

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
29 juin 2016***Date d'examen par la Commission : 25 mai 2016**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 8 juin 2016
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 29 juin 2016.****pégaspargase*****ONCASPAR 750 U/ml, solution injectable / pour perfusion****B/1 flacon de 5 ml (CIP : 34009 550 170 1 1)**

Laboratoire BAXALTA FRANCE SAS

Code ATC	L01XX24 (autres antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Oncaspar est utilisé en association à d'autres agents antinéoplasiques pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) chez les enfants et chez les patients adultes. »

SMR	<p>Le service médical rendu par ONCASPAR est <u>important</u> dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë nouvellement diagnostiquée ou en rechute, chez les enfants et adultes n'ayant pas présenté d'hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase native issue d'E. coli.</p>
ASMR	<p>Considérant que au regard des données fournies :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la traduction clinique d'une moindre immunogénicité sur la survie sans événement ou la survie globale n'est pas démontrée, - la fréquence globale de toxicité caractérisée par la survenue d'allergies, de pancréatites, thromboses ou saignements, a été comparable à celle de l'asparaginase native, <p>la commission de la Transparence considère que l'asparaginase pégylée (ONCASPAR) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>), en termes d'efficacité et de tolérance, par rapport à l'asparaginase native (KIDROLASE) dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë nouvellement diagnostiquée ou en rechute chez les enfants et adultes n'ayant pas présenté d'hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase native issue d'E. coli.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La spécialité ONCASPAR, à base d'asparaginase pégylée issue d'E. coli, présente des modalités d'administration plus aisées avec des perfusions par voie I.V. plus espacées (que par voie I.M.). Dans le cadre de protocoles thérapeutiques, ONCASPAR est réservée au traitement de première intention de la leucémie lymphoblastique aiguë nouvellement diagnostiquée ou en rechute chez les enfants et adultes n'ayant pas présenté d'hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase issue d'E. coli. En cas de survenue d'une hypersensibilité à la L-asparaginase (native ou pégylée) issue d'E. coli, l'asparaginase ERWINASE issue d'une autre souche bactérienne, Erwinia chrysanthemi, dispose d'une AMM spécifique dans ce contexte.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 14 janvier 2016
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Médicament de prescription réservée à certains spécialistes « Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. » Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement <u>Engagements dans le cadre de l'obtention de l'AMM : 2 études d'efficacité post-autorisation (cf paragraphe 08.5 Programme d'étude)</u>
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XX Autres antinéoplasiques L01XX24 Pégaspargase

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la spécialité ONCASPAR qui a obtenu une AMM centralisée depuis le 14/01/2016 dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë, nouvellement diagnostiquée ou en rechute, en association à d'autres agents antinéoplasiques, chez l'enfant et l'adulte.

La spécialité ONCASPAR a fait l'objet d'ATU nominatives depuis 2006 (environ une centaine de patients par an ont pu bénéficier de cette ATU selon le laboratoire).

A la différence des autres spécialités à base d'asparaginase disponibles en France, ONCASPAR est une formulation pegylée d'asparaginase (issue d'E. Coli). La pegylation ne modifie pas les propriétés enzymatiques de la L-asparaginase, mais elle influence l'immunogénicité et la pharmacocinétique de l'enzyme.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Oncaspar est utilisé en association à d'autres agents antinéoplasiques pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) chez les enfants et chez les patients adultes. »

04 POSOLOGIE

« Posologie

ONCASPAR est généralement utilisé dans des protocoles de chimiothérapie, en association avec d'autres agents antinéoplasiques (voir aussi rubrique 4.5).

Population pédiatrique et adultes ≤ 21 ans

La dose recommandée d'ONCASPAR chez les patients âgés de moins de 21 ans et dont la surface corporelle est supérieure ou égale à 0,6 m² est de **2 500 U** (équivalant à 3,3 ml d'ONCASPAR)/m² de surface corporelle tous les 14 jours.

Chez les enfants dont la surface corporelle est inférieure à 0,6 m², la dose recommandée est de **82,5 U** (équivalant à 0,1 ml d'ONCASPAR)/kg de poids corporel tous les 14 jours.

Adultes > 21 ans

Sauf indication contraire, la posologie recommandée chez les adultes âgés de plus de 21 ans est de **2 000 U/m²** tous les 14 jours.

Le traitement peut être surveillé en se basant sur l'activité sérique minimale de l'asparaginase, mesurée avant la prochaine administration d'ONCASPAR. Si les valeurs de l'activité de l'asparaginase n'atteignent pas les taux cibles, le remplacement par une autre préparation à base d'asparaginase peut être envisagé (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Insuffisants rénaux

Étant donné que la pégaspargase est une protéine de haut poids moléculaire, elle n'est pas excrétée par les reins ; aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale.

Insuffisants hépatiques

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

Sujets âgés

Les données disponibles pour les patients âgés de plus de 65 ans sont limitées. »

Mode d'administration

Oncaspar peut être administré par injection intramusculaire ou par perfusion intraveineuse.

Pour les plus petits volumes, il est préférable d'administrer Oncaspar par voie intramusculaire.

Lorsqu'Oncaspar est administré par injection intramusculaire, le volume injecté à un même endroit ne doit pas dépasser 2 ml chez l'enfant et l'adolescent, et 3 ml chez l'adulte. En cas d'administration de volumes plus importants, la dose doit être divisée et administrée en plusieurs sites d'injection.

