

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

crisantaspase recombinante

ENRYLAZE 10 mg/0,5 mL,

solution injectable/pour perfusion

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 29 mai 2024

- Leucémie lymphoblastique aiguë, lymphome lymphoblastique
- Adulte / Enfant (≥ 1 mois)
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « le cadre d'un schéma de polychimiothérapie dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) et du lymphome lymphoblastique (LL) chez les patients adultes et pédiatriques (âgés de 1 mois et plus) ayant développé une hypersensibilité à ou une inactivation silencieuse de l'asparaginase issue d'*Escherichia coli* (*E. coli*) ».

Place dans la stratégie thérapeutique	Dans ce contexte, ENRYLAZE (crisantaspase recombinante), en association avec des anticancéreux, dans le cadre du traitement de la LAL et du LL, se situe au même niveau dans la stratégie thérapeutique que la crisantaspase native (ERWINASE/CRISANTASPASE PORTON BIOPHARMA), représentant un traitement de recours, principalement en pédiatrie, en cas de survenue d'une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à la L-asparaginase issue d' <i>E. Coli</i> native ou pégylée.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès par rapport à ERWINASE/CRISANTASPASE PORTON BIOPHARMA (L-asparaginase issue d'<i>Erwinia</i>). Compte tenu : – de la faible qualité méthodologique s'agissant d'une étude uniquement descriptive, non comparative, ne permettant aucune conclusion formelle sur les résultats ; – des résultats observés dans cette étude, qui suggèrent un maintien partiel d'activité asparaginase sérique résiduel à 48h post-dose ≥ 0,1 UI/mL (sur un critère pharmacodynamique) ; – du profil de tolérance jugé acceptable et similaire à celui connu pour la crisantaspase native ;

	– de la justification de l'absence d'étude comparative par la situation de tensions d'approvisionnement persistantes pour la crisantaspase native entre 2016 et 2023 ; – d'un besoin médical partiellement couvert ; la Commission considère qu'ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) 10 mg/0,5 mL, solution injectable/pour perfusion n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au comparateur cliniquement pertinent (CRISANTASPASE PORTON BIOPHARMA (anciennement ERWINASE) (L-asparaginase issue d'Erwinia)).
Population cible	La population cible est estimée à 270 patients par an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude JZP458-201	9
3.3 Profil de tolérance	12
3.4 Modification du parcours de soins	13
3.5 Programme d'études	13
4. Discussion	13
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	15
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	15
5.2 Comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre retenu	15
5.3 Service Médical Rendu	16
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	16
5.5 Population cible	17
5.6 Demande de données	17
5.7 Autres recommandations de la Commission	17

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mai 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) 10 mg/0,5 mL, solution injectable / pour perfusion. Le développement de ce médicament intervient dans un contexte de tensions d'approvisionnement rencontrés en France entre 2016 et 2023 de la spécialité ERWINASE (L-asparaginase issue d'<i>Erwinia</i>), conduisant l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), à mettre en place un contingentement avec une distribution nominative¹. Par ailleurs, ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) est une L-asparaginase recombinante issue de la souche bactérienne, <i>Erwinia chrysanthemi</i>. ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) possède la même séquence d'acides aminés qu'ERWINASE, spécialité à base de crisantaspase native (asparaginase issue d'<i>Erwinia</i>) pour laquelle la Commission de la transparence a octroyé un SMR important et une 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'<i>E. coli</i>².
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Enrylaze est indiqué dans le cadre d'un schéma de polychimiothérapie dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) et du lymphome lymphoblastique (LL) chez les patients adultes et pédiatriques (âgés de 1 mois et plus) ayant développé une hypersensibilité à ou une inactivation silencieuse de l'asparaginase issue d' <i>E. coli</i> . ».
DCI (code ATC) Présentation concernée	crisantaspase recombinante (L01XX02) ENRYLAZE 10 mg/0,5 mL, solution injectable / pour perfusion – 3 flacons en verre de 0,5 ml (CIP : 34009 550 986 8 3)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	JAZZ PHARMACEUTICALS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 15/09/2023 Plan de gestion des risques européen (PGR). Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Médicament de prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)

¹ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Leucémie aiguë lymphoblastique : actualisation partielle des préconisations de traitement de l'enfant et de l'adulte dans un contexte de tensions d'approvisionnement en Erwinase (mise à jour le 28 octobre 2020). Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/leucemie-aigue-lymphoblastique-actualisation-partielle-des-preconisations-de-traitement-de-lenfant-et-de-ladulte-dans-un-contexte-de-tensions-dapprovisionnement-en-erwinase> (Consulté le 26/03/2024).

