



Enrylaze: rekombinantní asparagináza z *E. chrysanthemi*

Václav Tvrdý

Praha, 9.9.2025

E. coli – *Erwinia chrysanthemi*

PRIVILEGED AND CONFIDENTIAL

ENRYLAZE

ENRYLAZE® ▼
recombinant crisantaspase
10 mg/0.5 mL solution for injection/infusion



Indikace¹

Přípravek Enrylaze je indikován jako součást režimu chemoterapie s více agens k léčbě **akutní lymfoblastické leukemie (ALL)** a **lymfoblastického lymfomu (LBL)** u dospělých a pediatrických pacientů (od 1 měsíce), u kterých došlo **k rozvoji hypersenzitivity** na asparaginázu odvozenou z *E. coli* nebo k její **tiché deaktivaci**.





Klinická účinnost a bezpečnost¹

Registrační studie: **JZP458-201:**

- Hodnocení účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti přípravku Enrylaze u pacientů s ALL a LBL
- Populace: **228** dospělých a pediatrických pacientů (od 1 měsíce) s ALL nebo LBL:
 - u kterých došlo k rozvoji **hypersenzitivity nebo tiché deaktivaci** na dlouhodobě působící **asparaginázy odvozené z E. coli**



Otevřená, multicentrická studie fáze 2/3 zaměřená na potvrzení dávkování a farmakokinetiku přípravku JZP458 (NCT04145531)(NCT04145531)^{1,*}

Způsobilí pacienti s ALL nebo LBL^{2,†}

- Předchozí alergická reakce stupně ≥ 3 na dlouhodobě působící asparaginázu odvozenou z *E. coli* nebo tichá inaktivace
- v léčebném plánu zbývá ≥ 1 cyklus asparaginázy odvozené z *E. coli*
- plně zotavení z předchozí alergické reakce na asparaginázu odvozenou z *E. coli*
- žádná předchozí léčba asparaginázou z Erwinie
- žádná předchozí relabovaná ALL/LBL
- žádná anamnéza pankreatitidy stupně ≥ 3 nebo krvácivé příhody spojené s asparaginázou

Klíčová část A: *i.m.*¹

Každá dávka dlouhodobě působící asparaginázy odvozené z *E. coli* je nahrazena **šesti *i.m.* dávkami** JZP458, podávanými třikrát týdně (pondělí/středa/pátek).

Část B: *i.v.*³

Každá dávka dlouhodobě působící asparaginázy odvozené z *E. coli* je nahrazena **šesti *i.v.* dávkami** JZP458, podávanými třikrát týdně (pondělí/středa/pátek).

Délka léčby přípravkem JZP458 závisela na počtu dávek asparaginázy zbývajících v individuálním léčebném plánu každého pacienta¹

Primární cílové parametry (*i.m.* podání)¹

Účinnost

- hladina sérové aktivity asparaginázy (SAA):
 - dosažení a zachování minimálních hladin aktivity asparaginázy v séru (NSAA) $\geq 0,1$ U/ml = terapeutický práh enzymatické aktivity

Bezpečnost

- Posoudit bezpečnost a snášenlivost JZP458 u pacientů s ALL/LBL na základě výskytu nežádoucích účinků spojených s léčbou (TEAE).

