



AVIS D'EXPERTS :
**PRECONISATIONS DE TRAITEMENT DE
LA LEUCEMIE AIGUE
LYMPHOBLASTIQUE CHEZ L'ENFANT ET
CHEZ L'ADULTE DANS UN CONTEXTE
DE TENSION D'APPROVISIONNEMENT
EN ERWINASE[®] (CRISANTASPASE)**

Synthèse

Depuis 2016, Erwinase® (crisantaspase) qui est indiquée « *en association à d'autres agents chimiothérapeutiques pour le traitement des patients, principalement pédiatriques, atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez qui une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'Escherichia.coli est apparue* » fait l'objet de ruptures de stock récurrentes, avec possibilité d'importation à titre exceptionnel et transitoire du médicament depuis le Royaume-Uni. A la suite d'une sollicitation de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) en juillet 2016, l'Institut National du Cancer (INCa) rappelé dans un courrier datant du 4 août 2016 adressé au directeur général de l'ANSM que l'Erwinase® constituait de loin le meilleur traitement en cas d'allergie à l'asparaginase native (Kidrolase®) aussi bien pour les enfants que pour les adultes traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique.

En novembre 2016, cette importation n'a plus été possible exposant les patients français à un risque de pénurie totale en Erwinase®. A la suite d'une demande de la direction générale de la santé (DGS) en novembre 2016, L'INCa avait déjà sollicité des hématologues en novembre 2016 afin d'effectuer une remontée de terrain sur la stratégie thérapeutique de traitement de la LAL chez l'enfant et l'adulte en l'absence d'Erwinase®.

Dans ce contexte, la Ministre des Affaires sociales et de la Santé a saisi l'INCa par un courrier du 13 décembre 2016 afin de diffuser aux établissements concernés, en lien avec l'ANSM, des préconisations pour pallier cette rupture et assurer la continuité des soins (annexe 1). Elle a également saisi l'ANSM le 9 décembre 2016 par courrier afin d'établir un bilan des stocks disponibles et fournir des préconisations en lien avec l'INCa selon les mêmes termes.

Afin de répondre à cette saisine, dans une situation de crise sanitaire à gérer, l'INCa a constitué et piloté en lien avec l'ANSM un groupe d'experts pluridisciplinaire (hématologues adultes et pédiatriques, allergologue, pharmaciens hospitaliers, représentants de l'ANSM et de l'INCa) et dont la composition est détaillée en annexe 2. Le groupe de travail s'est réuni une fois à l'INCa, le 7 février 2017, sur la base d'une revue de la littérature et d'une synthèse réalisées par les équipes de l'Institut.

Cette réunion avait pour objectif de définir des préconisations à diffuser auprès des professionnels de santé concernant le traitement et le suivi des patients atteints de LAL dans un contexte de tension d'approvisionnement voire rupture de stock totale en Erwinase®.

Le groupe de travail a élaboré à cette fin un avis d'experts qui s'est construit autour d'une liste de huit questions clés (annexe 3) proposées par l'INCa, en se fondant sur leur expérience clinique confrontée aux résultats de la consultation du groupe cancer ResOMEDIT et d'une recherche bibliographique sur l'hypersensibilité aux asparaginases et sur les recommandations existantes dans le traitement des LAL. Les réponses à ces questions émanent du groupe de travail et sont fondées sur leur expérience clinique confrontée aux éléments issus de la recherche bibliographique de l'INCa.

Enfin, l'Institut a souhaité conforter l'avis d'experts et a consulté le GRAALL (Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) qui s'intéresse aux traitements des Leucémies Aigues Lymphoblastiques (LAL) chez l'Adulte.

A l'issue de cette réunion, l'avis d'experts suivant a été élaboré et repose sur huit grands points de consensus :

Le groupe de travail :

1. Estime que **la différenciation nourrisson – enfant – adolescent pour l'établissement de cet avis d'experts n'est pas nécessaire.**

2. Préconise :

- en pédiatrie et chez l'adulte, **le dosage de l'activité asparaginase** pour mettre en évidence une hypersensibilité, en particulier une inactivation silencieuse de Kidrolase® ou d'Oncaspar®.

- chez l'adulte, **le dosage des anticorps anti-asparaginase native** en complément du dosage de l'activité asparaginase pour mettre en évidence une hypersensibilité.

- **un switch vers Erwinase® devant toute réaction d'hypersensibilité** à l'asparaginase dérivée d'*Escherichia.coli* et pour les adultes, en cas d'apparition d'anticorps anti asparaginase ou d'activité asparaginase < à 100U/L.

3. Estime qu'une étude approfondie du mécanisme sous-jacent des réactions d'hypersensibilité à l'asparaginase en lien avec une équipe d'allergologues est importante mais n'apporterait pas de bénéfice clinique immédiat en raison de la courte durée de traitement par asparaginase et n'est pas favorable à sa mise en place.

4. A discuté plusieurs stratégies pouvant permettre une diminution des risques d'hypersensibilité aux asparaginases.

- Utilisation préférentielle d'Oncaspar® en première ligne par rapport à Kidrolase® : Au regard des données cliniques disponibles et des études en cours, il est prématuré de se prononcer sur l'intérêt en termes de moindre immunogénicité de l'utilisation préférentielle d'Oncaspar® par rapport à Kidrolase® en première intention. En effet, cette stratégie thérapeutique est en cours d'évaluation dans le protocole CAALL F-01 chez l'enfant et l'adolescent. Chez l'adulte, un amendement au protocole GRAALL 2014 (annexe 6) sera discuté lors du prochain conseil scientifique du GRAALL afin d'évaluer la possibilité d'utiliser Oncaspar® dans le traitement de la LAL chez l'adulte. Cette discussion tiendra compte du profil de toxicité des asparaginases notamment hépatique en fin d'induction qui peut justifier l'omission des dernières injections d'asparaginase ce qui est impossible avec Oncaspar® dont la durée d'action est longue.

- Utilisation préférentielle de la voie intramusculaire (IM) par rapport à la voie intraveineuse (IV) : Il n'existe pas de démonstration clinique tangible d'une moindre immunogénicité ou d'une diminution du risque d'hypersensibilité des injections IM d'asparaginases par rapport aux injections IV de ces médicaments.

- Utilisation du rituximab pour diminuer le risque de développement d'une hypersensibilité : cette pratique nécessite encore des évaluations pour être préconisée et serait *a priori* plutôt à réserver aux adultes.

5. Estime que les protocoles de désensibilisation utilisés dans les pays où Erwinase® n'est pas commercialisé n'ont pas d'intérêt en France eu égard au faible niveau de preuve qui leur est associé dans les études dédiées.

6. Recommande trois niveaux de priorisation pour adapter la stratégie thérapeutique de traitement des LAL en fonction de l'intensité de la tension d'approvisionnement en Erwinase®.

Attention : les niveaux de priorisations proposés impliquent tous une perte de chances pour les patients ne pouvant bénéficier d'un traitement par Erwinase®. Le niveau de priorisation 3, le plus élevé, est appliqué en cas de rupture totale de stock et d'approvisionnement : il implique une perte de chances de 15% à 20% pour les patients.

Compte tenu des enjeux pour les patients, la décision de priorisation devra être mise en œuvre et communiquée aux professionnels de santé par le ministère.

- **Niveau de priorité 1 - continuité des traitements** : Les patients ayant déjà débuté un traitement par Erwinase® doivent être prioritaires pour recevoir ce médicament. Il n'est en effet pas souhaitable de modifier un traitement d'intensification déjà débuté.

- **Niveau de priorité 2 – la première ligne** : Si les stocks d'Erwinase® ne sont pas suffisants pour traiter l'ensemble des patients relevant du niveau de priorité 1, il convient d'appliquer également une priorisation de niveau 2. Parmi les patients ayant déjà débuté un traitement par Erwinase®, un enfant (jusqu'à 18 ans) ou un adulte en première ligne de traitement de la LAL est prioritaire par rapport à un enfant ou un adulte en seconde ligne de traitement de la LAL. En effet, les patients de première ligne ont un pronostic meilleur que ceux en rechute.

- **Niveau de priorité 3 – la pédiatrie** : Si les stocks ne sont pas suffisants pour traiter l'ensemble des patients prioritaires de niveau 2, il convient d'appliquer également une priorisation de niveau 3. Parmi les patients en première ligne de traitement ayant déjà débuté un traitement par Erwinase®, l'enfant doit être prioritaire sur l'adulte pour recevoir Erwinase®. En effet, les protocoles de pédiatrie reposent beaucoup sur l'asparaginase ce qui est un peu moins vrai chez l'adulte. De plus le pronostic des enfants atteints de cette maladie est meilleur que celui des adultes malgré des améliorations notables.

7. Recommande pour les patients ne pouvant recevoir Erwinase® en raison d'une rupture de stock totale en médicament ou en raison de tensions nécessitant une priorisation telle que décrite au point 6 :

- **D'adapter le protocole de traitement en fonction du niveau de risque et des antécédents de chaque malade.** Ce type de modification devra être soumis à l'avis des coordonnateurs de groupes coopérateurs. Le groupe de travail préconise que les guidelines des groupes coopérateurs soient alors révisées en proposant des stratégies alternatives pour les patients ne pouvant bénéficier d'Erwinase®. La participation des groupes coopérateurs sera alors recherchée pour la répartition des traitements en fonction des priorités énoncées ci-dessus.

- **En outre, le groupe de travail estime qu'en pédiatrie, Graspas® pourrait avoir une place chez les patients ne pouvant bénéficier d'Erwinase®.** Cette place mérite néanmoins d'être évaluée et pourrait à terme faire l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ou d'une modification des critères d'inclusion du programme d'accès actuellement en cours avec ce médicament.

8. Propose d'intégrer dans les consentements des essais cliniques une information générale relative aux ruptures de stock éventuelles d'un médicament. Cette information expliquera qu'en cas de rupture de stock éventuelle d'un médicament, les médecins s'efforceront de trouver la meilleure alternative thérapeutique disponible en tenant compte du rapport bénéfice/risque. Le groupe de travail rappelle que le prescripteur doit également informer son patient ou les parents de son patient dans le cas de la pédiatrie de l'indication et des effets indésirables de tout médicament prescrit en ATU.

TABLE DES MATIÈRES

1.	CONTEXTE	6
2.	METHODE	6
3.	LES L-ASPARAGINASES	8
4.	REACTIONS ALLERGIQUES SOUS L-ASPARAGINASE – PISTES DE REFLEXION	11
4.1.	LES REACTIONS ALLERGIQUES SOUS ASPARAGINASES	11
4.2.	PISTES DE REFLEXION POUR LIMITER LES REACTIONS ALLERGIQUES A L'ASPARAGINASE	12
5.	EPIDEMIOLOGIE DE LA LAL ET PLACE DES L-ASPARAGINASES DANS LE TRAITEMENT DES LAL DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE	13
6.	CONSULTATION DES MEMBRES DU GROUPE CANCER DU RESOMEDIT	14
7.	AVIS D'EXPERTS DANS LES SUITES DU GROUPE DE TRAVAIL DU 7 FEVRIER 2017	15
7.1.	CONTRIBUTION DE L'ANSM : RAISON DE LA RUPTURE ET ETAT DES STOCKS ACTUELS D'ERWINASE [®]	15
7.2.	QUESTION 1 : LA DIFFERENCE NOURRISSON – ENFANT – ADOLESCENT EST-ELLE NECESSAIRE ?.....	16
7.3.	QUESTION 2 : COMMENT IDENTIFIER REELLEMENT UNE HYPERSENSIBILITE NECESSITANT UN CHANGEMENT D'ASPARAGINASE (SIGNES CLINIQUES? INACTIVATION SILENCIEUSE?) ?	16
7.4.	QUESTION 3 : EN PRATIQUE FACE A UNE REACTION D'HYPERSENSIBILITE CHEZ UN PATIENT SOUS ASPARAGINASE, DOIT-ON PRECONISER UNE ETUDE APPROFONDIE DU MECANISME ALLERGIQUE EN CAUSE ?	17
7.5.	QUESTION 4 : QUELLES STRATEGIES POURRAIENT PERMETTRE DE DIMINUER LE RISQUE D'HYPERSENSIBILITE/ALLERGIE (UTILISATION D'ONCASPAR [®] EN PREMIERE INTENTION, MODALITES D'INJECTION, SOLUTIONS MEDICAMENTEUSES)?	18
7.6.	QUESTION 5 : LES PROTOCOLES DE DESENSIBILISATION UTILISES DANS LES PAYS OU SEULE LA KIDROLASE [®] EST COMMERCIALISEE ONT-ILS UN INTERET ?	20
7.7.	QUESTION 6 : PEUT-ON DISTINGUER DES PATIENTS PRIORITAIRES POUR RECEVOIR ERWINASE [®] (PAR EXEMPLE EN FONCTION DU TYPE DE TRAITEMENT INDUCTION, CONSOLIDATION...)?	21
7.8.	QUESTION 7 : QUELLES SONT LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES ALTERNATIVES POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE LAL NON PRIORITAIRES POUR RECEVOIR ERWINASE [®] (CRISANTASPASE) OU EN L'ABSENCE TOTALE D'ERWINASE [®] ?	21
7.9.	QUESTION 8 : LES PATIENTS DOIVENT-ILS ETRE INFORMES DES CHANGEMENTS DE PRATIQUES DE PRESCRIPTIONS EN RAISON DES TENSIONS D'APPROVISIONNEMENT VOIRE RUPTURES DE STOCK D'ERWINASE [®] ?	22
8.	CONCLUSION	23
	LISTE DES ABREVIATIONS:	24
	LISTE DES ANNEXES:	25

1. CONTEXTE

Depuis 2016, Erwinase[®] (crisantaspase) fait l'objet de ruptures de stock récurrentes, avec possibilité d'importation à titre exceptionnel et transitoire d'une spécialité initialement destinée au Royaume-Uni.

En novembre 2016, cette importation n'a plus été possible exposant les patients français à une rupture de stock totale en Erwinase[®].

Dans ce contexte, la Ministre des Affaires sociales et de la Santé a saisi l'INCa par courrier en date du 13 décembre 2016 afin de diffuser aux établissements concernés, en lien avec l'ANSM, des préconisations pour pallier cette rupture et assurer la continuité des soins. Elle a également saisi l'ANSM le 9 décembre 2016 par courrier afin d'établir un bilan des stocks disponibles et fournir des préconisations en lien avec l'INCa selon les mêmes termes.

Le 21 décembre 2016, l'agence anglaise du médicament (MHRA) a autorisé la libération d'un lot d'Erwinase[®], permettant l'importation en France de 250 boîtes de 5 flacons, soit 3 mois de consommation nationale moyenne mensuelle et ainsi de pallier la situation de rupture de stock totale. Ce lot, non complètement conforme, nécessitait une filtration lors de la reconstitution pour administration, et une information des prescripteurs.

2. METHODE

Pour répondre à cette saisine, dans une situation de crise sanitaire à gérer, l'INCa a constitué et piloté, en lien avec l'ANSM, un groupe d'experts pluridisciplinaires (hématologues, pharmaciens, allergologue) dont la composition est détaillée en annexe 2. Chaque expert a renseigné une déclaration d'intérêts que l'Institut a analysée au regard de la mission proposée de préconisations de priorisation des patients et de traitement alternatif en situation de tension d'approvisionnement d'un médicament, et selon son dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts. Les déclarations publiques d'intérêts sont disponibles sur le site internet de l'INCa. Trois experts, dont la contribution était indispensable dans le cadre de cette expertise, ont été prévenus en amont de la réunion du groupe de travail qu'ils seraient auditionnés. Ils ont pu répondre aux questions générales mais n'ont pas pris part aux décisions du groupe. Une experte a rendu une contribution écrite.

Les objectifs du groupe de travail étaient de :

- Préconiser, en situation de tension d'approvisionnement, voire en situation de rupture de stock, les modalités d'identification des patients adultes et enfants atteints de leucémie aigues lymphoblastiques (LAL) prioritaires pour recevoir Erwinase[®];
- Définir les stratégies thérapeutiques alternatives pour les patients adultes et enfants atteints de LAL non prioritaires pour recevoir Erwinase[®];
- Définir les stratégies thérapeutiques alternatives en l'absence totale d'Erwinase[®] pour les patients adultes et enfants atteints de LAL ;
- Réfléchir quant aux stratégies préventives de réduction du risque d'immunisation.

Considérant les délais contraints pour répondre à la saisine et les données disponibles, limitées et ne permettant par conséquent pas l'élaboration de recommandations de reports de prescription d'Erwinase[®] dans le traitement de la LAL chez l'adulte et chez l'enfant en cas de tension d'approvisionnement ou de rupture totale en Erwinase[®] l'INCa et l'ANSM se sont orientés vers l'élaboration d'un avis d'experts pour répondre à ces objectifs. Cet avis est construit autour de réponses à huit questions clés définies par l'INCa en amont de la réunion du groupe d'experts (annexe 3). Les réponses à ces questions émanent du groupe de travail et sont fondées sur leur expérience clinique confrontée aux éléments issus de la recherche bibliographique de l'INCa.

Le groupe d'experts s'est réuni de façon plénière une fois à l'INCa le 7 février 2017.

L'INCa a soumis au groupe de travail en amont de la séance du 7 février 2017 des documents de travail élaborés sur la base d'une recherche et d'une synthèse de la littérature concernant les

recommandations de traitement des LAL de l'adulte et de l'enfant et les mécanismes d'hypersensibilité aux asparaginases (annexes 4 et 5).

En outre, l'INCa a réalisé en amont de la réunion du 7 février 2017 une consultation du groupe cancer du ResOMEDIT portant sur les pratiques de prescriptions des centres en l'absence d'Erwinase®. Les résultats de cette consultation ont été présentés au groupe de travail au début de la réunion du 7 février 2017.

De plus, l'Institut a souhaité conforter l'avis d'experts et a consulté le GRAALL (Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) qui s'intéresse aux traitements des Leucémies Aigues Lymphoblastiques (LAL) chez l'Adulte.

Concernant la recherche des recommandations nationales et internationales :

Les mots clés MeSH utilisés pour cette recherche Medline étaient : LAL – chimiothérapies – asparaginase – synthèses méthodiques – recommandations. 8 recommandations de pratiques cliniques ont été trouvées sur les sites internet des principaux organismes producteurs de recommandations de pratiques cliniques au niveau international et en France. 7 articles ont été trouvés. L'analyse des recommandations et articles recueillis a conduit à en retenir respectivement 5 et 4. La synthèse de ces recommandations et articles a été présentée au groupe d'experts au début de la réunion du 7 février 2017 (annexe 4).

Concernant la recherche bibliographique sur les mécanismes d'hypersensibilité à la L-asparaginase :

Les mots clés MeSH utilisés pour cette recherche Medline étaient : allergie – hypersensibilité – immunologie et asparaginases – leucémie aigüe lymphoïde. La recherche a permis de trouver 69 articles. L'analyse de ces articles par les équipes de l'INCa a conduit à en retenir 8 qui présentaient un intérêt pour décrire les mécanismes allergiques en cause dans l'hypersensibilité à l'asparaginase, les modalités diagnostiques de l'allergie à l'asparaginase et enfin les modalités de traitement des patients présentant une allergie à l'asparaginase. La synthèse des articles a été présentée au groupe d'experts au début de la réunion du 7 février 2017 (annexe 5).

3. LES L-ASPARAGINASES

Trois asparaginases sont disponibles en France. Les tableaux ci-dessous décrivent les caractéristiques réglementaires de chacune d'entre elles en se fondant sur les résumés des caractéristiques du produit (RCP) d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et les avis de la commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS).

TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES REGLEMENTAIRES DE LA KIDROLASE® (L-ASPARAGINASE NATIVE ISSUE D'ESCHERICHIA.COLI)

Kidrolase® (L-asparaginase native issue d'Escherichia.coli)	
AMM	Oui visa le 12/02/1971 validation le 31/12/1997
Usage hospitalier	oui
Rétrocédable	non
Liste en sus - Remboursement	Non inscrit sur la liste en sus – remboursement intra-GHS
Indications thérapeutiques	LAL en association à une polychimiothérapie chez l'enfant ou chez l'adulte.
Place dans la stratégie thérapeutique selon la HAS (avis de la commission de la transparence)	Depuis 2006, il s'agit du traitement de première intention de la LAL
Administration	IM ou IV
Posologies	500 à 1000 UI par kg et par jour chez l'enfant ou chez l'adulte 7500 à 10 000 UI/m ² /j : traitement d'attaque : tous les jours pendant 6 à 21 jours; traitement d'entretien : 1 ou 2 fois par semaine; cure de réinduction : tous les jours pendant 5 à 15 jours.
Demi-vie	T1/2 : 8 à 30 h

TABLEAU 2 : CARACTERISTIQUES REGLEMENTAIRES D'ONCASPAR® (PEGASPARGASE)

Oncaspar® (pegaspargase)	
AMM	oui AMM européenne le 14/01/2016
Usage hospitalier	oui
Rétrocédable	non
Liste en sus - Remboursement	Non inscrit sur la liste en sus – remboursement intra-GHS
Indications thérapeutiques	Oncaspar® (pegaspargase) est utilisé en association à d'autres agents antinéoplasiques pour le traitement de la leucémie lymphoïde aigue chez les enfants et chez les patients adultes.
Place dans la stratégie thérapeutique selon la HAS (avis de la commission de la transparence)	Traitement de première intention de la LAL nouvellement diagnostiquée ou en rechute chez les enfants ou les adultes n'ayant pas présenté d'hypersensibilité à la L-asparaginase issue d' <i>E.Coli</i> . En cas d'hypersensibilité à la L-asparaginase native ou pegylée, l'asparagine Erwinase®(crisantaspase) dispose d'une AMM spécifique dans ce contexte.
Administration	IM ou IV
Posologies	<u>Population pédiatrique et adultes < 21 ans</u> dont la surface corporelle est supérieure ou égale à 0,6 m ² 2 500 U (équivalent à 3,3 ml d'Oncaspar®)/m ² de surface corporelle tous les 14 jours. Chez les enfants dont la surface corporelle est inférieure à 0,6 m ² , la dose recommandée est de 82,5 U (équivalent à 0,1 ml d'Oncaspar®)/kg de poids corporel tous les 14 jours. <u>Adultes > 21 ans</u> Sauf indication contraire, la posologie recommandée chez les adultes âgés de plus de 21 ans est de 2 000 U/m ² tous les 14 jours.
Demi-vie	T1/2 : 1 à 6 jours

TABLEAU 3 : CARACTERISTIQUES REGLEMENTAIRES D'ERWINASE® (CRIASANTASPASE)

Erwinase® (crisantaspase)	
AMM	oui AMM le 30/03/2015 –
Usage hospitalier	oui
Rétrocédable	non
Liste en sus - Remboursement	Non inscrit sur la liste en sus – remboursement intra-GHS
Indications thérapeutiques	Erwinase® (crisantaspase) est utilisé en association à d'autres agents chimiothérapeutiques pour le traitement des patients, principalement pédiatriques, atteints de leucémie aigues lymphoblastique chez qui une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase native ou pegylée dérivée de <i>E.coli</i> est apparue.
Place dans la stratégie thérapeutique selon la HAS (avis de la commission de la transparence)	Erwinase® (crisantaspase) en association à d'autres anticancéreux dans le cadre de protocoles thérapeutiques de la LAL représente un traitement de recours principalement en pédiatrie en cas de survenue d'une hypersensibilité à la L-asparaginase native ou pegylée.
Administration	IM ou IV
Posologies	La posologie recommandée est de 25 000 UI/m ² IM ou IV trois fois par semaine (lundi, mercredi et vendredi) pendant deux semaines pour remplacer chaque dose de pegaspargase ou chaque cycle de traitement par asparaginase. Le traitement peut être adapté selon le protocole local.
Demi-vie	T1/2 : 6.4 h en IV – 16h en IM

Deux autres asparaginases ne sont pour l'heure pas disponibles en France :

Spectrila® (asparaginase issue d'*Escherichia.coli* avec ADN recombinant) a obtenu une AMM européenne centralisée le 14 janvier 2016 en association à une polychimiothérapie anticancéreuse dans le traitement de la leucémie aigue lymphoblastique chez les enfants et les adolescents de la naissance à 18 ans et chez les adultes. Le laboratoire n'a pas encore demandé de remboursement pour ce médicament en France.

Graspa® (eryaspase) est une asparaginase de type E-Coli encapsulée dans des globules rouges. La commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de l'ANSM lors de sa séance du 15 mai 2014 a refusé l'octroi d'une ATU de cohorte à ce médicament en raison d'un faible nombre de patient et de données d'efficacité limitées dans le traitement de la : « *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* ».

4. REACTIONS ALLERGIQUES SOUS L-ASPARAGINASE – PISTES DE REFLEXION

4.1. Les réactions allergiques sous asparaginases

La L-asparaginase étant d'origine protéique, des réactions immunes peuvent apparaître lors des administrations aux patients. Ces réactions immunes peuvent se traduire soit par une hypersensibilité clinique, appelée allergie clinique, soit par une hypersensibilité subclinique, appelée inactivation silencieuse¹.

L'allergie clinique est définie comme une douleur au point d'injection et un rash cutané. Cette réaction peut s'avérer très sévère et aller jusqu'à l'anaphylaxie. Le tableau ci-dessous en définit les grades.

TABLEAU 4 : GRADES D'HYPERSENSIBILITES SELON LA CLASSIFICATION DU NCI.

Grade 1	Réactions moyennes locales (<10 cm, <24h)
Grade 2	Urticaire
Grade 3	Bronchospasme, réaction locale sévère (>10cm, >24h)
Grade 4	Hypotension - anaphylaxie

L'inactivation silencieuse quant à elle est définie comme une diminution de l'efficacité de la L-asparaginase sans signe clinique.

Ces réactions allergiques cliniques et d'inactivation silencieuse sont associées à l'apparition d'anticorps anti-asparaginase, qui se lient à la L-asparaginase, entraînant une diminution de son efficacité. Il est important de noter que des concentrations élevées d'anticorps sont sans rapport avec la sévérité de l'allergie². En effet, certains patients n'ont pas de signe clinique et auront des taux élevés d'anticorps anti-asparaginase, alors que d'autres patients présentant une allergie clinique auront des taux faibles d'anticorps anti-asparaginase.

La présence d'anticorps anti-asparaginase est donc associée à une clairance de la L-asparaginase accélérée, ce qui entraîne une diminution d'efficacité du traitement, donc une perte de chance pour les patients².

Le mécanisme allergique associé à l'asparaginase reste mal élucidé. L'hypersensibilité clinique pourrait être associée à une réponse Th2 : les lymphocytes Th2 activés par l'interleukine 4 (IL4) stimuleraient la production d'IL4-5-10-13, à l'origine de l'activation des mastocytes et des éosinophiles, aboutissant à la production d'immunoglobuline de type E (IgE)³. La présence d'anticorps neutralisants de type IgG serait quant à elle associée à une inactivation silencieuse. Des prédispositions génétiques ont en outre été mises en cause dans l'apparition de réactions d'hypersensibilité clinique à l'asparaginase, notamment le polymorphisme du gène GRIA-1 (Glutamate Ionotropic Receptor AMPA type subunit)³.

¹ How to manage asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia, Michael J Burke *and al. Future Oncol*, 2014 ; 10 : 2615-2627

² Clinical significance of anti-asparaginase antibodies in childhood acute lymphoblastic leukemia, G.Mann *et al. Leukemia & Lymphoma*, 2007 ; 48 : 849-850.

³ Polymorphisms in GRIA-1 gene are a risk factor for asparaginase hypersensitivity during the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia, Vladan Rajic *et al. Leukemia & Lymphoma*, 2015 ; 56 : 3103-3108.

4.2. Pistes de réflexion pour limiter les réactions allergiques à l'asparaginase

Ces pistes de réflexion émanent d'une analyse par l'INCa des données de la littérature issues de la recherche bibliographique décrite dans le chapitre Méthodologie. Elles ont été soumises au groupe de travail en amont de sa réunion. Lors de la séance du 7 février 2017, ces pistes de réflexion ont été confrontées à l'expérience clinique des experts pour permettre de répondre aux huit questions clés identifiées par l'INCa.

Lors de l'analyse bibliographique des 8 articles retenus concernant les réactions allergiques à l'asparaginase, l'équipe de l'INCa a porté une attention particulière aux stratégies permettant de limiter les réactions allergiques à la L-asparaginase. Elle a ainsi pu identifier les pistes suivantes en vue de futurs débats avec le groupe de travail :

- Des études ont montré la moindre immunogénicité des injections IM par rapport aux injections IV⁴. Toutefois, ceci fait l'objet de controverses.
- Dans les protocoles de traitement de la LAL, les corticoïdes sont utilisés d'une part en prémédication lors de l'administration de la L-asparaginase, et d'autre part dans le traitement de la LAL. Dans les de traitement à haut risque, les injections de L-asparaginase sont fréquentes et associées à une polychimiothérapie intensive avec des corticoïdes⁵. Les patients ainsi traités semblent développer moins de réactions d'hypersensibilité clinique - que les patients traités dans les groupes de protocoles standards, qui comportent un nombre moins important d'administrations de L-asparaginase, et une chimiothérapie moins intensive.^{5,6}
- Des administrations de L-asparaginase associées à des corticoïdes et des chimiothérapies immunosuppressives, pourraient donc être moins immunogènes que des administrations de L-asparaginases à des doses moins importantes de corticoïdes et une chimiothérapie moins intensive¹. Ce postulat ne semble pas retenu par les équipes françaises : dans le GRAALL 2014 (annexe 6), il n'y a aucune injection de corticoïdes en prémédication. Seule la réaction allergique avérée est traitée par corticoïdes.
- Oncaspar[®] est une asparaginase pegylée qui pourrait avoir une moindre immunogénicité par rapport à la Kidrolase[®] en raison de sa pegylation. Toutefois, ceci n'a pas été démontré cliniquement : en effet, la fréquence globale des toxicités et le taux de survie globale à 5 ans ne diffèrent pas significativement entre ces deux médicaments. Néanmoins, l'activité L-asparaginase d'Oncaspar[®] semble être supérieure dans le temps à celle de la Kidrolase^{®7}. Par ailleurs, la demi-vie d'Oncaspar[®] est importante et lui permet d'être administré moins fréquemment que la Kidrolase[®].
- De nombreux travaux montrent une réaction allergique croisée entre la Kidrolase[®] et l'Oncaspar[®] qui peut s'expliquer par l'origine commune de ces deux médicaments dérivés d'*E.Coli*⁵.
- Le monitoring de la L-asparaginase permet d'identifier une inactivation silencieuse et d'adapter le plus précocement possible le traitement. Il comprend principalement la détection des anticorps anti-asparaginase et le dosage de l'activité asparaginase⁴.
- Enfin, des protocoles de désensibilisation à la L-asparaginase existent, mais ils sont essentiellement utilisés dans les pays où l'Erwinase[®] n'est pas disponible¹.

⁴ Allergic reactions associated with intravenous versus intramuscular pegaspargase : a retrospective chart review, Lesleigh S.Abbott et al, *Pediatr Drugs*, 2015 ; 14 : 315-321.

⁵ Clinical utility and implications of asparaginase antibodies in acute lymphoblastic leukemia , Chengcheng Liu et al. *Leukemia*. 2012 ; 26 : 2303-2309. How to manage asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia, Michael J Burk. *Future Oncol*. 2014; 10 : 2615-2627.

⁶ Silent hypersensitivity to Escherichia coli asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia, Marion Strullu et al. *Leukemia & Lymphoma*. 2010; 51 : 1464-1472.

⁷ PEG asparaginase, Cécilia HFu et al, *Opin. Pharmacother.*, 2007 ; 8 : 1977- 1984

5. EPIDEMIOLOGIE DE LA LAL ET PLACE DES L-ASPARAGINASES DANS LE TRAITEMENT DES LAL DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE

L'analyse bibliographique des recommandations internationales de traitement de la LAL chez l'enfant et chez l'adulte décrite dans le chapitre Méthodologie a permis de réaliser une synthèse des éléments clés d'épidémiologie et de stratégie thérapeutique des LAL.

L'âge est un facteur déterminant du pronostic des LAL. En effet, la fréquence des formes à haut risque et la tolérance aux protocoles de chimiothérapies sont différentes en fonction de l'âge. En outre, la présence d'un transcrite de fusion *BCR-ABL* est un facteur péjoratif.⁸

Cinq catégories de patients peuvent être distinguées :

- Les nourrissons de moins de 1 an ;
- Les enfants ;
- Les adolescents et les jeunes adultes (15/18 ans – 35/40 ans) ;
- Les adultes (35/40 ans – 55/60 ans) ;
- Les patients âgés > 55/60 ans ;
- Les patients fragiles > 70/75 ans.

En fonction de l'âge, des co-morbidités, des caractéristiques cytogénétiques et moléculaires, les patients sont classés par groupes de risques.

Le traitement de la LAL comprend différentes phases d'induction, de blocs de consolidation / intensification, et de maintenance.

La L-asparaginase est un médicament essentiel dans le traitement des patients atteints d'une LAL. Elle permet une amélioration de la survie globale chez les enfants et les adultes. Elle est principalement utilisée en induction, mais également en consolidation / intensification dans certains protocoles. L'intensité et la fréquence d'administration diffèrent en fonction des protocoles et des groupes de risques de malades. En raison de ses propriétés pharmacocinétiques, Oncaspar[®] permet un espacement des administrations par rapport à Kidrolase[®], mais aucun consensus n'existe quant à son utilisation préférentielle par rapport à Kidrolase[®].

Certaines études proposent 1 administration d'Oncaspar[®] pour 8 administrations de Kidrolase[®] ou d'Erwinase[®], d'autres proposent un rapport 1 pour 4.

Seules quelques recommandations internationales décrivent la place des L-asparaginases les unes par rapport aux autres.

En cas d'allergie à Kidrolase[®] ou à Oncaspar[®], de nombreuses recommandations et articles incitent à utiliser Erwinase[®].

Les recommandations américaines du NCCN préconisent un switch vers Erwinase[®] en présence d'une réaction allergique systémique ou d'anaphylaxie⁹. En cas d'anaphylaxie ou de réactions allergiques de grade III – IV, la L-asparaginase en cause doit être arrêtée immédiatement. En outre elles préconisent également d'utiliser notamment des corticoïdes pour contrôler le risque d'apparition d'une hypersensibilité clinique de grade I ou II sans bronchospasme, hypotension, œdème. Ces pratiques ne semblent pas refléter les habitudes françaises et ont été soumises à débat lors de la réunion du groupe de travail.

⁸ Sfh, La leucémie aigue lymphoblastique, Référentiel 2009.

⁹ NCCN : Guidelines version 2.2016 Acute Lymphoblastic Leukemia

TABLEAU 5 : RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES ET PLACE DES L-ASPARAGINASES LES UNES PAR RAPPORT AUX AUTRES DANS LE TRAITEMENT DES LAL

Recommandations	Place des L-asparaginases
NCCN Guidelines Version 2.2016 USA	Erwinase [®] est utilisée en seconde ligne lors de réactions allergiques et en cas d'inefficacité d'Oncaspar [®] . Erwinase [®] utilisée en présence d'une réaction allergique systémique ou d'anaphylaxie. NB : la L-asparaginase native issue d' <i>Escherichia.coli</i> Kidrolase [®] n'est plus commercialisée aux USA
Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PQD) – Health Professional Version 2016 Cancer Care Ontario – USA	Oncaspar [®] est utilisée en première intention aux USA et dans certains pays européens. En cas d'allergie, un traitement par Erwinase [®] est effectué.
Pegaspargase for treating acute lymphoblastic leukemia National Institute for Health and Care Excellence –2016 UK	Oncaspar [®] est utilisée en première intention. En cas d'allergie, un traitement par Erwinase [®] est effectué.

6. CONSULTATION DES MEMBRES DU GROUPE CANCER DU RESOMEDIT

L'INCa a consulté le groupe cancer du ResOMEDIT en amont de la réunion du groupe de travail afin de connaître les pratiques en région concernant les reports potentiels de prescription en cas de rupture de stock en Erwinase[®].

Les membres du groupe cancer ont estimé qu'il existait peu ou pas d'alternatives thérapeutiques à ce jour à Erwinase[®] et qu'aucune proposition de report de prescription ne semblait établie.

En pédiatrie, ils ont indiqué que les enfants et les adolescents nouvellement diagnostiqués inclus dans le protocole CAALL-F01 (annexe 8) bénéficiaient d'Oncaspar[®] (pegaspargase), traitement fourni dans l'étude.

Ils ont ajouté que pour les enfants hors essai traités selon le protocole CAALL-F01 (annexe 8), présentant une allergie à la Kidrolase[®] nécessitant un switch par Oncaspar[®], se posait le problème de l'accès à ce médicament : Oncaspar[®] a en effet obtenu une AMM en janvier 2016, un agrément aux collectivités, mais une ASMR V ne permettant pas une inscription sur la liste en sus.

Par ailleurs, les membres du groupe cancer ont ajouté que les enfants présentant une allergie à Oncaspar[®] n'avaient aucune alternative en cas de rupture totale de stock d'Erwinase[®].

Pour les adultes, ils ont indiqué qu'en cas d'allergie à Kidrolase[®], seule Erwinase[®] était utilisée. Oncaspar[®] n'aurait pas été intégré dans les protocoles de traitement des LAL des jeunes adultes (GRAALL 2014 ; annexe 6) en raison du risque de réactions allergiques croisées avec Kidrolase[®]. Enfin, ils ont précisé que certains centres avaient effectué des demandes d'ATU de Grasp[®] (eryaspase) auprès de l'ANSM mais n'avaient pas reçu de réponses.

7. AVIS D'EXPERTS DANS LES SUITES DU GROUPE DE TRAVAIL DU 7 FEVRIER 2017

Le présent avis d'experts a été élaboré après la réunion plénière unique du groupe de travail qui s'est tenue le 7 février 2017.

7.1. Contribution de l'ANSM : Raison de la rupture et état des stocks actuels d'Erwinase®

L'AMM d'Erwinase® était d'abord anglaise, et par un procédé de reconnaissance mutuelle a été étendue à l'Europe. Actuellement, il n'existe qu'un seul site de production basé aux Royaume-Uni. Le laboratoire JAZZ, après avoir racheté EUSA PHARMA n'a pas une visibilité claire sur l'usine de production qui appartient à Public Health England, Porton Down, et envisage un nouveau site de production. Ce site de production unique a eu un problème en 2016 sur un lyophilisateur. La reprise de production a été difficile et de nombreux lots ont été rejetés, créant une tension d'approvisionnement en Erwinase®. Certains lots non conformes en raison de présence de microparticules au niveau des bouchons n'ont pas été rejetés mais ont imposé une filtration de la solution reconstituée à l'aide d'un filtre de 5µm.

A chaque sortie de lot, l'agence anglaise du médicament (MHRA) doit donner son accord pour la libération des lots et l'ANSM doit accepter l'importation de ces lots qui aujourd'hui ne sont pas tout à fait conformes (microparticules). Les quantités fournies sont limitées, c'est la raison pour laquelle l'ANSM a mis en place un contingentement en tenant compte des indications de l'AMM d'Erwinase®.

Une période critique concernant l'approvisionnement des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) françaises a eu lieu fin décembre 2016. Le titulaire de l'AMM a interrogé les centres hospitaliers afin de déterminer les stocks résiduels dans les pharmacies. Des dépannages entre hôpitaux ont eu lieu afin de donner l'accès au traitement à tous les patients.

Le 21 décembre 2016, 250 boîtes de 5 flacons ont finalement pu être importées du Royaume-Uni. En date du 7 février 2017, 246 boîtes de 5 flacons sont disponibles sur le territoire national. Fin mars – début avril 2017, 250 boîtes devraient de nouveau être libérées, sans certitude sur la conformité du lot et sur la nécessité d'une filtration. Ces 250 boîtes représentent environ 3 mois de traitement. Le contingentement est pour l'instant maintenu afin d'éviter un sur-stockage dans certaines PUI qui déstabiliserait la distribution, d'autant plus qu'il n'existe pas de visibilité à long terme concernant une remise à disposition de lots en France (les lots importés sont normalement destinés à d'autres marchés).