La perfusion intraveineuse d'Oncaspar est généralement administrée sur une période de 1 à 2 heures, dans 100 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou dans une solution de glucose à 5 % ajoutée à une perfusion déjà en cours.

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 (avec un pic à 2-3 ans puis à 50 ans). Leur classification repose sur les caractéristiques morphologiques, immunologiques, cytogénétiques, biochimiques et de biologie moléculaire des

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.

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

La L-asparagine est un acide aminé essentiel dans la synthèse protéique de la plupart des cellules leucémiques. Celles-ci 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'administration d'asparaginase chez les patients peut conduire à l'apparition d'anticorps anti-asparaginase. La présence d'anticorps peut entraîner une baisse de l'efficacité clinique et être associée à des réactions d'hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse). L'inactivation silencieuse est une inactivation de l'asparaginase administrée, sans symptomatologie clinique, par la présence d'anticorps anti-asparaginase qui inactivent le traitement.

Environ 30%³ des patients traités par la L-asparaginase issue d'*E. coli* développent une réaction allergique. De ce fait, le besoin médical n'est que partiellement couvert.

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. Trois spécialités disposent d'une AMM en France (cf tableau ci-dessous) :

- KIDROLASE, à base de L-asparaginase extraite d'*E. coli*, utilisée jusqu'à présent en première intention en France ;
- ERWINASE, à base de L-asparaginase extraite d'*Erwinia chrysanthemi* dont l'AMM a été validée le 30/03/2015, en cas d'hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'*E. coli* chez des patients principalement pédiatriques ;

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

³ 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.

- SPECTRILA, à base de L-asparaginase produite dans des cellules d'E. coli par la technologie de l'ADN recombinant (non évaluée par la Commission de la Transparence) dont l'AMM a été validée le 14/01/2016.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
KIDROLASE asparaginase issue d'E. coli <i>EUSA PHARMA</i>	Oui	Leucémies aiguës lymphoblastiques	16/03/16 (RI)	Important	Sans objet	Oui (SS et coll)
ERWINASE asparaginase issue d'Erwinia <i>EUSA PHARMA</i>	Oui	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	07/10/15	Important	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.	Oui (coll)
SPECTRILA asparaginase issue d'E. coli avec ADN recombinant <i>MEDAC</i>	Oui	dans le cadre d'une polychimiothérapie anticancéreuse dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez les enfants et adolescents de la naissance à 18 ans et chez les adultes			AMM du 18/01/2016 Remboursement non sollicité à ce jour	

*classe pharmaco-thérapeutique

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

Le comparateur cliniquement pertinent d'ONCASPAR est la spécialité KIDROLASE dans la mesure où :

- la place d'ONCASPAR dans la stratégie thérapeutique (cf paragraphe 9) est réservée au traitement de première ou deuxième ligne chez des patients n'ayant pas présenté d'hypersensibilité à l'asparaginase,
- en cas d'hypersensibilité à l'asparaginase issue d'E. coli, qu'elle soit native ou pégylée, le traitement de recours est la spécialité ERWINASE issue d'une autre souche bactérienne, *Erwinia chrysanthemi*,
- SPECTRILA (asparaginase issue d'E. coli avec ADN recombinant) n'est pas disponible à ce jour.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Avant l'obtention d'une AMM centralisée, cette spécialité disposait déjà d'une AMM dans la LAL :

- aux Etats-Unis depuis 1994 en traitement de deuxième ligne chez les patients ayant une hypersensibilité à l'asparaginase native et depuis 2006 en première ligne,
- en Allemagne depuis 1994, en deuxième ligne, chez les patients ayant une hypersensibilité à l'asparaginase native,
- en Pologne depuis 2008 en première ligne.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni un dossier bibliographique comportant 4 études :

- **en première ligne (LAL nouvellement diagnostiquée)** : 3 études randomisées ouvertes
 - étude CCG-1962 de phase II chez enfants âgés de 1 à 9 ans atteints de LAL à risque standard
 - étude DFCI 05-001 de phase III chez des enfants âgés de 1 à 18 ans
 - étude AAL07P4 de phase III chez des patients âgés de 1 à 31 ans atteints de LAL de type B à haut risque. L'objectif principal de cette étude était de comparer la pharmacocinétique d'une autre asparaginase pégylée, la calaspargase pegol, à ONCASPAR. Dans la mesure où la calaspargase pegol ne dispose pas d'une AMM, cette étude ne permet pas de quantifier l'apport thérapeutique d'ONCASPAR dans la stratégie thérapeutique en France. Cette étude n'est donc pas prise en compte dans le présent avis.

- **en deuxième ligne (LAL en rechute)** : une étude randomisée ouverte
 - étude ASP-304 de phase II, chez des patients âgés de moins de 21 ans.

Le laboratoire cite également dans son dossier :

- une revue systématique de la littérature dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la PEG-asparaginase et de l'asparaginase native lors du traitement de première ligne des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique. Une méta-analyse n'a pu être réalisée.
- l'étude CCG-1961 de phase III randomisée, ouverte réalisée chez des patients âgés de 1 à 21 ans atteints de LAL à haut risque non précédemment traitée qui ne permet pas d'évaluer le bénéfice d'ONCASPAR du fait de la méthodologie de cette étude (bras multiples, sous-groupes) et des différents traitements administrés.

