

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 octobre 2015

ERWINASE 10 000 UI/flacon, poudre pour solution pour injection
B/5 (CIP : 34009 550 041 6 5)

Laboratoire EUSA PHARMA S.A.S

DCI	L-asparaginase issue d'Erwinia
Code ATC (2013)	L01XX02 (autres agents antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Erwinase est utilisé en association à d'autres agents chimiothérapeutiques pour le traitement des patients, principalement pédiatriques, atteints de leucémie aiguë lymphoblastique chez qui une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'E. coli est apparue. »

SMR	Important
ASMR	La spécialité ERWINASE (L-asparaginase issue d'Erwinia), en association avec des anticancéreux, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de la leucémie aiguë lymphoblastique chez les patients ayant présenté une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'E. coli.
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans ce contexte, ERWINASE (asparaginase issue d'Erwinia), en association avec des anticancéreux, dans le cadre de protocoles thérapeutiques de la leucémie aiguë lymphoblastique, représente un traitement de recours, principalement en pédiatrie, en cas de survenue d'une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à la L-asparaginase native ou pégylée.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure de reconnaissance mutuelle)	AMM initiale : 30/03/2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Classification ATC	2013	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Antinéoplasiques
	L01X	Autres antinéoplasiques
	L01XX	Autres antinéoplasiques
	L01XX02	asparaginase

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'agrément aux Collectivités pour la spécialité ERWINASE (L-asparaginase issue d'*Erwinia*). Historiquement, cette spécialité a obtenu une AMM au Royaume-Uni en juillet 1985, puis dans plusieurs autres pays. L'indication de ERWINASE, contenant de l'asparaginase extraite de cultures d'*Erwinia chrysanthemi*, a été validée par une procédure de reconnaissance mutuelle le 30/03/2015 dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez les patients, principalement pédiatriques, qui présentent une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase native (KIDROLASE) ou pégylée dérivée d'*E. coli* (ONCASPAR).

A noter, qu'à ce jour, en France, la spécialité à base d'asparaginase pégylée dérivée d'*E. coli*, ONCASPAR, n'est disponible que dans le cadre d'une ATU et en cas d'hypersensibilité.

Par ailleurs, depuis 1997, la spécialité KIDROLASE à base de L-asparaginase native extraite d'*E. coli*, dispose d'une AMM nationale dans les leucémies aiguës lymphoblastiques et dans 2 autres indications, les méningites leucémiques et les lymphomes non hodgkiniens.

Pour information, la spécialité ERWINASE a fait l'objet d'ATU nominatives depuis 1996 (environ 300 patients en 2013, en cas d'allergie à KIDROLASE ou à ONCASPAR) puis d'une ATU de cohorte depuis le 25 juin 2014 dans l'indication « en association à d'autres agents chimiothérapeutiques, pour le traitement des patients, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique et qui ont développé une hypersensibilité à l'asparaginase issue d'*E. coli*. »

La L-asparagine est un acide aminé essentiel dans la synthèse protéique de la plupart des cellules leucémiques. Celles ne pouvant effectuer elles-mêmes la synthèse de cet acide aminé doivent utiliser l'asparagine extracellulaire qui est hydrolysée par la L-asparaginase. L'activité antitumorale de la L-asparaginase est due à une déplétion persistante de l'asparagine exogène.

L'inactivation silencieuse est une inactivation de l'asparaginase administrée, sans symptomatologie clinique, par la présence d'anticorps anti-asparaginase qui inactivent le traitement.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ERWINASE est utilisé en association à d'autres agents chimiothérapeutiques pour le traitement des patients, principalement pédiatriques, atteints de leucémie aiguë lymphoblastique chez qui une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'E. coli est apparue. »

04 POSOLOGIE

« Posologie

La posologie recommandée est de 25 000 UI/m² IM ou IV trois fois par semaine (lundi, mercredi et vendredi) pendant deux semaines pour remplacer chaque dose de pegaspargase ou chaque cycle de traitement par asparaginase.

Le traitement peut être adapté selon le protocole local.

La dose optimale d'Erwinase peut varier selon les patients en raison de la forte variabilité interindividuelle de l'activité moyenne de l'asparaginase observée en pédiatrie. Il peut donc être conseillé de surveiller la concentration de l'asparaginase dans le but d'individualiser la posologie.