Une rupture totale de stock sans possibilité d'importation n'est toutefois pas à exclure à l'avenir. Certains pays Européens n'ont d'ailleurs plus accès à Erwinase® : l'ANSM s'est toujours efforcée de maintenir un stock d'Erwinase® en France.

Les informations sur les stocks sont à partager avec le groupe d'experts et avec les prescripteurs, mais ne peuvent pas être publiées sur le site de l'ANSM.

7.2. Question 1 : La différence nourrisson – enfant – adolescent est-elle nécessaire ?

Avis du groupe d'experts : le groupe de travail estime que la différence nourrisson – enfant – adolescent pour établir cet avis d'experts n'est pas nécessaire.

Contribution du groupe d'experts :

Les préconisations de traitement des LAL des moins de 18 ans et en particulier le recours aux asparaginases ne peut se fonder sur une différenciation entre nourrisson, enfant, adolescent.

En effet :

- Il existe des anomalies cytogénétiques différentes en fonction de l'âge d'apparition de la LAL mais elles ne conditionnent pas le besoin en asparaginase.
- De plus, pour l'ensemble des groupes nourrissons – enfants – adolescents – adultes, le polymorphisme de GRIA 1 fait varier de 30 à 60% le risque de développer une allergie et le typage génétique de ce gène n'est pas disponible lors du diagnostic des LAL.
- Enfin, les anomalies génétiques associées aux LAL et le polymorphisme de GRIA-1 sont différents selon l'ethnie des patients.

Contribution des experts auditionnés :

La différenciation nourrissons – enfants – adolescent est difficile car la LAL n'est pas une entité homogène. Certaines sous entités sont plus sensibles à la L-asparaginase, comme par exemple la translocation (12 ; 21) chez l'enfant. Ces anomalies orientent le traitement mais ne conditionnent pas le besoin ou non en asparaginase.

7.3. Question 2 : Comment identifier réellement une hypersensibilité nécessitant un changement d'asparaginase (signes cliniques? Inactivation silencieuse?) ?

Avis du groupe d'experts : Le groupe de travail préconise :

- En pédiatrie et chez l'adulte, le dosage de l'activité asparaginase pour mettre en évidence une hypersensibilité, en particulier une inactivation silencieuse de Kidrolase® ou d'Oncaspar®.
- Chez l'adulte, le dosage des anticorps anti-asparaginase native en complément du dosage de l'activité asparaginase pour mettre en évidence une hypersensibilité.
- Un switch vers Erwinase® devant toute réaction d'hypersensibilité à l'asparaginase dérivée d'*E.coli* et pour les adultes, en cas d'apparition d'anticorps anti asparaginase ou d'activité asparaginase < à 100U/L.

D'après le synopsis du protocole de traitement de la LAL chez l'adulte GRAALL 2014 :

- le dosage des anticorps anti-asparaginase est réalisé avant le premier jour de l'induction, le premier jour des blocs de consolidation « S1-S3-S4 », et le premier jour du traitement de maintenance pour les patients non greffés.
- Le dosage de l'activité asparaginase est réalisé au 14^{ème} jour et au 26^{ème} jour du traitement d'induction et d'intensification retardée.

D'après le synopsis du protocole de traitement de la LAL de l'enfant INTReALL-SR-2010 le dosage de l'activité asparaginase peut s'effectuer au 7^{ème} jour et au 14^{ème} jour de traitement. Il n'est actuellement pas pratiqué de façon systématique, un projet d'étude ancillaire sera déposé au printemps pour le pratiquer systématiquement dans tous les centres français pédiatriques.

16 | Avis d'experts : Préconisations de traitement de la leucémie aigue lymphoblastique chez l'enfant et chez l'adulte dans un contexte d'approvisionnement en Erwinase® (crisantaspase)

Contribution du groupe d'experts :

Pour les adultes, les dosages des anticorps anti-asparaginase sont effectués pendant le traitement, les résultats sont obtenus avant l'administration de L-asparaginase. En France, seul le dosage des anticorps anti-asparaginase est réalisé ; il n'existe aucun dosage d'anticorps anti-pegasparaginase.

En pédiatrie, l'activité asparaginase est le marqueur qui permet d'identifier une hypersensibilité, car le dosage des anticorps n'est pas réalisé avant toute administration de L-asparaginase.

Certains patients ont déjà des anticorps anti-asparaginase ou anti-PEG avant le début du traitement en raison de la présence d'*E.coli* dans le corps humain ou d'une immunisation antérieure anti-PEG (macrogol...), ce qui explique l'apparition des réactions allergiques cliniques dès la première perfusion d'asparaginase. L'identification d'une hypersensibilité à la L-asparaginase est donc difficile à définir.

Contribution des experts auditionnés :

Dans le protocole pédiatrique CAALL F-01, il existe 3 évaluations de l'hypersensibilité :

- L'activité asparaginase, dosée à différents temps de l'induction, de la consolidation, de l'intensification ; le tout est centralisé pour tous les centres en France à l'hôpital Robert Debré.
- Pour un sous-groupe de malades traités à Lyon ou à Paris, la déplétion en asparagine, témoin de l'effet pharmacologique du médicament est dosée à Lyon en spectrométrie de masse.
- Enfin, le dosage des anticorps anti pegasparaginase à des temps définis est effectué aux Etats-Unis. En effet, cette technique de dosage n'a pas été pour le moment développée en France.

Ces dosages permettent de détecter une hypersensibilité devant entraîner un switch vers Erwinase®.

Dans le protocole CAALL F-01, en cas d'allergie chez l'enfant, l'ensemble des tubes est envoyé pour analyse à Robert Debré, puis deux prélèvements à J2 et J7 post-allergie sont effectués.

Si à J7 post accident l'activité est nulle, alors on considère être face à une hypersensibilité à Oncaspar®.

En France, l'attitude est différente de celle préconisée par les recommandations américaines. En effet, toute réaction qu'elle soit clinique ou non et quel que soit son grade justifie d'interrompre le traitement par asparaginase dérivée d'*E.Coli* et de passer à Erwinase®. La prémédication par corticoïdes n'est en outre pas indiquée afin de ne pas masquer une inactivation silencieuse qui nécessiterait un switch vers Erwinase®. En revanche, la réaction allergique doit être traitée.

7.4. Question 3 : En pratique face à une réaction d'hypersensibilité chez un patient sous asparaginase, doit-on préconiser une étude approfondie du mécanisme allergique en cause ?

Avis du groupe d'experts : Le groupe de travail estime qu'une étude approfondie du mécanisme sous-jacent d'une réaction d'hypersensibilité à l'asparaginase en lien avec une équipe d'allergologues est importante mais n'apporterait pas de bénéfice clinique immédiat en raison de la courte durée de traitement par asparaginase et n'est pas favorable à sa mise en place.

Contribution du groupe d'experts :

Les experts hématologues expliquent que lorsqu'une allergie à la L-asparaginase apparaît, seul le dosage des IgG est réalisé en pratique ; aucun test allergique n'est effectué.

L'allergologue du groupe de travail préconise :

- En cas d'allergie immédiate, la réalisation d'un prick test, d'une IDR (*Intra Dermo Reaction*) et un dosage des IgE spécifiques, même si la présence d'IgE est controversée.
- En cas de test positif, un test cutané des asparaginases afin d'évaluer le risque de réaction croisée.
- Si les tests sont négatifs, une réintroduction de la L-asparaginase afin de confirmer la réelle négativité de la réaction.
- Un dosage des taux de tryptase et d'histamine, témoins de la dégranulation des mastocytes. Contrairement au taux d'histamine, le taux de tryptase n'augmente pas en cas de traitement par des médicaments histaminolibérateurs directs comme la morphine ou la codéine.

Contribution des experts auditionnés :

Les patients traités par chimiothérapie intensive pour une LAL n'ont pas un système immunitaire intact et reçoivent de nombreux médicaments. De plus, les allergies se déclarent souvent lors de la réexposition à la L-asparaginase. L'exposition à l'asparaginase ne dure que quelques mois voire quelques semaines. Un diagnostic et un traitement d'allergologie ne semblent pas réalisables en peu de temps. Une étude des mécanismes de l'allergie clinique est importante, mais les tests proposés reposent principalement sur la présence des IgE. Or l'inactivation silencieuse est finalement la situation la plus préoccupante lors d'un traitement par L-asparaginase, et son mécanisme n'est pas médié par les IgE. Son étude de son mécanisme d'apparition reste aujourd'hui difficile à mettre en œuvre.

7.5. Question 4 : Quelles stratégies pourraient permettre de diminuer le risque d'hypersensibilité/allergie (utilisation d'Oncaspar® en première intention, modalités d'injection, solutions médicamenteuses)?

Avis du groupe d'experts : Le groupe de travail a discuté plusieurs stratégies pouvant permettre une diminution des risques d'hypersensibilité aux asparaginases.

- Utilisation préférentielle d'Oncaspar® en première ligne par rapport à Kidrolase® : Au regard des données cliniques disponibles et des études en cours, il est prématuré de se prononcer sur l'intérêt en termes de moindre immunogénicité de l'utilisation préférentielle d'Oncaspar® par rapport à Kidrolase® en première intention. En effet, cette stratégie thérapeutique est en cours d'évaluation dans le protocole CAALL F-01 chez l'enfant et l'adolescent. Chez l'adulte, un amendement sera discuté au sein du conseil scientifique du GRAALL afin d'évaluer la possibilité d'utiliser l'Oncaspar® dans le traitement de la LAL chez l'adulte au sein du protocole GRAALL 2014 (annexe 6). Cette discussion tiendra compte du profil de toxicité des asparaginases notamment hépatique en fin d'induction qui peut justifier l'omission des dernières injections d'asparaginase ce qui est impossible avec Oncaspar® dont la durée d'action est longue.
- Utilisation préférentielle de la voie intramusculaire (IM) par rapport à la voie intraveineuse (IV) : Il n'existe pas de démonstration clinique tangible d'une moindre immunogénicité ou d'une diminution du risque d'hypersensibilité des injections IM d'asparaginases par rapport aux injections IV de ces médicaments.
- Utilisation du rituximab pour diminuer le risque de développement d'une hypersensibilité : cette pratique nécessite encore des évaluations pour être préconisée et serait *a priori* plutôt à réserver aux adultes.

Contribution du groupe d'experts :

- Utilisation préférentielle d'Oncaspar® en première ligne par rapport à Kidrolase® :

Dans le dossier d'AMM déposé pour Oncaspar®, il était difficile d'évaluer significativement la meilleure tolérance immune et la moindre hypersensibilité de ce médicament car il n'existe aucune définition universelle d'une hypersensibilité à la L-asparaginase. Certaines études n'étudient que l'allergie clinique, d'autres se focalisent sur l'inactivation silencieuse. L'inactivation silencieuse n'est d'ailleurs pas définie de la même manière en fonction des études : présence d'anticorps, baisse ou perte totale d'activité asparaginase.

Pour les protocoles de rechute de l'enfant à risque standard (IntReALL 2015 ; annexe 7), les pays européens utilisent Oncaspar® en première intention à la dose de 1000 UI. La France a débuté ce protocole avec Kidrolase® puisqu'Oncaspar® n'avait pas encore l'AMM au moment du début de l'essai. Depuis l'AMM européenne d'Oncaspar®, le protocole a été modifié en France afin de pouvoir utiliser ce médicament en première ligne. Il est important de noter que 30% des enfants en rechute ont des antécédents d'allergies en première ligne. Dans les secondes rechutes chez l'enfant, la place de l'asparaginase diminue car les patients deviennent très résistants aux chimiothérapies.

- Utilisation préférentielle de la voie intramusculaire (IM) par rapport à la voie intraveineuse (IV) :

Aucune étude ne montre de façon significative la moindre immunogénicité de la voie intramusculaire (IM) par rapport à la voie intraveineuse (IV). La voie IM présente un moindre risque de développement d'une anaphylaxie massive, mais des arrêts cardiaques ont été observés avec cette voie d'administration.

- L'utilisation du rituximab

Chez l'adulte, une solution envisagée actuellement pour réduire le risque de développement d'une hypersensibilité est l'utilisation du rituximab chez les patients atteints de LAL CD 20+. Une diminution non significative du développement d'une hypersensibilité a été montrée chez les adultes atteints de LAL exprimant le CD20 et traités par du rituximab par rapport aux adultes n'exprimant pas le CD20 et ne bénéficiant pas de rituximab. Les patients atteints de LAL et exprimant le CD20 représentent une minorité de l'ensemble des patients atteints de LAL. Cependant, des encéphalopathies à long terme et une hypogammaglobulinémie sont observées sous rituximab. Les enfants atteints de LAL ont de par leur pathologie une hypogammaglobulinémie. L'utilisation du rituximab chez l'enfant afin de diminuer les allergies aux asparaginases est en cours d'évaluation mais semble difficile à mettre en œuvre.

Contribution des experts auditionnés :

- Utilisation préférentielle d'Oncaspar® en première ligne par rapport à Kidrolase® :

Le protocole GRAALL 2014 (annexe 6) préconise l'utilisation de Kidrolase® et en cas d'hypersensibilité, d'Erwinase®. Il ne propose pas l'emploi d'Oncaspar®. Il est important de noter que la toxicité hépatique commune aux trois asparaginases (altération du bilan hépatique, ictère, plus rarement une cholestase) limite la poursuite du traitement. Elle est plus fréquente chez l'adulte que chez l'enfant. Les allemands qui utilisent Oncaspar® en première intention et qui l'introduisent seulement au moment de la consolidation ont moins de toxicités hépatiques.

L'évaluation de l'utilisation en première intention chez l'adulte d'Oncaspar® pourrait être possible, avec des administrations en deux doses. Un amendement sera discuté au sein du conseil scientifique du GRAALL afin d'évaluer la possibilité d'utiliser l'Oncaspar® dans le traitement de la LAL chez l'adulte au sein du protocole GRAALL 2014 (annexe 6). au

- Utilisation préférentielle de la voie intramusculaire (IM) par rapport à la voie intraveineuse (IV) :

Initialement, les allemands administraient l'asparaginase en IV et les italiens en IM. Les résultats étaient identiques et l'asparaginase est maintenant généralement administrée en IV.

Aux Etats-Unis, un essai non comparatif a montré l'équivalence entre la voie IV et IM. Le COG (*Children Onology Group*) a décidé de changer ses pratiques et d'administrer l'asparaginase en IV, mais certains centres ont eu plus d'allergies en IV qu'en IM. Le COG a publié une nouvelle étude ne montrant aucune différence entre la voie IV et la voie IM.

- L'utilisation du rituximab :

Elle est en cours d'étude chez les enfants atteints de LAL CD20+ aux Etats-Unis. Les patients atteints de LAL exprimant CD20 seront traités par rituximab afin de diminuer le nombre de blastes par le biais de la réaction de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps, et également afin de diminuer l'immunisation.

Un essai mené chez un faible nombre de patients atteints de LAL avec dosage des anticorps anti-asparaginase et de la déplétion en asparagine, a montré que les adultes exprimant le CD20 ayant reçu du rituximab développaient moins de réactions allergiques et moins d'anticorps que ceux n'en recevant pas. Il ne s'agissait cependant pas des objectifs principaux de l'étude et ces résultats étaient non significatifs.

Dans le protocole GRAALL 2014 actuel (annexe 6), le rituximab n'est pas à l'essai. Un accord est en cours de validation avec le laboratoire à cette fin. En cas d'accord, le rituximab pourra être administré aux patients CD20+ et un monitoring de l'activité sera effectué. Les résultats ne seront pas disponibles à court terme.

7.6. Question 5 : Les protocoles de désensibilisation utilisés dans les pays où seule la Kidrolase® est commercialisée ont-ils un intérêt ?

Avis du groupe d'experts : Le groupe de travail estime que les protocoles de désensibilisation utilisés dans les pays où Erwinase® n'est pas commercialisé n'ont pas d'intérêt en France eu égard au faible niveau de preuve qui leur est associé dans les études dédiées.

Contribution du groupe d'experts :

Les experts considèrent que les protocoles de désensibilisation publiés dans la littérature ont un niveau de preuve insuffisant.

Les consensus d'allergologie préconisent 12 paliers de réadministrations *versus* 4 seulement dans l'article identifié dans la recherche bibliographique de l'INCa et décrivant un protocole de désensibilisation à l'asparaginase. En outre, les auteurs de cette publication n'ont pas étudié l'inactivation silencieuse et n'ont effectué aucun dosage d'anticorps ou de l'activité.

7.7. Question 6 : Peut-on distinguer des patients prioritaires pour recevoir Erwinase® (par exemple en fonction du type de traitement induction, consolidation...)?

Avis du groupe d'expert : Le groupe de travail recommande trois niveaux de priorisation pour adapter la stratégie thérapeutique de traitement des LAL en fonction de l'intensité de la tension d'approvisionnement en Erwinase®.

Attention : les niveaux de priorisations proposés impliquent tous une perte de chances pour les patients ne pouvant bénéficier d'un traitement par Erwinase®. Le niveau de priorisation 3, le plus élevé, est appliqué en cas de rupture totale de stock et d'approvisionnement : il implique une perte de chances de 15% à 20% pour les patients.

Compte tenu des enjeux pour les patients, la décision de priorisation devra être mise en œuvre et communiquée aux professionnels de santé par le ministère.

- **Niveau de priorité 1 - continuité des traitements** : Les patients ayant déjà débuté un traitement par Erwinase® doivent être prioritaires pour recevoir ce médicament. Il n'est en effet pas souhaitable de modifier un traitement d'intensification déjà débuté.

- **Niveau de priorité 2 – la première ligne** : Si les stocks d'Erwinase® ne sont pas suffisants pour traiter l'ensemble des patients relevant du niveau de priorité 1, il convient d'appliquer également une priorisation de niveau 2. Parmi les patients ayant déjà débuté un traitement par Erwinase®, un enfant (jusqu'à 18 ans) ou un adulte en première ligne de traitement de la LAL est prioritaire par rapport à un enfant ou un adulte en seconde ligne de traitement de la LAL. En effet, les patients de première ligne ont un pronostic meilleur que ceux en rechute.

- **Niveau de priorité 3 – la pédiatrie** : Si les stocks ne sont pas suffisants pour traiter l'ensemble des patients prioritaires de niveau 2, il convient d'appliquer également une priorisation de niveau 3. Parmi les patients en première ligne de traitement ayant déjà débuté un traitement par Erwinase®, l'enfant doit être prioritaire sur l'adulte pour recevoir Erwinase®. En effet, les protocoles de pédiatrie reposent beaucoup sur l'asparaginase ce qui est un peu moins vrai chez l'adulte. De plus le pronostic des enfants atteints de cette maladie est meilleur que celui des adultes malgré des améliorations notables.

7.8. Question 7 : Quelles sont les stratégies thérapeutiques alternatives pour les patients atteints de LAL non prioritaires pour recevoir Erwinase® (crisantaspase) ou en l'absence totale d'Erwinase®?

Avis du groupe d'expert : Le groupe de travail recommande pour les patients ne pouvant recevoir Erwinase® en raison d'une rupture de stock totale en médicament ou en raison de tensions nécessitant une priorisation telle que décrite au point 6 :

- **D'adapter le protocole de traitement en fonction du niveau de risque et des antécédents de chaque malade.** Ce type de modification devra être soumis à l'avis des coordonnateurs de groupes coopérateurs. Le guideline des groupes coopérateurs sera alors révisé en proposant des stratégies alternatives pour les patients ne pouvant bénéficier d'Erwinase®.

- **En outre, le groupe de travail estime qu'en pédiatrie, Graspas® aurait une place chez les patients ne pouvant bénéficier d'Erwinase®.** Cette place mérite néanmoins d'être évaluée et pourrait à terme faire l'objet d'une ATU ou d'une modification des critères d'inclusion du programme d'accès actuellement en cours avec ce médicament.

Contribution du groupe d'experts :

Chez l'enfant et chez l'adulte la consolidation est impérative car elle évite les rechutes précoces et elle permet de gagner 15 à 20% de survie chez l'adulte selon les travaux du BFM (*Berlin Frankfurt Münster*). La consolidation se compose d'un bloc de 8 médicaments et il est difficile de déterminer l'apport précis de la L-asparaginase au sein de cette combinaison. Néanmoins, les enfants ayant reçu 25 semaines d'asparaginase au lieu de 30 semaines ont une survie globale moins importante. Des essais pédiatriques ont de plus montré que des protocoles sans asparaginase donnent de moins bons résultats par rapport aux protocoles qui en contiennent.