² HAS. Avis de la Commission de la transparence de ERWINASE du 7 octobre 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14397_ERWINASE_PIC_INS_Avis2_CT14397.pdf

Posologie dans l'indication évaluée	Toutes les 48 heures : – 25 mg/m² par voie intramusculaire ou intraveineuse Ou Lundi / mercredi / vendredi : – 25 mg/m² par voie intramusculaire le lundi et le mercredi, et 50 mg/m² par voie intramusculaire le vendredi ; ou – 25 mg/m² par voie intraveineuse le lundi et le mercredi, et 50 mg/m² par voie intramusculaire le vendredi ; ou – 25 mg/m² par voie intraveineuse le lundi et le mercredi, et 50 mg/m² par voie intraveineuse le vendredi. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un autre agent antinéoplasique (asparaginase).
Mécanisme d'action	L'asparaginase est une enzyme qui catalyse la conversion de l'acide aminé L-asparagine en acide L-aspartique et ammoniac. L'effet pharmacologique d'Enrylaze repose sur la destruction des cellules leucémiques grâce à la déplétion de l'asparagine plasmatique. Les cellules leucémiques à faible expression d'asparagine synthétase ont une capacité réduite à synthétiser l'asparagine. Leur survie dépend donc d'une source exogène d'asparagine.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, la crisantaspase recombinante est prise en charge dans une indication superposable à l'AMM uniquement en Allemagne. Aux Etats-Unis, ENRYLAZE (crisantaspase recombinante), commercialisé sous le nom de RYLAZE, dispose d'une AMM avec un libellé restreint par rapport à l'AMM européenne ; la notion d'inactivation silencieuse n'étant pas présente : « RYLAZE est une enzyme spécifique de l'asparagine indiquée en association à d'autres agents chimiothérapeutiques pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et du lymphome lymphoblastique (LL) chez les patients adultes et pédiatriques de 1 mois ou plus qui ont développé une hypersensibilité à l'asparaginase dérivée d'E.-Coli. ».
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 29 mai 2024. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui (ELLYE – Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir) – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne rare caractérisée par une prolifération clonale de précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes peu différenciés, bloqués à un stade

précoce (les lymphoblastes) et incapables d'achever leur maturation, qui envahissent la moelle osseuse puis le sang périphérique et, finalement, de nombreux organes³.

Le lymphome lymphoblastique (LL) est une entité identique à la LAL mais caractérisée par une atteinte médullaire moins marquée avec souvent moins de 20 %⁴ de lymphoblastes dans la moelle contrastant avec une atteinte nodale et extra-nodale plus importante.

Dans sa dernière classification, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ne différencie pas les LAL des LL, les classant comme une seule entité⁵, justifiant l'analyse des LAL et des LL de façon conjointe et similaire.

La LAL et le LL peuvent être classés en fonction de la lignée d'appartenance des blastes. Plus de 75 % des cas de LAL touchent la lignée des lymphocytes B⁶. Dans les LL, 90 % des cas touchent la lignée lymphoïde T^{3,7}.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La symptomatologie des LAL et LL est souvent aiguë et marquée par une asthénie, un syndrome tumoral, des infections, des douleurs osseuses et articulaires, ainsi que des ecchymoses. Le diagnostic biologique repose principalement sur une numération formule sanguine (NFS), un frottis sanguin et un myélogramme. En absence de traitement, les LAL et LL engagent rapidement le pronostic vital. Elles constituent donc une urgence à la fois diagnostique et thérapeutique. Les options thérapeutiques sont définies en fonction du type de leucémie aiguë ou de lymphome et des facteurs pronostiques.

Il existe un très fort gradient de survie nette à 5 ans entre les personnes diagnostiquées à 20 ans (74 %) et celles diagnostiquées à 80 ans (13 %). Ce gradient est corroboré par les associations de patients qui soulignent l'agressivité de ces hémopathies, les difficultés à contrôler ces maladies et une toxicité médicamenteuse plus importante chez les personnes âgées.

Épidémiologie

L'incidence en France des LAL et LL était estimée en 2018 à 900 patients dont 57 % d'homme. Même si les LAL et LL peuvent toucher toutes les classes d'âge, 45,2 % des personnes concernées ont moins de 15 ans et l'âge médian au diagnostic est respectivement de 17 ans chez l'homme et 18 ans chez la femme⁸.

³ Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 30 juin 2017;7(6):e577-e577. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520400/pdf/bcj201753a.pdf> (Consulté le 26/03/2024)

⁴ Bassan R, Maino E, Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment. *European J of Haematology.* mai 2016;96(5):447-60. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ejh.12722> (Consulté le 27/03/2024)

⁵ Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* juill 2022;36(7):1720-48. Disponible sur : <https://www.nature.com/articles/s41375-022-01620-2> (Consulté le 27/03/2024)

⁶ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute lymphoblastic Leukemia. May 2023

⁷ Bassan R, Maino E, Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment. *European J of Haematology.* mai 2016;96(5):447-60. Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ejh.12722> (Consulté le 27/03/2024)

⁸ Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-2-hemopathies-malignes> (Consulté le 26/03/2024)

2.2 Prise en charge actuelle

Le traitement est très similaire pour les LAL et les LL, et repose sur une polychimiothérapie (induction, consolidation, entretien) adaptée à l'âge dans le cadre de protocoles thérapeutiques. **Dans le contexte de la polychimiothérapie**, 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. Chez les patients présentant une translocation t(9;22) (chromosome Philadelphie), les traitements d'induction et de consolidation doivent être associés à un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant la protéine de fusion BCR-ABL.

