

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
18 septembre 2019***Date d'examen par la Commission : 4 septembre 2019****asparaginase recombinante*****SPECTRILA 10 000 U, poudre pour solution à diluer pour perfusion****B/1 flacon de 4 ml (CIP : 34009 550 597 7 6)**

Laboratoire MEDAC S.A.S.

Code ATC	<b>L01XX02 (autres antinéoplasiques)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Spectrila est indiqué 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 »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans l'indication***

SMR	Le service médical rendu par SPECTRILA est important dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez les enfants et adolescents de la naissance à 18 ans et chez les adultes n'ayant pas eu d'hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase issue d' <i>E. coli</i> .
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la non-infériorité de l'asparaginase recombinante (SPECTRILA) par rapport à la L-asparaginase native sur un critère pharmacodynamique (déplétion en asparagine sérique),</li> <li>- en l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes d'efficacité et de tolérance,</li> </ul> <p>la commission de la Transparence considère que l'asparaginase recombinante (SPECTRILA) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'asparaginase native (KIDROLASE) dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez les enfants et adolescents de la naissance à 18 ans et chez les adultes n'ayant pas eu d'hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase issue d'<i>E. coli</i>.</p>
ISP	Il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité SPECTRILA.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans le cadre de protocoles thérapeutiques, SPECTRILA (L-asparaginase recombinante) est réservée au traitement de première intention de la leucémie aiguë lymphoblastique chez les enfants et adolescents de la naissance à 18 ans et chez les adultes n'ayant pas eu d'hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase issue d'<i>E. coli</i>. SPECTRILA constitue une alternative aux autres spécialités à base d'asparaginase issue d'<i>E. coli</i>, KIDROLASE (asparaginase native) et ONCASPAR (asparaginase pégylée) chez ces patients. La Commission souligne qu'aucune donnée comparative entre SPECTRILA et ONCASPAR n'est disponible.</p> <p>En cas de survenue d'une hypersensibilité à la L-asparaginase (native ou pégylée) issue d'<i>E. coli</i>, l'asparaginase ERWINASE issue d'une autre souche bactérienne, <i>Erwinia chrysanthemi</i>, dispose d'une AMM spécifique dans ce contexte.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	14/01/2016 (procédure centralisée) Engagement dans le cadre de l'AMM : une étude d'efficacité post-autorisation dont l'objectif est d'évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'immunogénicité de SPECTRILA après administration répétée (cf. paragraphe 08.5) sera réalisée
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XX Autres antinéoplasiques L01XX02 asparaginase

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la spécialité SPECTRILA qui a obtenu une AMM centralisée depuis le 14/01/2016 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.

SPECTRILA est la première asparaginase recombinante. Elle diffère de l'asparaginase native dérivée d'*E. coli* au niveau de 4 acides aminés.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

**« Spectrila est indiqué dans le cadre d'une polychimiothérapie anticancéreuse dans le traitement de la leucémie aiguë (LAL) chez les enfants et adolescents de la naissance à 18 ans et chez les adultes. »**

## 04 POSOLOGIE

« Spectrila doit être prescrit par des médecins et administré par un personnel soignant expérimentés dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. Il ne doit être administré qu'en milieu hospitalier disposant du matériel de réanimation approprié.

### Posologie

Spectrila est généralement utilisé en association avec d'autres agents antinéoplasiques dans le cadre de protocoles de polychimiothérapie (voir également rubrique 4.5 du RCP).

### *Adultes et enfants âgés de plus de 1 an*

La dose intraveineuse recommandée d'asparaginase est de 5 000 unités par mètre carré (U/m<sup>2</sup>) de surface corporelle (SC), administrée tous les trois jours.

Le traitement peut être surveillé en se basant sur l'activité asparaginase sérique résiduelle mesurée trois jours après l'administration de Spectrila. Si les valeurs d'activité asparaginase n'atteignent pas les valeurs cibles, le relais par une formulation différente d'asparaginase peut être envisagé (voir rubrique 4.4 du RCP).

Les données concernant l'efficacité et la sécurité de Spectrila chez les adultes sont limitées.

Les données concernant l'efficacité et la sécurité de Spectrila dans les phases de traitement post-induction sont très limitées.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Cependant, Spectrila ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

#### *Sujets âgés*

Les données concernant le traitement des patients âgés de plus de 65 ans sont limitées.