L'ANSM explique que la demande d'ATU de cohorte pour Grasp[®] chez les adultes atteints de LAL de plus de 55 ans reposait sur une étude comportant 3 bras avec 3 doses de Grasp[®] différentes mais le faible nombre de patients et les données limitées d'efficacité, n'ont pas permis à la commission initiale de donner un avis favorable à l'ouverture de cette ATU de cohorte. Actuellement, une demande d'AMM est en cours d'évaluation par l'EMA.

Pour les enfants en rechute, une allogreffe est proposée chez les malades à haut risque ou de risque standard uniquement en cas de mauvaise réponse au traitement. En cas de rupture totale d'Erwinase[®], il est délicat de proposer l'allogreffe à tous les patients de risque standard. Selon les experts, Grasp[®] pourrait alors avoir une place. Il existe un programme d'accès où Grasp[®] est disponible pour les patients atteints de LAL ayant eu une allergie aux 3 asparaginases. Un dosage de la déplétion en asparagine y est effectué pour tous les patients. En l'absence d'Erwinase[®], les patients pédiatriques pourraient être inclus dans ce programme d'accès, et le laboratoire pourrait obtenir des données, sous réserve de modifications des critères d'inclusion. L'inclusion dans ce programme est en outre plus sécurisante pour les patients que les ATU nominatives. Toutefois, le traitement des enfants en l'absence d'Erwinase[®] dans ce programme nécessiterait une modification de ses critères d'inclusion soumise à l'accord du laboratoire (élargissement du recrutement aux simples allergiques et à la situation de rupture totale d'Erwinase[®]).

Dans l'attente d'un élargissement des critères d'inclusion du programme d'accès, une ATU nominative de Grasp[®] pourrait être demandée sous réserve de données satisfaisantes. Les enfants devront être en situation de rechute, présenter une allergie aux deux asparaginases dérivées d'*E.Coli*, ou une allergie à Kidrolase[®] ou à Oncaspar[®] avec absence de disponibilité d'Erwinase[®]. En outre, si le laboratoire accepte de faire un amendement au protocole de son programme, les ATU nominatives éventuelles seront arrêtées.

Avis des experts auditionnés :

L'essai mené chez l'adulte ne disposait pas de bras contrôle et lors d'apparition d'anticorps anti Grasp[®], retrouvée dans 50% des cas, la déplétion en asparagine était moindre. La mesure de l'activité sérique du Grasp[®] est impossible puisque l'asparaginase est encapsulée dans des globules rouges. C'est la raison pour laquelle lors d'un traitement par Grasp[®] la déplétion en asparagine est le critère d'efficacité.

Chez les enfants atteints de LAL en rechute, en cas de rupture de stock totale en Erwinase[®] et d'allergie aux asparaginases issues d'*E.coli*, un traitement par Grasp[®] en association à un monitoring est à étudier. Le risque associé à l'utilisation du Grasp[®] en pédiatrie est surtout l'inefficacité et non la toxicité. Un traitement par Blinatumomab dont l'efficacité chez l'enfant a été démontrée, pourrait permettre un contrôle de la maladie en cas de chimiorésistance.

7.9. Question 8 : Les patients doivent-ils être informés des changements de pratiques de prescriptions en raison des tensions d'approvisionnement voire ruptures de stock d'Erwinase®?

Avis du groupe d'experts :

Le groupe d'experts propose d'intégrer dans les consentements des essais cliniques une information générale relative aux ruptures de stock éventuelles d'un médicament. Cette information expliquera qu'en cas de rupture de stock éventuelle d'un médicament, les médecins s'efforceront de trouver la meilleure alternative thérapeutique disponible en tenant compte du rapport bénéfice/risque.

Le groupe de travail rappelle que le prescripteur doit également informer son patient ou les parents de son patient dans le cas de la pédiatrie de l'indication et des effets indésirables de tout médicament prescrit en ATU.

Contribution du groupe d'experts :

Dans tous les consentements éclairés, il faudrait préciser que le promoteur ne peut être rendu responsable de la rupture de stock de médicaments.

Pour les patients inclus dans un protocole, un amendement à l'information validé par le CPP est nécessaire.

Les prescripteurs auront un devoir d'information surtout si un enfant doit être traité dans un bras plus intensif en raison d'une rupture totale d'Erwinase® ; l'enfant ou ses parents pourront refuser.

Enfin, les pharmaciens hospitaliers du groupe de travail soulignent que certaines pharmacies à usage intérieur (PUI) ont des stocks de médicaments anticancéreux plus importants que d'autres. En cas de tensions ou rupture de stock de médicament anticancéreux, la mise en place d'un stock unique géré par une personne définie pourrait être une option afin d'éviter des situations de surstockage dans certaines PUI. L'idée d'un stock unique ne fait néanmoins pas l'unanimité parmi les experts présents. Dans le cas spécifique des tensions d'approvisionnement en Erwinase®, les patients sont le plus souvent inclus dans des essais cliniques. Lors de la rupture de stock de novembre – décembre 2016, une interaction entre le laboratoire JAZZ et les centres a permis de pallier la rupture d'approvisionnement de certaines PUI.

8. CONCLUSION

Des préconisations pour pallier la tension d'approvisionnement en Erwinase® et assurer la continuité des soins des adultes et des enfants atteints de LAL ont pu être établies sous forme d'un avis d'experts.

En particulier, des critères de priorisation des patients pour recevoir Erwinase® ont été établis par le groupe de travail. Pour les patients non prioritaires ou en l'absence totale d'Erwinase®, des orientations ont été établies pour identifier les meilleures stratégies alternatives.

Néanmoins, la multiplication et l'intensification des ruptures de stock de médicaments anticancéreux essentiels entraînent des risques de pertes de chances pour les personnes malades et des risques d'iniquités d'accès aux médicaments faisant l'objet de tensions d'approvisionnements sur le territoire.

Des actions structurantes visant à limiter la multiplication de ces situations doivent être engagées de façon urgente, comme l'INCa et l'ANSM l'ont déjà signalé dans la lettre à la ministre du 16 décembre 2016 et le récent avis d'experts en réponse à sa saisine sur les « protocoles de conditionnement à l'autogreffe dans le lymphome et le myelome dans un contexte de tensions d'approvisionnement en melphalan ».

LISTE DES ABREVIATIONS:

AMM : Autorisation de mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASH : American Society of Hematology

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

COG : Children Oncology Group

DGS : Direction Générale de la Santé

E.coli : *Escherichia.coli*

GHS : Groupe Homogène de séjour

GRIA-1 : Glutamate Ionotropic Receptor AMPA type subunit 1

Ig : Immunoglobuline

IL : InterLeukine

INCa : Institut National du Cancer

LAL : Leucémie Aigue Lymphoblastique

MHRA : Medecine and Healthcare products Regulatory Agency

MRD : Minimal Residual Disease

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NCI : National Cancer Institute

Ph : Philadelphie

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

LISTE DES ANNEXES:

ANNEXE 1 : SAISINE DE MADAME LA MINISTRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE

ANNEXE 2 : PRESENTATION DES INTERVENANTS

ANNEXE 3 : LISTE DES QUESTIONS POSEES AU GROUPE DE TRAVAIL EN VUE DE L'ELABORATION DE L'AVIS D'EXPERTS

ANNEXE 4 : LES DIFFERENTES ASPARAGINASES ET SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS SUR LE TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES (LAL) : FOCUS SUR LA PLACE DES DIFFERENTES ASPARAGINASES DANS LE TRAITEMENT DES LAL DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT.

ANNEXE 5 : HYPERSENSIBILITE A LA L-ASPARAGINASE : SYNTHÈSE DE LA LITTÉRATURE : MECANISMES ALLERGIQUES – DIAGNOSTIC – STRATEGIES THERAPEUTIQUES

ANNEXE 6 : SYNOPSIS DU PROTOCOLE GRAALL 2014

ANNEXE 7 : SYNOPSIS DU PROTOCOLE INTREALL SR 2010

ANNEXE 8 : SYNOPSIS DU PROTOCOLE CAALL-F01

ANNEXE 1 : SAISINE DE LA MINISTRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

La Ministre

Cab MT/SPSS/PK/CC/D-16-033996

Paris, le 13 DEC. 2016

Cher Monsieur le Président,

Le laboratoire Jazz Pharmaceuticals vous a informé le 18 mai dernier de difficultés de production d'Erwinase (asparaginase) qui entraîne une tension d'approvisionnement pour la spécialité Erwinase® 10 000 UI/flacon depuis la deuxième quinzaine d'août et cela pour une durée indéterminée.

Cette spécialité est indiquée en association à d'autres agents chimio thérapeutiques pour le traitement des patients, principalement pédiatriques, atteints de leucémie aiguë lymphoblastique chez qui une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'E. coli est apparue.

Un courrier du laboratoire JAZZ Pharmaceutical daté du 14 septembre 2016 précise que, dans ce contexte, et afin d'assurer la continuité des traitements et la prise en charge des patients, JAZZ Pharmaceuticals France met à disposition, en accord avec l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM), et à titre exceptionnel et transitoire, des unités de la même spécialité initialement destinées au Royaume- Uni.

Un autre courrier du laboratoire, daté du 10 novembre 2016, informe les prescripteurs qu'un retard de libération de cette spécialité, entraînera une rupture de stock à compter du 14 novembre 2016 et ce, pour une durée indéterminée.

.../...

Monsieur Norbert IFRAH
Président de l'Institut National du Cancer
46 Avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt

14, AVENUE DUQUESNE – 75350 PARIS 07 SP
TÉLÉPHONE 01 40 56 60 00

Je vous demande de diffuser en urgence aux établissements concernés, en lien avec l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) des préconisations pour pallier cette rupture et assurer la continuité des soins.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma sincère considération.

Bien à vous,


Marisol TOURAINE

ANNEXE 2 : PRESENTATION DES INTERVENANTS

Groupe d'experts :

Pr Pierre-Simon Rohrlich, hématologue pédiatrique (CHU Nice)

Dr Aline Schmidt, hématologue (CHU Angers)

Dr Martine Drouet, allergologue (CHU Angers)

Pr Remi Varin, pharmacien hospitalier (CHU Rouen)

Dr Isabelle Madelaine, pharmacien hospitalier (Saint-Louis, AP-HP, Paris)

Ont été auditionnés :

Pr André Baruchel, hématologue pédiatrique (Robert Debré, AP-HP, Paris)

Dr Françoise Huguet, hématologue (CHU Toulouse)

Pr Mathilde Hunault-Berger, hématologue (CHU Angers)

A rendu une contribution écrite :

Dr Alina Ferster, hématologue pédiatrique (Hôpital universitaire des enfants Reine Fabiola, Bruxelles)

Ont été consultés :

Le groupe cancer du RESOMEDIT : Pilotage : Dr Françoise Grudé, Pharmacien – OMEDIT Bretagne Pays de Loire, Dr Laurence Gilles Afchain – Pharmacien coordonnateur, OMEDIT Rhône-Alpes ; Dr Catherine Stamm – Pharmacien coordonnateur, OMEDIT Rhône-Alpes. OMEDITs participants : OMEDITs PACA, Nouvelle Aquitaine, Normandie et Rhône-Alpes. Coordinateur RESOMEDIT : Dr Jean-Claude Maupetit, Pharmacien coordonnateur – OMEDIT Pays de la Loire

GRAALL (Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) qui s'intéresse aux traitements des Leucémies Aigues Lymphoblastiques (LAL) chez l'Adulte : Pr Hervé Dombret, hématologue.

Représentants institutionnels :

Dr Lotfi Boudali, Directeur adjoint Direction ONCOH (ANSM)

Dr Marc Martin, Chef du pôle Hématologie (ANSM)

Dr Fanny Filley, Evalueur clinique (ANSM)

Coordination de l'avis pour l'INCa :

Dr Muriel Dahan, pharmacien, Directrice des Recommandations et du Médicament, INCa

Dr Sophie Negellen, pharmacien, Responsable du Département Médicament, INCa

Marianne Duperray, Responsable du département Recommandations, INCa

Dr Ghislain Grosjean, pharmacien, Chef de projet, INCa

Dr Elisabeth Bermudez, pharmacien, Chef de projet, INCa

La recherche bibliographique a été réalisée par Camille De Peretti, Chargée de veille et de documentation, INCa.

ANNEXE 3 : LISTE DES QUESTIONS POSEES AU GROUPE DE TRAVAIL EN VUE DE L'ELABORATION DE L'AVIS D'EXPERTS

Question 1 : La différence nourrisson – enfant – adolescent est-elle nécessaire ?

Question 2 : Comment identifier réellement une hypersensibilité nécessitant un changement d'asparaginase (signes cliniques? Inactivation silencieuse?) ?

Question 3 : En pratique face à une réaction d'hypersensibilité chez un patient sous asparaginase, doit-on préconiser une étude approfondie du mécanisme allergique en cause ?

Question 4 : Quelles stratégies pourraient permettre de diminuer le risque d'hypersensibilité/allergie (utilisation d'Oncaspar[®] en première intention/ modalités d'injection)?

Question 5 : Les protocoles de désensibilisation utilisés dans les pays où seule la Kidrolase[®] est commercialisée ont-ils un intérêt ?

Question 6 : Peut-on distinguer des patients prioritaires pour recevoir Erwinase[®] (par exemple en fonction du type de traitement induction, consolidation...)?

Question 7 : Quelles sont les stratégies thérapeutiques alternatives pour les patients atteints de LAL non prioritaires pour recevoir Erwinase[®] (crisantaspase) ou en l'absence totale d'Erwinase[®]?

Question 8 : Les patients doivent-ils être informés de ce changement de pratique de prescription en raison des tensions d'approvisionnement voire ruptures de stock d'Erwinase[®] ?

ANNEXE 4 : LES DIFFERENTES ASPARAGINASES ET SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS SUR LE TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES (LAL) :

FOCUS SUR LA PLACE DES DIFFERENTES ASPARAGINASES DANS LE TRAITEMENT DES LAL DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT.

Référence	Stratégie thérapeutique de traitement de la LAL / Place de la L-asparaginase	Place des asparaginases les unes par rapport aux autres en particulier en cas d'allergie
<p><u>Type de tumeur</u> Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte</p> <p><u>Titre</u> Acute lymphoblastic leukemia in adult patients : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up D.Hoelzer <i>et al</i>,</p> <p><u>Organisme émetteur</u></p>	<p><u>Différentiel :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - LAL B LAL T Ph + Ph – - les patients à risque standard et à haut risque (fonction de l'âge – la présence de précurseurs périphériques – les anomalies cytogénétiques et moléculaires – la réponse au traitement d'induction) <p>Le traitement repose sur une polychimiothérapie comprenant de la L-asparaginase principalement en induction.</p> <p>Une prophylaxie de l'atteinte méningée est également mise en place. (irradiation – triple intrathécale de methotrexate, depomedrol, cytarabine)</p> <p><u>Critères principaux d'efficacité du traitement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rémission Complète hématologique ou RC : blastes non détectables dans la moelle osseuse (<5%), en périphérie, et au niveau du système nerveux central (SNC) - Maladie Résiduelle Minimale (MRD) : blastes non quantifiables (< 10⁻⁴). 	<p align="center">Non abordée</p> <p>Les auteurs soulignent l'importance de la L-asparaginase pendant la phase d'induction. Ils précisent uniquement que l'asparaginase pegylée a l'avantage d'induire une déplétion en asparagine plus longue que l'asparaginase native d'E.Coli.</p>

<p><i>Annals of Oncology,</i></p> <p><u>Date – référence</u> 2016 ; 27 : 69-82.</p> <p><u>Type de document</u> <i>Article scientifique</i></p>	<p><u>Protocoles en fonction de l'âge :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Adolescents et jeunes adultes AYA (15/18-35/40 ans)</u> : protocoles pédiatriques ou inspirés pédiatriques - <u>Adultes (35/ 40 ans – 55/ 60 ans)</u> : protocoles inspirés pédiatriques - <u>Patients âgés > 55-60 ans</u> : protocoles moins intensifs avec doses adaptées de corticoïdes, vincristine et L-asparaginase (éviter les anthracycline et agents alkylants) - <u>Patients fragiles > 70-75 ans</u> : ne reçoivent pas de chimiothérapie intensive <p><u>Base du traitement :</u></p> <p><u>Préphase (7-8 jours) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - corticoïdes +/-vincristine ou cyclophosphamide. - Une prophylaxie de l'atteinte méningée peut y être associée <p><u>Induction (4 à 8 semaines) :</u> le but est d'obtenir une rémission complète.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corticoïdes, vincristine, anthracyclines, L-asparaginase avec ou sans cyclophosphamide ou cytarabine - Les patients à hauts risques et/ou ayant une MRD + bénéficient d'une allogreffe à la fin de l'induction. <p><u>Consolidation (alternance de cycles plusieurs mois) :</u> le but est d'utiliser une chimiothérapie haute dose afin d'atteindre les organes les plus difficiles en particulier le SNC. Elle comprend des hautes doses de méthotrexate ou de cytarabine associée ou non à de la L-asparaginase.</p> <p><u>Maintenance (2 ans) :</u> 6-mercaptopurine en doses quotidiennes associée à du méthotrexate hebdomadaire +/- de la vincristine et des corticoïdes mensuels.</p> <p><u>Protocoles cités :</u></p>	
--	--	--

	<ul style="list-style-type: none"> - Basé sur le protocole BFM : Berlin Frankfurt Münster utilisé principalement en Europe - Hyper-CVAD en particulier aux Etats-Unis <p>Le rituximab en association à une polychimiothérapie a montré une augmentation de la survie globale de 62% à 83% dans le traitement du lymphome de Burkitt, et des résultats encourageants dans le traitement de la LAL de l'enfant CD20+.</p> <p>Les enfants atteints de LAL Ph+ doivent être traités par une chimiothérapie associée à un inhibiteur de tyrosine kinase. En cas de progression ou de MRD +, un changement d'inhibiteur de tyrosine kinase est nécessaire.</p> <p><u>Traitement des rechutes</u> : il n'existe pas de protocoles clairement définis</p> <ul style="list-style-type: none"> - Protocole le plus utilisé en Europe : Flag Ida (idarubicine, fludarabine, cytarabine) - Une greffe de cellules souches est proposée aux patients pouvant en bénéficier. - Si la rechute est tardive (> 2 ans) une réinduction par les traitements standards peut être proposée. - La clofarabine a montré un intérêt dans le traitement des rechutes - Autres médicaments prometteurs : vincristine liposomale, inotuzumab, blinatumomab 	
<p><u>Type de tumeur</u></p> <p>Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte</p>	<p><u>Différentiel</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - LAL Ph + de l'adolescent et l'adulte jeune (15-39 ans) - LAL Ph + de l'adulte âgé de 40 ans ou plus - LAL Ph - de l'adolescent et l'adulte jeune (15-39 ans) 	<p>Abordée</p> <p>Erwinase® (crisantaspase)</p>

<p><u>Titre</u> NCCN Guidelines</p> <p><u>Organisme émetteur</u> National Comprehensive Network – Etats-Unis</p> <p><u>Date – référence</u> 2016 Version 2</p> <p><u>Type de document</u> Référentiel de pratique clinique</p>	<ul style="list-style-type: none"> - LAL Ph - de l'adulte âgé de 40 ans ou plus <p>Les auteurs indiquent que les patients doivent être inclus en priorité dans un essai clinique.</p> <p>Une prophylaxie de l'atteinte méningée est mise en place : irradiation – triple intrathécale de methotrexate, depomedrol, cytarabine.</p> <p><u>Utilisation de deux formes d'asparaginase : la pegasparginase et la crisantaspase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les auteurs précisent que l'Oncaspar® (pegasparginase) est utilisée de façon importante pendant l'induction et dans certains régimes en consolidation chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes atteints de LAL Ph - . - Du fait de sa formulation l'Oncaspar® (pegasparginase) semble être associée à une immunogénicité moindre par rapport à la Kidrolase® (L-asparaginase native issue d'<i>Escherichia.coli</i>). - Une réaction croisée entre les AC anti asparaginase native est associée à une diminution de l'activité asparaginase lors d'un traitement avec l'Oncaspar® (pegasparginase). - La réaction d'hypersensibilité à la L-asparaginase est décrite comme un rash, un flush, un urticaire, avec ou sans fièvre, pouvant aller jusqu'à une hypotension, un bronchospasme et d'un œdème. Cette réaction est associée à la présence d'AC neutralisant et donc d'un manque d'efficacité. <p>Une réaction locale au site d'injection IM, l'existence d'un rash cutané ou d'une fièvre pendant l'administration IV, ou d'un urticaire de grade 1 sans bronchospasme, hypotension ou œdème n'entraînent pas obligatoirement le passage à l'Erwinase® (crisantaspase).</p>	<p>est utilisé en seconde ligne lors d'allergies systémiques ou d'anaphylaxie et d'inefficacité de l'asparaginase pegylée.</p> <p>La réaction allergique à l'asparaginase est définie par un rash, un flush, un urticaire, la présence ou non d'une fièvre, associée ou non à une hypotension, un bronchospasme, un œdème pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie.</p>
--	--	--

En cas de réaction plus grave pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie, un traitement par Erwinase® (crisantaspase) doit être mis en place.