Population pédiatrique

La posologie est la même chez l'adulte et chez l'enfant. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont des affections hématologiques malignes caractérisées par la prolifération clonale de précurseurs lymphoïdes et par une altération de l'hématopoïèse. Elles représentent environ 80% des leucémies de l'enfant¹ et 20% des leucémies de l'adulte. Leur classification repose sur les caractéristiques morphologiques, immunologiques, cytogénétiques, biochimiques et de biologie moléculaire des précurseurs lymphoïdes qui permettent d'identifier les LAL de la lignée B et celles de la lignée T, chacune comprenant plusieurs sous-types d'évolutions différentes². La leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie positif (LAL Ph+) correspond à un sous-type rare de LAL de sévérité importante associé à un pronostic très péjoratif chez l'enfant.

Les leucémies aiguës engagent rapidement le pronostic vital si elles ne sont pas traitées. Elles constituent une urgence à la fois diagnostique et thérapeutique. Les options thérapeutiques sont définies en fonction du type de leucémie aiguë et des facteurs pronostiques (en particulier génétiques). La prise en charge thérapeutique repose sur une polychimiothérapie (induction, consolidation, entretien) adaptée à l'âge.

Les molécules utilisées ayant l'AMM sont notamment le cyclophosphamide, la vincristine, la L-asparaginase, certaines anthracyclines, le méthotrexate, la cytarabine, l'étoposide, la 6-mercaptopurine et les corticostéroïdes. L'existence d'un chromosome Philadelphie (Ph) ou d'un transcrite de fusion BCR-ABL doit être connue dans les 8 premiers jours du diagnostic car elle oriente précocement la prise en charge. Récemment, l'AMM de l'imatinib (GLIVEC), un inhibiteur de tyrosine kinase, a été élargie au traitement des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde

¹ Institut National du Cancer. Etat des lieux et des connaissances. La situation du cancer en France en 2012. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/629-la-situation-du-cancer-en-france-en-2012>. Consulté le 17 avril 2014.

² Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008.

chromosome Philadelphie positive (LAL Ph+) nouvellement diagnostiquée en association à la chimiothérapie (SMR important, ASMR I ou majeure ; avis CT du 28/05/2014).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les traitements de la leucémie aiguë lymphoblastique sont utilisés en association, dans le cadre de protocoles thérapeutiques.

D'autres spécialités à base de L-asparaginase sont disponibles. Leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques diffèrent. Une seule spécialité dispose d'une AMM en France : KIDROLASE, à base de L-asparaginase extraite d'E. coli, exploitée par le même laboratoire qu'ERWINASE et utilisée en première intention en France.

Une autre spécialité est disponible dans le cadre d'autorisation temporaire d'utilisation nominative : ONCASPAR, L-asparaginase pégylée extraite d'E. coli : en cas d'allergie aux deux formes de L-asparaginase, native issue d'E. coli et issue d'Erwinia.

Pour information, la commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de l'ANSM lors de la séance du 15 mai 2014 s'est abstenue, par 4 voix contre et 5 abstentions, sur l'utilisation de GRASPA (L-asparaginase encapsulée dans des globules rouges) dans le cadre d'une ATU de cohorte dans le traitement de la Leucémie Aiguë Lymphoblastique sans chromosome Philadelphie (LAL Ph-) en association à une polychimiothérapie d'induction standard, chez des patients âgés de plus de 55 ans ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

A ce jour, il n'existe pas de comparateur médicamenteux disposant d'une AMM en cas d'hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'E. coli.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les pays, l'indication validée par l'AMM peut être moins restrictive que celle validée par l'AMM obtenue par procédure de reconnaissance mutuelle.