#### *Enfants âgés de 0 à 12 mois*

Sur la base de données limitées, la dose recommandée chez les nourrissons est la suivante :

- âge inférieur à 6 mois : 6 700 U/m<sup>2</sup> de SC

- âge de 6 à 12 mois : 7 500 U/m<sup>2</sup> de SC

### Mode d'administration

Spectrila ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse.

La dose quotidienne de Spectrila nécessaire pour le patient peut être diluée dans un volume final de 50 à 250 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL). La solution diluée d'asparaginase peut être administrée en perfusion de 0,5 à 2 heures.

L'asparaginase ne doit pas être administrée en bolus. »

## **05 BESOIN MEDICAL**

---

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne rare caractérisée par une prolifération monoclonale de précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes peu différenciés bloqués à un stade précoce et incapables d'achever leur maturation. La conséquence est l'envahissement progressif de la moelle osseuse, du sang, voire de certains organes. Cet envahissement est à l'origine du tableau clinique d'insuffisance médullaire qui engage le pronostic vital du patient<sup>1</sup>. La LAL peut être classée en fonction de la lignée d'appartenance des blastes : la LAL de la lignée B est la plus fréquente représentant environ 85% des cas chez l'enfant et 75% chez l'adulte. La LAL de la lignée T représente 15 à 25% des cas et les LAL de phénotype mixtes moins de 5% des cas<sup>2,3</sup>.

L'incidence de la LAL est bimodale : environ 60% des cas sont observés chez l'enfant et le jeune adulte de moins de 21 ans (avec un pic d'incidence entre 1 et 10 ans<sup>4</sup>), les autres cas de LAL surviennent chez l'adulte de plus de 60 ans<sup>5</sup>. Bien qu'il s'agisse d'une hémopathie rare avec 900

---

<sup>1</sup> Terwilliger T et Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J 2017; 7: e577.

<sup>2</sup> Cooper SL et al. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr Clin North Am. 2015; 62: 61–73.

<sup>3</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute lymphoblastic Leukemia. May 2019

<sup>4</sup> Hossain J et al. Characterization of pediatric acute lymphoblastic leukemia survival patterns by age at diagnosis. 2014: 865979

<sup>5</sup> EMA. Assessment report KYMRIA. EMA/CHMP/443047/2018.

nouveaux cas estimés en France en 2018<sup>6</sup>, la LAL représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte. Son pronostic est hétérogène et tient compte de plusieurs facteurs liés aux caractéristiques de la leucémie (leucocytose, facteurs cytogénétiques), à l'âge et à la sensibilité aux traitements appréciée par la quantité de maladie résiduelle après obtention d'une rémission complète.

La prise en charge thérapeutique en première ligne de traitement repose sur une polychimiothérapie adaptée à l'âge comportant une phase d'induction, une phase de consolidation et une phase d'entretien. 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 cas de translocation t(9;22)(chromosome Philadelphie)<sup>2,3</sup>.

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 GCSH allogénique en cas d'obtention d'une deuxième rémission complète et s'ils sont éligibles.

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.

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.

La spécialité KIDROLASE (asparaginase native) est recommandée en première ligne de traitement en France. Une autre spécialité, à base d'asparaginase pégylée issue d'*E. coli* (ONCASPAR), 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* (SMR important, ASMR V en termes d'efficacité et de tolérance, par rapport à l'asparaginase native (KIDROLASE), avis CT du 29/06/2016).

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%<sup>7</sup> des patients traités par la L-asparaginase issue d'*E. coli* développent une réaction allergique. 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*, est un traitement de recours, principalement en pédiatrie (SMR important, ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, avis CT du 07/10/2015).

Au total, le besoin médical n'est que partiellement couvert, il persiste un besoin à disposer de spécialités non associées au développement d'anticorps.

---

<sup>6</sup> 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. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 169 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.santepubliquefrance.fr/>.

<sup>7</sup> 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.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

Les traitements de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) sont utilisés en association, dans le cadre de protocoles thérapeutiques.

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres spécialités à base de L-asparaginase extraites d'*E. coli* indiquées dans le cadre d'une polychimiothérapie anticancéreuse dans le traitement de la LAL chez les enfants et adolescents de la naissance à 18 ans et chez les adultes.

Trois spécialités à base de L-asparaginase, différant par leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, disposent d'une AMM dans la LAL en France (cf. tableau ci-après) :

- KIDROLASE, à base de L-asparaginase extraite d'*E. coli* ;
- ONCASPAS, formulation pégylée d'asparaginase (issue d'*E. coli*).
- 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 ;

ERWINASE n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent de SPECTRILA dans la mesure où ERWINASE est un traitement de recours en cas d'hypersensibilité à l'asparaginase extraite d'*E. coli*, qu'elle soit native ou pégylée.

