



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1^{er} février 2006

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 15 décembre 2004 (JO du 24 décembre 2004)

KIDROLASE 10 000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable
1 flacon en verre de 7 ml - 1 ampoule en verre de 3 ml : 311 810-4

Laboratoire OPI

L-asparaginase

Date de l'AMM : visa le 12 février 1971, validation le 31 décembre 1997

Date des rectificatifs d' AMM :

Le 22 octobre 2004, modifications des rubriques contre-indications, interactions et effets indésirables

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

L-asparaginase

1.2. Indications

La L-asparaginase est utilisée en association dans les protocoles de polychimiothérapie dans :

- les leucémies aiguës lymphoblastiques.
- les méningites leucémiques.
- les lymphomes non hodgkiniens.

1.3. Posologie

- Voie IV (par l'intermédiaire d'une perfusion de solution isotonique glucosée ou de solution isotonique de chlorure de sodium) ou voie IM :

500 à 1000 UI par kg et par jour chez l'enfant ou chez l'adulte 7500 à 10 000 UI/m²/j :

traitement d'attaque : tous les jours pendant 6 à 21 jours ;

traitement d'entretien : 1 ou 2 fois par semaine ;

cure de réinduction : tous les jours pendant 5 à 15 jours.

- Voie intrarachidienne : 50 à 100 UI par kg et par injection.

La L-asparaginase est contre-indiquée chez l'insuffisant hépatique

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 14 février 2001-réévaluation

Niveau de service médical de la spécialité : important

Pas d'évaluation du service médical rendu dans les méningites leucémiques

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

L	: ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L01	: ANTINEOPLASIQUES
L01X	: AUTRES ANTINEOPLASIQUES
L01XX	: AUTRES ANTINEOPLASIQUES
L01XX02	: Asparaginase

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'ensemble des cytotoxiques utilisées dans les leucémies aiguës lymphoïdes, les méningites leucémiques et les lymphomes non hodgkiniens.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Leucémies aiguës lymphoblastiques

L'étude AIEOP-ALL 87¹ a inclus des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à haut risque (globules blancs > 50000 /m³, LAL de type L3, LAL de type T, leucémie indifférenciée, leucémie lymphomateuse) auxquels a été administrée de la L-asparaginase à haute dose, en association avec d'autres cytotoxiques,.

Entre 1987 et 1991, 175 enfants âgés de 1 à 16 ans, ont reçu successivement les produits suivants pendant 2 ans :

- lors du traitement d'induction : vincristine, prednisone, daunorubicine, asparaginase (6000 UI/m²/j 1 jour sur 2 pendant 3 semaines) , méthotrexate intra-thécal
- lors du traitement de consolidation : 6-mercaptopurine, vincristine, méthotrexate IV et intra-thécal, radiothérapie intra-crânienne
- lors du traitement de réinduction : vincristine, prednisone, daunorubicine, asparaginase à haute dose (25 000 UI/m²/j 1 jour par semaine pendant 5 semaines)
- lors du traitement d'entretien : vincristine, prednisone, 6-mercaptopurine, méthotrexate IM et intra-thécal, asparaginase à haute dose (25 000 UI/m²/j 1 jour par semaine pendant 5 mois)

En 2001, le taux de survie à 10 ans de ces patients était de 61,9%. Ce taux est supérieur à celui d'une précédente étude (AIEOP-ALL 82) dans laquelle les patients ne recevaient pas d'asparaginase lors des traitements de réinduction et d'entretien, ni de méthotrexate intra-thécal lors du traitement de consolidation. Cependant, le taux de survie dans cette étude n'est pas précisé.

Selon les auteurs, dans cette étude de cohorte, l'ajout d'asparaginase à haute dose à certaines étapes d'un traitement non intensif permet une meilleure prise en charge des patients atteints de leucémie lymphoblastique à haut risque

Lymphomes non hodgkiniens

Une étude de cohorte a suivi l'évolution de 58 enfants auxquels était administré l'association dexaméthasone, étoposide, cisplatine, cytarabine et L-asparaginase dans le cadre du traitement des rechutes de lymphomes non hodgkiniens². Le taux de réponse des patients à ce traitement a été de 50% et le taux de survie à 5 ans de 30%.

Ces données sont en faveur de l'intérêt de la L-asparaginase dans la prise en charge des leucémies aiguës lymphoblastiques et des lymphomes non hodgkiniens.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Ce produit n'est pas suffisamment prescrit en ville pour que l'on dispose d'informations pertinentes sur ses modalités d'utilisation.