En première intention, deux spécialités à base d'asparaginase issue d'*E. coli* sont indiquées en première ligne dans le traitement de la LAL : ONCASPAR (asparaginase pégylée) et SPECTRILA (asparaginase recombinante). Du fait de leur origine bactérienne, les L-asparaginases sont allergènes et immunogènes. L'administration d'asparaginase chez les patients peut donc conduire à l'apparition d'anticorps anti-asparaginase.

En cas de survenue d'une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) :

Dans certains cas, la présence de ces anticorps peut entraîner une baisse de l'efficacité clinique et/ou être associée à des réactions allergiques. En cas de survenue d'une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à la L-asparaginase issue d'*E. coli*, l'asparaginase ERWINASE issue d'une autre souche bactérienne, *Erwinia chrysanthemi*, est un traitement de recours.

En cas de rechute chez des patients ayant obtenu une rémission complète après une première ligne de traitement ou chez les patients réfractaires primaires, le traitement peut inclure une nouvelle polychimiothérapie d'induction (similaire à celle de première ligne ou non, classique ou à base de clofarabine) suivie d'une consolidation par GCSH⁹ allogénique en cas d'obtention d'une deuxième rémission complète et s'ils sont éligibles.

Comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Le traitement suivant est considéré comme un CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Autre agent antinéoplasique (asparaginase)				
ERWINASE* (L-asparaginase issue d' <i>Erwinia</i>) <i>Clinigen Healthcare France</i>	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' <i>E. coli</i> est apparue.	07/10/2015 (Inscription) ¹⁰	Important	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' <i>E. coli</i> .

* Suite à un changement de titulaire d'AMM et d'exploitant, la spécialité ERWINASE est désormais agréée aux collectivités sous le nom de CRISANTASPASE PORTON BIOPHARMA.

⁹ GSCH : Greffe de cellules souches hématopoïétiques

¹⁰ Avis de la Commission de la Transparence d'ERWINASE (L-asparaginase issue d'*Erwinia*) du 07/10/2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14397_ERWINASE_PIC_INS_Avis2_CT14397.pdf (Consulté le 26/03/2024)

Les asparaginases dérivée d'*E. coli*, SPECTRILA (asparaginase recombinante) et ONCASPAR (pegaspargase, asparaginase pégylée) ne sont pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où elles sont utilisées chez les patients n'ayant pas eu d'hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase issue d'*E. coli*.

A noter que KIDROLASE, une autre L-asparaginase indiquée dans les leucémies aiguës lymphoblastiques n'est plus commercialisé¹¹.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de nouveaux médicaments afin d'assurer l'approvisionnement d'un traitement efficace pour les patients adultes et pédiatriques (âgés de 1 mois et plus) atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) ou d'un lymphome lymphoblastique (LL), ayant développé une hypersensibilité à ou une inactivation silencieuse de l'asparaginase issue d'*E. coli*.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de la spécialité ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) repose sur :

- **une étude de phase II/III, JZP458-201 (NCT04145531)**, de confirmation de dose et de pharmacocinétique, non comparative, évaluant l'efficacité et la tolérance d'ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) selon différentes modalités d'administration (voie intramusculaire (IM) ou voie intraveineuse (IV)) et à différentes posologies (3 posologies étudiées pour la voie IM et une posologie pour la voie IV) chez 228 patients âgés entre 1 et 25 ans, atteints de LAL ou LL présentant une hypersensibilité à l'asparaginase issue d'*E. coli*.

Cette étude était incluse dans le plan d'investigation pédiatrique d'ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) approuvé par l'EMA (PIP P/0453/2021).

Par ailleurs, ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) est une L-asparaginase recombinante issue de la souche bactérienne, *Erwinia chrysanthemi*. ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) la même séquence d'acides aminés qu'ERWINASE, spécialité à base de crisantaspase native (asparaginase issue d'*Erwinia*) qui a été évaluée par la Commission de la transparence sur la base des résultats de 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 (pegaspargase) et de publications de 2 études non comparatives réalisées chez des patients traités par Lasparaginase issue d'*Erwinia*².

¹¹ ANSM Information à destination des professionnels de santé Arrêt mondial de commercialisation de Kidrolase 10 000UI / Flacon <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/23/rs-20201104-kidrolase.pdf>

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude JZP458-201

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II/III, de confirmation de dose et de pharmacocinétique, non comparative, ouverte, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité (critère pharmacodynamique) et la tolérance de la crisantaspase recombinante chez les patients atteints de LAL ou LL qui développent une hypersensibilité à une asparaginase dérivée d'*E. coli*.

Afin de pouvoir participer à cette étude, les patients inclus devaient :

- présenter une réaction allergique de grade supérieur ou égal à 3 à une asparaginase longue durée d'action issue d'*E. coli*, ou présenter une inactivation silencieuse.
- avoir récupéré, selon l'investigateur, de leur réaction allergique antérieure à l'asparaginase dérivée d'*E. coli* avec des taux d'asparaginase sérique indétectables avant l'inclusion dans l'étude (excepté les patients qui avaient reçu moins de 10 % d'une injection IV d'asparaginase dérivée d'*E. coli* avant la réaction).