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 LAL 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. La demande d'autorisation de mise sur le marché de GRASPA en procédure centralisée a par ailleurs été abandonnée en novembre 2016 par le laboratoire avant la fin de l'évaluation par le CHMP<sup>8</sup>.

---

<sup>8</sup> Retrait de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour GRASPA : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/graspa-0>

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
KIDROLASE (L-asparaginase issue d' <i>E. coli</i> ) Jazz Pharmaceuticals France SAS	Oui	Leucémies aiguës lymphoblastiques	16/03/16 (RI)	Important	Sans objet	Oui (SS et coll)
ONCASPAR (pegaspargase) Servier	Oui	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.	29/06/2016 (inscription)  AMM du 14/01/2016	Important 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' <i>E. coli</i> .	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, 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' <i>E. coli</i> .	Oui (coll)

\*classe pharmaco-thérapeutique

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de SPECTRILA sont les autres spécialités à base de L-asparaginase extraite d'*E. coli* : KIDROLASE et ONCASPAR.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La spécialité SPECTRILA est prise en charge dans d'autres pays européens, et au Royaume-Uni. A noter, que SPECTRILA est également autorisé au Liban.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne, Ecosse, Royaume-Uni	Oui	AMM
Angleterre, Autriche, Danemark, Finlande, Hongrie, Irlande, Norvège, Pays-Bas, Suède	Budget hospitalier	AMM
République tchèque, Slovaquie	Evaluation en cours	-

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de SPECTRILA (L-asparaginase recombinante) repose sur 3 études cliniques réalisées chez un total de 126 patients âgés de moins d'un an à 18 ans et ayant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) nouvellement diagnostiquée :

- Une étude de phase II (**MC-ASP.6/ALL**, non publiée) non comparative réalisée chez 12 patients âgés de moins d'un an et dont l'objectif principal était de déterminer l'incidence des réactions d'hypersensibilité à SPECTRILA, l'efficacité a été évaluée par des critères de jugement secondaires exploratoires.
- Une étude d'équivalence pharmacocinétique de phase II (**MC-ASP.4/ALL**<sup>9</sup>) randomisée, comparative, en double-aveugle, multicentrique réalisée chez 32 patients âgés de 1 à 18 ans et dont l'objectif principal était de déterminer le ratio géométrique moyen de l'activité asparaginase de SPECTRILA (L-asparaginase recombinante) par rapport à la L-asparaginase native pour le critère de l'aire sous la courbe à 72h après l'administration, l'efficacité et la tolérance ont été évaluées en critères secondaires.
- Une étude de phase III (**MC-ASP.5/ALL**<sup>10</sup>) de non-infériorité, randomisée, comparative, en double-aveugle, multicentrique réalisée chez 199 patients âgés de 1 à 18 ans et dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de SPECTRILA (L-asparaginase recombinante) par rapport à la L-asparaginase native en termes de déplétion complète en asparagine (critère pharmacodynamique).

<sup>9</sup> Pieters R, Appel I, Kuehnel HJ et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and safety of a new recombinant asparaginase preparation in children with previously untreated acute lymphoblastic leukemia: a randomized phase 2 clinical trial. *Blood* 2008; 112:4832-38

<sup>10</sup> Van der Sluis IM, de Groot-Kruseman H, te Loo M et al. Efficacy and safety of recombinant *E. coli* asparaginase in children with previously untreated acute lymphoblastic leukemia: A randomized multicenter study of the Dutch Childhood Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2018

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Etude non comparative chez les enfants âgés de moins d'un an (MC-ASP.6/ALL)

L'étude MC-ASP.6/ALL a été réalisée entre août 2009 et septembre 2010 dans 17 centres en Allemagne et aux Pays-Bas. Un total de 12 patients ayant une LAL nouvellement diagnostiquée non précédemment traitée, âgés de moins d'un an, a été inclus. Les patients étaient traités selon le protocole INTERFANT-06<sup>11</sup>.

Cette étude de phase II, non comparative, en ouvert, avait pour objectif principal de déterminer l'incidence des réactions d'hypersensibilité à SPECTRILA (cf. paragraphe Tolérance pour les résultats).

Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires figuraient plusieurs critères d'efficacité (taux de rémissions complètes et statut de la maladie résiduelle (MRD) à la fin du traitement d'induction, ainsi que taux de rechute et survie sans événements). Ces résultats d'efficacité ne sont pas détaillés en raison de leur faible niveau de preuve (critères de jugement secondaires exploratoires dans une étude non comparative sur un faible échantillon).