Pays	AMM	
	OUI	Libellé d'indication(s)
Royaume-Uni	19/07/1985	Erwinase is used in combination with other anti-neoplastic agents to treat acute lymphoblastic leukaemia. It may also be used in other neoplastic conditions where depletion of asparagine might be expected to have a useful effect. Patients receiving treatment with L-asparaginase from <i>Escherichia coli</i> , and who develop hypersensitivity to that enzyme may be able to continue treatment with Erwinase as the enzymes are immunologically distinct.
Canada	09/06/1999	Erwinase (<i>Erwinia</i> L-asparaginase) for injection is indicated in the therapy of patients with ALL where it is used primarily in combination with other antineoplastic agents to induce remission in children and adults with this disease. It may also be used to treat patients who have developed hypersensitivity (but not anaphylaxis) to L-asparaginase derived from <i>E. coli</i> . Erwinase for injection should not be used as the sole agent for induction unless combination therapy is considered inappropriate.
Allemagne	12/10/1990	Erwinase is used as component of a cancer-inhibiting combination therapy in acute lymphatic leukaemia (ALL) in children and adults, mainly in patients who are hypersensitive to L-asparaginase from <i>Escherichia coli</i> either native or pegylated (pegaspargase).
Pays-Bas	16/09/1997	Erwinase is used in combination with other chemotherapeutic agents, for the treatment of patients, mainly children, with acute lymphoblastic leukaemia who have developed hypersensitivity (clinical allergy or silent inactivation) to native or pegylated asparaginase derived from <i>E. coli</i> .
Irlande	18/09/1998	Erwinase is used in combination with other antineoplastic agents to treat acute lymphoblastic leukaemia. Patients receiving treatment with L-asparaginase from <i>Escherichia coli</i> and who develop hypersensitivity to that enzyme may be able to continue treatment with Erwinase as the enzymes are immunologically distinct.
Portugal	17/05/1999	Erwinase is used in combination with other anti-neoplastic agents to treat acute lymphoblastic leukaemia. It may also be used in other neoplastic conditions where depletion of asparagine might be expected to have a useful effect. Patients receiving treatment with L-asparaginase from <i>E. coli</i> and who develop hypersensitivity to that enzyme may be able to continue treatment with Erwinase as the enzymes are immunologically distinct.
Autriche	25/11/1999	It is indicated as a component of anti-neoplastic combination therapy of acute lymphatic leukaemia (ALL) in children and adults, even in the management of patients who developed hypersensitivity to <i>Escherichia coli</i> –derived asparaginase.
Etats-Unis	18/11/2011	ERWINAZE is indicated as a component of a multi-agent chemotherapeutic regimen for the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) who have developed hypersensitivity to <i>E. coli</i> -derived asparaginase.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription en deuxième ligne, en cas d'hypersensibilité à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'E. coli, le laboratoire a fourni un dossier bibliographique comportant :

- l'étude non comparative AALL07P2 ayant évalué la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la tolérance de la L-asparaginase issue d'Erwinia, chez des patients atteints d'une LAL et ayant présenté une hypersensibilité à la L-asparaginase pégylée (pégaspargase)
- les publications de 2 études non comparatives réalisées chez des patients traités par L-asparaginase issue d'Erwinia^{3,4}
- un protocole thérapeutique d'utilisation EMTP (ERWINASE Master Treatment Protocol) qui sera détaillé dans le paragraphe tolérance.

08.1 Efficacité

8.1.1 Données fournies chez l'enfant

8.1.1.1 Etude de pharmacocinétique AALL07P2

Etude de phase III, en ouvert, réalisée du 23/02/2009 au 30/04/2010 dans 31 centres aux Etats-Unis à la demande de la FDA afin de déterminer la posologie optimale de la L-asparaginase issue d'Erwinia par voie intramusculaire.

Cette étude visait à évaluer la pharmacocinétique, la pharmacologie et la tolérance de la L-asparaginase issue d'Erwinia, chez des enfants atteints d'une LAL et ayant présenté une hypersensibilité à la L-asparaginase pégylée issue d'E. coli (pegaspargase). Aucune donnée d'efficacité n'a été recueillie.

Les patients ont reçu la L-asparaginase issue d'Erwinia à la dose de 25 000 UI/m² par voie IM, trois fois par semaine (Lundi/Mercredi/Vendredi) pendant deux semaines, à la place de chaque dose de pégaspargase restant à administrer dans le cadre du protocole thérapeutique initialement prévu.

Principaux critères d'inclusion

Patients âgés entre 1 et 30 ans, ayant présenté une réaction d'hypersensibilité de grade ≥ 2 liée à la pégaspargase et pour lesquels il restait au moins un cycle de traitement par une asparaginase dans le cadre de leur protocole thérapeutique.

Critères d'évaluation

- critère pharmacocinétique : activité L-asparaginase sérique à 48 heures $\geq 0,1$ UI/ml ;
- critère pharmacodynamique : taux d'asparagine plasmatique mesuré à 5 reprises au cours du cycle 1 et à 3 reprises au cours des cycles suivants.

Résultats

Au total, 59 patients atteints d'une LAL et âgés de 2 à 18 ans ont été inclus. L'âge moyen des patients traités était de 9,7 ans. Le diagnostic initial était une LAL à cellules B dans 79% des cas, à cellules T dans 12% des cas et à cellules B et T dans 7% des cas. Parmi les 59 patients inclus, 58 ont commencé un traitement par la L-asparaginase issue d'Erwinia, dont 10 (17,2%) ont arrêté prématurément l'étude. La majorité des patients a complété les deux premiers cycles de traitement

³ Tong and 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

⁴ Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS et al. Erwinia asparaginase after allergy to E. coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2010 54(2):199-205

(respectivement 91,4% pour le cycle 1 et 63,8% pour le cycle 2). Près de la moitié des patients (48,3%) a complété le cycle 3 de traitement.