08.1 Efficacité et tolérance

8.1.1 Données chez l'enfant

8.1.1.1 En première ligne : LAL nouvellement diagnostiquée

Etude CCG-1962⁴

Etude de phase II, en ouvert, réalisée de mai 1997 à décembre 2001 dans 8 centres aux Etats-Unis.

Les principaux objectifs de cette étude étaient de comparer la tolérance de ONCASPAR (PEG-L-asparaginase) et de la L-asparaginase native issue d'E.coli et de déterminer si l'incidence d'une concentration élevée d'anticorps anti-asparaginase (définie comme un ratio de plus de 2,5) était diminuée d'au moins 50% chez les patients traités par PEG-Asparaginase lors de la première phase d'intensification chez des enfants âgés de 1 à 9 ans ayant une LAL à risque standard non précédemment traitée.

Les patients ont été randomisés (1 :1) dans l'un des 2 groupes suivants dans le cadre d'une polychimiothérapie :

- ONCASPAR (L-asparaginase pégylée issue d'E. coli) par voie intramusculaire (n=59) : 2 500 UI/m² à J3 de la phase d'induction de 4 semaines et à J3 de chacune des deux phases d'intensification de 8 semaines (3 doses) ;
- ELSPAR (L-asparaginase native issue d'E. coli) par voie intramusculaire (n=59) : 6 000 UI/m², trois fois par semaine soit 9 doses pendant la phase d'induction et 6 doses pendant chaque phase d'intensification (21 doses).

Principaux critères d'inclusion

- patients âgés entre 1 et 9 ans,
- taux de globules blancs < 50 000/μL
- classification morphologique Franco-Américano-Britannique (FAB) ≤ 25% de blastes
- maladie extra médullaire - patients avec une lymphadénopathie, splénomégalie, et/ou masse médiastinale au diagnostic étaient éligibles.

Critère principal d'évaluation : immunogénicité

Au cours de la première phase d'intensification, diminution de 50% de l'incidence de la concentration élevée d'anticorps anti-asparaginase définie par un ratio d'anticorps de 2,5 (soit 2,5 fois supérieur au taux du groupe contrôle).

Principaux critères secondaires

- critère pharmacocinétique : activité asparaginase sérique > 0,1 UI/mL (concentration considérée adéquate pour la déplétion en asparagine) ;
- critère pharmacodynamique : concentration sérique en asparagine ≤ 1 μM
- efficacité : survie sans événements 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).

Taille de l'échantillon

Il a été estimé qu'il était nécessaire d'inclure 106 patients sur la base des hypothèses suivantes :

- d'après les données de la littérature, 50% des patients traités par la L-asparaginase native développeraient des anticorps anti-asparaginase lors de la première phase d'intensification ;

⁴ Avramis VI, Sencer S, Periclou AP et al, A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia : a Children' Cancer Group study, Blood 2002, 99:1986-94

- un schéma d'étude permettant de détecter un changement de 50% à 25% ou moins de l'incidence des anticorps avec une puissance de 80% et un seuil de significativité unilatéral de 0,05 (au lieu de 0,025 classiquement utilisé pour les tests unilatéraux) ;
- 10% des patients n'auraient pas d'échantillon disponible compte tenu d'une rechute précoce ou le défaut d'observance.

Résultats

Au total, 118 enfants atteints d'une LAL et âgés de 2 à 9 ans ont été inclus (cf tableau 1).

Tableau 1 : caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques	ONCASPAR (PEG-asparaginase) N (%)	ELSPAR (asparaginase native) N (%)
Total, n	59	59
Age		
1 - 2 ans	11 (19)	20 (34)
3 - 5 ans	26 (44)	18 (30)
6 - 9 ans	22 (37)	21 (36)
Sexe		
Masculin	31 (53)	33 (56)
Féminin	28 (47)	26 (44)
Ethnie		
Caucasien	38 (64)	39 (66)
Non-Caucasien	21 (36)	20 (34)

Résultats sur le critère principal d'immunogénicité

Au cours de la première phase d'intensification, la proportion de patients ayant une concentration élevée d'anticorps anti-asparaginase a été de 2% dans le groupe ONCASPAR et de 26% dans le groupe L-asparaginase native (cf figure 1). Durant cette première phase d'intensification (critère principal), le ratio moyen d'anticorps a différencié entre le groupe ONCASPAR (n=47) et le groupe L-asparaginase native (n=43) : $1,9 \pm 0,8$ vs $3,0 \pm 0,7$; $p=0,001$.