L'étude a débuté le 27/12/2019 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 22/11/2022.

Le schéma de l'étude est présenté ci-dessous :

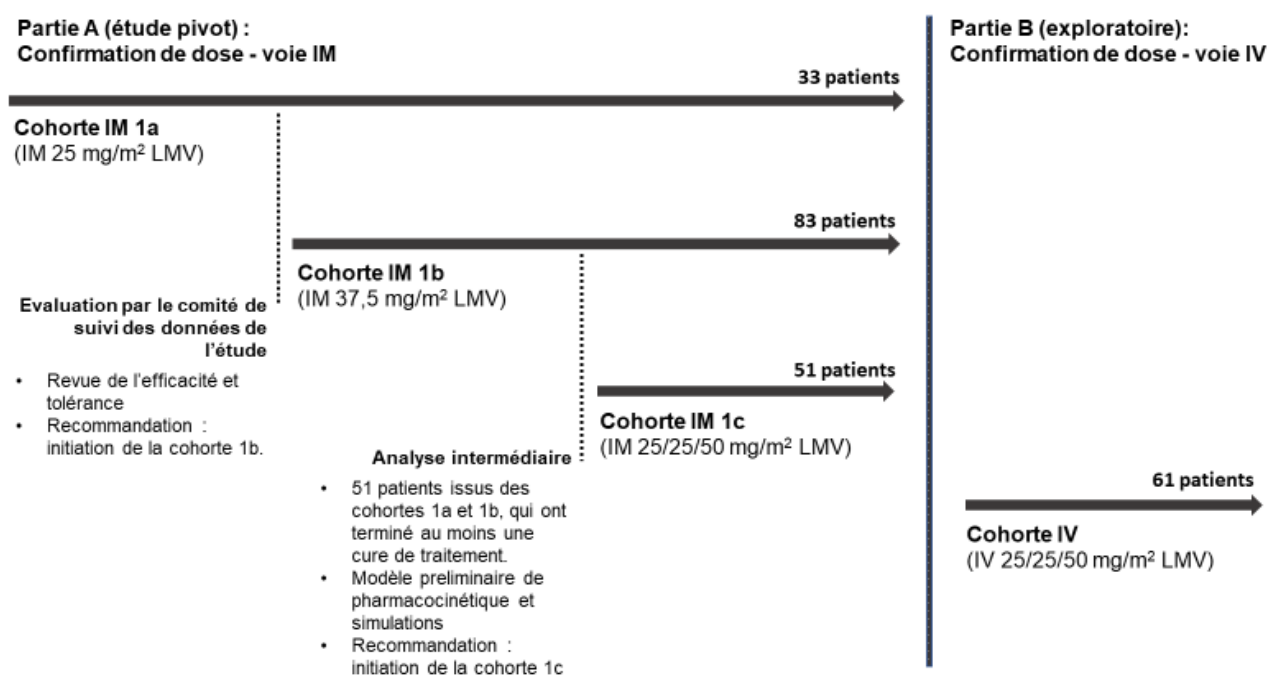


Figure 1 : Schéma de l'étude JZP458-201 de confirmation de dose, et effectifs de patients (patients ayant reçu au moins une dose de crisantaspase recombinante)

IM = Intramusculaire ; IV = Intraveineuse ; LMV = Lundi, Mercredi, Vendredi
Cohorte IM 1c et cohorte IV correspondent aux posologies de l'AMM.

Traitements reçus

Un total de 229 patients atteints de LAL ou LL et présentant une hypersensibilité à une asparaginase dérivée d'*E. coli* a été inclus dans l'étude JZP458-201 pour recevoir de la crisantaspase recombinante. Chaque dose d'asparaginase dérivée d'*E. coli* de longue durée d'action prévue initialement dans le protocole de traitement du patient a été remplacée par 6 doses de crisantaspase recombinante, réparties sur 2 semaines consécutives (représentant une cure de traitement), à raison de 3 administrations

par semaine (le lundi, le mercredi et le vendredi). Toutes les autres chimiothérapies prévues dans le protocole de traitement du patient pour la LAL ou le LL étaient poursuivies. Les patients ont reçu de la crisantaspase recombinante soit par voie intramusculaire (IM) soit par voie intraveineuse (IV) :

- Groupe IM (cohorte 1) (n = 167) :
 - Cohorte 1a (n = 33) : crisantaspase recombinante, 25 mg/m², voie intramusculaire, le lundi, le mercredi et le vendredi (posologie hors AMM) ;
 - Cohorte 1b (n = 83) : crisantaspase recombinante, 37,5 mg/m², voie intramusculaire, le lundi, le mercredi et le vendredi (posologie hors AMM) ;
 - **Cohorte 1c (n = 51) : crisantaspase recombinante, 25 mg/m² le lundi et le mercredi puis 50 mg/m² le vendredi, voie intramusculaire (posologie de l'AMM) ;**
- **Groupe IV (cohorte 2) (n = 62) : crisantaspase recombinante, 25 mg/m² le lundi et le mercredi puis 50 mg/m² le vendredi, voie intraveineuse (posologie de l'AMM).**

A noter que la durée du traitement pour chaque patient variait en fonction du nombre de doses d'asparaginase dérivée d'*E. coli* à action prolongée restant à administrer dans le protocole de traitement initial.