Traitement de la LAL Ph + :

- Le traitement d'induction dépend de l'âge du patient, mais comportera un inhibiteur de tyrosine kinase.
- Les patients en RC à la fin de l'induction recevront en priorité une greffe de cellules souches, sauf s'il s'agit d'un patient > 65ans ou d'un patient avec des comorbidités. Si la greffe n'est pas possible un traitement de consolidation comprenant un inhibiteur de tyrosine kinase en association à une chimiothérapie sera nécessaire.
- Le traitement de maintenance comprendra un inhibiteur de tyrosine kinase (imatinib ou dasatinib).
- Pour les adolescents et les jeunes adultes :

COGAALL-0031 : l'induction comprend de la vincristine, un corticoïde, de la pegasparginase avec ou sans daunorubicine. L'imatinib est ajouté pendant le bloc de consolidation.

EsphALL : le traitement comprend de l'imatinib associé au protocole BFM.

Hyper CVAD associé à l'imatinib ou le dasatinib.

GRAAPH 2003 : le traitement comprend de l'imatinib associé à une chimiothérapie. comprenant de la vincristine, des corticoïdes, du methotrexate et de la cytarabine.

- Pour les adultes >40 ans :

Hyper CVAD associé à de l'imatinib ou du dasatinib.

ITK associé à une polychimiothérapie : imatinib associé à la daunorubicine,

	<p>vincristine prednisone et cyclophosphamide avec ou sans asparaginase.</p> <p>Imatinib ou dasatinib associé à des corticoïdes +/- vincristine (pour les patients > 65 ans ou d'un patient avec des comorbidités).</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>En cas de rechute</u> : <p>Intérêt du dasatinib ou du nilotinib associée ou non à une chimiothérapie différente que celle de l'induction.</p> <p><u>Traitement de la LAL Ph - :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le traitement d'induction dépend de l'âge du patient. - En cas de rémission complète, la poursuite de la chimiothérapie est privilégiée. En cas de MRD + ou chez les patients à risques élevées, une allogreffe est proposé en priorité, sauf chez les patients > 65ans ou ayant des comorbidités qui bénéficieront d'une chimiothérapie avec des doses adaptées. - Le traitement de maintenance comprendra de la 6-mercaptopurine en prise quotidienne, associée à du méthotrexate hebdomadaire et de façon hebdomadaire de la vincristine associée à de la prednisone. - La L-asparaginase joue un rôle important dans les protocoles des patients atteints de LAL Ph –. - Les protocoles étant inspirés des protocoles pédiatriques, les phases d'induction, de consolidation, d'intensification retardée et de maintenance sont retrouvées. <p><u>Pour les adultes > 40 ans :</u></p> <p>CALGB 8811</p> <p>Hyper CVAD +/- rituximab : si CD 20+</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Pour les adolescents et les jeunes adultes :</u> <p>CALGB 10403</p>	
--	---	--

	<p>COG AALL0232</p> <p>COG AAL0434 : avec de la nelarabine pour le traitement des LAL T</p> <p>GRAALL 2003</p> <p>Hyper CVAD +/- rituximab</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>En cas de rechute</u> : la clofarabine, l'ilotuzumab ou le blinatumomab ont un intérêt pour les LAL B et la nelarabine pour les LAL T. 	
<p><u>Type de tumeur</u></p> <p>Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte</p> <p><u>Titre</u></p> <p>Acute Lymphoblastic Leukemia</p> <p><u>Organisme émetteur</u></p> <p>Alberta Health Services – Canada</p> <p><u>Date – référence</u></p> <p>Juillet 2016 version 1</p>	<p><u>Différentiel</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - LAL B et LAL T - adolescents et jeunes adultes (35-45 ans) – les adultes jusqu'à 60 ans – les adultes > 60 ans. <p>Le traitement des adolescents et des jeunes adultes est basé sur des protocoles pédiatriques, utilisant des doses de L-asparaginase répétées dans le but de prolonger la déplétion en asparagine (protocole DFCI modifié, CALGB). Les patients avec des co-morbidités seront traités avec un régime moins intensif.</p> <p>Les patients de plus de 60 ans doivent être traités avec des protocoles curatifs, et non palliatifs.</p> <p>Les patients de plus de 75 ans ou ceux âgés entre 60-75ans avec des co-morbidités empêchant une chimiothérapie intensive seront traités par une chimiothérapie palliative comprenant corticoïdes – vincristine +/- faibles doses de L-asparaginase.</p>	<p>Non abordée</p> <p>Ces recommandations n'expliquent pas la place des asparaginases les unes par rapport aux autres. Elles soulignent uniquement que la L-asparaginase joue un rôle important dans le traitement des adolescents et des jeunes adultes.</p>

<p><u>Type de document</u> Référentiel de pratique clinique</p>	<p>Les patients atteints de LAL Ph + doivent être traités par un inhibiteur de tyrosine kinase. Une augmentation de la toxicité de la L-asparaginase est observée en association à un inhibiteur de tyrosine kinase.</p>	
<p><u>Type de tumeur</u> Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte</p> <p><u>Titre</u> Systemic therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia</p> <p><u>Organisme émetteur</u> Cancer Care Ontario – Etats-Unis</p> <p><u>Date – référence</u></p>	<p>Les protocoles pédiatriques reposent sur l'administration d'une chimiothérapie sur une longue période alors que les protocoles adultes consistent en l'administration intensive d'agents myelosuppressifs.</p> <p>L'utilisation chez les 15-35ans d'un protocole inspiré de ceux utilisés en pédiatrie semble plus appropriée qu'un protocole adulte. Ces protocoles pédiatriques ont la particularité d'utiliser plus de L-asparaginase et d'anthracyclines que les protocoles adultes.</p> <p>Les auteurs soulignent des effets indésirables liés à la Kidrolase® (L-asparaginase native issue d'Escherichia.coli) : neutropénie fébrile ou non, thrombocytopénie, sepsis, toxicité hépatique, pancréatite, neuropathie. En cas de non disponibilité de la Kidrolase® (L-asparaginase native issue d'Escherichia.coli), l'utilisation d'Erwinase® (crisantaspase) ou d'une asparaginase pegylée est proposée.</p> <p>La proportion de la présence du chromosome Philadelphie (Ph+) augmente avec l'âge et est considéré à haut risque. La stratégie thérapeutique est donc différente des autres LAL. Les auteurs soulignent l'importance d'initier un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase, en particulier l'imatinib, dans le traitement des LAL Ph+. En seconde</p>	<p>Non abordée</p> <p>Les auteurs indiquent qu'en cas d'indisponibilité de la L-asparaginase native, l'Erwinase® (crisantaspase) ou Oncaspar® (pegaspargase) doivent être utilisées, mais aucune priorisation n'est réalisée.</p>

<p>Juin 2016</p> <p>Type de document</p> <p>Référentiel de pratique clinique –</p>	<p>intention le dasatinib ou le nilotinib peuvent être prescrits.</p>	
<p>Type de tumeur</p> <p>Chapitre spécifique sur les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte</p> <p>Titre</p> <p>Référentiel 2009</p> <p>Organisme émetteur</p> <p>Société française d'hématologie</p> <p>France</p> <p>Date – référence</p> <p>2009</p>	<p>L'âge est un élément déterminant du pronostic des LAL en raison de la différence de fréquence des formes à haut risque en fonction de l'âge mais également en raison de la tolérance à la chimiothérapie.</p> <p>Une corticothérapie initiale de 5 à 7 jours permet de tester la corticosensibilité et d'attendre le résultat de la recherche du transcrit <i>BCR-ABL</i>.</p> <p><u>Adolescents et jeunes adultes :</u></p> <p>Les adolescents et des jeunes adultes doivent être traités avec des protocoles pédiatriques.</p> <p><u>Adultes de 20 à 55/65 ans :</u></p> <p>Le traitement des adultes de 20 à 55/65 ans comportera une induction, parfois complétée d'une cure de rattrapage, suivie de cures de consolidation. Selon les critères pronostiques, un traitement d'entretien, une allogreffe, ou une intensification avec ou sans support de cellules souches autologues peuvent être proposés.</p> <p>Une prophylaxie des rechutes méningées comporte des injections intrathécales.</p> <p>Les molécules couramment utilisées sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Induction : corticoïdes, vincristine, anthracycline, associés à de la L-asparaginase et/ou du cyclophosphamide. 	<p>Non abordée</p> <p>La L-asparaginase est citée lors du traitement d'induction</p>

<p><u>Type de document</u> Référentiel de pratique clinique</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Rattrapage : si échec du traitement d'induction, une chimiothérapie comportant de la cytarabine haute dose est proposé au patient. - Consolidation : comporte des blocs successifs de cytarabine et de methotrexate associés à des molécules utilisées lors de l'induction - Entretien : comprend de la 6-mercaptopurine et des corticoïdes <p>Les patients ayant une LAL Ph+ seront traités par un inhibiteur de tyrosine kinase en association à une polychimiothérapie afin d'obtenir la meilleure réduction tumorale possible au moment de l'allogreffe.</p> <p><u>Sujets âgés de plus de 55/65 ans :</u></p> <p>Le pronostic des LAL du sujet âgé est très mauvais. Des chimiothérapies à doses adaptées doivent être utilisées.</p> <p><u>Traitement des rechutes :</u></p> <p>La prise en charge des rechutes est hétérogène.</p>	
<p><u>Type de tumeur</u> Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant</p> <p><u>Titre</u> Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment</p>	<p>Le traitement des LAL de l'enfant est fonction du groupe de risque auquel il appartient. L'intensité de la chimiothérapie sera différente en fonction de ces groupes.</p> <p><u>Selon le NCI :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Risque standard : GB < 50 000/μL – et âge > 1an mais < 10 ans - Haut risque : GB > 50 000/μL et/ou âge > 10 ans <p>Il existe des facteurs pronostics de réponse : l'âge, le taux de GB, une atteinte testiculaire, le sexe, l'ethnie.</p>	<p>Abordée</p> <p>Les auteurs soulignent l'importance de la L-asparaginase dans le traitement de la LAL, en particulier chez les enfants à haut risque.</p> <p>Oncaspar® (pegaspargase) est utilisée en 1^{re} intention</p>

<p><u>Organisme émetteur</u> Cancer Care Ontario – Etats-Unis</p> <p><u>Date – référence</u> Juin 2016 Health Professional Version</p> <p><u>Type de document</u> Référentiel de pratique clinique</p>	<p>Le traitement repose sur une polychimiothérapie, d'intensité variable en fonction du groupe de risque. Un traitement de l'atteinte méningée est également associé.</p> <p><u>Induction</u> : le but est d'obtenir une rémission complète</p> <ul style="list-style-type: none"> - Association de vincristine – corticoïdes – L-asparaginase avec ou sans anthracyclines - COG : anthracycline si haut risque - D'autres groupes utilisent directement 4 médicaments <p><u>Traitement de post induction inspiré du BFM</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Consolidation initiale</u> : cyclophosphamide – 6-mercaptopurine – faibles doses de cytarabine – +/- L-asparaginase - <u>Interphase</u> : doses multiples ou fortes doses de methotrexate - <u>Réinduction (ou intensification retardée)</u> : reprend les médicaments de l'induction et la consolidation - <u>Maintenance</u> : 6 mercaptopurine en doses quotidiennes, faibles doses de methotrexate hebdomadaires, +/- vincristine et corticoïdes. <p>Les patients à hauts risques recevront un traitement de post induction plus intensif avec des doses supplémentaires d'Oncaspar® (pegaspargase), vincristine, corticoïdes, et dans certains cas d'étoposide.</p> <p>Une seconde intensification retardée est également retrouvée dans certains protocoles.</p> <p>Les patients à très hauts risques recevront de multiples doses de chimiothérapies</p>	<p>aux USA et dans certains pays européens.</p> <p>En cas d'allergie, un traitement par Erwinase® (crisantaspase) est effectué.</p>
---	--	--

intensives comprenant de la cytarabine, de l'ifosfamide et de l'étoposide. Ils sont souvent candidats à une greffe de cellules souches.

Maintenance :

- 6-mercaptopurine en doses quotidiennes associée à de faibles doses de methotrexate.
- Dans certains protocoles la vincristine et des corticoïdes hebdomadaires sont également prescrits.

Le traitement de la LAL Ph+ associe un inhibiteur de tyrosine kinase (imatinib) à une chimiothérapie. Une greffe de cellules souches est également proposée.

Importance de la L-asparaginase

Aux USA, seules l'Oncaspar® (pegaspargase) et l'Erwinase® (crisantaspase) sont disponibles.

L'Oncaspar® (pegaspargase) est couramment utilisée en induction et en consolidation aux USA et dans certains pays européens en première ligne chez les patients ayant une LAL.

Elle a l'avantage d'avoir une demi-vie longue et une activité enzymatique plus importante donc nécessite moins d'administrations.

Aucunes différences en termes d'EFS (event free survival) ou d'OS (overall survival) ou d'effets indésirables ne sont visibles entre l'Oncaspar® (pegaspargase) et la Kidrolase® (L-asparaginase issue d'*Escherichia.coli*). L'utilisation d'Oncaspar® (pegaspargase) est associée à une clairance des blastes plus importante et serait associée à une plus faible incidence d'apparition des anticorps neutralisants.

	<p>D'après ces recommandations, les patients développant une allergie à l'Oncaspar® (pegaspargase) seront traités par Erwinase® (crisantaspase).</p> <p><u>Traitement des rechutes :</u></p> <p>Deux facteurs importants sont à prendre en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Site de la rechute - Date de la rechute par rapport à la première rémission <p>Le traitement de réinduction utilise les mêmes molécules que lors de la première induction.</p> <p>La greffe de cellules souches semble présenter un intérêt lors des rechutes précoces, ou bien dans les rechutes tardives classées à haut risque (MRD+).</p> <p>Les enfants atteints d'une LAL-T en rechute ont moins de chance d'obtenir une rémission complète avec les traitements classiques. La nélarabine présente un intérêt majeur chez ces patients.</p>	
<p><u>Type de tumeur</u></p> <p>Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant</p> <p><u>Titre</u></p>	<p>Il s'agit d'une étude randomisée évaluant l'intérêt d'un traitement intensifié en fonction de la persistance ou non d'une MRD chez les enfants et les adolescents atteints d'une LAL.</p> <p>Les patients sont catégorisés en risque standard – intermédiaire – haut risque selon des critères du NCI, de la cytogénétique et de la réponse au traitement d'induction. Les patients ayant un risque standard ou intermédiaire avec présence d'une MRD le 29^{ème} jour de l'induction ont été randomisés dans le bras standard ou le bras intensifié. Le</p>	<p>Non abordée</p> <p>Les auteurs n'indiquent pas la place des asparaginases les unes par rapport aux autres. Chez les patients à haut risque, les auteurs précisent que des</p>

<p>Augmented post remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia (UKALL 2003) : a randomized controlled trial</p> <p>Ajay Vora <i>et al</i>,</p> <p><u>Organisme émetteur</u></p> <p><i>Lancet Oncol</i>,</p> <p><u>Date – référence</u></p> <p>2014 ; 15 : 809-818</p> <p><u>Type de document</u></p> <p>Article scientifique</p>	<p>régime intensifié comporte 8 doses supplémentaires d'Oncaspar® (pegaspargase), 18 doses supplémentaires de vincristine ainsi que des doses de methotrexate avec ou sans acide folinique en remplacement du methotrexate <i>per os</i>.</p> <p>Une amélioration significative de l'EFS (event free survival) avec le traitement intensifié est observée, associée à une diminution du risque de rechute. Des réactions d'hypersensibilité à la L-asparaginase ont été mises en évidence, mais les auteurs n'expliquent pas la conduite tenue.</p> <p>La stratification des patients en fonction de la présence ou non d'une MRD+ permet d'optimiser les traitements de la LAL.</p>	<p>administrations supplémentaires de L-asparaginase en association à une polychimiothérapie intensive permettent d'améliorer l'EFS.</p>
---	--	--

<p><u>Type de tumeur</u> Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant</p> <p><u>Titre</u> How I treat relapsed childhood lymphoblastic leukemia. Franco Locatelli <i>et al</i>,</p> <p><u>Organisme émetteur</u> <i>Blood</i>,</p> <p><u>Date – référence</u> 2012 ; 120 : 2807-2816</p> <p><u>Type de document</u> Article scientifique</p>	<p>Les enfants en rechute représentent 15 à 20 % des enfants traités pour une LAL. Une rechute méningée apparaît dans 3 à 8% des patients.</p> <p>Les rechutes précoces résultent de la sélection d'un clone résistant initialement présent lors du diagnostic de la leucémie. Les rechutes tardives sont liées au développement de novo d'une nouvelle leucémie issue d'un clone prémalin. Trois facteurs importants sont à prendre en compte : le lieu de la rechute – le délai entre la rechute et la rémission – les caractéristiques immunophénotypiques (réarrangement MLL- translocation BCR-ABL...). Le groupe BFM classe les enfants en 4 groupes de risques suivant ces critères.</p> <p>En fonction du groupe de risque, les enfants recevront un traitement de réinduction et de consolidation plus ou moins intensif, associée à une chimiothérapie intrathécale, et dans certains cas une irradiation crânienne. Les patients à risque standard ayant une MRD positive à la fin de l'induction et de la consolidation ou les enfants à hauts risques reçoivent une greffe de cellules souches périphériques. Les autres patients continuent un traitement par chimiothérapie conventionnelle. Différents régimes d'inductions peuvent être utilisés. (ex : idarubicine + cytarabine haute dose chez les patients à hauts risques). Un traitement intensif associé à une allogreffe de cellules souches permet de traiter 30% à 50% des enfants.</p> <p>De nouvelles études montrent l'intérêt de médicaments innovants dans le traitement des rechutes, comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La clofarabine : dans les rechutes de LAL - La nelarabine : en troisième ligne de traitement de la LAL T et des lymphomes - D'autres en essai : epratuzumab – blinatumomab – bortezomib – cytarabine liposomale. 	<p>Non abordée</p> <p>La place des asparaginases n'est pas abordée dans cet article</p>
---	--	---