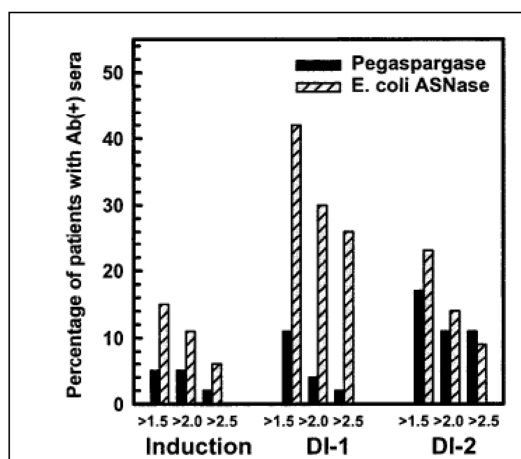
Cette différence n'a pas été observée lors des 2 autres phases :

- induction : ONCASPAR (n=41) versus L-asparaginase native (n=47) : $1,3 \pm 0,2$ versus $2,3 \pm 0,9$
- seconde intensification : ONCASPAR (n=45) versus L-asparaginase native (n=45) : $2,1 \pm 0,8$ versus $2,1 \pm 0,6$.

Ces résultats doivent être analysés avec précaution du fait de l'utilisation de tests différents entre les 2 groupes pour détecter les anticorps. Toutefois, il est indiqué dans l'EPAR que les données obtenues au cours du programme de développement indiquent une immunogénicité réduite avec ONCASPAR⁵.

⁵ EPAR sur ONCASPAR en date du 26/11/2015, page 94/122

Figure 1 : pourcentage de patients ayant un ratio en anticorps $\geq 1,5$, 2 ou 2,5 lors de l'induction et des 2 phases d'intensification (DI-1 et DI-2)



Résultats sur les autres critères

- activité asparaginase sérique

A J21 de la première phase d'intensification, une activité asparaginase sérique supérieure à 0,1 UI/ml a été mesurée chez 95% des patients traités par ONCASPAR et chez 19% des patients traités par la L-asparaginase dérivé d'*E.coli*.

A J21 de la deuxième phase d'intensification, une activité asparaginase sérique supérieure à 0,1 UI/ml a été mesurée chez 91% des patients traités par ONCASPAR et chez 22% des patients traités par la L-asparaginase dérivé d'*E.coli*.

Le pourcentage d'échantillons (environ deux échantillons par patient) ayant une activité L-asparaginase sérique $\geq 0,1$ UI/ml en fonction du ratio en anticorps sont présentés dans le tableau ci-dessous (sur des échantillons obtenus 3 à 14 jours après le traitement par asparaginase).

Tableau 2 : pourcentage d'échantillons ayant une activité supérieure à 0,1 UI/ml

Ratio en anticorps	Induction	Première intensification	Seconde intensification
PEG-asparaginase (ONCASPAR)			
< 1,5	95/98 (97%)	67/69 (97%)	63/65 (95%)
1,5 - 2	0/0	5/5 (100%)	5/5 (100%)
> 2	3/3 (100%)	2/2 (100%)	9/9 (100%)
asparaginase native			
< 1,5	79/89 (89%)	54/58 (93%)	55/59 (93%)
1,5 - 2	3/3 (100%)	4/8 (50%)	6/7 (86%)
> 2	5/8 (63%)	10/20 (50%)	7/11 (64%)

Une concentration élevée en anticorps (ratio > 2) ne semble pas être corrélée à une moindre activité de l'asparaginase dans le groupe ONCASPAR chez des enfants nouvellement diagnostiqués.

- concentration moyenne en asparagine

Pour chacune des mesures effectuées au cours de 3 phases de traitement, la proportion de patients ayant atteint une concentration sérique en asparagine ≤ 1 μ M a été similaire dans les deux groupes.

- clairance blastique médullaire précoce :

A J7 de l'induction, la clairance blastique médullaire a été de 63% (36/57) dans le groupe ONCASPAR et de 47% (26/55) dans le groupe L-asparaginase dérivé d'*E.coli* et à J14, elle a été de 96% (52/54) dans le groupe ONCASPAR et de 83% (43/52) dans le groupe L-asparaginase dérivé d'*E.coli*.

- survie sans événement

Les pourcentages de survie sans événement ont été du même ordre entre les 2 groupes (cf tableau ci-après).

% de survie sans événement IC _{95%}	ONCASPAR N=59	asparaginase native n=59
à 3 ans	83 [73 ; 93]	79 [68 ; 90]
à 5 ans	78 [67 ; 88]	73 [61 ; 85]
à 7 ans	75 [63 ; 87]	66 [52 ; 80]

- tolérance

Des événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez un patient du groupe L-asparaginase native (pancréatite aiguë) et chez aucun patient du groupe ONCASPAR.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des infections, dont deux potentiellement mortelles (1 dans chaque groupe). En général, l'incidence et le type d'effets indésirables de grades 3 et 4 ont été similaires dans les deux groupes de traitement.

Deux patients du groupe ONCASPAR (3,4%) ont eu des réactions allergiques pendant la première phase d'intensification (réaction allergique de grade 1 et éruptions urticariennes de grade 3) et aucun dans le groupe asparaginase native.

Etude DFCI 05-001⁶

Etude de phase III, en ouvert, réalisée d'avril 2005 à février 2010 dans 11 centres aux Etats-Unis et au Canada.

L'objectif principal de cette étude était de comparer la toxicité relative et l'efficacité de la PEG-asparaginase intraveineuse et la L-asparaginase dérivée d'E. coli chez les patients âgés de 1 à 18 ans ayant une LAL nouvellement diagnostiquée.