Dans la cohorte 1b, la population ITT pour évaluer l'efficacité était identique à la population ITT, représentée par les patients inclus dans l'étude. Dans les autres cohortes, certains patients n'étaient pas inclus dans la population ITT pour évaluer l'efficacité car ils n'avaient pas eu d'évaluation du taux d'activité asparaginase sérique résiduel (AASR) à 48 ou à 72 heures (cohorte 1a : n_{efficacité} = 32 ; cohorte 1c : n_{efficacité} = 50 ; cohorte 2 : n_{efficacité} = 59).

Population de l'étude

L'âge médian [min ; max] à l'inclusion était de 10,0 ans ([1 ; 25]) et la majorité des patients était des hommes (61,0 %). La plupart des patients présentaient comme maladie initiale une LAL-B (74 % des patients dans groupe IM et 84 % dans le groupe IV) ou une LAL-T (16 % des patients dans groupe IM et 12 % dans le groupe IV) alors que les patients avec un LL représentaient 10 % des patients du groupe IM et 5 % du groupe IV.

Presque tous les patients (> 98 %) avaient reçu comme traitement antérieur par asparaginase de l'ONCASPAS (asparaginase pégylée), et la majorité des patients (87 % dans le groupe IM et 72 % dans le groupe IV) ont eu une réaction allergique de grade 3 ou plus à une asparaginase dérivée d'*E. coli*. Les autres patients (4 % dans le groupe IM et 13 % dans le groupe IV) ont eu une inactivation silencieuse sans réaction allergique. À la date finale de clôture des données, le nombre médian [minimum ; maximum] de cures de traitement par crisantaspase recombinante était de 5 [0 ; 15] dans le groupe IM et de 3 [0 ; 15] dans le groupe IV.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les groupes IM et IV.

Critères de jugement

L'analyse des critères de jugement était uniquement descriptive, aucun test statistique n'a été mené, et aucun ajustement de multiplicité n'est donc applicable.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse, défini comme la proportion de patients avec le dernier niveau d'activité asparaginase sérique résiduel (AASR)¹² à 72 heures post-dose $\geq 0,1$ UI/mL pendant la première cure de crisantaspase recombinante par voie IM.

Le critère de jugement secondaire était la proportion de patients avec le dernier niveau d'AASR à 48 heures post-dose $\geq 0,1$ UI/mL pendant la première cure de crisantaspase recombinante par IM.

A noter, que **les critères de jugement évaluant la voie IV** sont les mêmes que ceux décrits pour la voie IM. Ils étaient considérés comme des critères de jugement secondaires exploratoires.

Résultats sur le critère de jugement principal (cohorte 1c)

Seuls les résultats des populations ayant reçu le traitement conformément aux posologies de l'AMM seront présentés dans cet avis, à savoir : la cohorte 1c et la cohorte 2.

La proportion de patients avec le dernier niveau d'activité asparaginase sérique résiduel (AASR) à 72 heures postdose $\geq 0,1$ UI/mL pendant la première cure de crisantaspase recombinante a été de 89,8 % ($n = 44/49$) ($IC_{95\%} = [81,3 ; 98,3]$). L'analyse de ce critère principal a eu lieu sur 49 patients car un patient n'avait pas de valeur d'AASR à 72h.

La limite inférieure des intervalles de confiance à 95 % à la posologie de l'AMM administrées par voie IM est inférieure au seuil prédéfini de 90 %. Le critère principal n'est atteint pour aucune des posologies administrées par voie IM.

Résultats sur le critère de jugement secondaire (cohorte 1c)

La proportion de patients avec le dernier niveau d'activité asparaginase sérique résiduel (AASR) à 48 heures post-dose $\geq 0,1$ UI/mL pendant la première cure de crisantaspase recombinante a été de 95,9 % ($n = 47/49$) ($IC_{95\%} = [90,4 ; 100,0]$).

La limite inférieure des intervalles de confiance à 95 % pour chacune des trois posologies administrées par voie IM est supérieure au seuil prédéfini de 90 %. Le critère de jugement secondaire est atteint pour toutes les posologies administrées par voie IM (cohortes 1a, 1b et 1c).

Résultats sur les critères de jugement évaluant la voie IV (autres critères de jugement secondaires)

La proportion de patients avec le dernier niveau d'activité asparaginase sérique résiduel (AASR) à 72 heures post-dose $\geq 0,1$ UI/mL pendant la première cure de crisantaspase recombinante a été de 40,0 % ($n = 20/50$) ($IC_{95\%} = [26,4 ; 53,6]$).

La proportion de patients avec le dernier niveau d'activité asparaginase sérique résiduel (AASR) à 48 heures post-dose $\geq 0,1$ UI/mL pendant la première cure de crisantaspase recombinante a été de 89,8 % ($n = 53/59$) ($IC_{95\%} = [82,1 ; 97,5]$).

