

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ERWINASE (L-asparaginase issue d'Erwinia), antinéoplasique

Progrès thérapeutique mineur dans la leucémie aiguë lymphoblastique chez les patients, principalement pédiatriques, qui ont développé une hypersensibilité à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'E. Coli

L'essentiel

- ▶ Depuis plus d'une décennie, ERWINASE est utilisé dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisations (ATU). Désormais, cette spécialité dispose d'une AMM chez les patients ayant développé une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase :
 - 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.
- ▶ 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.

Stratégie thérapeutique

- La L-asparagine est un acide aminé essentiel dans la synthèse protéique de la plupart des cellules leucémiques. Dans le cadre de la prise en charge de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), 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 et ERWINASE. Une autre spécialité à base d'asparaginase (ONCASPAR) 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.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
ERWINASE, en association avec des anticancéreux, dans le cadre de protocoles thérapeutiques de la LAL, est 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.

Données cliniques

- Les données disponibles 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 qui ont évalué l'activité enzymatique sur la déplétion en asparagine et aucune donnée d'efficacité clinique n'a été recueillie;
 - native issue d'E. Coli, dans une étude 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 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 ERWINASE 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.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ERWINASE est important.
- ERWINASE, 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.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 7 octobre 2015 (CT-14397) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »