CI95%: 206.1, 324.5)
Maintenance	506.0 (CI95%: 324.6, 687.4)	516.6 (CI95%: 480.9, 552.3)

CASO CLÍNICO

- **Preescolar 3 años**
- Debut Noviembre 2018 **LLA-B** ETV6-RUNX1, SNC1
- **RIESGO INTERMEDIO** por mala respuesta día +15 IA (EMR 4% blastos)
Control día +33: EMR 0,04%.
EMR negativa a final de inducción IB.



Inactivación silente a ASP confirmada + Alergia

Mantenimiento SEHOP-PETHEMA-2013 GRUPO RI

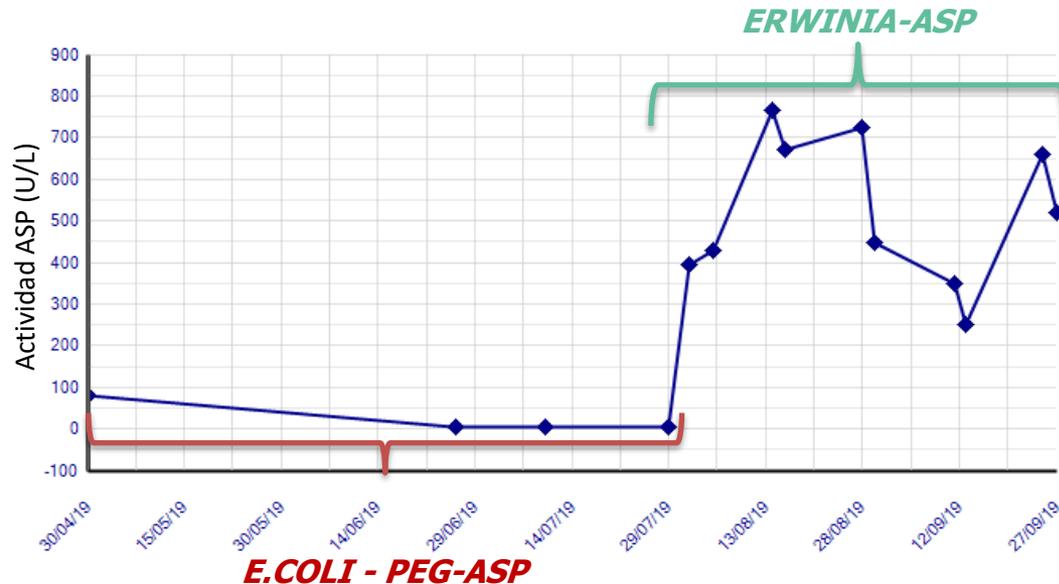
Semanas	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª	11ª	12ª	13ª	14ª	15ª	16ª	17ª	18ª	19ª	20ª
E.Coli																				
PEG-ASP																				
	IS			ALERGIA																

Cambiamos formulación de ASP → **ERWINIA-ASP** ; 1 dosis PEG-ASP → 6 dosis de ERWINIA-ASP (20.000UI/m² l-m-v x 2 semanas)

Mantenimiento

Semanas	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	10ª
Asparaginasa de Erwinia										

15 inyecciones de *Erwinia* - ASP (10 semanas)



CONCLUSIONES

- La capacidad de poder identificar a los pacientes con actividad inadecuada de ASP es de gran importancia en la toma de decisiones y tiene el potencial de mejorar los resultados clínicos.
- Se recomienda la monitorización de todos los pacientes tratados con ASP ya que es el único método que nos permite diferenciar una alergia de una pseudoalergia y asimismo, detectar una IS.
- Se necesitan más estudios para determinar cual seria la actividad óptima y la máxima concentración tolerada de ASP para poder conseguir el máximo beneficio terapéutico.



acomes@sjdhospitalbarcelona.org