¹ Paolucci G, Vecchi V, Favre C, Miniero R, Madon E, Pession A et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Long-term results of the AEIOP-ALL 87 study. Haematologica. 2001 Mai ; 86(5) : 478-84

² Koberinsky et al. Outcomes of treatment of children and adolescents with recurrent non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease with dexamethasone, etoposide, cisplatin, cytarabine and L-asparaginase, maintenance chemotherapy and transplantation. Children's Cancer Group Study CCG-5912. J Clin Oncol. 2001. Mai 1 ; 19(9) : 2390-6

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Caractère habituel de gravité

- Les leucémies aiguës lymphoblastiques sont des proliférations clonales et malignes de cellules hématopoiétiques immatures qui envahissent la moelle osseuse puis le sang périphérique et finalement de nombreux organes. Elles prédominent chez l'enfant et représentent le cancer le plus fréquent de l'enfant. En 2000, l'incidence des leucémies aiguës a été d'environ 2600 cas en France.³ Le taux de survie à 5 ans des patients atteints de leucémie aiguë, tous types confondus, est de 84% pour les enfants de moins de 15 ans et de 47% pour les patients de plus de 15 ans⁴.
- Les lymphomes malins non hodgkiniens sont des tumeurs liées à une multiplication anormale et maligne des cellules lymphoïdes. Ce sont les plus fréquentes des hémopathies malignes. Ils atteignent aussi bien le sujet âgé que l'adulte jeune, l'adolescent et l'enfant. Ils représentent le 3^{ème} cancer de l'enfant en fréquence³. En 2000 près de 10000 cas de lymphome non hodgkinien ont été diagnostiqués en France³. Leur pronostic dépend du type de lymphome et de l'âge du patient. Le taux de survie à 5 ans des patients atteints d'un lymphome malin non hodgkinien, tous âges confondus, est de 55%³.

Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Leucémies aiguës lymphoblastiques

Leur prise en charge comporte trois phases :

- l'induction qui vise à une rémission complète, comporte anthracycline, vincristine et prednisone ; l'asparaginase et /ou le cyclophosphamide peuvent être associés. Ils permettent d'obtenir des rémissions complètes dans 75 à 90% des cas.
- la consolidation, comporte mercaptopurine, cyclophosphamide et cytarabine. Une prophylaxie neuroméningée, généralement par administration de méthotrexate intrathécale, est réalisée. L'utilisation de fortes doses de chimiothérapie en consolidation a été utilisée dans le but de réduire les phénomènes de résistance aux agents cytotoxiques et d'obtenir des taux thérapeutiques plus élevés dans le liquide céphalorachidien⁵.
- l'entretien, associe de la mercaptopurine et du méthotrexate à intervalles réguliers, en alternance avec les médicaments utilisés lors du traitement d'induction. La durée du traitement d'entretien est classiquement de 2 ans. Elle tend cependant à être prolongée dans la plupart des études récentes, compte-tenu de la survenue de rechutes au-delà de 2 ans de rémission complète.

L'allogreffe de moelle doit être envisagée chez les sujets jeunes avec donneur HLA compatible.

L'efficacité de l'asparaginase est bien établie dans cette indication.

³BEH N°41-42/2003. Surveillance du cancer

⁴ F Chinaud et al. Survie à 5 ans des patients ayant eu un diagnostic de cancer en 1994 en Ile de France. Rev Epidemiol Sante Publique, 2005, 53 : 477-490

⁵ Thomas X, Le Q.H. Stratégies thérapeutiques actuelles dans les leucémies aiguës de l'adulte. Bull. Cancer 2003 ; 90 (10) : 833-50.

Les méningites leucémiques

La prise en charge de l'atteinte méningée au cours des leucémies comporte des injections IV et intra-thécales de méthotrexate et /ou de cytarabine.

En l'absence de données pertinentes dans cette indication, l'efficacité de l'asparaginase est modeste.

D'après l'expertise de l'INCa, l'asparaginase garde une place dans le traitement des leucémies lymphoblastiques et des méningites leucémiques.

Lymphomes non hodgkiniens

Leur traitement en première intention fait appel à deux types d'association de plusieurs cytotoxiques, selon le type de lymphomes : l'association CHOP qui comporte le cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine et la prednisone, ou l'association ACVBP qui comporte l'adriamycine, le cyclophosphamide, la vindésine, la bléomycine et la prednisone. Le rituximab peut également être employé, seul ou en association, dans certains types de lymphomes.

Le traitement des lymphomes lymphoblastiques comporte de l'asparaginase en association avec d'autres cytotoxiques.

Le traitement intensif par autogreffe de cellules souches est parfois indiqué, soit en première ligne, soit en cas de rechute. La radiothérapie ne conserve que quelques indications de plus en plus limitées.

L'efficacité de l'asparaginase est bien établie dans cette indication.

D'après l'expertise de l'INCa, l'asparaginase garde une place dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens, en particulier les lymphomes lymphoblastiques et T/NK de l'adulte et les lymphomes de type non B de l'enfant.

Les effets secondaires de l'asparaginase sont multiples :

- réactions d'hypersensibilité (urticaire, oedème laryngé, bronchospasme, choc anaphylactique)
- troubles de la coagulation
- hyperglycémie, par diminution du taux d'insuline sérique
- hypertryglycémie et hypercholestérolémie
- hyperammoniémie, entraînant parfois une encéphalopathie

Le rapport efficacité/ effets indésirables de KIDROLASE est modeste dans l'ensemble des indications.

Conclusion du service médical rendu

Le service médical rendu de KIDROLASE est important dans les leucémies aiguës lymphoblastiques, les lymphomes non hodgkiniens et les méningites leucémiques.

6.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM.

6.2.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

6.2.2. Taux de remboursement :100%