Au cours du cycle 1 de traitement, une activité L-asparaginase résiduelle sérique supérieure à 100 UI/l a été mesurée chez 92,7% (32/41) des patients à 48h et chez 88,4% (38/43) à 72h.

Pour chacune des mesures effectuées au cours de tous les cycles de traitement, la concentration moyenne en asparagine a été inférieure au seuil prédéfini de 3 μ M (0,396 μ g/mol), à l'exception de la mesure réalisée à J22 au cours du cycle 1. La proportion de patients ayant obtenu une concentration moyenne en asparagine plasmatique < 0,396 μ g/ml a été de 97,9% au cours du cycle 1, de 96,8% au cours du cycle 2 et de 100% au cours du cycle 3.

Ces résultats, observés avec une administration par voie I.M., doivent être analysés avec précaution du fait des difficultés de mesure des paramètres pharmacocinétiques (dues au métabolisme ex vivo existant) et ne peuvent être extrapolés à la voie intraveineuse.

8.1.1.2 Etude Tong³

Cette étude ouverte a été réalisée dans 7 centres chez 59 patients ayant eu des réactions d'hypersensibilité ou une inactivation silencieuse sous PEG-asparaginase. Ces patients ont été traités par Erwinia asparaginase à la posologie de 20 000 UI/m², 2 ou 3 fois par semaine par voie I.V. pour compléter les 30 cycles de traitement par asparaginase.

Parmi les 59 patients, 2 (3%) ont eu des réactions d'hypersensibilité à l'asparaginase issue d'Erwinia (une allergie de grade 3 à la 4^{ème} perfusion et une de grade 2 à la 6^{ème} perfusion) et aucune inactivation silencieuse n'a été rapportée.

Une activité L-asparaginase \geq à 100 UI/l a été mesurée chez 96% (55/57) des patients dans les 2 premières semaines.

8.1.1.3 Etude Vrooman⁴

Etude en ouvert, réalisée entre septembre 2000 et décembre 2002 dans 9 centres aux Etats-Unis et au Canada.

L'objectif de l'étude était de mesurer l'activité asparaginase sérique et la survie sans événement chez les patients ayant présenté une réaction allergique à la L-asparaginase issue de E. coli et ayant reçu un traitement par la L-asparaginase issue d'Erwinia.

Les principaux critères de sélection ont été :

- patients âgés de 1 à 18 ans, atteints d'une LAL nouvellement diagnostiquée et ayant débuté la phase de consolidation d'une durée de 30 semaines consécutives à partir de la 7^{ème} semaine de traitement ;
- en rémission complète au début de la phase de consolidation, et susceptibles donc de développer une allergie à la L-asparaginase issue d'E. coli.

Les critères de jugement ont été :

- critère pharmacocinétique : activité asparaginase sérique mesurée à partir d'échantillons obtenus toutes les 3 semaines. Echantillons obtenus 3 ou 4 jours après l'administration d'une dose de L-asparaginase issue d'Erwinia et avant l'administration d'une nouvelle dose ;
- survie sans événement : définie comme la durée entre le diagnostic et le premier événement survenu (échec de la phase d'induction, décès pendant la phase d'induction, décès pendant la phase de rémission ou récurrence).

Traitement :

Il était prévu que les patients reçoivent un traitement par la L-asparaginase issue d'E. coli (IM) pendant 30 semaines, à partir de la 7^{ème} semaine suivant le diagnostic de la maladie (intensification).

En cas de réaction allergique à la L-asparaginase issue d'E. coli, le traitement était substitué par la L-asparaginase issue d'Erwinia à la dose de 25 000 UI/m² (IM) deux fois par semaine tous les 3 ou 4 jours.

Les patients ayant développé une réaction allergique à la L-asparaginase issue d'Erwinia, devaient être traités par la L-asparaginase pégylée issue d'E. coli à la dose de 2 500 UI/m² par semaine.

Résultats :

Un total de 215 patients âgés de 1 à 18 ans a été inclus dans l'étude, dont 45 (21%) ont présenté une allergie à la L-asparaginase issue d'E. coli : 17 cas d'allergies locales, 27 cas d'allergies systémiques et 1 cas d'allergie non documenté.