Les patients recevaient de l'ONCASPAR dans le cadre d'une polychimiothérapie lors du traitement d'induction puis ceux obtenant une rémission complète après le 32^{ème} jour du traitement d'induction et ne présentant pas de réaction d'hypersensibilité à ONCASPAR, ont été randomisés (1 :1) dans l'un des 2 groupes suivants avec une stratification selon le niveau de risque final :

- ONCASPAR (L-asparaginase pégylée issue d'E. coli) par voie intraveineuse (n=232) : 2 500 UI/m², toutes les 2 semaines (15 doses) ;
- L-asparaginase native issue d'E. coli par voie intramusculaire (n=231) : 25 000 UI/m², une fois par semaine (30 doses).

Principaux critères d'inclusion

- patients âgés entre 1 et 18 ans,
- en rémission complète au début de la phase de consolidation.

Critère principal d'évaluation : tolérance

Fréquence globale de toxicité liée à l'asparaginase définie par la survenue d'allergies, de pancréatites, de complications thrombotiques ou hémorragiques

Parmi les critères secondaires

- 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)
- survie globale définie comme la durée entre le diagnostic et le décès toutes causes

⁶ Place AE, Stevenson KE, Vrooman LM et al., Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native Escherichia coli L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001) : a randomised, open-label phase 3 trial. Lancet 2015,16:1677-90,

- activité sérique de l'asparaginase
- qualité de vie.

Taille de l'échantillon

Le calcul a été fondé sur les hypothèses suivantes :

- un schéma d'étude permettant de détecter une différence de 13% de la fréquence globale de survenue de toxicité avec une puissance de 83% et un seuil de significativité bilatéral de 0,05
- 17% des patients inclus ne participeraient pas à la randomisation du fait d'inéligibilité, échec de l'induction, de décès lors de la phase d'induction ou de refus d'être randomisé.

Il a été estimé qu'il était nécessaire d'inclure 556 patients afin d'obtenir 460 patients randomisés.

Résultats

Parmi 551 patients inclus, 526 (95%) ont obtenu une réponse complète à l'issue de l'induction et 463 enfants atteints d'une LAL majoritairement âgés de moins de 10 ans ont été randomisés (cf tableau 3).

Tableau 3 : caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques	PEG-Asparaginase IV (ONCASPAR) N= 232	L-asparaginase native IM N=231
Groupe de risque DFCI initial		
Risque standard	130 (56%)	139 (60%)
Haut risque	102 (44%)	92 (40%)
Groupe de risque DFCI final		
Risque standard	119 (51%)	123 (53%)
Haut risque	88 (38%)	84 (36%)
Très haut risque	25 (11%)	24 (10%)
Age		
< 10 ans	165 (71%)	176 (76%)
≥ 10 ans	67 (29%)	55 (24%)
Sexe		
Masculin	135 (58%)	120 (52%)
Féminin	97 (42%)	111 (48%)

Résultats sur le critère principal de tolérance :

Chez des patients initialement traités par ONCASPAR lors de la phase d'induction, la fréquence globale de toxicité liée à l'asparaginase définie par la survenue d'allergies, de pancréatites, thromboses ou saignements (critère principal) n'a pas différé entre les 2 groupes en post-induction : 28% dans le groupe ONCASPAR versus 26% dans le groupe L-asparaginase native, $p=0,60$.

Les événements indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents ont été :

- les infections bactériennes ou fongiques rapportées chez 47 patients (20%) du groupe ONCASPAR et 51 patients (22%) du groupe L-asparaginase native ;
- les réactions allergiques chez 14 patients (6%) du groupe ONCASPAR et 6 patients (3%) du groupe L-asparaginase native par voie IM.

Deux décès, considérés par l'investigateur comme liés au traitement d'étude, ont été rapportés : 1 patient du groupe ONCASPAR est décédé d'une hémorragie cérébrale et 1 patient du groupe L-asparaginase native d'une infection.

Chez des patients initialement traités par ONCASPAR lors de la phase l'induction, 28 patients randomisés dans le groupe ONCASPAR (12%) ont présenté une réaction d'hypersensibilité (dont la moitié de grades 3 ou 4) et 21 randomisés dans le groupe L-asparaginase native (dont moins d'un tiers de grade 3 et pas de grade 4) durant les autres phases de traitement. Après survenue d'une réaction allergique, les patients ont ensuite été traités par asparaginase issue d'Erwinia pour 89% (25/28) du groupe ONCASPAR et par ONCASPAR pour 90% (19/21) du groupe L-

asparaginase native. Parmi ces 19 patients, 6 (32%) ont été traités par asparaginase issue d'Erwinia en raison de la survenue d'une deuxième réaction allergique.

Résultats sur les autres critères :

Cette étude n'a donc pas atteint son objectif principal pour la démonstration d'une moindre toxicité entre ONCASPAR par voie I.V. et L-asparaginase native par voie I.M., les résultats sur les critères secondaires sont donnés uniquement à titre d'information.

Après un suivi médian de 6 ans, les pourcentages de survie sans événement et survie globale ont été du même ordre entre les 2 groupes :

- survie sans événement à 5 ans : 90% IC_{95%} [86% - 94%] dans le groupe ONCASPAR et 89% IC_{95%} [85% - 93%] dans le groupe L-asparaginase native ;
- survie globale à 5 ans : 96% IC_{95%} [93% - 98%] dans le groupe ONCASPAR et 94% IC_{95%} [89% - 96%] dans le groupe L-asparaginase native.