*Studie byla provedena ve spolupráci se skupinou Children's Oncology Group;¹

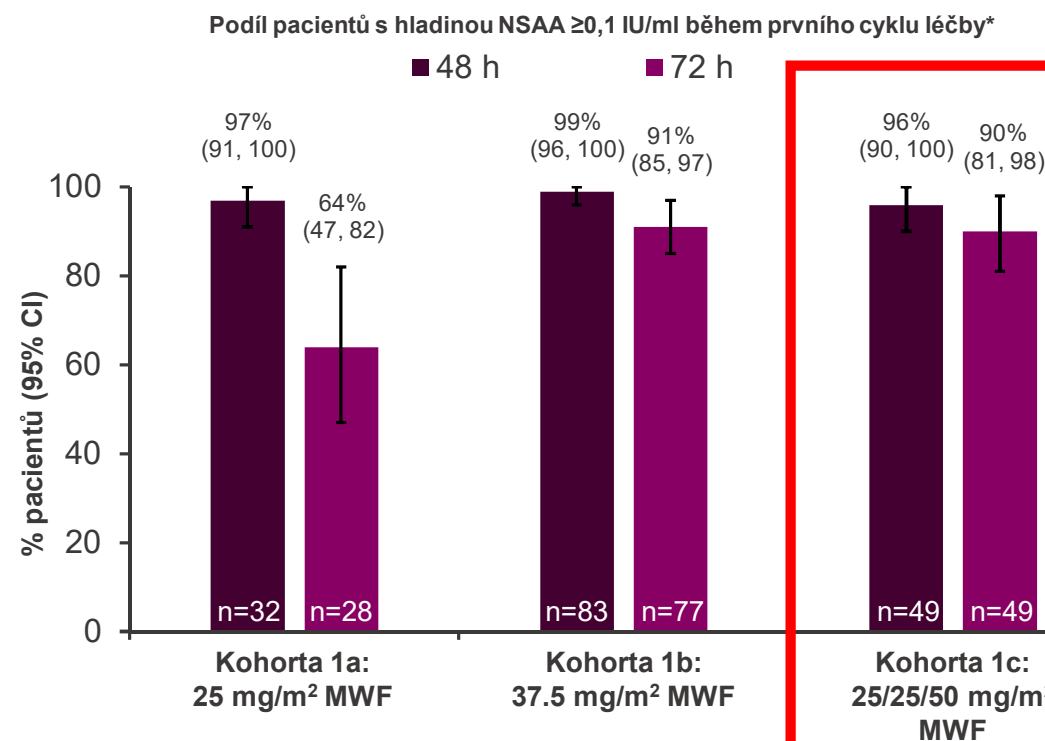
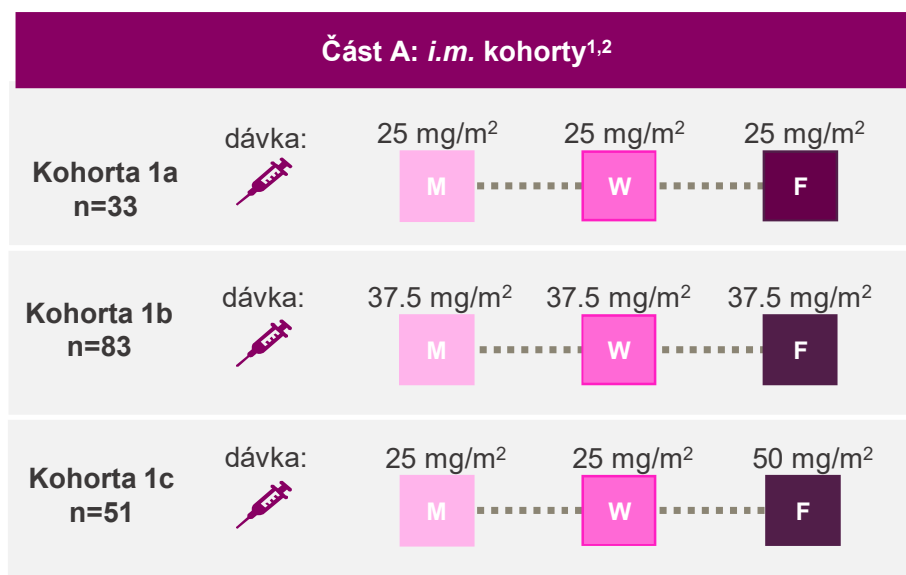
[†]Všechny stupně hodnoceny dle Common Terminology Criteria for Adverse Events, verze 5.0.¹

E. coli – *Escherichia coli*; *i.m.* – intramuskulární; *i.v.* – intravenózní; M/W/F – pondělí/středa/pátek.

1. Maese L, et al. *Blood* 2022; 2. Maese L, et al. *Blood* 2022;(supplemental material); 3. Maese L, et al. ASH 2022 Poster 4044.