Le délai médian entre l'administration de la première dose de L-asparaginase issue d'E. coli après la phase d'induction et le développement de la réaction allergique a été de 5 semaines. L'âge médian des patients ayant présenté une réaction allergique était de 5 ans (1 - 17 ans).

Parmi les 45 patients ayant présenté une allergie à la L-asparaginase issue d'E. coli (administrée en I.M.), 42 enfants d'âge médian 5,5 ans ont eu une modification de leur traitement par la L-asparaginase issue d'Erwinia administrée deux fois par semaine.

Un tiers des patients traités secondairement par la L-asparaginase issue d'Erwinia (14/42) ont présenté une réaction d'hypersensibilité : 5 cas d'allergies locales et 9 cas d'allergies systémiques.

Parmi les 42 enfants traités, au moins un échantillon permettant d'évaluer l'activité asparaginase sérique au cours du traitement n'a été disponible que pour 38 patients.

L'activité asparaginase sérique médiane, évaluée sur un total de 88 échantillons collectés 3 jours après l'administration de la première dose de L-asparaginase issue d'Erwinia en I.M., a été de 247 UI/l, soit 83% des échantillons avec un taux \geq 100 UI/l.

L'activité asparaginase sérique médiane, évaluée sur un total de 98 échantillons collectés 4 jours après l'administration de la première dose de L-asparaginase issue d'Erwinia, a été de 277 UI/l, soit 42% des échantillons avec un taux \geq 100 UI/l.

Parmi les 42 patients ayant présenté une réaction allergique à la L-asparaginase issue d'E. coli et ayant reçu un traitement par la L-asparaginase issue d'Erwinia, 5 ont présenté une récurrence de la maladie et un patient en rémission est décédé à la suite d'un sepsis. Aucune tumeur maligne secondaire n'a été observée chez ces patients.

Après un suivi médian de 5,4 ans, la médiane de survie sans événement a été de 86 mois chez 42 patients ayant reçu un traitement par la L-asparaginase issue d'Erwinia et de 81 mois chez 170 patients sans réaction allergique à la L-asparaginase issue d'E. coli.

8.1.2 Données chez l'adulte

Aucune donnée n'a été fournie chez l'adulte.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études

8.2.1.1 Etude de pharmacocinétique AALL07P2

Des événements indésirables au cours du traitement ont été observés chez 15 patients parmi 58 (26%) dont 11 avec des événements indésirables de grades \geq 3 (19%).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : des réactions d'hypersensibilité (8,6%), une hyperglycémie, des vomissements et un sepsis (chez 5,2% chacun), une hypoalbuminémie, des nausées et une hyperbilirubinémie (chez 3,4% chacun).

Parmi les 10 patients ayant prématurément arrêté le traitement pour événements indésirables, 4 cas étaient dus à une réaction d'hypersensibilité. Aucun arrêt prématuré de traitement pour cause de pancréatite ou de trouble de la coagulation n'a été rapporté.

8.2.1.2 Etude Vrooman⁴

Les données de tolérance observées au cours de cette l'étude ayant été recueillies de manière rétrospective, elles ne seront pas décrites dans ce document.

8.2.1.3 Protocole d'utilisation thérapeutique EMT (ERWINASE Master Treatment Protocol)⁵

Ce protocole a été mis en place dans 179 centres aux Etats-Unis entre février 2006 et novembre 2011, à la demande de la FDA, afin d'évaluer la tolérance de ERWINASE dans le cadre d'un usage compassionnel, avant l'obtention de son AMM en 2011. Il concernait des patients ayant développé une hypersensibilité aux asparaginases issues de E. coli, native ou pégylée, au cours du traitement de leur LAL ou d'un lymphome lymphoblastique (LLB).

Les caractéristiques démographiques, les antécédents médicaux, ainsi que tout événement indésirable rapporté au cours du traitement par ERWINASE, ont été collectés.

ERWINASE a été administrée à la dose de 25 000 UI/m² par voie IM, trois fois par semaine (Lundi/Mercredi/Vendredi) pendant deux semaines, à la place de chaque dose de pegaspargase restante dans le cadre du protocole thérapeutique initialement prévu. Cependant, les investigateurs pouvaient administrer ERWINASE conformément au protocole thérapeutique de leur établissement.

Parmi les 1 368 patients ayant reçu un traitement par ERWINASE dans le cadre de ce protocole, les rapports d'événements indésirables n'ont été reçus que pour 940 patients et des données complètes ne sont disponibles que pour 893 patients. Parmi ces 893 patients, 693 (78%) ont terminé l'ensemble du protocole thérapeutique initialement prévu. Les principales causes d'arrêt prématuré de traitement ont été l'apparition d'une réaction allergique (9%) et la survenue d'un effet indésirable (4%) dont la pancréatite (0,7 %) et la thrombose (0,3 %).