### 8.1.2 Etude d'équivalence pharmacocinétique chez les enfants âgés de 1 à 18 ans (MC-ASP.4/ALL)

L'étude MC-ASP.4/ALL a été réalisée entre janvier 2005 et octobre 2006 dans un centre aux Pays-Bas.

#### ► Objectif et méthode :

Cette étude de phase II, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, avait pour objectif principal de démontrer l'équivalence pharmacocinétique entre SPECTRILA (L-asparaginase recombinante) et la L-asparaginase native issue d'*E. coli* (Asparaginase MEDAC) chez des patients âgés de 1 à 18 ans et ayant une LAL nouvellement diagnostiquée. Parmi les objectifs secondaires figuraient l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance.

Au total 32 patients ont été randomisés (16 dans chaque groupe), pour recevoir la L-asparaginase recombinante ou la L-asparaginase native. Les patients étaient traités selon le protocole DCOG ALL-10. La phase de traitement (d'induction) comportait 8 doses par voie intraveineuse de 5 000 UI/m<sup>2</sup> administrées lors des jours 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 et 33.

#### ► Résultats :

Un total de 30 patients sur les 32 randomisés a été inclus dans l'analyse pharmacocinétique.

Le rapport entre les moyennes des valeurs des aires sous la courbe (AUC 0-72h pour la concentration sérique) de la L-asparaginase recombinante et de la L-asparaginase native issue d'*E. coli* a été de 86,01 (IC90% [77,52 ; 95,43]). Les bornes de l'intervalle de confiance à 90% de ce rapport ont été comprises dans les marges prédéfinies d'équivalence (75-133%), néanmoins une différence statistiquement significative a été observée entre les deux groupes (p=0,020). Il est souligné que l'intervalle de confiance prédéfini (75-133%) est plus large que celui habituellement retenu dans les études d'équivalence pharmacocinétique (80-125%), ce qui introduit une incertitude sur l'équivalence pharmacocinétique des deux traitements, avec une AUC 0-72h pour la L-asparaginase recombinante significativement plus basse par rapport à la L-asparaginase native<sup>12</sup>.

Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires figuraient plusieurs critères d'efficacité notamment le taux de rémissions complètes à la fin du traitement d'induction. Ces résultats d'efficacité ne sont pas détaillés en raison de leur faible niveau de preuve.

<sup>11</sup> Protocole comportant de l'asparaginase à la dose de 10 000 U/m<sup>2</sup>, adaptée à l'âge du patient au moment de l'administration, les jours 15,18,22,25,29 et 33 du traitement d'induction

<sup>12</sup> EPAR SPECTRILA en date du 26/11/2015, page 95/132.

### 8.1.1 Etude de non-infériorité versus la L-asparaginase native chez les patients âgés de 1 à 18 ans (MC-ASP.5/ALL)

L'étude MC-ASP.5/ALL a été réalisée entre octobre 2008 et février 2012 dans 7 centres aux Pays-Bas.

#### ► Objectif et méthode :

Cette étude de phase III, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, avait pour objectif principal de démontrer la non-infériorité de SPECTRILA (L-asparaginase recombinante) à la L-asparaginase native issue d'*E. coli* (Asparaginase MEDAC) en termes de déplétion complète en asparagine sérique lors de la phase d'induction chez des patients âgés de 1 à 18 ans et ayant une LAL nouvellement diagnostiquée. Parmi les objectifs secondaires figuraient l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance.

Après randomisation les patients ayant une LAL nouvellement diagnostiquée, âgés de 1 à 18 ans, recevaient soit la L-asparaginase native soit la L-asparaginase recombinante. La phase de traitement (d'induction) comportait 8 doses de L-asparaginase recombinante ou L-asparaginase native par voie intraveineuse de 5 000 UI/m<sup>2</sup> administrées lors des jours 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 et 33. L'étude comportait une phase d'intensification dans laquelle les patients étaient classés en 3 groupes selon les facteurs de stratification du protocole DCOG ALL 10 (risque standard, intermédiaire ou haut risque) et recevaient soit de la pégaspargase (1 dose ou 15 doses) soit à nouveau le traitement reçu lors de la phase d'induction (4 doses).

Le critère de jugement principal était la déplétion complète en asparagine sérique lors de la phase d'induction définie par un taux sérique en asparagine inférieur à la limite inférieure de quantification (< 0,5 µM) à tous les temps de mesure.