Studie fáze 2/3 – kohorty pro stanovení optimálního dávkovacího schématu – část A



*Chybové úsečky znázorňují 95% intervaly spolehlivosti vypočítané Waldovou metodou. Celkový počet pacientů pro každý cyklus je označen jako n; procenta byla vypočítána s použitím počtu pacientů v každém cyklu a schématu jako jmenovatele.

ALL – akutní lymfoblastická leukemie; CI – interval spolehlivosti; LBL – lymfoblastický lymfom; *i.m.* – intramuskulární; MWF – pondělí/středa/pátek; NSAA – minimální sérová aktivita asparaginázy.

Maese L, et al. 65. výroční zasedání a výstava ASH. 9.–12. prosince 2023, San Diego, USA. Poster č. 1498.

Obrázek převzat z: Maese L, et al. 65th ASH Annual Meeting and Exposition. 9.–12. prosince 2023, San Diego, USA. Poster č. 1498.

PRIVILEGED AND CONFIDENTIAL



Studie fáze 2/3 – část B – i.v. podání

Klíčová část A: i.m.²

Každá dávka dlouhodobě působící asparaginázy odvozené z *E. coli* je nahrazena **šesti i.m. dávkami** JZP458, podávanými třikrát týdně (pondělí/středa/pátek).

Část B: i.v.²

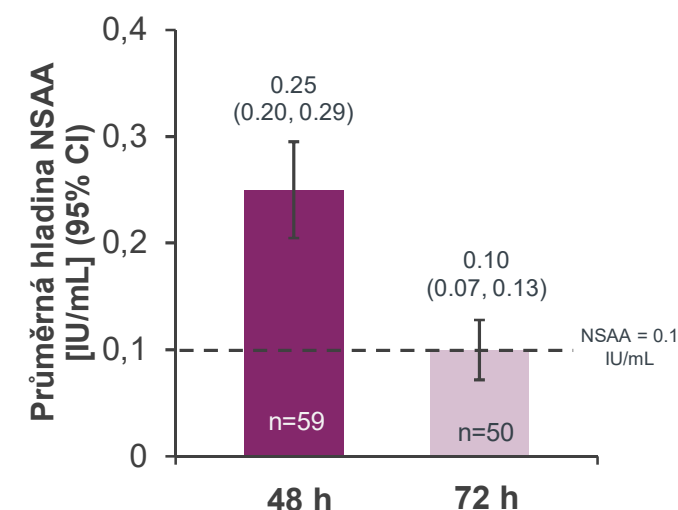
Každá dávka dlouhodobě působící asparaginázy odvozené z *E. coli* je nahrazena **šesti IV dávkami** JZP458, podávanými třikrát týdně (pondělí/středa/pátek).

Část B: i.v.

i.v. kohorta (n=62)*



Průměrné hladiny NSAA – i.v. JZP458 25/25/50 mg/m², podávaný v režimu pondělí/středa/pátek



*Chybové úsečky znázorňují 95% intervaly spolehlivosti vypočítané Waldovou metodou. Celkový počet pacientů pro každý cyklus je označen jako n; procenta byla vypočítána s použitím počtu pacientů v každém cyklu a schématu jako jmenovatele.

ALL – akutní lymfoblastická leukemie; CI – interval spolehlivosti; LBL – lymfoblastický lymfom; i.m. – intramuskulární; i.v. – intravenózní; MWF – pondělí/středa/pátek; NSAA – minimální sérová aktivita asparaginázy.

Maese L, et al. 65. výroční zasedání a výstava ASH. 9.–12. prosince 2023, San Diego, USA. Poster č. 1498.