L'âge moyen des patients inclus était 9,7 ans et environ les deux tiers des patients (63%) étaient de sexe masculin. Parmi les 940 patients inclus, 77% présentaient une LAL à cellules B, 13% une LAL à cellules T, 3,0% un lymphome et 1,0% une autre pathologie. Cent trente-sept (137) patients (15%) ont reçu un traitement dans le cadre d'une rechute de la maladie et 756 (80%) dans le cadre d'une première rémission. La majorité des patients (91%) ont reçu ERWINASE par voie I.M..

Au moins un événement indésirable au cours du traitement a été observé chez 340 patients (36%). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des réactions allergiques (hypersensibilité : 14%, hypersensibilité locale : 3%, anaphylaxie : 1%), infection / septicémie (4%), pancréatite (4%), fièvre (4%), hyperglycémie (4%) et transaminases élevées (3%). Des événements indésirables de grades 3 et 4 (selon l'investigateur) ont été rapportés chez 15% des patients. Dix-huit patients sont décédés au cours de cette étude (dont 7 avant de compléter leur traitement par asparaginase).

8.2.2 Données issues du RCP

« Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants :

- Hypersensibilité, y compris éruption urticarienne, fièvre, bronchospasme, arthralgies, œdème laryngé, hypotension, autre réaction allergique ou choc anaphylactique. En cas de réaction d'hypersensibilité systémique, le traitement doit être immédiatement et définitivement arrêté. Des anticorps neutralisants anti-L-asparaginase peuvent apparaître chez certains patients sans manifestation clinique d'hypersensibilité. Ces anticorps peuvent entraîner une inactivation et une élimination plus rapide de la L-asparaginase (« hypersensibilité silencieuse »), et certaines données indiquent que leur apparition peut être associée à une perte de l'efficacité antileucémique. Une mesure du taux d'asparaginase peut donc être justifiée. (Pour des informations relatives aux précautions d'emploi, voir rubrique 4.4 du RCP).

- Des anomalies de la coagulation dues à une altération de la synthèse des protéines sont les deuxièmes effets indésirables les plus fréquemment rapportés. Des troubles de la coagulation dus à la diminution du taux de certains facteurs de la coagulation et d'inhibiteurs de la coagulation (tels que l'antithrombine III et les protéines S et C), à une hypofibrinogénémie, à une prolongation du

⁵ Paul V. Plourde, Sima Jeha, Nobuko Hijiya, et al. Safety Profile of Asparaginase Erwinia chrysanthemi in a Large Compassionate-Use Trial *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1232–1238

temps de prothrombine et du temps de céphaline activée et à une diminution du taux de plasminogène peuvent entraîner des complications thromboemboliques et hémorragiques. Des cas de thromboses de vaisseaux sanguins périphériques, pulmonaires ou du système nerveux central ont été rapportés, ayant engagé le pronostic vital ou ayant été associés à des effets résiduels retardés selon la localisation de l'occlusion. D'autres facteurs de risque contribuant à des anomalies de la coagulation sont la maladie elle-même, une corticothérapie concomitante et la présence d'un cathéter veineux central. (Pour des informations relatives aux précautions d'emploi, voir rubrique 4.4 du RCP).

Les effets indésirables sont généralement transitoires. »

[...]

« Description d'effets indésirables sélectionnés

Troubles pancréatiques (voir également rubrique 4.4 du RCP) – une pancréatite aiguë est survenue dans moins de 10 % des cas, et des cas isolés de formation de pseudokystes jusqu'à quatre mois après le dernier traitement ont été décrits. Une pancréatite hémorragique ou nécrosante à issue fatale est survenue dans de très rares cas. La L-asparaginase peut affecter la fonction du pancréas endocrine. Une hyperglycémie (voir également rubrique 4.4 du RCP) est l'effet indésirable le plus souvent rapporté, et est facilement contrôlée au moyen d'agents hypoglycémisants, dont l'insuline. De rares cas d'acidocétose diabétique ont été rapportés.

Des troubles du système nerveux ou cardiaques sont souvent secondaires à d'autres effets indésirables (par exemple thrombo-embolie) ou synergiques aux effets d'autres médicaments de chimiothérapie (par exemple élimination retardée du méthotrexate).