La proportion de patients dont au moins un échantillon post-induction avait une activité sérique > 0,1 UI/ml a été de 99% (166 patients) dans le groupe ONCASPAR et de 71% (120 patients) dans le groupe L-asparaginase native.

L'évaluation de la qualité de vie, dans cette étude réalisée en ouvert, n'a porté que sur 202 enfants parmi les 463 enfants randomisés. Par conséquent, ces données, parcellaires, ne permettent pas de tirer de conclusions et ne seront pas présentées.

8.1.1.2 En deuxième ligne : LAL en rechute

Etude ASP-304⁷

Etude de phase II, en ouvert, réalisée de septembre 1988 à avril 1993 dans 40 centres aux Etats-Unis.

L'objectif principal de cette étude était de comparer l'efficacité et la tolérance d'ONCASPAR à l'asparaginase native associé dans le cadre d'un protocole de chimiothérapie de réinduction chez des enfants âgés de moins de 21 ans ayant une LAL en deuxième rechute médullaire.

Les patients, sans antécédent d'hypersensibilité à la L-asparaginase native, ont été randomisés (1 :1) dans l'un des 2 groupes suivants dans le cadre d'une polychimiothérapie :

- ONCASPAR (L-asparaginase pégylée issue d'E. coli) par voie intramusculaire (n=19) : 2 500 UI/m² à J1 et J15 (2 doses) ;
- ELSPAR (L-asparaginase native issue d'E. coli) par voie intramusculaire (n=17) : 10 000 UI/m², trois fois par semaine pendant 26 jours (12 doses).

Les patients avec un antécédent d'hypersensibilité ont été directement inclus dans le groupe ONCASPAR.

Critère principal d'évaluation : réponse globale à J35 par l'investigateur :

- rémission complète définie par un nombre de blastes < 5%
- rémission partielle définie par un nombre de blastes compris entre ≥ 5% et ≤ 25%
- réponse mineure définie par une diminution de 75% des blastes circulant ou de l'organomégalie, sans changement du statut médullaire
- maladie stable : pas de changements cliniques ou du statut médullaire
- pas de réponse définie comme une augmentation du nombre de blastes médullaire ou dans le sang périphérique > 25% sans amélioration de la numération globulaire du sang périphérique ou de l'organomégalie
- maladie progressive définie comme une augmentation du nombre de blastes médullaire ou dans le sang périphérique ≥ 25% ou une organomégalie d'évolution rapide

⁷ Kurtzberg et al, Polyethylene Glycol-Conjugated L-Asparaginase Versus Native L-Asparaginase In Combination With Standard Agents For Children With Acute Lymphoblastic Leukemia In Second Bone Marrow Relapse : A Children's Oncology Group Study (Pog 8866), Journal of pediatric 2011, 24 : 610-16

Taille de l'échantillon

Alors qu'il avait été prévu d'inclure 120 patients, seuls 76 l'ont été.

Résultats

Au total, 76 patients, d'âge moyen 8,6 ans et présentant en moyenne 2,1 rechutes, ont été inclus dans cette étude :

- 59 dans le groupe ONCASPAR : 19 patients après randomisation et 40 patients sans randomisation (directement inclus dans le groupe ONCASPAR car présentant des antécédents d'hypersensibilité)
- 17 patients randomisés dans le groupe asparaginase native.

Dans la mesure où seuls 76 patients ont été inclus au lieu de 120 planifiés, les résultats d'efficacité en termes de pourcentage de réponse sont présentés par sous-groupes avec de faibles effectifs, à titre descriptif ci-dessous.

Tableau 4 : pourcentage de réponse

Groupes de traitement	Effectifs		Réponse thérapeutique la plus élevée (résultats en PP)			
	Traités	Évalués	Rémission complète (RC)	Rémission partielle (RP)	Pas de réponses	Réponse globale : RC + RP
Données non comparatives chez des patients ayant une hypersensibilité à l'asparaginase native						
ONCASPAR (non randomisés)	40	39	16/39 (41%)	5/39 (13%)	18/39 (46%)	21/39 (54%)
Données comparatives chez des patients sans antécédent d'hypersensibilité à l'asparaginase native						
ONCASPAR (randomisés)	19	18	7/18 (39%)	3/18 (17%)	8/18 (44%)	10/18 (56%)
Asparaginase native (randomisés)	17	17	8/17 (47%)	0	9/17 (53%)	8/17 (47%)

Un patient parmi les 19 randomisés dans le groupe ONCASPAR a arrêté de traitement en raison d'un événement indésirable (en raison d'une hyperbilirubinémie de grade 4) et 2 patients du groupe ELSPAR (une réaction d'hypersensibilité et fièvre de grade 1 et une réaction au site d'injection de grade 3). Par ailleurs, parmi les 40 patients traités par ONCASPAR (non randomisés en raison antécédents d'hypersensibilité), une réaction d'hypersensibilité a conduit à l'arrêt du traitement.

Trois décès ont été rapportés au cours de l'étude dont deux considérés par l'investigateur comme liés au traitement par ONCASPAR : 1 décès suite à une infection parmi les patients randomisés et deux décès (Progression de la maladie et infection liée au traitement) parmi les patients non randomisés.