<p>Type de tumeur</p> <p>Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant</p> <p>Titre</p> <p>Polyethylene Glycol-Conjugated L-Asparaginase Versus Native L-Asparaginase In Combination With Standards Agents For Children With Acute Lymphoblastic Leukemia In second Bone Marrow Relapse : A Children's Oncology Group Study (Pog 8866)</p> <p>Joanne Kurtzberg <i>et al,</i></p> <p>Organisme émetteur</p> <p><i>J Pediatr Hematol</i></p>	<p>Une réaction d'hypersensibilité limite le traitement par L-asparaginase. L'incidence de d'une réaction d'hypersensibilité durant la phase d'induction est de 4% et passe à plus de 80% lors de la phase d'intensification ou de réinduction en cas de rechute.</p> <p>Il s'agit d'une étude randomisée comparant la sécurité, l'efficacité et la faisabilité de l'administration de l'Oncaspar® (pegaspargase) comparée à la Kidrolase® (L-asparaginase native issue d'<i>Escherichia.coli</i>) chez les enfants atteints de LAL en rechute.</p> <p>Cette étude a inclus 76 patients :</p> <p>42 patients ayant développé lors de la première induction une allergie avec signes cliniques ont reçu directement de l'Oncaspar® (pegaspargase) et ont été analysés séparément. 40 patients ont développé une allergie et ont été traités par Erwinase® (crisantaspase). Enfin 11 ont développé une allergie à Erwinase® (crisantaspase) et ont été exclus de l'étude.</p> <p>Sur les 34 patients sans hypersensibilité prouvée, 17 ont été randomisés à recevoir de l'Oncaspar® (pegaspargase), et 17 de la Kidrolase® (L-asparaginase native issue d'<i>Escherichia.coli</i>).</p> <p>L'étude pharmacologique a reposé sur le dosage d'anticorps anti L-asparaginase et le dosage de la L-asparaginase.</p> <p>L'évaluation de l'efficacité du traitement était basée sur le taux de rémission (à J29), la toxicité a été évaluée selon les critères du national Cancer Institute Common Toxicity.</p> <p>Il n'existe aucune différence significative du taux de réponse entre les deux groupes randomisés. Il n'existe aucune différence significative concernant les toxicités</p>	<p>Non abordée</p> <p>Il n'existe aucune différence significative dans cette étude entre l'efficacité de la Kidrolase® (L-asparaginase native issue d'<i>Escherichia.coli</i>) et celle de l'Oncaspar® (pegaspargase)</p> <p>L'Oncaspar® (pegaspargase) a un intérêt dans le traitement en première intention de la LAL chez les patients n'ayant jamais reçu de Kidrolase® (L-asparaginase native issue d'<i>Escherichia.coli</i>).</p>
--	---	--

<p><i>Oncol,</i></p> <p><u>Date – référence</u> 2011 ; 33 : 610-616</p> <p><u>Type de document</u> Article scientifique</p>	<p>développées durant les deux traitements (effets indésirables, allergies).</p> <p>Dans tous les groupes, des anticorps ont été détectés, avec un taux plus important chez les patients traité par Oncaspar® (pegaspargase) ayant déjà développé une hypersensibilité à la Kidrolase® (L-asparaginase native issue d'<i>Escherichia.coli</i>).</p> <p>Chez les patients traités par Oncaspar® (pegaspargase) :</p> <p>On observe une modification des paramètres pharmacologiques chez les patients ayant développé une hypersensibilité par rapport à ceux qui n'ont pas développé d'hypersensibilité à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une clairance de la L-asparaginase plus rapide ; - une demi-vie moins importante (2.34 jours <i>versus</i> 5 jours) ; - une AUC diminuée (4.88 <i>versus</i> 8.58) ; - peu de patients ont une activité asparaginase détectable 8 jours après le traitement. <p>Les 42 patients avec un antécédent d'hypersensibilité qui ont reçu Oncaspar® (pegaspargase) en ont toléré au moins deux doses et 37 ont continué jusqu'à la phase de maintenance. Le phénomène d'inactivation silencieuse serait décalé dans le temps.</p> <p>Par ailleurs, les auteurs ont défini l'inactivation silencieuse : une clairance accélérée de L-asparaginase sérique associée à une augmentation du taux d'anticorps anti L-asparaginase sans symptomatologie clinique.</p> <p>Conclusion de l'étude :</p>	
---	---	--

	La pegasparginase pourrait avoir un intérêt dans le traitement des LAL nouvellement diagnostiquées ; elle pourrait diminuer le développement d'une inactivation silencieuse et d'une hypersensibilité clinique.	
<p>Type de tumeur Leucémie aigue lymphoblastique</p> <p>Titre Pegaspargase for treating acute lymphoblastic leukemia</p> <p>Organisme émetteur National Institute for Health and Care Excellence – UK</p> <p>Date Juin 2016</p>	<p>Initialement, au Royaume-Uni, l'Oncaspar® (pegaspargase) est recommandée comme une option dans le traitement des LAL de l'enfant, de l'adolescent et des adultes seulement lorsqu'il s'agit d'une maladie nouvellement diagnostiquée et non traitée.</p> <p>Cependant, la plupart des patients sont traités dans les essais UKALL qui positionnent l'Oncaspar® (pegaspargase) comme l'asparaginase de choix en association à une polychimiothérapie. Cet essai a montré que la fréquence d'administration d' Oncaspar® (pegaspargase) est fonction de l'âge des patients et de la phase de traitement (induction, consolidation, intensification).</p> <p>L'Oncaspar® (pegaspargase) et la Kidrolase® (L-asparaginase native issue d'<i>Escherichia.coli</i>) sont considérées comme identiques en termes d'EFS et OS chez les patients de tout âge, ayant une LAL nouvellement diagnostiquée et non traitée.</p> <p>D'un point de vue économique, l'utilisation en première intention d'Oncaspar® (pegaspargase) suivi d' Erwinase® (crisantaspase) est validée par le NICE.</p> <p>En cas d'hypersensibilité à l'Oncaspar® (pegaspargase) un traitement par Erwinase® (crisantaspase) sera effectué.</p> <p>L'utilisation de l'Oncaspar® (pegaspargase) est motivée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> sa plus longue demi-vie par rapport à la L-asparaginase native, permettant moins d'administrations (diminue la douleur au point d'injection) ; - sa moindre immunogénicité potentielle. 	<p>Abordée</p> <p>L'Oncaspar® (pegaspargase) est selon cette recommandation l'asparaginase de choix en première ligne de la LAL en raison de sa moindre immunogénicité potentielle et de sa plus longue demi-vie par rapport à la L-asparaginase native.</p> <p>En cas d'hypersensibilité à l'Oncaspar® (pegaspargase), un traitement par Erwinase® (crisantaspase) sera instauré.</p>

<p><u>Type de document</u></p> <p>Référentiel de pratique clinique</p>	<p>Les patients atteints de LAL Ph+ ne reçoivent pas obligatoirement de la L-asparaginase car ils peuvent obtenir un taux de rémission avec l'association d'un inhibiteur de tyrosine kinase et une chimiothérapie (d'après le protocole UKALL 14)</p> <p>Le comité préconise une administration d'Oncaspar® (pegaspargase) pour 6 administrations de Kidrolase® (L-asparaginase native issue d'<i>Escherichia.coli</i>).ou d'Erwinase® (crisantaspase) tout en sachant qu'il n'existe aucun consensus prouvé.</p>	
---	--	--

**ANNEXE 5 : HYPERSENSIBILITE A LA L-ASPARAGINASE : SYNTHESE DE LA LITTERATURE
MÉCANISMES ALLERGIQUES – DIAGNOSTIC – STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES**

Références	Mécanismes allergiques – Diagnostic	Un mécanisme est-il cité ?
<p>Clinical significance of anti-asparaginase antibodies in childhood acute lymphoblastic leukemia</p> <p>G.Mann <i>and al. Leukemia & Lymphoma</i>, 2007 ; 48 : 849-850.</p>	<p>La L-asparaginase est un traitement essentiel de la LAL en particulier chez l'enfant. Elle diminue le stock d'asparagine et de glutamine qui ont un rôle important dans la synthèse protéique. Les cellules leucémiques ne pouvant synthétiser ces acides aminés, elles entrent alors en apoptose.</p> <p>La L-asparaginase étant d'origine protéique, l'apparition d'anticorps anti L-asparaginase est fréquente. Une hypersensibilité clinique est observée, pouvant aller jusqu'à l'anaphylaxie. Une réponse immunologique sans signes cliniques peut également être visible, appelée inactivation silencieuse. Les anticorps neutralisants entraînent une clairance plus importante de la L-asparaginase, donc une diminution de son efficacité. La présence de ces anticorps neutralisants semble être associée à une diminution de l'activité enzymatique de la L-asparaginase. Lors d'une réinduction ou une intensification, un taux d'anticorps élevé est corrélé à l'apparition d'une hypersensibilité. Cependant l'apparition d'un taux précoce d'anticorps ne semble pas corrélée au développement d'une hypersensibilité.</p> <p>L'apparition précoce d'anticorps neutralisants durant l'induction semble pourtant jouer un rôle important dans la stratégie thérapeutique, et doit être investigué avec une importante cohorte de patients traités de façon uniforme.</p>	<p align="center">Non</p> <p>Cet article décrit les réactions d'hypersensibilité provoquées par la L-asparaginase et leurs corrélations potentielles avec l'apparition d'anticorps.</p>
<p>Genetic variation of GRIA-1 on chromosome 5q33 related to</p>	<p>Le but de l'étude est d'identifier, en utilisant une large approche génomique, une prédisposition génétique à l'origine d'une allergie à la L-asparaginase chez les enfants ayant une LAL.</p>	<p>Oui – hypothétique - étude de prédisposition génétique.</p>

<p>asparaginase hypersensitivity</p> <p>Shih-Hsinang Cheng <i>and al. Clin Pharmacol Ther</i>, 2010 ; 88 : 191-196.</p>	<p>Tous les enfants atteints de LAL pour lesquels une analyse de l'ADN s'est avérée possible ont été inclus.</p> <p>Sur les 498 patients, 485 patients ont été inclus dans l'analyse génotypique et 204 ont développé une réaction allergique à la L-asparaginase.</p> <p>Les réactions allergiques sont définies comme une douleur au point d'injection, une fièvre, un rash cutané, des difficultés respiratoires, et une anaphylaxie. Dans cette étude, 172 patients (84%) ont développé une réaction de grade 2, 34 patients (15%) une réaction de grade 3 et 1 (0.5%) une réaction de grade 4.</p> <p>Lors de l'analyse du polymorphisme des gènes, une surexpression des SNPs du chromosome 5 est détectée, en particulier au niveau de la région q33, région associée aux réactions asthmatiques. Il est également intéressant de noter que les régions 31 à 33 codent pour des cytokines (IL 4-13-5) pouvant être associés à des maladies inflammatoires ou autoimmunes.</p> <p>Cette étude a montré qu'un SNP (rs4958381) localisé dans la séquence intronique du gène GRIA-1 est associé de façon significative au développement d'allergies à la L-asparaginase. Le gène GRIA-1 code une sous-unité du récepteur AMPA qui transmet au cerveau les signaux glutamatergiques. Le glutamate aurait aussi un rôle d'immunomodulateur, ce qui permettrait d'expliquer la corrélation entre l'apparition de réactions allergiques et le polymorphisme de GRIA-1.</p> <p>Par ailleurs, dans cette cohorte, les réactions allergiques sont visibles lors de la réinduction ou la consolidation, et sont plus importantes chez les patients classés dans un groupe de faible risque, pour lesquels l'administration de L-asparaginase est intermittente et la chimiothérapie moins intensive. Le risque de développer une hypersensibilité semble donc augmenter lorsque le traitement par L-asparaginase est interrompu pendant au moins 1 mois.</p>	<p>Le polymorphisme du gène GRIA-1 serait associé à l'apparition d'une hypersensibilité, mais le mécanisme reste encore inconnu.</p>
--	---	---

	<p>Enfin, l'appartenance à un groupe ethnique est associée dans cette étude au développement ou non d'une réaction d'hypersensibilité à la L-asparaginase. Ainsi, chez les Amérindiens, on observe dans cette étude un polymorphisme susceptible d'entraîner une réaction allergique à la L-asparaginase.</p> <p>Cette étude a permis d'identifier l'importance du polymorphisme du gène GRIA-1 dans le développement d'une allergie à la L-asparaginase, mais n'explique pas réellement le mécanisme associé.</p>	
<p>Polymorphisms in GRIA-1 gene are a risk factor for asparaginase hypersensitivity during the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia</p> <p>Vladan Rajic <i>and al. Leukemia & Lymphoma</i>, 2015 ; 56 : 3103-3108.</p>	<p>Il s'agit d'une étude permettant de déterminer si les polymorphismes rs4958351 – rs10070447 – rs6890057 – rs4958676 – rs6889909 du gène GRIA-1 peuvent déterminer l'apparition et la sévérité d'une hypersensibilité clinique à la L-asparaginase chez les enfants atteints de LAL.</p> <p>Une cohorte de 140 enfants atteints de LAL et traités par L-asparaginase en fonction de leur niveau de risque a été étudiée.</p> <p>72 enfants ont développé une réaction allergique, en particulier dans le groupe à risque standard, par rapport aux groupes intermédiaires et haut risque. Ces allergies étaient également plus fréquentes pendant le traitement de post induction.</p> <p>Il existe une corrélation entre le polymorphisme de GRIA-1 et l'apparition d'une allergie ainsi que sa sévérité : les polymorphismes de rs4958351 ou rs10070447 sont associés à une allergie de grade 2 alors que ceux de rs4958676, rs6889909, rs6890057 sont associés à une allergie de grade 2 et 3.</p>	<p>Oui – hypothétique – étude de prédisposition génétique.</p> <p>Les différents polymorphismes de GRIA-1 seraient associés à l'apparition d'une allergie à la L-asparaginase dont la sévérité est variable. Cette n'étude n'explique pas le mécanisme à l'origine du développement d'une allergie.</p>

	<p>Dans cette cohorte, il existe une corrélation significative entre l'apparition d'une allergie et une diminution de l'EFS (event free survival) mais pas de l'OS (overall survival). Certaines études montrent qu'un arrêt du traitement ou une administration de moins de 80% de la dose de L-asparaginase entraîne une diminution de l'EFS.</p> <p>Les allergies à la L-asparaginase semblent être de type 1 ou hypersensibilité immédiate. Elles sont associées à une réponse Th2 des lymphocytes T helpers. L'IL 4 stimule les lymphocytes T helpers Th2 qui vont produire de l'IL4-5-10-13. Ces cytokines stimulent l'activation des mastocytes et des éosinophiles, et enfin la production d'IgE par les cellules B.</p> <p>Le gène GRIA-1 code pour une sous unité du récepteur AMPA au glutamate. Des études ont montré que ce récepteur pouvait être retrouvé au niveau des lymphocytes T, entraînant une activation ou une suppression de l'activité du lymphocyte T.</p> <p>Enfin, le chromosome 5q contient les gènes de l'IL 3-4-5-9 et 13. L'IL 4 est connue comme étant la cytokine impliquée dans la régulation de la synthèse des IgE et dans la modulation de la réponse TH2.</p> <p>Le polymorphisme du gène GRIA-1 apparaît associé à une réaction d'hypersensibilité à la L-asparaginase et pourrait déterminer la sévérité de l'allergie. Des études doivent démontrer le lien entre le système immunitaire et le développement d'une allergie.</p>	
<p>Clinical utility and implications of asparaginase antibodies in acute lymphoblastic leukemia</p>	<p>Il s'agit d'une étude sur l'utilité prédictive des tests de détection des anticorps IgG anti L-asparaginase pour prédire ou confirmer une hypersensibilité clinique à la L-asparaginase.</p> <p>En fonction de la gravité de la maladie, les enfants ont été classés dans des groupes appelés faible – standard – ou haut risque, et ont reçu différentes doses de Kidrolase®(L-asparaginase native issue d'<i>Escherichia.coli</i>). Les prélèvements sanguins en vue de</p>	<p>Non – intérêt du test de détection des anticorps anti asparaginase dans le diagnostic de l'hypersensibilité</p>

<p>Liu C and al. <i>Leukemia</i>, 2012 ; 26 : 2003-2009</p>	<p>l'analyse des anticorps et de l'activité asparaginase ont été réalisés à des jours définis : D5-D19-D3 de l'induction - D1 de la réinduction 1 - D1 de la réinduction 2.</p> <p>Sur une cohorte de 410 enfants traités par Kidrolase®(L-asparaginase native issue d'<i>Escherichia.coli</i>), 169 ont développé une allergie clinique avec présence d'anticorps anti L-asparaginase chez 147 d'entre eux. Parmi les 241 enfants sans allergie clinique, 89 ont développé une inactivation silencieuse avec présence d'anticorps anti L-asparaginase.</p> <p>Dans cette étude, l'âge et le sexe n'influencent pas le développement d'une hypersensibilité contrairement au groupe ethnique : les plus susceptibles de développer une allergie clinique avec présence d'anticorps sont les ethnies caucasienne et noire.</p> <p>Dans cette étude, les enfants qui ont développé une allergie clinique ont des taux d'anticorps et des AUC plus importants par rapport à ceux qui ont une inactivation silencieuse. Ces taux d'anticorps sont plus élevés chez les enfants du groupe faible risque par rapport au risque standard ou haut risque. Ceci peut s'expliquer par une période plus longue sans traitement par Kidrolase®(L-asparaginase native issue d'<i>Escherichia.coli</i>) (10 à 16 semaines) et l'association d'une chimiothérapie moins immunosuppressive.</p> <p>En revanche, dans cette étude, une réaction allergique sévère n'implique pas un titre plus important d'anticorps anti asparaginase. Cette donnée est à confirmer car les prélèvements sanguins pour l'analyse des anticorps anti asparaginase ont été effectués à jours fixes, indépendamment du jour où l'allergie est survenue.</p> <p>Dans cette étude, l'activité anti-asparaginase est inversement proportionnelle au taux d'anticorps.</p> <p>A la semaine 7, dans cette étude, la positivité des anticorps anti-asparaginase permet de</p>	<p>Dans cette étude le test de détection des anticorps est un test qualitatif, l'évaluation du taux d'anticorps est basée sur l'intensité de l'absorbance.</p> <p>Cette étude permet de montrer l'importance du suivi de l'apparition des anticorps anti asparaginase et de l'activité asparaginase dans le développement d'une hypersensibilité clinique ou d'une activation silencieuse.</p>
---	--	--

	<p>confirmer une allergie chez les enfants appartenant au groupe de faible risque (allergie entre semaines 1-6) et prédire le développement d'une allergie pour les enfants appartenant au groupe standard ou risque élevé (allergies entre semaines 7-9). (sensibilité : 87-88% et spécificité 66-67%). Les tests à la fin de l'induction ou à la fin de la consolidation manquent de sensibilité et de spécificité pour prédire une allergie.</p> <p>Ces résultats ne sont pas applicables lors d'un traitement par Oncaspar®(pegaspargase) dans les suites d'une hypersensibilité à la Kidrolase®(L-asparaginase native issue d'<i>Escherichia.coli</i>) en raison d'une réaction croisée entre les asparaginases.</p> <p>Lors d'un traitement en première ligne, l'utilisation des tests de détection des anticorps anti L-asparaginase est une aide au diagnostic d'une hypersensibilité et reste un bon indicateur pour détecter une diminution de l'activité de la L-asparaginase.</p>	
<p>Expression of CD 203c on basophils as a marker of immunoglobulin E – mediated L-Asparaginase allergy</p> <p>Moeko Hino <i>et al. Leukemia & Lymphoma</i>, 2014 ; 55 : 92-96</p>	<p>Le test d'activation des basophiles (BAT) repose sur la détection de l'expression du marqueur de dégranulation (ou activation) CD203c des basophiles. Ce test à haute sensibilité et spécificité est utilisé pour identifier une allergie médiée par les IgE. Son utilité dans la détection des allergies à la L-asparaginase n'a pas été prouvée.</p> <p>Le but de cette étude est de comparer le test BAT et le test de détection des IgG anti asparaginase dans le diagnostic des allergies à la L-asparaginase chez les enfants. La confirmation du mécanisme allergique médiée par les IgE sera effectuée en utilisant la technique du prick test.</p> <p>Sur les 32 enfants traités en fonction de leur risque, 8 ont développé une allergie.</p> <p>Chez les enfants ayant développé une allergie à la Kidrolase®(L-asparaginase native issue d'<i>Escherichia.coli</i>), les taux d'IgG et de basophiles exprimant le CD 203 sont plus élevés et augmentent avec la concentration en L-asparaginase par rapport aux enfants n'ayant</p>	<p>Non –</p> <p>intérêt du test d'activation des basophiles dans le diagnostic de l'hypersensibilité</p> <p>Dans cette étude, l'inactivation silencieuse n'est pas mentionnée. En fonction de la tolérance clinique, les enfants sont inclus dans le groupe « allergie » ou « non allergie ».</p>

