

Phase-II/III-Studie zeigt Wirksamkeit der Behandlung mit rekombinanter Erwina Asparaginase „JZP458“

Datum: 11.03.2024

Original Titel:

Recombinant Erwinia asparaginase (JZP458) in acute lymphoblastic leukemia: results from the phase 2/3 AALL1931 study

Kurz & fundiert

- Behandlung von akuter lymphatischer Leukämie mit Asparaginase aus *E. coli*:
Hypersensitivität oder stille Inaktivierung möglich
- Asparaginase aus rekombinanten *Erwinia chrysanthemi*: Asparaginase „JZP458“ eine Option?
- Phase-II/III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von *Erwinia*-Asparaginase bei Patienten mit ALL
- Behandlung montags, mittwochs und freitags mit 25/25/50 mg/m² war am wirksamsten
- Grad 3 - 4 unerwünschte Ereignisse bei etwa der Hälfte der Patienten;
nebenwirkungsbedingter Abbruch der Behandlung bei 22 % der Patienten

MedWiss – In einer Phase-II/III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer rekombinanten *Erwinia* Asparaginase für die Behandlung von akuter lymphatischer Leukämie (ALL) untersucht. Das Medikament wurde bei Patienten angewandt, die gegenüber der üblichen, aus *Escherichia coli* gewonnenen, Asparaginase eine Hypersensitivität oder stille Inaktivierung entwickelt hatten. Die Behandlung montags, mittwochs und freitags mit 25/25/50 mg/m² war in der Studie am wirksamsten. Unerwünschte Ereignisse des Grades 3 - 4 traten bei 51 % der Patienten auf und führten bei 22 % zu einem Abbruch der Behandlung.

Da Leukämiezellen im Gegensatz zu gesunden Zellen die Aminosäure Asparagin nicht synthetisieren können, sind sie auf das im Blut zirkulierende Asparagin angewiesen. Das Enzym Asparaginase katalysiert die Spaltung von Asparagin. Dies wird sich bei der Behandlung von akuter lymphatischer Leukämie (ALL) zunutze gemacht: Durch die Verabreichung von Asparaginase wird die Asparagin-Konzentration im Blut gesenkt, was dazu führt, dass den Leukämiezellen nicht mehr genügend Asparagin zum Überleben zur Verfügung steht.

Asparaginase bei akuter lymphatischer Leukämie: Hypersensitivität und stille Inaktivität können Anwendung begrenzen

Das Enzym wird aus verschiedenen Bakterien, häufig *Escherichia coli*, gewonnen. Bei etwa 30 % der Patienten, die mit *E. coli* Asparaginase behandelt werden, tritt eine Hypersensitivität auf. Hypersensitivität beschreibt eine Immunreaktion, bei der der Körper Antikörper gegen das Enzym entwickelt. Die Entwicklung von Antikörpern kann auch zu einer sogenannten stillen Inaktivierung führen, bei der die Asparaginase-Aktivität ohne das Auftreten entsprechender klinischer Symptome

deaktiviert wird. Dies lässt sich mit Hilfe der Asparaginase-Aktivität im Blutserum (SAA) nachweisen. Ein SAA-Level unter 0,1 IU/ml zeigt eine vollständige Inaktivität an. In solchen Fällen wird empfohlen, auf eine Asparaginase zu wechseln, die aus anderen Bakterien gewonnen wurde und noch nicht vom Immunsystem erkannt wird.

Asparaginase aus rekombinanten *Erwinia chrysanthemi* (Asparaginase „JZP458“) eine Option?

In einer Phase-II/III-Studie wurde der Einsatz der rekombinanten *Erwinia chrysanthemi* Asparaginase „JZP458“ untersucht. Dabei handelt es sich um Asparaginase, die dem Enzym entspricht, das aus dem Bakterium *Erwinia chrysanthemi* gewonnen wird. Rekombinant bedeutet allerdings, dass das Enzym mit Hilfe von gentechnisch veränderten Mikroorganismen gewonnen wurde. In diesem Fall wurde das Bakterium *Pseudomonas fluorescens* gentechnisch verändert, um das Enzym herzustellen.

Die Patienten wurden auf drei Therapiepläne aufgeteilt, mit insgesamt sechs Dosen JZP458 montags, mittwochs und freitags (MWF): Kohorte 1a erhielt an allen drei Tagen 25 mg/m², Kohorte 1b erhielt an allen drei Tagen die mittlere Dosis (37,5 mg/m²) und Kohorte 1c erhielt zwei niedrige Dosen gefolgt von einer höheren Dosis vor dem Wochenende (25/25/50 mg/m² MWF). Die Effektivität der Behandlung wurde anhand des Anteils der Patienten bewertet, der 42 Stunden und 72 Stunden nach jeder Dosis ein SAA-Level von $\geq 0,1$ IU/ml aufwies.

Phase-II/III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Erwinia-Asparaginase mit 167 Patienten mit ALL

An der Studie nahmen 167 Patienten teil. Die Studie zeigte die höchste Wirksamkeit der Behandlung in Kohorte 1c, die vor dem Wochenende eine höhere Dosis erhielt. Der Anteil der Patienten mit SAA $\geq 0,1$ IU/ml lag bei diesem Therapieplan bei 96 % nach 48 Stunden und bei 90 % nach 72 Stunden.

Mittleres SAA-Level je nach 48 und 72 h in IU/ml

- 1a (niedrige Dosis): 48 Std nach Dosis: 0,45; 72 Std nach Dosis: 0,16
- 1b (mittlere Dosis): 48 Std nach Dosis: 0,88; 72 Std nach Dosis: 0,33
- 1c (höhere Dosis zum Wochenende: 48 Std nach Dosis: 0,66; 72 Std nach Dosis: 0,47

Unerwünschte Ereignisse des Grades 3 – 4 traten bei 86/167 Teilnehmern (51 %) auf. Bei 36 Teilnehmern (22 %) wurde die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse nicht fortgesetzt. Hierzu gehörten u. a. Pankreatitis (6 %), allergische Reaktionen (5 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (1 %) und Hyperammonämie (1 %).

Erwinia-Asparaginase gut einsetzbar, größte Wirksamkeit mit Dosis-Steigerung vor Wochenende

Die Autoren schlussfolgerten, dass JZP458 bei 25/25/50 mg/m² MWF die höchste Wirksamkeit erziele und das Sicherheitsprofil mit anderen Asparaginasen konsistent sei.

Referenzen:

Maese L, Loh ML, Choi MR, Lin T, Aoki E, Zanette M, Agarwal S, Iannone R, Silverman JA, Silverman LB, Raetz EA, Rau RE. Recombinant *Erwinia* asparaginase (JZP458) in acute lymphoblastic leukemia: results from the phase 2/3 AALL1931 study. *Blood*. 2023 Feb 16;141(7):704-712. doi: 10.1182/blood.2022016923 . PMID: 36108304 .