Définition de la borne de non infériorité : la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence devait être supérieure à - 10% pour que la non infériorité soit démontrée.

#### ► Résultats :

Au total 199 patients ont été randomisés pour recevoir soit la L-asparaginase native (n=101), soit la L-asparaginase recombinante (n=98).

La non-infériorité de la L-asparaginase recombinante par rapport à la L-asparaginase native sur la déplétion complète en asparagine sérique (critère de jugement principal) a été démontrée sur la phase d'induction avec 95 sur 101 patients (94,1%) du groupe L-asparaginase native et 93 sur 98 patients (94,9%) du groupe L-asparaginase recombinante ayant eu une déplétion complète, soit une différence absolue de 0,8%, IC 95% [-6,25% ; 8,04%], p = 0,0028 sur la population ITT, confirmée en per protocol.

En l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des critères secondaires, ceux-ci sont considérés comme exploratoires. Parmi eux, figuraient l'activité sérique asparaginase résiduelle mesurée à différents temps (critère pharmacodynamique), ainsi que plusieurs critères d'efficacité clinique (taux de rémissions complètes à la fin du traitement d'induction, ainsi que la survie sans événements). A titre informatif :

- les valeurs médianes de l'activité asparaginase sérique résiduelle lors de la phase d'induction ont été comprises entre 168,21 et 184,18 U/L dans le groupe L-asparaginase recombinante aux jours 15, 21, 27 et 33. Le pourcentage de patients ont eu au moins une valeur de l'activité asparaginase sérique résiduelle inférieure à 100 U/L entre les jours 15 à 33 a été de 35,4% (34/96) dans le groupe L-asparaginase recombinante et de 30,7% (31/101) dans le groupe L-asparaginase native.
- le taux de survie sans événements à 24 mois a été de 95,9% (IC 95% [89,4 ; 98,4%]) dans le groupe L-asparaginase recombinante et de 93,6% (IC 95% [80,4 ; 98,0%]) dans le groupe L-asparaginase native.

## 08.2 Qualité de vie

Aucune donnée de qualité de vie n'a été fournie.

## **08.3 Tolérance/Effets indésirables**

### **8.3.1 Données issues des études cliniques**

#### ***8.3.1.1 Etude non comparative MC-ASP.6/ALL chez les patients âgés de moins d'un an***

Cette étude de phase II, non comparative, en ouvert, avait pour objectif principal de déterminer l'incidence des réactions d'hypersensibilité à SPECTRILA (L-asparaginase recombinante), définies par la survenue d'une réaction allergique dans les 12 heures après son administration ou une inactivation silencieuse, chez 12 patients atteints d'une LAL nouvellement diagnostiquée et âgés de moins d'un an. Aucune réaction allergique n'a été observée. Une inactivation silencieuse a été observée chez 4 patients sur 12 (33%), cependant aucun anticorps anti-asparaginase, pouvant expliquer une inactivation silencieuse, n'a été détecté.

Parmi les 12 patients, les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (> 25%) ont été : une diarrhée (42%), une infection (33%), une neutropénie fébrile (25%), des douleurs (25%) et une perte de poids (25%). Un EI de grade 3 a été rapporté chez 7 (58%) patients. Un EI grave a été rapporté chez 4 (33%) patients (œdème laryngé, thrombose, infection du colon et neutropénie fébrile, n=1 pour chaque).

#### ***8.3.1.2 Etude d'équivalence pharmacocinétique chez les enfants âgés de 1 à 18 ans (MC-ASP.4/ALL)***

Dans cette étude, 32 patients ont reçu au moins une dose des traitements à l'étude, dont 16 dans le groupe L-asparaginase recombinante et 16 dans le groupe L-asparaginase native.

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (> 25%) ont été : des troubles gastro-intestinaux (81,3% et 68,8% respectivement dans le groupe L-asparaginase recombinante et dans le groupe L-asparaginase native), des troubles neurologiques (62,5% et 50%), des douleurs (37,5% et 43,8%) et des infections (37,5% et 18,8%).

Un EI grave a été rapporté chez 7 patients de chaque groupe (43,8%), dont un cas de thrombose veineuse profonde dans chaque groupe.