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables devraient être identiques chez l'enfant et chez l'adulte. »

08.3 Données d'utilisation/de prescription

La distribution des patients ayant reçu ERWINASE dans le cadre de l'ATU nominative et l'ATU de cohorte entre 2008 et 2014 est présentée dans le tableau suivant (données fournies par le laboratoire) :

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Nombre de boîtes délivrées	665	658	887	986	1071	1050	1227
Nombre de patients traités	163	194	201	226	247	259	270
- Adultes ≥ 18 ans	50	49	67	93	95	101	108
- Enfants	113	145	134	133	152	158	162

ERWINASE est disponible en France dans le cadre d'ATU de cohorte depuis le 25 juin 2014. Du 25 juin 2014 au 9 avril 2015, 234 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte (167 enfants et 67 adultes).

08.4 Résumé & discussion

Les données à l'appui de la demande d'agrément aux Collectivités pour la spécialité ERWINASE sont issues de 3 études non comparatives chez des enfants atteints de LAL évaluant ERWINASE administrée après une hypersensibilité à la L-asparaginase :

- pégylée issue d'E. coli. dans deux études de pharmacocinétique (AALL07P2 et Tong 2014) ;
- native issue d'E. coli dans une étude publiée par Vrooman et al.

Les deux études de pharmacocinétique (AALL07P2 et Tong 2014) ont évalué l'activité enzymatique sur la déplétion en asparagine et aucune donnée d'efficacité clinique n'a été recueillie.

Dans l'étude de Vrooman et al. réalisée chez des enfants atteints d'une LAL nouvellement diagnostiquée, les données de pharmacocinétique n'étaient disponibles que pour 38 parmi les 42 enfants, d'âge médian 5,5 ans et traités par ERWINASE (par voie I.M.) après la survenue d'une hypersensibilité à la L-asparaginase issue d'E. coli. Après un suivi médian de 5,4 ans, la médiane de survie sans événement a été de 86 mois chez 42 patients ayant reçu un traitement par la L-asparaginase issue d'Erwinia et de 81 mois chez 170 patients sans réaction allergique à la L-asparaginase issue d'E. coli.

Le profil de tolérance de la spécialité ERWINASE est marqué par des réactions d'hypersensibilité locales ou systémiques, des anomalies de la coagulation pouvant entraîner des complications thromboemboliques et hémorragiques et des troubles pancréatiques (pancréatite, hyperglycémie).

Dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique mis en place à la demande de la FDA, les données disponibles obtenues chez 893 patients parmi les 1 368 traités par ERWINIA ont montré qu'au moins un événement indésirable au cours du traitement a été observé chez 340 patients (36%). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des réactions allergiques (hypersensibilité : 14%, hypersensibilité locale : 3%, anaphylaxie : 1%), infection / septicémie (4%), pancréatite (4%), fièvre (4%), hyperglycémie (4%) et transaminases élevées (3%). Des événements indésirables de grades 3 et 4 ont été rapportés chez 15% des patients.

Aucune donnée n'a été fournie chez l'adulte.

08.5 Programme d'études

Le laboratoire n'a indiqué aucune étude en cours ou à venir dans le dossier fourni à l'appui de la demande d'inscription aux Collectivités.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans le cadre de la prise en charge de la leucémie aigüe lymphoblastique, différents protocoles de chimiothérapies comportent de la L-asparaginase, notamment en induction et en consolidation et principalement chez l'enfant. En pratique, l'utilisation de l'asparaginase chez l'adulte est plus restreinte que chez l'enfant (notamment du fait du profil de tolérance).

A ce jour, en France, 2 spécialités disposent d'une AMM (KIDROLASE depuis 1997) et ERWINASE. Une autre spécialité à base d'asparaginase est disponible dans le cadre d'ATU, en seconde intention. Du fait, notamment de caractéristiques pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, du profil d'immunogénicité et de schémas posologiques différents, ces spécialités à base de L-asparaginase ne sont pas interchangeables.

Aux USA, l'asparaginase native n'est plus disponible. Chez les patients qui développent une hypersensibilité sévère en cours de traitement avec l'asparaginase pégylée, la substitution par l'asparaginase issue d'Erwinia est recommandée (NCCN 2014).

Place dans la stratégie

Depuis plus d'une décennie, la spécialité ERWINASE est utilisée dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisations (ATU). Désormais, depuis mars 2015, cette spécialité dispose d'une AMM chez les patients ayant développé une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse⁶) à l'asparaginase :

⁶ L'inactivation silencieuse est une inactivation de l'asparaginase administrée, sans symptomatologie clinique, par la présence d'anticorps anti-asparaginase qui inactivent le traitement.