	<p>pas développé d'allergies. Ces résultats sont en faveur de l'activation des basophiles par la L-asparaginase. Le taux basophiles exprimant le CD 203 diminue quelques mois après l'allergie. La faible corrélation entre le BAT et le test de détection des IgG indique que le taux de CD 203 augmente indépendamment du taux d'IgG.</p> <p>Par ailleurs, la positivité du prick test chez 3 patients sur les 5 ayant un BAT positif laisse supposer que les mastocytes des patients allergiques sont activées par les IgE spécifique L-asparaginase. Malheureusement ces IgE sont difficiles à identifier.</p> <p>Le diagnostic de l'allergie par le taux d'IgG et le test BAT est une approche intéressante et peut permettre au médecin de monitorer une allergie à la L-asparaginase. Le suivi du taux d'IgG est particulièrement intéressant dans la détection d'un échec au traitement.</p>	<p>Le test BAT permet de monitorer une allergie à la L-asparaginase, mais son implication en tant que test diagnostic doit être investiguée.</p>
<p>Silent hypersensitivity to <i>Escherichia coli</i> asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia</p> <p>Marion Strullu <i>et al.</i> <i>Leukemia & Lymphoma</i>, 2010 ; 51 : 1464-1472</p>	<p>Cette étude est une évaluation de l'incidence de l'hypersensibilité silencieuse et de son impact chez les enfants atteints de LAL.</p> <p>39 enfants ont été traités pour une LAL d'après le protocole FRALLE 2000. Les échantillons de sang ont été collectés 2h avant l'administration de Kidrolase®(L-asparaginase native issue d'<i>Escherichia.coli</i>) afin d'effectuer une recherche d'AC anti L-asparaginase, de doser l'activité asparaginase et la concentration en asparagine. L'activité asparaginase et la concentration en asparagine n'ont pas été mesurés durant la seconde intensification.</p> <p>15 patients ont présenté une réaction allergique, plus souvent dans le groupe FRALLE A (risque standard) que dans le groupe FRAALE B-T. Les IgG anti asparaginase ont été détectés chez 14 patients, et avant les signes cliniques de l'allergie pour 11 d'entre eux. Des pics d'allergies sont visibles : à la fin de l'induction et pendant la phase d'intensification tardive.</p> <p>L'hypersensibilité silencieuse a touché 6 patients (18%), plus fréquemment dans le groupe FRALLE B-T, (risque élevé). Les enfants n'avaient pas de signes cliniques mais des</p>	<p>Non –</p> <p>Cette étude dispose d'un effectif faible d'enfants dans les sous-groupes.</p>

	<p>anticorps anti-asparaginase étaient présents.</p> <p>Durant la seconde phase d'intensification tardive, les taux d'IgG sont plus importants chez les patients du groupe FRALLE A par rapport au groupe FRALLE B-T. En revanche, aucune différence n'est observée entre les deux groupes pendant les phases d'induction et de consolidation. Le protocole FRALLE B-T contient plus d'administrations de L-asparaginase, mais également de corticoïdes et de chimiothérapies myelosuppressives, ce qui peut expliquer la stabilité du taux d'anticorps durant toutes les phases.</p> <p>L'activité anti-asparaginase et la déplétion en asparagine ne montrent aucune différence entre les sous-groupes, ces résultats nécessitent une investigation plus importante en raison de l'effectif faible des groupes. Enfin, il n'existe pas de différence à 5 ans en ce qui concerne le devenir des enfants.</p> <p>Cette étude souligne l'importance d'un traitement par corticoïdes et d'une chimiothérapie immunosuppressive dans le développement d'anticorps anti asparaginase afin de limiter l'inactivation silencieuse. L'intérêt de la pharmacodynamie et pharmacocinétique des anticorps anti asparaginase reste à investiguer.</p>	
<p>How to manage asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia</p> <p>Michael J Burke <i>and al. Future Oncol</i>, 2014 ; 10 : 2615-2627</p>	<p>Il s'agit d'une revue détaillant le phénomène d'hypersensibilité sous asparaginase et sa prise en charge.</p> <p><u>Trois asparaginases sont disponibles :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kidrolase® (L-asparaginase native issue de <i>E.coli</i>) mais non disponible aux Etats-Unis. - Oncaspar® (pegaspargase), utilisée principalement aux USA et au Royaume Uni en première ligne - Erwinase® (crisantaspase) issue de <i>Erwinia chrysanthemi</i>: utilisée en cas d'hypersensibilité. 	<p>Non –</p> <p>prise en charge d'une hypersensibilité liée à la L-asparaginase</p> <p>Il s'agit d'une review expliquant la prise en charge des hypersensibilités à la L-</p>

	<p><u>Hypersensibilité :</u></p> <p>La L-asparaginase étant une protéine de haut poids moléculaire d'origine bactérienne, elle est susceptible de déclencher une réaction immune lors de son administration. Les IgG et IgE sont associés au développement de cette réaction allergique. De plus, les anticorps neutralisants diminuent l'activité enzymatique de la L-asparaginase.</p> <p>Il existe deux types de réactions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité clinique : le plus souvent il s'agit d'un rash et d'une douleur au point d'injection lorsque l'administration est en IM. Les allergies de grades 1 et 2 sont caractérisées par un rash localisé une fièvre, des frissons, une dyspnée. Les allergies de grades 3 et 4 sont caractérisées par un bronchospasme et peuvent aller jusqu'à une anaphylaxie. Ces réactions peuvent nécessiter l'arrêt définitif du traitement, donc une perte de chance pour les patients. - Hypersensibilité sub clinique appelée également inactivation silencieuse : elle est caractérisée par l'apparition d'AC anti L-asparaginase sans signes cliniques de réaction allergique Le risque de développer une inactivation silencieuse est plus importante chez les patients en rechute. <p><u>Facteurs de risque d'hypersensibilité :</u></p> <p>Oncaspar® (pegaspargase) semble induire une moindre immunogénicité par rapport à la L-asparaginase native (hypersensibilité clinique 24% - présence d'anticorps dans 60% des cas). Cependant, une réaction croisée est visible avec ces deux asparaginases, entraînant une diminution de l'activité d'Oncaspar® (pegaspargase) chez des patients initialement traités par Kidrolase® (L-asparaginase native issue de <i>E.coli</i>).</p> <p>Des administrations fréquentes de L-asparaginase associées à une chimiothérapie intensive et une prémédication à l'aide de corticoïdes permettent de diminuer le risque d'apparition d'une hypersensibilité. La voie d'administration reste encore un facteur de</p>	<p>asparaginase. Les auteurs parlent peu de la L-asparaginase native car ils utilisent l'Oncaspar® (pegaspargase) en première ligne. Ils soulignent l'importance de monitorer l'efficacité du traitement et les réactions d'hypersensibilités à l'aide de l'activité asparaginase, la concentration en asparagine, et le taux d'anticorps anti-asparagine.</p>
--	--	--

risque controversé.

Enfin, le polymorphisme du gène GRIA 1 est associé à une hypersensibilité.

Traitement de l'hypersensibilité :

Le patient doit rester en observation pendant 1h après la fin de la perfusion afin d'évaluer les signes d'allergie. Oncaspar® (pegaspargase) ayant une demi-vie plus longue, les réactions d'hypersensibilité peuvent apparaître plusieurs heures après la fin de l'injection. Les patients doivent donc être informés sur les modalités de traitement des réactions allergiques.

En cas d'hypersensibilité grave, trois solutions sont à envisager :

- Arrêt définitif du traitement par L-asparaginase : cet arrêt est associé à une perte de chance pour les patients ;
- Poursuite du traitement par Oncaspar® (pegaspargase) en mettant en place un protocole de désensibilisation ou l'association d'un corticoïde, de la diphenhydramine et de paracétamol. Cependant cette prémédication permet de masquer les signes de l'allergie, et n'empêche pas son apparition. Les protocoles de désensibilisations sont souvent utilisés dans les pays où il n'existe aucune alternative thérapeutique ;
- Passage à Erwinase® (crisantaspase): la réaction croisée avec les autres asparaginases est limitée. Deux stratégies sont possibles : commencer Erwinase® (crisantaspase) lors de la prochaine dose prévue par le protocole, ou débiter Erwinase® (crisantaspase) 48 à 72 heures après les signes cliniques d'hypersensibilité.

Le mécanisme d'action de ces trois asparaginases est identique. Elles diffèrent seulement par leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Dans de

	<p>nombreuses études, il a été montré que 6 doses d'Erwinase® (crisantaspase) étaient équivalentes à 1 dose d' Oncaspar® (pegaspargase).</p> <p><u>Intérêt du TDM (therapeutic drug monitoring) :</u></p> <p>La mesure de la concentration en asparagine ou l'activité asparaginase permet de suivre en temps réel l'efficacité du traitement. Il a été montré qu'une augmentation de l'activité asparaginase était associée à une amélioration du devenir des patients. Il permet de détecter également l'inactivation silencieuse (2 prélèvements ou l'activité asparaginase < 0.1 UI/ml ou bien 1 prélèvement ou l'activité asparaginase < 0.1 UI/ml et présence d'Ac).</p> <p>Le TDM, en association au suivi du taux d'AC permet une évaluation pharmacologique personnalisée de l'efficacité du traitement, et l'intérêt d'un changement ou non de traitement par Erwinase®.</p>	
<p>A desensitization protocol in children with L-asparaginase hypersensitivity</p> <p><i>Sinan Akbayram et al,</i></p> <p>J Pediatr Hematol Oncol, 2010 ; 32 : 187-191</p>	<p>Les réactions d'hypersensibilité apparaissent chez 5 à 45% des patients traités. Les mécanismes proposés seraient médiés par les IgE, IgG ou bien IgM. Le but de cette étude est de déterminer la sécurité d'utilisation d'un protocole de désensibilisation chez 9 enfants ayant développé une allergie clinique à la Kidrolase®(L-asparaginase native issue d'<i>Escherichia.coli</i>).</p> <p>Le protocole de désensibilisation est le suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2mg/kg IV de dexaméthasone et 1mg/kg de pheniramine 1 heure avant chaque administration de L-asparaginase - Différentes préparations de L-asparaginases ont été administrées à un débit de 60 ml/h : 0.1% de la dose totale, puis 1% de la dose totale, puis 10%, puis le restant de la dose. Le volume des poches préparées est de 240 mL. <p>Suite à au protocole de désensibilisation, tous les enfants ont pu bénéficier d'un traitement par Kidrolase®(L-asparaginase native issue d'<i>Escherichia.coli</i>).</p>	<p>Non –</p> <p>Cet article est un exemple de protocole de désensibilisation utilisée dans un pays ou l'Oncaspar® (pegaspargase) et Erwinase®(crisantaspase) ne sont pas disponibles.</p> <p>Dans cette étude, l'inactivation silencieuse n'est pas étudiée.</p>

ANNEXE 6 : SYNOPSIS DU PROTOCOLE GRAALL 2014

MULTICENTER TRIAL TREATMENT OF PHILADELPHIA CHROMOSOME NEGATIVE B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA OF YOUNG ADULTS (GRAALL-2014/B)

Tracking Information

First Received Date ^{ICMJE}	November 25, 2015
Last Updated Date	November 18, 2016
Start Date ^{ICMJE}	February 2016
Estimated Primary Completion Date	December 2020 (Final data collection date for primary outcome measure)
Current Primary Outcome Measures ^{ICMJE} (submitted: November 27, 2015)	Disease free survival (DFS) [Time Frame: 4 years]
Original Primary Outcome Measures ^{ICMJE}	<i>Same as current</i>
Change History	Complete list of historical versions of study NCT02617004 on ClinicalTrials.gov Archive Site <ul style="list-style-type: none">• Cumulative incidence of relapse (CIR) [Time Frame: 4 years]• non relapse mortality (NMR) [Time Frame: 4 years]• Overall survival [Time Frame: 4 years]• Cumulative incidence of relapse (CIR) after censoring at allo-stem cell transplantation (SCT) in first complete remission (CR) [Time Frame: 4 years]
Current Secondary Outcome Measures ^{ICMJE} (submitted: November 27, 2015)	<ul style="list-style-type: none">• overall survival after censoring at allo-stem cell transplantation (SCT) in first complete remission (CR) [Time Frame: 4 years]• Non relapse mortality (NRM) after censoring at allo-stem cell transplantation (SCT) in first complete remission (CR) [Time Frame: 4 years]• Disease free survival (DFS) after censoring at allo-stem cell transplantation (SCT) in first complete remission (CR) [Time Frame: 4 years]• Minimal residual disease (MRD)

[Time Frame: 1 year]

Original Secondary Outcome Measures ^{ICMJE} *Same as current*

Current Other Outcome Measures ^{ICMJE} Not Provided

Original Other Outcome Measures ^{ICMJE} Not Provided

Descriptive Information

Brief Title ^{ICMJE} Multicenter Trial Treatment of Philadelphia Chromosome Negative B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia of Young Adults

Official Title ^{ICMJE} Multicenter Trial Treatment of Philadelphia Chromosome Negative (Ph-) B-lineage Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) of Young Adults (18-59 Years).

Brief Summary The purpose of this study is to prospectively validate the new risk model, based on minimal residual disease (MRD) response level and oncogenetic status by comparing historical results of GRAALL-2005 with those of GRAALL-2014 in an identical population of patients (Philadelphia chromosome negative, B lineage ALL, aged 18 to 59 years old).

Detailed Description Not Provided

Study Type ^{ICMJE} Observational

Study Design ^{ICMJE} Observational Model: Cohort
Time Perspective: Prospective

Target Follow-Up Duration Not Provided

Biospecimen Retention: Samples With DNA
Description:
leukemic cells, nucleic acids, serum

Sampling Method Non-Probability Sample

Study Population Young Adults (age 18-59) with Philadelphia Chromosome Negative B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia

Condition ^{ICMJE}	Philadelphia Chromosome Negative Adult B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia
Intervention ^{ICMJE}	Not Provided
Study Groups/Cohorts	Not Provided
Publications *	Not Provided

* Includes publications given by the data provider as well as publications identified by ClinicalTrials.gov Identifier (NCT Number) in Medline.

Recruitment Information

Recruitment Status ^{ICMJE}	Recruiting
Estimated Enrollment ^{ICMJE}	500
Estimated Completion Date	December 2025
Estimated Primary Completion Date	December 2020 (Final data collection date for primary outcome measure)

Inclusion Criteria:

1. Whose blood and bone marrow explorations have been completed before the steroids prephase
2. Aged 18 to 59 years old with not previously treated (including intrathecal injection) B-lineage-ALL newly diagnosed according to the WHO 2008 definition with $\geq 20\%$ bone marrow blasts
3. Whose karyotype shows no t(9;22) and/or the absence in molecular biology of breakpoint cluster region-Abelson (BCR-ABL)
4. With Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 3
5. With or without central nervous system (CNS) or testis involvement
6. Without other evolving cancer (except basal cell carcinoma of the skin or "in situ" carcinoma of the cervix) or its radiotherapy or chemotherapy treatment should be finished at least since 6 months
7. Having signed a written informed consent
8. With efficient contraception for women of childbearing age (excluding estrogens and

Eligibility Criteria ^{ICMJE}

IUD)

9. With health insurance coverage
10. Who have received or being receiving the steroid prephase

Exclusion Criteria:

1. With lymphoblastic lymphoma and bone marrow blasts < 20%, Burkitt-type ALL, or with antecedents of chronic myeloid leukemia (CML) or other myeloproliferative neoplasm
2. With contra-indication to anthracyclines or any other general or visceral contra-indication to intensive therapy except if considered related to the ALL:
 - Aspartate transaminase (AST) and/or alanine transaminase (ALT) > 5 x upper limit of normal range (ULN)
 - Total bilirubin \geq 2.5 x upper limit of normal range (ULN)
 - Creatinine >1.5x upper limit of normal range (ULN) or creatinine clearance <50 mL/mn
3. Myocardial infarction within 6 months prior to inclusion in the trial, cardiomyopathy (NYHA grade III or IV), left ventricle ejection fraction (LVEF) < 50% and or Shortening fraction < 30%,
4. Active severe infection or known seropositivity for HIV or human T cell leukemia/lymphoma virus type 1 (HTLV1) or active hepatitis B or C
5. Pregnant (beta-Human Chorionic Gonadotropin positive) or nursing woman
6. Not able to bear with the procedures or the frequency of visits planned in the trial
7. Unable to consent, under tutelage or curators, or judiciary safeguard.

Sex/Gender

Sexes Eligible for Study: All

Ages

18 Years to 59 Years (Adult)

Accepts Healthy Volunteers

No

MULTICENTER STUDY OF RISK-ADAPTED TREATMENT FOR T-LINEAGE ALL OF YOUNG ADULTS (18-59 YEARS OLD) (GRAALL-2014/T)

	Tracking Information
First Received Date ^{ICMJE}	November 25, 2015
Last Updated Date	June 23, 2016
Start Date ^{ICMJE}	December 2015
Estimated Primary Completion Date	December 2020 (Final data collection date for primary outcome measure)
Current Primary Outcome Measures ^{ICMJE} (submitted: December 1, 2015)	Disease free survival (DFS) [Time Frame: 4 years]
Original Primary Outcome Measures ^{ICMJE}	<i>Same as current</i>
Change History	<p>Complete list of historical versions of study NCT02619630 on ClinicalTrials.gov Archive Site</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall survival [Time Frame: 4 years] • Cumulative incidence of relapse [Time Frame: 4 years] • Non relapse mortality (NRM) [Time Frame: 4 years] • Disease free survival censored at allograft in first complete remission (CR) [Time Frame: 4 years] • Cumulative incidence of relapse censored at allograft in first complete remission (CR) [Time Frame: 4 years] • Overall survival censored at allograft in first complete remission (CR) [Time Frame: 4 years] • Non relapse mortality (NRM) censored at allograft in first complete remission (CR) [Time Frame: 4 years] • Minimal residual disease (MRD) [Time Frame: within 1 year] • Proportion of patients having received the 5 cycles of nelarabine [Time Frame: 3 years]
Current Secondary Outcome Measures ^{ICMJE} (submitted: December 1, 2015)	

Original Secondary Outcome Measures ^{ICMJE}	<i>Same as current</i>
Current Other Outcome Measures ^{ICMJE}	Not Provided
Original Other Outcome Measures ^{ICMJE}	Not Provided

Descriptive Information

Brief Title ^{ICMJE}	Multicenter Study of Risk-adapted Treatment for T-lineage ALL of Young Adults (18-59 Years Old)
Official Title ^{ICMJE}	Multicenter Study of Risk-adapted Treatment for T-lineage ALL of Young Adults (18-59 Years Old): Evaluating the Efficacy of a Nelarabine Based Consolidation and Maintenance in High-risk Patients
Brief Summary	The purpose of this study is to evaluate the efficacy of nelarabine-based consolidation and maintenance therapy in term of relapse-free survival (RFS) in high-risk (HR) patients.
Detailed Description	Not Provided
Study Type ^{ICMJE}	Interventional
Study Phase	Phase 2
Study Design ^{ICMJE}	Intervention Model: Single Group Assignment Masking: Open Label Primary Purpose: Treatment
Condition ^{ICMJE}	T-cell Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
Intervention ^{ICMJE}	Drug: nelarabine Nelarabine 1500 mg/m ² /d (IV 2h) : D1, D3, D5 Cyclophosphamide 150 mg/m ² /d (IV 3h) : D1, D3 etoposide (VP-16) 75 mg/m ² /d (IV 1h) : D1, D3 granulocyte-colony stimulating factor 5 µg/kg/d (SC) : D7 until neutrophil >1 Giga/Liter for a maximum of 5 blocks
Study Arms	Experimental: High-Risk (HR) patients Nelarabine during consolidation and maintenance Intervention: Drug: nelarabine
Publications *	Not Provided

* Includes publications given by the data provider as well as publications identified by ClinicalTrials.gov Identifier (NCT Number) in Medline.