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude JZP458-201 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

¹² AASR est un marqueur de substitution reconnu pour mesurer la déplétion en asparagine sérique. Un niveau d'AASR $\geq 0,1$ UI/ml est accepté comme démontrant une déplétion complète de l'asparagine entraînant une efficacité clinique. Selon le laboratoire, en France le taux d'AASR à 48h post-dose est le critère le plus pertinent au regard de la pratique clinique.

3.3 Profil de tolérance

Dans le cadre de ce premier examen par la Commission d'ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) dans le traitement de la LLA et du LL chez les patients adultes et pédiatriques (âgés de 1 mois et plus) ayant développé une hypersensibilité à ou une inactivation silencieuse de l'asparaginase issue d'*E. coli.*, les données de tolérance disponibles sont :

- une mise à jour du RCP,
- l'étude clinique JZP 458-201,
- le premier PSUR (libéré le 1^{er} septembre 2023),
- une mise à jour du PGR (version 0.2 du 15 mars 2023),

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents sont : l'anémie, les vomissements, la thrombopénie, la neutropénie, les nausées, la neutropénie fébrile, la fatigue, la fièvre, l'appétit diminué, l'élévation des transaminases, les douleurs abdominales, les céphalées et les diarrhées. Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient la neutropénie fébrile, la fièvre, les vomissements, le sepsis, l'hypersensibilité au médicament, les nausées et la pancréatite.

Dans le traitement de la LLA et du LL chez des patients ayant développé une hypersensibilité à ou une inactivation silencieuse de l'asparaginase issue d'*E. coli.*, **selon les données issues de l'étude clinique (JZP 458-201)**, dont la population de tolérance était composée de 228 patients :

La proportion d'événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 a été de 85,0 % chez les patients traités par voie IM et de 85,2 % chez les patients traités par voie IV. La proportion d'EI graves a été de 66,5 % chez les patients traités par voie IM et de 65,6 % chez les patients traités par voie IV. La proportion d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 13,8 % chez les patients traités par voie IM et de 32,8 % chez les patients traités par voie IV. Trois décès ont été recensés chez les patients traités par voie IM, incluant une septicémie, une pneumonie d'inhalation et un syndrome de défaillance multiviscérale. Aucun de ces décès n'était considéré comme lié à ENRYLAZE (crisantaspase recombinante).

Les EI d'intérêts suivants ont été rapportés :

- réactions allergiques : 10,8 % chez les patients traités par voie IM et de 26,2 % chez les patients traités par voie IV ;
- pancréatites : 7,2 % chez les patients traités par voie IM et de 4,9 % chez les patients traités par voie IV ;
- thromboses : 1,8 % chez les patients traités par voie IM et de 3,3 % chez les patients traités par voie IV ;

Chez les patients traités par voie IM, 82 patients (49,1 %) ont développé des *anti-drug antibodies* (ADA) positifs dont 11 ont présenté une réaction d'hypersensibilité liée au traitement au cours de l'étude, et seulement 4 ont développé des anticorps neutralisants (NAb). Chez les patients qui n'avaient pas développé des ADA, 7 ont présenté une réaction d'hypersensibilité liée au traitement. Concernant les patients traités par voie IV, 34 patients (55,7 %) ont développé des ADA positifs dont 12 ont présenté une réaction d'hypersensibilité liée au traitement au cours de l'étude, et seulement 2 ont développé des anticorps neutralisants (NAb). Chez les patients qui n'avaient pas développé des ADA, 4 ont présenté une réaction d'hypersensibilité liée au traitement.

Selon les données du premier PSUR, couvrant la période du 2 septembre 2022 au 1 septembre 2023, au total, 1 105 patients ont été exposés à la crisantaspase recombinante dans le cadre des essais cliniques. L'exposition cumulée à la crisantaspase recombinante a été estimée à 1 670 patients dans le monde. Au cours de la période couverte par ce PSUR, aucun effet indésirable inattendu avec la crisantaspase recombinante n'a été observé.

Le résumé des risques du PGR d'ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) (version 0.2) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

3.4 Modification du parcours de soins

Considérant que cette demande intervient dans un contexte de tensions d'approvisionnement rencontré en France entre 2016 et 2023 de la spécialité ERWINASE (L-asparaginase issue d'Erwinia), et qu'ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) serait susceptible de pallier cette tension en remplaçant ERWINASE (L-asparaginase issue d'Erwinia), il est d'autant plus important d'identifier les modifications du parcours de soins vis à vis du comparateur cliniquement pertinent.

Selon le RCP (4.2 Posologie et mode d'administration), l'activité de l'asparaginase sérique (AAS) minimale doit donc être surveillée : en cas d'administration toutes les 48 heures, l'activité de l'asparaginase sérique minimale doit être mesurée 48 heures après l'administration. Dans le schéma posologique lundi/mercredi/vendredi, l'AAS minimale doit être mesurée 72 heures après la dose du vendredi et avant l'administration de la dose suivante du lundi.