#### ***8.3.1.3 Etude de non-infériorité versus la L-asparaginase native chez les patients âgés de 1 à 18 ans (MC-ASP.5/ALL)***

Dans cette étude, 198 patients ont reçu au moins une dose des traitements à l'étude (97 dans le groupe SPECTRILA (L-asparaginase recombinante) et 101 dans le groupe L-asparaginase native). Un événement indésirable (EI) a été rapporté pendant la phase d'induction chez 91 patients (93,8%) dans le groupe L-asparaginase recombinante et 97 patients (96%) dans le groupe L-asparaginase native. Les EI les plus fréquemment rapportés (> 25%) ont été respectivement : des troubles gastro-intestinaux (53,6% et 47,5%) dont des diarrhées et des vomissements, des douleurs (51,5% et 50,5%), des troubles neurologiques (47,4% et 44,6%), de la fatigue (environ 34% dans chaque groupe) et une infection (29,9% et 24,8%).

Un EI de grade 3 a été rapporté chez 58 patients (59,8%) dans le groupe L-asparaginase recombinante et 65 patients (64,4%) dans le groupe L-asparaginase native. Un EI grave a été rapporté chez 33 patients (34,0%) dans le groupe L-asparaginase recombinante et 37/101 patients (36,6%) dans le groupe L-asparaginase native. Trois patients sont décédés lors de la phase d'induction, les causes de décès étaient des infections.

Des réactions allergiques dans les 12 heures après l'administration durant la phase d'induction ont été rapportées chez 2 patients (2,1%) du groupe L-asparaginase recombinante et 5 patients (5,0%) du groupe L-asparaginase native. Le pourcentage de patients ayant développé des

anticorps anti-asparaginase a été de 54,6% dans le groupe L-asparaginase recombinante et 52,5% dans le groupe L-asparaginase native.

### 8.3.2 Données issues du RCP

Les informations suivantes sont mentionnées dans le RCP de SPECTRILA (L-asparaginase recombinante) :

#### Rubrique 4.8 Effets indésirables

##### « Résumé du profil de sécurité

La principale toxicité de l'asparaginase est due aux réactions immunitaires causées par l'exposition à la protéine bactérienne. Les réactions d'hypersensibilité peuvent aller de bouffées congestives ou éruption et urticaire transitoires à un bronchospasme, un angioedème et une anaphylaxie.

De plus, le traitement par l'asparaginase peut provoquer des perturbations des systèmes organiques qui présentent un niveau élevé de synthèse des protéines. La diminution de la synthèse protéique peut causer principalement une insuffisance hépatique, une pancréatite aiguë, une diminution de la synthèse d'insuline avec hyperglycémie, une diminution de la synthèse des facteurs de coagulation (en particulier fibrinogène et antithrombine III) entraînant des troubles de la coagulation (thrombose, saignements) et une diminution de la synthèse de lipoprotéines entraînant une hypertriglycéridémie.

Les effets indésirables les plus graves de Spectrila sont des réactions d'hypersensibilité sévères telles qu'un choc anaphylactique (effet indésirable rare), des événements thromboemboliques (effet indésirable fréquent), une pancréatite aiguë (effet indésirable fréquent) et une hépatotoxicité sévère, par exemple ictère, nécrose hépatique, insuffisance hépatique (effets indésirables rares).

Les effets indésirables de Spectrila observés les plus fréquemment (très fréquents) sont : réactions d'hypersensibilité, hyperglycémie, hypoalbuminémie, nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, oedème, fatigue et modifications des paramètres biologiques (par exemple transaminases, bilirubine, lipidémie, paramètres de la coagulation).

Spectrila étant généralement utilisé en association avec d'autres agents antinéoplasiques, il est souvent difficile de différencier ses effets indésirables de ceux des autres médicaments. »

### 8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques

Le plan de gestion des risques dans sa version du 19/01/2016 est le suivant :

<b>Risques identifiés importants</b>	Infections (incluant infections opportunistes et fongiques)
	Réaction d'hypersensibilité sévère
	Activité asparaginase diminuée
	Déficit en facteurs de coagulation
	Hémorragies
	Evénements thromboemboliques
	Hépatotoxicité
	Pancréatites
	Neurotoxicité
	Hyperglycémies
	Modifications de la lipidémie
	Hyperammoniémie
	Embryotoxicité et tératogénicité
	Interaction médicamenteuse avec le méthotrexate dépendante du moment de prise
	Interaction médicamenteuse avec la cytarabine dépendante du moment de prise
Interaction médicamenteuse avec les glucocorticoïdes (coagulation altérée et augmentation du risque d'ostéonécrose)	
<b>Risques potentiels</b>	Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR)