Recruitment Information

Recruitment Status ^{ICMJE}	Recruiting
Estimated Enrollment ^{ICMJE}	275
Estimated Completion Date	December 2025
Estimated Primary Completion Date	December 2020 (Final data collection date for primary outcome measure)

Inclusion Criteria:

1. Whose blood and bone marrow explorations have been completed before the steroids prephase
2. aged 18-59 years old with a not previously treated (including IT injection) T-ALL newly-diagnosed according to the WHO 2008 definition with > 20% bone marrow blasts
3. With Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status < 3
4. With or without central nervous system (CNS) involvement or testis
5. Without other evolving cancer (except basal cell carcinoma of the skin and "in situ" carcinoma of the cervix) or its chemo or radio-therapy treatment finished at least since 6 months
6. Having signed a written informed consent
7. With efficient contraception for women of childbearing age (excluding estrogens and IUD)
8. Having received or being receiving steroid prephase
9. With health insurance coverage

Eligibility Criteria ^{ICMJE}

Exclusion Criteria:

1. With lymphoblastic lymphoma and bone marrow blasts < 20%, Burkitt-type ALL or with antecedents of chronic myeloid leukemia (CML) or other myeloproliferative neoplasm

2. With contra-indication to anthracyclines or any other general or visceral contra-indication to intensive therapy except if considered related to the ALL:
 - Aspartate transaminase (AST) and/or alanine transaminase (ALT) > 5 x upper limit of normal range (ULN)
 - Total bilirubin \geq 2.5 x upper limit of normal range (ULN)
 - Creatinine > 1.5 x upper limit of normal range (ULN) or creatinine clearance <50 mL/mn
3. Myocardial infarction within 6 months prior to inclusion in the trial, cardiomyopathy (NYHA grade III or IV), left ejection ventricle fraction (LEVF) < 50% and/or RF < 30%,
4. Active severe infection or known seropositivity for HIV or Human T cell leukemia/lymphoma virus type 1 (HTLV-1) or active hepatitis B or C
5. Other active malignancy
6. Pregnant (beta-Human Chorionic Gonadotropin (hCG) positive) or nursing woman
7. Women of childbearing potential not willing to use an effective form of contraception during participation in the study and at least three months thereafter. Patients not willing to ensure not to beget a child during participation in the study and at least three months thereafter
8. Treated with any other investigational agent or participation in another trial within 30 days prior to entering this study
9. Not able to bear with the procedures or the frequency of visits planned in the trial
10. Unable to consent, under tutelage or curators, or judiciary safeguard

Sex/Gender

Sexes Eligible for Study: All

Ages

18 Years to 59 Years (Adult)

Accepts Healthy Volunteers No

ANNEXE 7 : SYNOPSIS DU PROTOCOLE INTREALL SR 2010

INTERNATIONAL STUDY FOR TREATMENT OF STANDARD RISK CHILDHOOD RELAPSED ALL 2010

First Received Date ^{ICMJE}	February 18, 2013
Last Updated Date	May 4, 2017
Start Date ^{ICMJE}	May 2014
Estimated Primary Completion Date	April 2021 (Final data collection date for primary outcome measure)
Current Primary Outcome Measures ^{ICMJE} (submitted: February 28, 2013)	<ul style="list-style-type: none">SR induction/consolidation ALL-REZ BFM 2002 versus UK-ALL-R3 (randomisation 1) [Time Frame: at 4 years of arm A] SR induction/consolidation ALL-REZ BFM 2002 versus UK-ALL-R3 (randomisation 1): 10% pEFS superiority of arm B above a 65% pEFS at 4 years of arm ASR consolidation +/- epratuzumab (randomisation 2) [Time Frame: at 4 years of standard arm] SR consolidation +/- epratuzumab (randomisation 2): 10% pEFS superiority of the arm with epratuzumab above an expected 74% pEFS at 4 years of the standard arm
Original Primary Outcome Measures ^{ICMJE}	<i>Same as current</i>
Change History	Complete list of historical versions of study NCT01802814 on ClinicalTrials.gov Archive Site
Current Secondary Outcome Measures ^{ICMJE} (submitted: February 28, 2013)	<ul style="list-style-type: none">SR induction/consolidation [Time Frame: year 7] SR induction/consolidation: comparison of OS, toxicity, rate of CR2, and rate of MRD between treatment groupsSR consolidation +/- epratuzumab [Time Frame: year 7] SR consolidation +/- epratuzumab: comparison of OS, toxicity, MRD levels, rate of MRD and evaluation of pharmacokinetic parameters of Epratuzumab

Original Secondary Outcome Measures ^{ICMJE} *Same as current*

Current Other Outcome Measures ^{ICMJE} Not Provided

Original Other Outcome Measures ^{ICMJE} Not Provided

Descriptive Information

Brief Title ^{ICMJE} International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL 2010

Official Title ^{ICMJE} International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL 2010 A Randomized Phase III Study Conducted by the Resistant Disease Committee of the International BFM Study Group

Brief Summary The main goal of this study is to improve the outcome of children and adolescents with standard risk first relapsed acute lymphoblastic leukemia. Furthermore, goal is to set up a large international study group platform allowing for optimization of standard treatment strategies and integration of new agents.

Detailed Description ALL is the most frequent malignancy in childhood and has favourable event-free and overall survival rates. About 15% of patients suffer relapse. At relapse prognosis is much inferior (about 50% survival) leukemic clones exhibit much more resistance to conventional chemotherapy. Patients with relapse require treatment intensification and different therapeutic strategies. At relapse, new targeted agents can provide the chance for better cure rates and need to be investigated in prospective controlled trials before they may be even eligible for frontline treatment strategies.

The IntReALL SR 2010 trial is designed to achieve 2 major aims: Establishment of the best available standard chemotherapy treatment. This is addressed with the randomization of the 2 best developed strategies for treatment of childhood relapsed ALL, the German ALL-REZ BFM 2002 Protocol with the Protocol II IDA arm, and the British ALL-R3 protocol with the mitoxantrone arm. This randomization allows confirming the feasibility of both protocols in

a large variety of different countries and study groups with different frontline therapy strategies. As result from this trial a common standard chemotherapy for childhood relapsed ALL will be developed which can serve as backbone for investigation of the most attractive targeted new agents.

The 2nd aim is the investigation of the efficacy and tolerability of the humanized CD22 directed monoclonal antibody Epratuzumab, manufactured and provided by the company Immunomedics, US. The drug will be randomly added to the respective consolidation chemotherapy, using EFS as primary endpoint. Epratuzumab has been developed in adult rheumatology indications and in B-cell malignancies. A phase I and early phase II combination trial in childhood relapse ALL has been conducted and published by the Children's Oncology Group (COG), and results of an extended phase II trial have been recently presented at the ASH meeting (12/2011). The drug showed a very favourable safety profile as single drug and in combination with multidrug chemotherapy. Activity was moderate, the recent trial showed a significantly better elimination of minimal residual disease (MRD) in patients achieving a 2nd complete remission. This finding supports the strategy to use Epratuzumab in combination with consolidation chemotherapy after induction in patients having reduced the leukemia burden in the bone marrow to at least below 25%, most of them will be in 2nd complete remission. Epratuzumab will be given weekly at the established dose. Pharmacokinetics will be investigated in a reduced number of patients. The further treatment will be conventional intensive chemotherapy and maintenance therapy in patients with good MRD response after induction, or with allogeneic stem-cell transplantation (SCT) in those with insufficient MRD response. SCT will be considered as standard treatment element and will not lead to censoring of the patients of considered as endpoint. Epratuzumab is not licensed so far and the trial may add to the approval process in case.

Scientific advice for the trial has been requested at the FDA and the EMA. Both institutions have responded supportively. Concerns and

recommendations of FDA and EMA have been addressed in the protocol and the corresponding statistical analysis plan.

The IntReALL SR 2010 trial will be financed within the FP7 project IntReALL 2010 supported by the European Commission. Within the project next to the SR trial a strategy for HR patients will be addressed, the establishment of harmonized diagnostic procedures, an international tumour bank and a comprehensive biologic/scientific programme will be set up, a web-based GCP conform database will be established, a comprehensive statistical strategy for both trials are established, and drug development in this indication will be promoted and organized from side of the disease experts in cooperation with the established academic structures ITCC (Innovative Therapies for Children with Cancer), the ENCCA project (European Network for Cancer in Children and Adolescents) and SIOPe (International Society for Pediatric Oncology Europe), the central authorities (EMA, FDA) and Industry. Parent organisation and former patients are integrated into and accompany the process.

Main aims of the IntReALL FP7 project are to establish a therapeutic platform for children with relapsed ALL in Europe and beyond and to give them access to the most promising new agents under academic control and free from commercial interests.

Randomized evidence for efficacy and tolerability of new drugs are demanded by competent authorities. These trials are conducted beyond the mostly palliative patient group eligible for phase I/II trials in curative indications. Treatment protocols for with curative indications need to be conducted in the best interests of the patients, ideally with an academic sponsor. The design should be driven by medical and scientific evidence and not by commercial interests as is the case in industry sponsored trials. This concept was acknowledged by the European Commission selecting the project for funding from many other powerful applications.

Study Type ^{ICMJE}	Interventional
Study Phase	Phase 3

Study Design <small>ICMJE</small>	Allocation: Randomized Intervention Model: Parallel Assignment Masking: No masking Primary Purpose: Treatment
Condition <small>ICMJE</small>	Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)
Intervention <small>ICMJE</small>	<ul style="list-style-type: none"> • Drug: SR-A + Epratuzumab Other Name: Epratuzumab • Drug: SR-B + Epratuzumab Other Name: Epratuzumab • No Intervention: SR-A Patients randomized to the SR-A Arm receive induction, consolidation and maintenance therapy according to a modified protocol ALL-REZ BFM 2002 with Protocol II-IDA as 1st consolidation element. In this arm patients are randomized not to receive epratuzumab. • Active Comparator: SR-A + Epratuzumab Patients randomized to the SR-A Arm receive induction, consolidation and maintenance therapy according to a modified protocol ALL-REZ BFM 2002 with Protocol II-IDA as 1st consolidation element. In this arm patients are randomized to receive epratuzumab.
Study Arms	<p>Intervention: Drug: SR-A + Epratuzumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • No Intervention: SR-B Patients randomized to the SR-B Arm receive induction, post-induction and maintenance therapy according to the protocol ALL-R3. In this arm patients are randomized not to receive epratuzumab. • Active Comparator: SR-B + Epratuzumab Patients randomized to the SR-B Arm receive induction, post-induction and maintenance therapy according to the protocol ALL-R3. In this arm patients are randomized to receive epratuzumab. <p>Intervention: Drug: SR-B + Epratuzumab</p>
Publications *	Not Provided

* Includes publications given by the data provider as well as publications identified by ClinicalTrials.gov Identifier (NCT Number) in Medline.

Recruitment Information

Recruitment Status ^{ICMJE}	Recruiting
Estimated Enrollment ^{ICMJE}	1242
Estimated Completion Date	July 2021
Estimated Primary Completion Date	April 2021 (Final data collection date for primary outcome measure)

Inclusion Criteria:

- Morphologically confirmed diagnosis of 1st relapsed precursor B-cell or T-cell ALL
- Children less than 18 years of age at inclusion
- Meeting SR criteria: late isolated or late/early combined BCP BM relapse, any late/early isolated extramedullary relapse
- Patient enrolled in a participating centre
- Written informed consent
- Start of treatment falling into the study period
- No participation in other clinical trials 30 days prior to study enrolment that interfere with this protocol, except trials for primary ALL
- Inclusion criteria specific for the epratuzumab randomization
- Precursor B-cell immunophenotype. A specific CD22 expression level is not required
- M1 or M2 status of the bone marrow after induction

Eligibility Criteria ^{ICMJE}

Exclusion Criteria:

- BCR-ABL / t(9;22) positive ALL
- Pregnancy or positive pregnancy test (urine sample positive for β -HCG > 10 U/l)
- Sexually active adolescents not willing to use highly effective contraceptive method (pearl index <1) until 2 years after end of antileukemic therapy

- Breast feeding
- Relapse post allogeneic stem-cell transplantation
- The whole protocol or essential parts are declined either by patient himself/herself or the respective legal guardian
- No consent is given for saving and propagation of pseudonymized medical data for study reasons
- Severe concomitant disease that does not allow treatment according to the protocol at the investigator's discretion (e.g. malformation syndromes, cardiac malformations, metabolic disorders)
- Karnovsky / Lansky score < 50%
- Subjects unwilling or unable to comply with the study procedures
- Subjects who are legally detained in an official institute

Sex/Gender

Sexes Eligible for Study: All

Ages

up to 17 Years (Child)

PROTOCOLE CAALL-F 01:
A FRENCH PROTOCOL FOR THE TREATMENT OF ACUTE
LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL) IN CHILDREN AND
ADOLESCENTS

Tracking Information

First Received Date	ICMJE	February 15, 2016
Last Updated Date		September 28, 2016
Start Date	ICMJE	April 2016
Estimated Completion Date	Primary	April 2026 (Final data collection date for primary outcome measure)

Current Primary Outcome Measures (submitted: March 17, 2016)	ICMJE	<ul style="list-style-type: none">• Incidence of adequate (> 100 IU/L) asparaginase activity measured in the plasma at day 33 of induction therapy [Time Frame: Day 33] asparaginase activity > 100 IU/L• Incidence of directly asparaginase-related severe toxicities (Grade ≥ 3 as assessed by CTCAE v4.0) observed during induction therapy [Time Frame: Between Day 12 of induction and Day 8 of consolidation] Incidence of severe toxicities (Grade ≥ 3) directly asparaginase-related (CNS thrombosis, pancreatitis, anaphylaxis, and hyperbilirubinemia) between Day 12 and Day 49 of treatment and anyway before Day 8 of consolidation
--	--------------	--

Original Primary Outcome Measures	ICMJE	<i>Same as current</i>
--	--------------	------------------------

Change History	Complete list of historical versions of study NCT02716233 on ClinicalTrials.gov Archive Site
-----------------------	--

Current Secondary Outcome Measures (submitted: March 17, 2016)	ICMJE	<ul style="list-style-type: none">• Incidence of asparagine depletion measured in plasma by a concentration below the Limit of Quantification (LOQ) of 0.4 micromol/L
--	--------------	---

[Time Frame: Day 33 of induction]

- Incidence of adequate (> 100 IU/L) asparaginase activity measured in the plasma at day 40 of induction therapy [Time Frame: Day 40 of induction]
- Incidence of asparagine depletion measured in plasma by a concentration below the Limit of Quantification (LOQ) of 0.4 micromol/L [Time Frame: Day 40 of induction]
- Incidence of antibodies against asparaginase, measured in serum [Time Frame: Day 4 of delayed intensification]
- Incidence of silent inactivation [Time Frame: First 6-9 months]

Silent inactivation or subclinical hypersensitivity is defined as a plasma PEGasparaginase activity level <100 IU/L at day 7 \pm 1 or <20 IU/L at day 14 \pm 11 after administration in a patient without clinical symptoms of allergy

- Percentage of patients without switch to *Erwinia* asparaginase [Time Frame: First 6-9 months]
- Percentage of patients receiving more than 95% of the intended dose of asparaginase [Time Frame: First 6-9 months]
- Morphological Complete Remission (CR) rates [Time Frame: Day 35-Day 42]

Assessed on the whole population or on subgroups (B-Lineage ALL, T-cell ALL).

- Minimal Residual Disease (MRD) [Time Frame: Day 35-Day 42, Day 65-Day 105]

MRD will be assessed by Ig/T cell receptor (TCR)-based real-time quantitative (RQ)-polymerase chain reaction (PCR), assessed on the whole population or on subgroups (B-Lineage ALL, T-cell ALL).

Assessed on the whole population or on subgroups (B-Lineage ALL, T-cell ALL).

- Cumulative Incidence of relapses [Time Frame: 5 years]

Assessed on the whole population or on subgroups (B-Lineage ALL, T-cell ALL).

- Cumulative Incidence of relapse according to

site of relapse [Time Frame: 5 years]

Bone-Marrow (BM) relapses, central nervous system (CNS) relapses, gonadal relapses, combined relapses.

Assessed on the whole population or on subgroups (B-Lineage ALL, T-cell ALL).

- All other adverse events related to asparaginase [Time Frame: within the first 7 weeks (Day 49) of treatment and anyway before Day 8 of consolidation]

Drug-induced hyperglycemia or diabetes, coagulopathy, allergy Non CNS thrombosis Grade 1-2 Adverse Events (AE): pancreatitis, hyperbilirubinemia

- Late adverse events related to asparaginase [Time Frame: after Day 49 of induction or anyway at Day 8 of consolidation or after]

Original Outcome Measures **Secondary** *Same as current*
ICMJE

Current Measures **Other** *Not Provided*
ICMJE

Original Measures **Other** *Not Provided*
ICMJE

Descriptive Information

Brief Title ICMJE A French Protocol for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Children and Adolescents

Official Title ICMJE A French Protocol for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Children and Adolescents

Brief Summary A still major question in the field of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children - an extremely heterogeneous disease though curable in 80-90% of children and 70-80% of the adolescents - is the optimal use of L-asparaginase (ASNase). It is known that administering ASNase results in the depletion of asparagine circulating in the blood, which starves the

leukemic cells and results in their death. But indeed the use of ASNase varies between protocols considering the different brands, the dose and the administration modalities. Oncaspar (PEGylated E. coli asparaginase, pegaspargase) was thus developed with the goal of reducing the immunogenicity of the native ASNase.

This is a French prospective multicentric cohort study of children and adolescents with ALL, stratified on (i) the type of ALL (B vs T) and (ii) the anticipated risk (stratified in 3 groups for childhood B-cell precursor (BCP)-ALL and 2 groups for T-cell ALL).

It aims to answer to two different issues:

1. Randomized question: what is the best way to administer pegaspargase? A cohort of children and adolescents with standard or medium risk ALL will be randomized to receive during induction either one infusion of ONCASPAR® 2500 IU/m² at D12 or two infusions of ONCASPAR® at 1250 IU/m² each at D12 and D26. Patients will then receive 2500 IU/m² or 1250 IU/m² per dose during consolidation and delayed intensification according to the initial arm of randomization.
2. Non randomized question: In the High/Very High Risk groups, a non randomized intensification of the scheme of asparaginase administration is proposed during induction therapy: 2 infusions of 2500 IU/m²/day (D12 and D26) will be administered. All patients will receive 2500 IU/m² per dose during consolidation and delayed intensifications.

Detailed Description	Not Provided		
Study Type ^{ICMJE}	Interventional		
Study Phase	Phase 3		
Study Design ^{ICMJE}	Allocation: Intervention Masking: Primary Purpose: Treatment	Model: Parallel Open	Randomized Assignment Label
Condition ^{ICMJE}	Acute Lymphoblastic Leukemia		
Intervention ^{ICMJE}	<ul style="list-style-type: none"> • Drug: pegaspargase 1250 IU/m² x 2 		

only for ALL of standard risk and medium risk

Other Name: ONCASPAR 1250 IU/m² x 2

- Drug: pegaspargase 2500 IU/m² x 1

only for ALL of standard risk and medium risk

Other Name: ONCASPAR 2500 IU/m² x 1

Study Arms

- Active Comparator: Arm 1

pegaspargase 2500 IU/m² x 1: infusion of a conventional dose of pegaspargase during induction therapy: 2500 IU/m²x1

Intervention: Drug: pegaspargase 2500 IU/m² x 1

- Experimental: Arm 2

pegaspargase 1250 IU/m² x 2: fractionation of the 2500 IU/m² pegaspargase dose in two infusions of 1250 IU/m² each

Intervention: Drug: pegaspargase 1250 IU/m² x 2

Publications *

Not Provided

* Includes publications given by the data provider as well as publications identified by ClinicalTrials.gov Identifier (NCT Number) in Medline.

Recruitment Information

Recruitment Status ^{ICMJE} Recruiting

Estimated Enrollment ^{ICMJE} 1578

Estimated Completion Date April 2026

Estimated Completion Date **Primary** April 2026 (Final data collection date for primary outcome measure)

Eligibility Criteria ^{ICMJE} Inclusion Criteria:

- ALL L1 or L2
- B-lineage or T- lineage ALL

Exclusion Criteria:

- L3 (Burkitt's leukemia)
- Mixed Phenotype Acute Leukemia (WHO criteria).
- Infant ALL (age \leq 365 days)
- Philadelphia (Ph)+/Breakpoint Cluster region (BCR)-Abelson (ABL) ALL

Sex/Gender

Sexes Eligible for Study: All

Ages

12 Months to 18 Years (Child, Adult)

Accepts Healthy Volunteers

No