Obrázek převzat z: Maese L, et al. 65th ASH Annual Meeting and Exposition. 9.–12. prosince 2023, San Diego, USA. Poster č. 1498.

PRIVILEGED AND CONFIDENTIAL



Studie fáze 2/3 s JZP458 u pacientů s ALL/LBL: část A a B (*i.m.* a *i.v.*) - bezpečnost

Nežádoucí účinky související s léčbou*

	<i>i.m.</i> 25/25/50 mg/m ² MWF (n=51)		<i>i.v.</i> 25/25/50 mg/m ² MWF (n=61)	
	Všechna stádia	Stádium 3/4	Všechna stádia	Stádium 3/4
Alergické reakce†	5 (10)	2 (4)	16 (26)	11 (18)
Pankreatitida‡	6 (12)	4 (8)	3 (5)	2 (3)
Trombóza‡	0	0	1 (2)	0
Zvýšené ALT/AST ±	9 (18)	3 (6)	11 (18)	7 (11)
Zvýšená hladina bilirubinu v krvi [¶]	3 (6)	2 (4)	3 (5)	1 (2)
Hyperamonémie	0	0	2 (3)	1 (2)

Nehematologické nežádoucí účinky související s léčbou, hlášené u ≥10 % pacientů v některé kohortě*

	<i>i.m.</i> 25/25/50 mg/m ² MWF (n=51)		<i>i.v.</i> 25/25/50 mg/m ² MWF (n=61)	
	Všechna stádia	Stádium 3/4	Všechna stádia	Stádium 3/4
Nevolnost	13 (25)	2 (4)	27 (44)	7 (11)
Zvracení	10 (20)	1 (2)	36 (59)	8 (13)
Snížená chuť k jídlu	9 (18)	1 (2)	5 (8)	0
Únava	3 (6)	0	8 (13)	0
Bolest břicha	6 (12)	0	3 (5)	1 (2)
Febrilní neutropenie	4 (8)	4 (8)	3 (5)	3 (5)
Hyperglykemie	7 (14)	3 (6)	7 (11)	6 (10)

*Nežádoucí účinky související s léčbou (TRAE) byly hlášeny jako preferované termíny dle MedDRA (verze 22.1). Jejich závažnost byla zaznamenávána podle CTCAE 5.0. Někteří pacienti měli ≥1 TRAE.

† Zahrnuje termíny: léková hypersenzitivita, hypersenzitivita, anafylaktická reakce, makulopapulózní exantém, erytematózní exantém, exantém, kopřivka.

‡ Zahrnuje: pankreatitida, akutní pankreatitida.

‡ Zahrnuje: trombóza horního sagitálního splavu, plicní embolie, trombóza jugulární žíly.

± Zahrnuje: zvýšení ALT, zvýšení AST.

¶ Zahrnuje: zvýšení hladiny bilirubinu v krvi a zvýšení konjugovaného bilirubinu.

ALL – akutní lymfoblastická leukemie; ALT – alaninaminotransferáza; AST – aspartátaminotransferáza; IM – intramuskulární; LBL – lymfoblastický lymfom; MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities;

MWF – pondělí/středa/pátek;

Maese L, et al. 65th ASH Annual Meeting and Exposition. 9.–12. prosince 2023, San Diego, USA. Poster č. 1498.

ENRYLAZE



Léková forma, složení a podávání¹

- injekční/infuzní roztok (**10MG/0,5ML INJ/INF SOL 3**) – BSA 1,2 m², ~ 10leté dítě (140 cm, 30-32 kg)
- jedna injekční lahvička obsahuje 0,5 ml roztoku s 10 mg rekombinantní krisantaspázy
 - aminokyselinová sekvence je totožná jako u nativní asparaginázy z *Erwinia chrysanthemi* (také označované jako krisantaspáza)
- *i.m.*:
 - mezní objem přípravku Enrylaze podaný na jedno místo 2 ml (BSA >0,5 m²) nebo 1 ml (BSA <0,5 m²); vyšší objem je nutné rozdělit do více míst aplikace.
- *i.v.*:
 - dávka přípravku Enrylaze ve stříkačce musí být dále **naředěna v infuzním vaku, který obsahuje 100 ml** injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).
 - 2hodinová infuze