<b>importants</b>	Syndrome de lyse tumorale
	Utilisation hors AMM en administration intramusculaire
	Interaction potentielle avec la vincristine et l'asparaginase
	Interaction potentielle avec les anticoagulants
	Interaction potentielle avec d'autres médicaments pour lesquels une altération de la fonction hépatique pourrait augmenter la toxicité
	Interaction potentielle avec les vaccins vivants
<b>Informations manquantes</b>	Tolérance chez les patients > 65 ans

## 08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de SPECTRILA (L-asparaginase recombinante) repose principalement sur une étude de phase III (**MC-ASP.5/ALL**<sup>10</sup>) de non-infériorité, randomisée, contrôlée versus L-asparaginase native, en double-aveugle, multicentrique réalisée chez 199 patients âgés de 1 à 18 ans et ayant une LAL nouvellement diagnostiquée.

Dans cette étude, la non-infériorité de SPECTRILA (L-asparaginase recombinante) par rapport à la L-asparaginase native en termes de déplétion complète en asparagine sérique lors de la phase d'induction (critère de jugement principal) a été démontrée, avec 95 sur 101 patients (94,1%) du groupe L-asparaginase native et 93 sur 98 patients (94,9%) du groupe L-asparaginase recombinante ayant eu une déplétion complète, soit une différence absolue de 0,8%, IC 95% [-6,25% ; 8,04%],  $p = 0,0028$  sur la population ITT, confirmée en per protocol. Parmi les critères de jugement secondaires (exploratoires) a figuré l'activité asparaginase sérique résiduelle. Le pourcentage de patients ont eu au moins une valeur de l'activité asparaginase sérique résiduelle inférieure à 100 U/L entre les jours 15 à 33 a été de 35,4% (34/96) dans le groupe L-asparaginase recombinante et de 30,7% (31/101) dans le groupe L-asparaginase native.

Le profil de tolérance de SPECTRILA (L-asparaginase recombinante) dans l'étude MC-ASP.5/ALL, comme celui de la L-asparaginase native, est marqué notamment par des troubles gastro-intestinaux (53,6% dont nausées, vomissements et diarrhées), des troubles neurologiques (47,4%), de la fatigue (34%), des douleurs (51,5%), des infections (29,9%) et des réactions allergiques (2 %).

Parmi les événements indésirables graves pouvant survenir avec SPECTRILA (L-asparaginase recombinante), comme avec les autres traitements à base d'asparaginase, sont relevés des réactions d'hypersensibilité sévères, des événements thromboemboliques, des pancréatites aiguës et une hépatotoxicité sévère (cf. rubrique 4.8 du RCP).

Des anticorps anti-asparaginase ont été détectés après l'administration de SPECTRILA (L-asparaginase recombinante) chez près de la moitié des patients dans l'étude de phase III (pourcentage similaire à celui observé dans le groupe contrôle L-asparaginase native).

Au total, les données disponibles ne permettent pas de conclure à un profil de tolérance différent de SPECTRILA (L-asparaginase recombinante) par rapport à la L-asparaginase native.

### **Remarques :**

La Commission souligne que la portée des résultats de l'étude de non-infériorité MC-ASP.5/ALL est limitée par :

- la démonstration de la non-infériorité de SPECTRILA (L-asparaginase recombinante) par rapport à la L-asparaginase native sur un critère pharmacodynamique, la déplétion en asparagine sérique, dont la fiabilité n'est pas garantie comparativement à d'autres critères utilisés en routine comme la mesure de l'activité asparaginase résiduelle,
- le choix de la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence fixée à -10% non argumenté d'un point de vue clinique par le laboratoire,
- l'absence de démonstration robuste d'une non-infériorité ou équivalence par rapport à la L-asparaginase native sur un critère clinique pertinent pour le patient,
- l'absence de donnée chez l'adulte,
- l'absence de donnée de qualité de vie.

Néanmoins la Commission souligne qu'il existe un nombre limité d'alternatives dans le cadre des protocoles de chimiothérapies comportant de la L-asparaginase (cf. place de SPECTRILA dans la stratégie thérapeutique).

Compte tenu de l'absence de démonstration d'une amélioration de la survie sans événements et de la survie globale par rapport à l'asparaginase native issue d'*E. coli*, ainsi que de l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie en l'absence de donnée collectée, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de SPECTRILA (L-asparaginase recombinante) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, SPECTRILA (L-asparaginase recombinante) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé médical partiellement couvert identifié. Aucune donnée ne permet de quantifier l'impact de SPECTRILA (L-asparaginase recombinante) sur l'organisation des soins notamment en termes de recours à l'hospitalisation de jour.