3.5 Programme d'études

Il n'y a aucun programme d'études en cours pour ENRYLAZE (crisantaspase recombinante).

4. Discussion

Au total, la demande d'inscription d'ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) repose sur les résultats d'une étude non comparative, phase II/III (JZP458-201) de confirmation de dose et de pharmacocinétique menée chez les patients atteints de LAL ou LL qui développent une hypersensibilité à une asparaginase dérivée d'*E. coli*. Cette étude menée chez 228 patients a suggéré l'efficacité d'ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) aux posologies de l'AMM (25 mg/m² le lundi et le mercredi puis 50 mg/m² le vendredi) par voie IM :

- sur la proportion de patients qui atteignait le dernier niveau d'AASR à 48 heures post-dose ≥ 0,1 UI/mL pendant la première cure de crisantaspase recombinante : 95,9 % (n=47/49) (IC_{95%} = [90,4 % ; 100,0 %]).

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'étude a inclus des patients entre 1 et 25 ans, cependant l'extrapolation des données de la crisantaspase recombinante aux adultes de plus de 25 ans a été jugée acceptable par l'EMA¹³, de plus, une faible proportion de patients (4% dans le groupe IM et 13% dans le groupe IV) a eu une inactivation silencieuse sans réaction allergique ;
- la demande repose principalement sur une étude non comparative aux résultats purement descriptifs dont aucune conclusion formelle ne peut en être tirée sur l'apport clinique. Néanmoins, ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) est une L-asparaginase recombinante issue de la même souche bactérienne, (*Erwinia chrysanthemi*), qu'ERWINASE, spécialité à base de

¹³ EMA - CHMP assessment report EMA/429470/2023. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enrylaze-epar-public-assessment-report_en.pdf (Consulté le 24/04/2024)

crisantaspase native à laquelle la CT a octroyé un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) a la même séquence d'acides aminés qu'ERWINASE ;

- l'étude de phase II/III (JZP458-201) a évalué l'activité enzymatique sur la déplétion en asparagine et aucune donnée d'efficacité clinique n'a été recueillie ;
- l'absence de démonstration d'une efficacité sur le critère de jugement principal aux posologies de l'AMM par voie IM : le taux de réponse, défini comme la proportion de patients avec le dernier niveau d'activité asparaginase sérique résiduel (AASR) à 72 heures post-dose $\geq 0,1$ UI/mL pendant la première cure de crisantaspase recombinante a été de 89,8 % (n = 44/49) ($IC_{95\%} = [81,3 ; 98,3]$);
- l'absence de comparaison directe ou indirecte *versus* CRISANTASPASE PORTON BIOPHARMA (anciennement ERWINASE) (L-asparaginase issue d'*Erwinia*) ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des données de qualité de vie ;

Il convient de souligner que d'après l'étude JZP458-201 l'activité pharmacodynamique d'une administration par voie IV apparaît numériquement plus faible que l'administration par voie IM. Conformément au RCP (rubrique 4.4) : « L'AAS varie considérablement entre les patients, lorsque le traitement est administré par voie intraveineuse. Le taux d'AAS optimal est de $\geq 0,1$ U/mL ; s'il n'est pas observé, la dose devra être individuellement adaptée. Lors de l'administration d'Enrylaze par voie intraveineuse dans un schéma lundi/mercredi/vendredi, les taux d'AAS minimum doivent être mesurés 72 heures après la dose du vendredi et avant l'administration de la dose suivante du lundi. Si le taux d'AAS $\geq 0,1$ U/mL n'est pas observé, il convient d'envisager une administration d'Enrylaze par voie intramusculaire ou de passer au schéma posologique à intervalles de 48 heures (par voie intraveineuse ou intramusculaire). Si le taux d'AAS est surveillé à intervalles de 48 heures en cas d'administration d'Enrylaze par voie intraveineuse et que le taux d'AAS $\geq 0,1$ U/mL n'est pas observé, il convient d'envisager une administration par voie intramusculaire (voir rubrique 4.2) ».

En termes de tolérance, ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) ne semble pas présenter de risque majeur par rapport aux autres asparaginases déjà commercialisées. Néanmoins un taux plus élevé de réactions allergiques et d'arrêts de traitement en raison de réactions allergiques semble observé chez les patients ayant été traités par ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) par voie IV par rapport à la voie IM. Compte tenu de la conception de l'étude à bras unique et de l'importante comédication avec des chimiothérapies que reçoivent les patients atteints de LAL, l'interprétation des données de tolérance est difficile. Cependant, le profil de tolérance rapporté est cohérent avec ceux des autres L-asparaginases.