8.1.2 Données chez l'adulte

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

8.1.3 Autres données issues du RCP

Les informations suivantes sont mentionnées dans le RCP d'ONCASPAR :

- dans la rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques :

« *Patients atteints de LLA hypersensibles à la L-asparaginase native dérivée d'E. coli*

Six études en ouvert ont évalué Oncaspar dans le traitement de maladies hématologiques en rechute/réfractaires. Lors de ces études, un total de 94 patients ayant une LLA et des antécédents

de réaction allergique clinique à la L-asparaginase native dérivée d'*E. coli* ont été exposés à Oncaspar. Un patient a reçu des doses d'Oncaspar de 250 et 500 unités/m² par voie intraveineuse. Les autres patients ont reçu 2 000 ou 2 500 U/m² par voie intramusculaire ou intraveineuse. Les patients ont reçu Oncaspar seul ou en association avec une chimiothérapie à agents multiples. De manière générale, dans les cinq études analysées, parmi les 65 patients atteints de LLA exposés à Oncaspar et en tenant compte de la réponse thérapeutique la plus élevée pendant toute l'étude, une rémission complète a été observée chez 30 patients (46%), une rémission partielle chez 7 patients (11%) et une amélioration hématologique chez 1 patient (2%). Dans l'étude restante, la réponse au traitement pendant la phase d'induction a été évaluée chez 11 des 29 patients atteints de LLA et hypersensibles exposés à Oncaspar. Parmi eux, 3 ont présenté une rémission complète (27%), 1 une rémission partielle (9%), 1 une amélioration hématologique (9 %) et 2 une efficacité thérapeutique (18 %). L'efficacité thérapeutique se définissait comme une amélioration clinique ne répondant pas aux critères des autres résultats positifs. Pendant la phase d'entretien, 19 patients ont été évalués : 17 patients ont présenté une rémission complète (89%) et un patient une efficacité thérapeutique (5%). »

- dans la rubrique 4.8 Effets indésirables :

« Les analyses de sécurité ont été réalisées en tenant compte des effets indésirables médicamenteux observés lors de l'étude clinique 1 [CCG-1962] et de l'étude 2 [AALL07P4] (voir rubrique 5.1). En outre, les rapports de pharmacovigilance sur Oncaspar comprennent des déclarations spontanées ainsi que des effets indésirables sévères rapportés lors d'études cliniques.

De manière générale, les effets indésirables les plus fréquents, rapportés comme étant de grade 2 ou plus selon les critères communs de toxicité (CTC) et dont la fréquence est ≥ 20 %, sont les suivants : hypersensibilité, notamment réaction anaphylactique, neutropénie fébrile, anémie, hyperglycémie, numération plaquettaire diminuée, neutrophiles diminués et bilirubinémie augmentée. »

08.2 Résumé & discussion

Chez des enfants atteints d'une leucémie lymphoblastique aiguë nouvellement diagnostiquée, les principales données disponibles sont issues de 2 études ouvertes ayant comparé ONCASPAR (peg-asparaginase), par voie I.M. ou I.V. tous les 14 jours, à la L-asparaginase native, par voie I.M tous les 3 ou 7 jours, dans le cadre de protocoles de chimiothérapie, en termes d'immunogénicité dans l'étude CCG-1962 de phase II (n=118) et en termes de tolérance dans l'étude DFCI 05-001 de phase III (n=463).

A l'exception de l'activité asparaginase et de l'immunogénicité qui est réduite par la pégylation de l'asparaginase, les données fournies n'ont pas montré pas de différence versus la L-asparaginase native sur les autres critères, notamment :

- la fréquence globale de toxicité (définie par la survenue d'allergies, de pancréatites, thromboses ou saignements) chez des patients ayant une réponse optimale après un traitement d'induction comportement de l'ONCASPAR : 28% dans le groupe ONCASPAR versus 26% dans le groupe L-asparaginase native, p=0,60 dans les phases suivantes de traitement ;
- la concentration moyenne en asparagine ≤ 1 μ M ;
- le taux de survie globale, supérieur à 90% à 5 ans.

Chez les enfants en rechute d'une leucémie lymphoblastique aiguë, les données comparatives sont limitées aux données de l'étude ASP-304 de phase II qui n'a inclus que 76 patients (au lieu des 120 prévus). Parmi les 36 patients n'ayant pas d'antécédent d'hypersensibilité à la L-asparaginase native, la comparaison d'ONCASPAR (n=19) à la L-asparaginase native (n=17) a suggéré des pourcentages de réponse similaires dans ces groupes d'effectifs restreints. Les données concernant les 40 autres patients inclus dans cette étude ne sont pas comparatives et portent sur des patients ayant présenté une hypersensibilité à l'asparaginase native issue d'*E. coli*.

Les données fournies ne permettent pas de démontrer et de quantifier une moindre fréquence de survenue de réactions d'hypersensibilité entre ONCASPAR et l'asparaginase native issue d'E. coli chez des patients non prétraités, en première ligne.

Aucune donnée n'a été fournie chez l'adulte. A cet égard, dans le cadre du PGR des données complémentaires sont attendues chez l'enfant et chez l'adulte ayant une leucémie lymphoblastique aiguë nouvellement diagnostiquée (cf paragraphe 8.3 programme d'étude).