## 08.5 Programme d'études

Etude	Méthodologie	Population étudiée	Objectif Principal	Critères principaux de jugement	Date de soumission
<p><b>MC-Spectrila.1 /ALL</b></p> <p><b>Etude de phase IV</b></p>	Etude clinique de phase IV, en ouvert et multicentrique	Patients adultes atteints de LAL de novo	Evaluer la pharmacocinétique, pharmacodynamie, la tolérance et l'immunogénicité après l'administration répétée de SPECTRILA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation de l'activité asparaginase</li> <li>- Tolérance</li> <li>- Immunogénicité</li> </ul>	Le rapport fourni sera soumis environ 35 mois après l'octroi de l'AMM

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Dans le cadre de la prise en charge de la leucémie aigüe 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 ONCASPAR (asparaginase pégylée);
- 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 recommandée<sup>3</sup>.

### **Place de SPECTRILA dans la stratégie thérapeutique**

Dans le cadre de protocoles thérapeutiques, SPECTRILA (L-asparaginase recombinante) est réservée au traitement de première intention de la leucémie aiguë lymphoblastique chez les enfants et adolescents de la naissance à 18 ans et chez les adultes n'ayant pas eu d'hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase issue d'*E. coli*. SPECTRILA constitue une alternative aux autres spécialités à base d'asparaginase issue d'*E. coli*, KIDROLASE (asparaginase native) et ONCASPAR (asparaginase pégylée) chez ces patients. La Commission souligne qu'aucune donnée comparative entre SPECTRILA et ONCASPAR n'est disponible.

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.

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

### 010.1 Service Médical Rendu

► Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) 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 existe un nombre limité d'alternatives dans le cadre de protocoles thérapeutiques: les spécialités à base de L-asparaginase issue d'*E. coli*, KIDROLASE et ONCASPAR.

► Place dans la stratégie thérapeutique : cf. chapitre 09.

► Intérêt de santé publique:

Compte tenu :

- de la gravité de la leucémie aiguë lymphoblastique,
- de sa faible incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire à ce besoin par rapport à l'asparaginase native issue d'*E. coli* au vu :
  - o de l'absence d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité des patients traités (absence de démonstration d'une amélioration de la survie sans événements et de la survie globale par rapport à l'asparaginase native issue d'*E. coli*)
  - o de l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie en l'absence de donnée collectée,
- de l'absence de donnée permettant de quantifier l'impact de SPECTRILA (L-asparaginase recombinante) sur l'organisation des soins notamment en termes de recours à l'hospitalisation de jour.

En conséquence, SPECTRILA (L-asparaginase recombinante) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SPECTRILA (L-asparaginase recombinante) est important dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez les enfants et adolescents de la naissance à 18 ans et chez les adultes n'ayant pas eu d'hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase issue d'*E. coli*.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez les enfants et adolescents de la naissance à 18 ans et chez les adultes n'ayant pas eu d'hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase issue d'*E. coli*. et aux posologies de l'AMM.**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité de l'asparaginase recombinante (SPECTRILA) par rapport à la L-asparaginase native sur un critère pharmacodynamique (déplétion en asparagine sérique),
  - en l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes d'efficacité et de tolérance,
- la commission de la Transparence considère que l'asparaginase recombinante (SPECTRILA) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'asparaginase native (KIDROLASE) dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez les enfants et adolescents de la naissance à 18 ans et chez les adultes n'ayant pas eu d'hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase issue d'*E. coli*.

## 010.3 Population cible

En France, la population cible de SPECTRILA (L-asparaginase recombinante) est celle des patients ayant une leucémie lymphoblastique aiguë et candidats à un protocole de chimiothérapie comportant de l'asparaginase issue d'*E. coli*.

Dans l'avis ONCASPAR du 29 juin 2016, dont l'indication est superposable, la population cible a été estimée comme suit :

### 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 2014.

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 an<sup>10</sup>.

### 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 2014.

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.

Au total, la population cible relevant de l'indication d'ONCASPAR avait été estimée à environ 1 070 patients par an.

D'après les chiffres actualisés publiés par Santé Publique France en 2019, le nombre de nouveaux cas de LAL en France a été estimé à 900 patients en 2018, dont 407 âgés de moins de 15 ans<sup>6</sup>.

**Au total, la population cible relevant de l'indication de SPECTRILA (L-asparaginase recombinante), peut être estimée à environ 900 patients par an.**

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

Sans objet.