Néanmoins la Commission souligne qu'il existe un nombre limité d'alternatives dans le cadre des protocoles de chimiothérapies comportant de la L-asparaginase, en cas de survenue d'une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à la L-asparaginase native ou pégylée.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire d'ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Dans le cadre de la prise en charge de la leucémie lymphoblastique aiguë (LAL) et du lymphome lymphoblastique (LL), différents protocoles de chimiothérapies comportent de la L-asparaginase, notamment en induction et en consolidation (ALLTogether¹⁴, AIEOP-BFM ALL 2017¹⁵ chez l'enfant, GRAALL¹⁶ chez l'adulte). 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 à base d'asparaginase disposent d'une AMM dans le traitement de la LAL :

- Les asparaginases issues d'*E. coli*, utilisées en première ligne :
 - ONCASPAR (asparaginase pégylée)
 - SPECTRILA (asparaginase recombinante).
- L'asparaginase issue d'*Erwinia* (ou crisantaspase), utilisée en deuxième ligne, en cas de survenue d'une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à la L-asparaginase issue d'*E. coli* :
 - CRISANTASPASE PORTON BIOPHARMA (anciennement ERWINASE) (L-asparaginase issue d'*Erwinia*).

Dans sa dernière classification, l'OMS ne différencie pas les LAL des LL, les classant comme une seule entité. Dans ce contexte, ENRYLAZE (crisantaspase recombinante), en association avec des anticancéreux, dans le cadre du traitement de la LAL et du LL, se situe au même niveau dans la stratégie thérapeutique que la crisantaspase native (ERWINASE/CRISANTASPASE PORTON BIOPHARMA), représente un traitement de recours, principalement en pédiatrie, en cas de survenue d'une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à la L-asparaginase issue d'*E. Coli* native ou pégylée.

5.2 Comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), le comparateur cliniquement pertinent (CCP) dans le périmètre retenu est la CRISANTASPASE PORTON BIOPHARMA (anciennement ERWINASE) (L-asparaginase issue d'*Erwinia*).

¹⁴ Protocole ALLTogether Version 1.4_09 Sep 2020. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04307576> (Consulté le 25/04/2024)

¹⁵ Treatment Protocol for Children and Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia - AIEOP-BFM ALL 2017. Disponible sur : <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03643276> (Consulté le 25/04/2024)

¹⁶ Multicenter Study of Risk-adapted Treatment for T-lineage ALL of Young Adults (18-59 Years Old) (GRAALL-2014/T). Disponible sur : <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02619630?term=GRAALL+2014&rank=2> (Consulté le 25/04/2024)

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les LAL sont des proliférations clonales malignes de cellules hématopoïétiques immatures (les lymphoblastes) qui envahissent la moelle osseuse puis le sang périphérique et, finalement, de nombreux organes. Le LL est considéré comme une variante lymphomateuse de la LAL où l'atteinte extra médullaire est prédominante. Les LAL/LL sont des hémopathies rares, avec un âge médian au diagnostic très jeune. Il s'agit de maladies graves qui engagent le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative de la LAL et du LL.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables, de cette spécialité, en association à d'autres chimiothérapies est important.
- ➔ 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 (cf. 5.1).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la LAL et du LL ainsi que de leur forte prévalence dans la population pédiatrique (la LAL est le cancer pédiatrique le plus fréquent) ;
- du besoin médical partiellement couvert par la CRISANTASPASE PORTON BIOPHARMA (anciennement ERWINASE) (L-asparaginase issue d'*Erwinia*) ;
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie ;
 - de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soin ;

ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) 10 mg/0,5 mL, solution injectable/pour perfusion, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) 10 mg/0,5 mL, solution injectable/pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la faible qualité méthodologique s'agissant d'une étude uniquement descriptive, non comparative, ne permettant aucune conclusion formelle sur les résultats ;
- des résultats observés dans cette étude, qui suggèrent un maintien partiel d'AASR à 48h post-dose $\geq 0,1$ UI/mL (sur un critère pharmacodynamique) ;
- du profil de tolérance jugé acceptable et similaire à celui connu pour la crisantaspase native ;
- de la justification de l'absence d'étude comparative par la situation de tensions d'approvisionnement persistantes pour la crisantaspase native entre 2016 et 2023 ;
- d'un besoin médical partiellement couvert ;

la Commission considère qu'ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) 10 mg/0,5 mL, solution injectable/pour perfusion, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au comparateur cliniquement pertinent (CRISANTASPASE PORTON BIOPHARMA (anciennement ERWINASE) (L-asparaginase issue d'*Erwinia*)).

5.5 Population cible

La population cible d'ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) correspond aux patients ayant une LAL ou un LL et qui ont développé une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à la L-asparaginase issue d'*E. coli*.

D'après Santé Publique France¹⁷, l'incidence annuelle en 2018 des patients atteints de leucémies et lymphomes lymphoblastiques à cellules précurseurs (B, T ou sans autre indication (SAI) était de 900 patients. Environ 30 % des patients traités par la L-asparaginase issue d'*E. coli*, développent une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse)¹⁸.

Par conséquent, la population de patients susceptible de bénéficier d'un traitement par ENRYLAZE (crisantaspase recombinante), est d'environ 270 patients par an.

La population cible de ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) est estimée à 270 patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnement

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

¹⁷ Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-2-hemopathies-malignes> (Consulté le 26/03/2024)

¹⁸ Shrivastava A, Khan AA, Khurshid M, et al. Recent developments in L-asparaginase discovery and its potential as anticancer agent. Critical Reviews in Oncology/Hematology. avr 2016;100:1-10.