- native issue d'E. coli (KIDROLASE) qui est recommandée en première ligne de traitement en France

ou

- pégylée dérivée d'E. coli : aucune spécialité ne dispose d'une AMM en France à ce jour. Seul ONCASPAR est disponible dans le cadre d'autorisation temporaire d'utilisation nominative. Une demande d'AMM en première et deuxième ligne de traitement est en cours d'instruction par l'EMA.

Dans ce contexte, ERWINASE (asparaginase issue d'Erwinia), en association avec des anticancéreux, dans le cadre de protocoles thérapeutiques de la leucémie aiguë lymphoblastique, représente un traitement de recours, principalement en pédiatrie, en cas de survenue d'une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à la L-asparaginase native ou pégylée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

▀ Les leucémies aigües lymphoblastiques représentent les hémopathies malignes les plus fréquentes chez l'enfant et sont plus rares chez l'adulte. Les LAL sont des proliférations clonales et malignes de cellules hématopoïétiques immatures qui envahissent la moelle osseuse puis le sang périphérique et finalement de nombreux organes. Il s'agit d'affections graves qui engagent le pronostic vital.

▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.

▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité, en association à d'autres chimiothérapies, est important.

▀ Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, malgré la gravité de cette maladie, compte tenu du faible nombre de patients atteints, le poids sur la santé publique de la leucémie aiguë lymphoblastique est faible, tout comme celui, plus restreint, porté par l'indication d'ERWINASE.

L'amélioration de la prise en charge des LAL est un besoin de santé publique qui s'inscrit dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge du cancer (Plan Cancer 2014-2019, Plan National Maladies rares 2011-2014).

Au vu des données disponibles, il est attendu un impact modéré d'ERWINASE sur la morbi-mortalité des patients traités. L'impact sur la qualité de vie n'a pas été étudié et ne peut être documenté. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

ERWINASE devrait apporter une réponse supplémentaire partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, compte tenu surtout du faible nombre de patients concernés, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité ERWINASE dans cette indication.

▀ Il s'agit d'un traitement de recours de la leucémie aiguë lymphoblastique, principalement en pédiatrie, en cas de survenue d'une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à la L-asparaginase native ou pégylée.

▀ Aucune spécialité ne dispose d'une indication validée par l'AMM superposable à celle d'ERWINASE.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ERWINASE est important dans l'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La spécialité ERWINASE (L-asparaginase issue d'Erwinia), en association avec des anticancéreux, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de la leucémie aiguë lymphoblastique chez les patients ayant présenté une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'E. coli.

010.3 Population cible

En France, la population cible de ERWINASE est représentée par les patients présentant une LAL et qui ont développé une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à la L-asparaginase issue d'E. coli.

Chez l'enfant

D'après l'INSEE, la population pédiatrique dans la tranche d'âge 1-15 ans est estimée à 12 343 985 personnes en France en 2014⁷.

D'après les données du RNHE (2000-2004), le taux d'incidence brut annuel des LAL (à cellules précurseurs immatures, B, T ou non précisées) chez l'enfant de moins de 15 ans est de 3,4 pour 100 000 en France, tous sexes confondus, soit un total d'environ 419 patients par an⁸.

Environ 30%⁹ des patients traités par la L-asparaginase issue d'E. coli développent une réaction allergique.

Par conséquent, la population pédiatrique susceptible de bénéficier d'un traitement par ERWINASE est d'environ 126 patients par an.

Chez l'adulte

D'après l'INSEE, la population âgée de 15 ans et plus est estimée à 53 974 009 personnes en France en 2014⁷.

D'après les données du RHEMCO (1980-2003), le taux d'incidence brut annuel des LAL chez l'adulte est de 1,2 pour 100 000 en France, tous sexes confondus, soit un total d'environ 647 patients par an.

Environ 30% des patients traités par la L-asparaginase issue d'E. coli développent une réaction allergique.

Par conséquent, la population de patients âgés de 15 ans et plus, et susceptible de bénéficier d'un traitement par ERWINASE, est d'environ 194 patients par an.

Au total, la population cible relevant de l'indication d'ERWINASE, peut être estimée à environ 320 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁷http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age2b.htm

⁸<http://www.u754.idf.inserm.fr/page.asp?page=4399>

⁹ Shrivastava A, Khan AA, Khurshid M et al. Recent developments in l-asparaginase discovery and its potential as anticancer agent. Crit Rev Oncol Hematol 2015; S1040-8428(15)00003-7. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.01.002. [Epub ahead of print]