Les effets indésirables les plus fréquents, de grades ≥ 2 dont la fréquence est $\geq 20\%$, sont les suivants : hypersensibilité, notamment réaction anaphylactique, neutropénie fébrile, anémie, hyperglycémie, numération plaquettaire diminuée, neutrophiles diminués et bilirubinémie augmentée.

08.3 Programme d'études

Dans le cadre de l'obtention de l'AMM, le titulaire de l'AMM doit apporter des données supplémentaires en soumettant :

- les résultats de l'étude CAALL-F01 : étude française randomisée réalisée par l'AP-HP dans 28 centres, chez des enfants et adolescents ayant une leucémie lymphoblastique aiguë nouvellement diagnostiquée afin de démontrer la supériorité du protocole fractionné en termes de PK à J33 (2500 UI/m² à J12 versus 1250 UI/m² à J12 et J26) et l'équivalence de tolérance des deux protocoles de traitement en termes d'incidences des toxicités associées à l'asparaginase. Le critère principal est l'activité asparaginase > 100 UI/L à J33 d'induction (rapport d'étude prévu le 31/12/25, rapport intermédiaire : 31/12/2019)
- une étude de phase II, multicentrique, en ouvert, à bras de traitement unique évaluant l'efficacité et la toxicité de protocoles de traitements à base d'ONCASPAR chez des adultes (âgés de 18 à 60 ans) ayant une leucémie lymphoblastique aiguë nouvellement diagnostiquée et non porteurs du chromosome de Philadelphie (rapport de l'étude prévu en décembre 2018).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE⁸

Dans le cadre de la prise en charge de la leucémie aiguë 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, 3 spécialités disposent d'une AMM :

- à base d'asparaginase issues d'E. coli : KIDROLASE (asparaginase native) qui est recommandée en première ligne de traitement en France et SPECTRILA (asparaginase avec ADN recombinant) qui n'est pas remboursable à ce jour ;
- à base d'asparaginase issue d'Erwinia : ERWINASE (depuis le 30/03/2015) qui représente un traitement de recours, en cas de survenue d'une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à la L-asparaginase native ou pégylée.

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 recommandée⁸.

⁸ NCCN 2016, version 1, Acute lymphoblastic leukaemia

Place dans la stratégie

La spécialité ONCASPAR, à base d'asparaginase pégylée issue d'E. coli, présente des modalités d'administration plus aisées avec des perfusions par voie I.V. plus espacées (que par voie I.M.). Dans le cadre de protocoles thérapeutiques, ONCASPAR est réservée au traitement de première intention de la leucémie lymphoblastique aiguë nouvellement diagnostiquée ou en rechute chez les enfants et adultes n'ayant pas présenté d'hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase issue d'E. coli.

En cas de survenue d'une hypersensibilité à la L-asparaginase (native ou pégylée) issue d'E. coli, l'asparaginase ERWINASE issue d'une autre souche bactérienne, Erwinia chrysanthemi, dispose d'une AMM spécifique dans ce contexte.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

▀ Les leucémies aiguës lymphoblastiques représentent les hémopathies malignes les plus fréquentes chez l'enfant ; elles 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 de maladies 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.

▀ Il s'agit d'un traitement de première intention de la leucémie lymphoblastique aiguë nouvellement diagnostiquée ou en rechute, chez les enfants et adultes n'ayant pas présenté d'hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase native issue d'E. coli.

▀ Dans ces situations, il existe une alternative thérapeutique, l'asparaginase native issue d'E.coli.

▀ Intérêt de santé publique attendu :

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.

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 et notamment l'absence de démonstration d'une amélioration de la survie sans progression et/ou de la survie globale par rapport à l'asparaginase native issue d'E. coli, il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité des patients traités. Les données parcellaires de qualité de vie ne permettent pas de tirer de conclusions. Aucune donnée n'est disponible permettant de quantifier l'impact d'ONCASPAR sur l'organisation des soins notamment en termes de recours à l'hospitalisation de jour. ONCASPAR ne devrait pas apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité ONCASPAR dans ces situations.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ONCASPAR est important dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë nouvellement diagnostiquée ou en rechute, chez les enfants et adultes n'ayant pas présenté d'hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase native issue d'E. coli.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant que au regard des données fournies :

- la traduction clinique d'une moindre immunogénicité sur la survie sans événement ou la survie globale n'est pas démontrée,
- la fréquence globale de toxicité caractérisée par la survenue d'allergies, de pancréatites, thromboses ou saignements, a été comparable à celle de l'asparaginase native,

la commission de la Transparence considère que l'asparaginase pégylée (ONCASPAR) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), en termes d'efficacité et de tolérance, par rapport à l'asparaginase native (KIDROLASE) dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë nouvellement diagnostiquée ou en rechute chez les enfants et adultes n'ayant pas présenté d'hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase native issue d'E. coli.

010.3 Population cible

En France, la population cible de ONCASPAR est celle des patients ayant une leucémie lymphoblastique aiguë et candidats à un protocole de chimiothérapie comportant de 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 2014⁹.

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 an¹⁰.

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 2014⁹.

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.

Estimation

Au total, la population cible relevant de l'indication d'ONCASPAR, peut être estimée à environ 1 070 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.

⁹http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age2b.htm

¹⁰<http://www.u754.idf.inserm.fr/page.asp?page=4399>