

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ONCASPAR (pegaspargase issue d'E. coli), antinéoplasique

Pas d'avantage clinique démontré par rapport à KIDROLASE dans la prise en charge de la leucémie aiguë lymphoblastique nouvellement diagnostiquée ou en rechute chez les patients n'ayant pas présenté d'hypersensibilité à l'asparaginase native issue d'E. coli.

L'essentiel

- ▶ ONCASPAR a l'AMM en association à d'autres agents antinéoplasiques pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë chez les enfants et les adultes.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention de la leucémie lymphoblastique aiguë nouvellement diagnostiquée ou en rechute, chez les patients n'ayant pas présenté d'hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase native (KIDROLASE) issue d'E. coli.

Stratégie thérapeutique

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

Trois autres spécialités disposent d'une AMM :

- à base d'asparaginase issue d'E. coli : KIDROLASE (asparaginase native) recommandée en 1^{ère} ligne de traitement et SPECTRILA (asparaginase avec ADN recombinant), non remboursable à ce jour ;
- à base d'asparaginase issue d'Erwinia : ERWINASE est un traitement de recours, en cas de survenue d'une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à la L-asparaginase native ou pégylée.

Ces spécialités ne sont pas interchangeables.

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

ONCASPAR en perfusion I.V. est d'administration plus aisée et plus espacée que par voie I.M. Dans le cadre de protocoles thérapeutiques, ONCASPAR est réservée au traitement de 1^{ère} intention de la LAL 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, ERWINASE est utilisée.

Données cliniques

- Chez des enfants atteints d'une LAL nouvellement diagnostiquée, les principales données disponibles sont issues de 2 études ouvertes ayant comparé ONCASPAR 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).

Les données fournies n'ont pas montré pas de différence significative versus la L-asparaginase native sur les critères suivants :

- la fréquence globale de toxicité (définie par la survenue d'allergie, de pancréatite, thrombose ou saignement) chez des patients ayant une réponse optimale après un traitement d'induction comportant 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 $\leq 1 \mu\text{M}$;
- le taux de survie globale, supérieur à 90% à 5 ans.

- Chez les enfants en rechute d'une LAL, les données comparatives sont limitées aux données d'une étude 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 ou 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 1^{ère} ligne.
- Aucune donnée n'a été fournie chez l'adulte.
- Les effets indésirables les plus fréquents, de grades ≥ 2 dont la fréquence est ≥ 20 %, sont les suivants : hypersensibilité, notamment réaction anaphylactique, neutropénie fébrile, anémie, hyperglycémie, numération plaquettaire diminuée, neutrophiles diminués et bilirubinémie augmentée.

Conditions particulières de prescription

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

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* est important.
- 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'allergie, de pancréatite, thrombose ou saignement, a été comparable à celle de l'asparaginase native,
 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 LAL 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.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 29 juin 2016 (CT-15065) disponible sur www.has-sante.fr

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

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