Dávkování¹

- á 48 hodin:

- **25 mg/m²** intramuskulárně nebo intravenózně,



Every 48 hours

25 mg/m²

- pondělí / středa / pátek:

- **25 mg/m²** intramuskulárně **v pondělí a středu** a **50 mg/m²** intramuskulárně **v pátek**, nebo
- **25 mg/m²** intravenózně **v pondělí a středu** a **50 mg/m²** intramuskulárně **v pátek**, nebo
- **25 mg/m²** intravenózně **v pondělí a středu** a **50 mg/m²** intravenózně **v pátek**.



Monday/Wednesday/Friday

25/25/50 mg/m²



Intramuscularly

or



Intravenously



IV/IV/IM





Kontraindikace¹

- závažná hypersenzitivní reakce na léčivou látku v anamnéze
- hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku
- závažná pankreatitida
- závažná pankreatitida během předchozí terapie asparaginázou v anamnéze
- závažná trombóza během předchozí terapie asparaginázou
- závažná hemoragie během předchozí terapie asparaginázou



Zvláštní upozornění a opatření pro použití – výběr^{1,*}

- klinický monitoring:
 - **SAA** (Serum Asparaginase Activity) – nutnost sledovat a v případě potřeby individuálně přizpůsobit :
 - optimální hladina SAA je $\geq 0,1$ U/ml
 - V M/W/F – monitorovat po 72 hodinách od páteční dávky
 - Změna na *i.m.* podávání nebo přechod na 48hodinový dávkovací interval (*i.v.* nebo *i.m.*)
 - V režimu *i.v.* á 48 hod – monitorovat po 48 hodinách od podání dávky:
 - Změna na *i.m.* podávání
 - Pankreatitida – nutná vyšetření (lipázy, amylázy, symptomatologie)
 - Intolerance glukózy – sledování hladiny glukózy (případná terapie inzulinem)
 - Hepatotoxicita – sledování hladin bilirubinu a aminotransferáz

*úplný výčet je uveden v SPC Enrylaze
i.m. – intramuskulární; *i.v.* – intravenózní;
1. SPC Enrylaze

Technologie výroby asparaginázy (ASP)



- **Nativní ASP:**

- izolována přímo z bakterií
- nejčastěji z Escherichia coli nebo Erwinia chrysanthemi

- **Rekombinantní ASP:**

- vyráběna pomocí technologie rekombinantní DNA v hostitelských organismech, typicky v bakteriích E. coli nebo Pseudomonas fluorescens
- vyšší čistota a konzistentnější vlastnosti mezi šaržemi
- nižší imunogenicitu díky možnosti modifikace sekvence proteinu
- optimalizovaná enzymatická aktivita



Thank you



Enrylaze vs Erwinaze – cena



	Enrylaze	Erwinaze
Cena balení (bez DPH)	68 665 Kč (3 lahvičky x 0,5 ml = 3 x 10k IU = 30 000 IU)	120 461 Kč (5 lahviček x 3 ml = 5 x 10k IU = 50 000 IU)
Cena IU (bez DPH)	1 UI = 2,288 Kč 1 Kč = 0,436 IU	1 UI = 2,409 Kč 1 Kč = 0,415 IU
Cena za 2 tt	Dítě (27 kg, BSA 1 m ²) M/W/F režim = 457 600 Kč á 48 hod. režim = 320 320 Kč	Dítě (27 kg, BSA 1 m ²) M/W/F režim = 361 350 Kč
Cena za 6 tt	M/W/F režim = 1 372 800 Kč á 48 hod. režim = 960 960 Kč	M/W/F režim = 1 084 050 Kč