

## MENTIONS LEGALES

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Oncaspar 750 U/ml, poudre pour solution injectable/pour perfusion.

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 3 750 unités (U)\*\* de pégaspargase\*.

Après reconstitution, 1 ml de solution contient 750 U de pégaspargase (750 U/ml).

\* La substance active est un conjugué covalent de L-asparaginase dérivée d'*Escherichia coli* et de monométhoxypolyéthylène glycol.

\*\* Une unité se définit comme la quantité d'enzymes nécessaire pour libérer 1  $\mu$ mol d'ammoniaque par minute à un pH de 7,3 et à 37 °C.

L'activité de ce médicament ne doit pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.

Poudre blanche à blanc cassé.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Oncaspar est utilisé en association à d'autres agents antinéoplasiques pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) en pédiatrie de la naissance jusqu'à 18 ans et chez les adultes.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Oncaspar doit être prescrit et administré par des médecins et des professionnels de santé expérimentés dans l'utilisation des médicaments antinéoplasiques. Il ne doit être administré qu'en milieu hospitalier où du matériel de réanimation adapté est disponible.

##### Posologie

Oncaspar est généralement utilisé dans des protocoles de chimiothérapie, en association avec d'autres agents antinéoplasiques (voir aussi rubrique 4.5).

##### Population pédiatrique et adultes $\leq 21$ ans

La dose recommandée chez les patients âgés de moins de 21 ans et dont la surface corporelle est supérieure ou égale à 0,6 m<sup>2</sup> est de 2 500 U de pégaspargase (équivalant à 3,3 ml d'Oncaspar)/m<sup>2</sup> de surface corporelle tous les 14 jours.

Chez les enfants dont la surface corporelle est inférieure à 0,6 m<sup>2</sup>, la dose recommandée est de 82,5 U de pégaspargase (équivalent à 0,1 ml d'Oncaspar)/kg de poids corporel tous les 14 jours.

#### Adultes > 21 ans

Sauf indication contraire, la posologie recommandée chez les adultes âgés de plus de 21 ans est de 2 000 U/m<sup>2</sup> tous les 14 jours.

Le traitement peut être surveillé en se basant sur l'activité sérique minimale de l'asparaginase, mesurée avant la prochaine administration de pégaspargase. Si les valeurs de l'activité de l'asparaginase n'atteignent pas les taux cibles, le remplacement par une autre préparation à base d'asparaginase peut être envisagé (voir rubrique 4.4).

#### Populations particulières

##### *Insuffisants rénaux*

Étant donné que la pégaspargase est une protéine de haut poids moléculaire, elle n'est pas excrétée par les reins ; aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale.

##### *Insuffisants hépatiques*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

##### *Sujets âgés*

Les données disponibles pour les patients âgés de plus de 65 ans sont limitées.

#### Mode d'administration

Oncaspar peut être administré par injection intramusculaire ou par perfusion intraveineuse. Pour les plus petits volumes, il est préférable d'administrer par voie intramusculaire. Lorsqu'Oncaspar est administré par injection intramusculaire, le volume injecté à un même endroit ne doit pas dépasser 2 ml chez l'enfant et l'adolescent, et 3 ml chez l'adulte. En cas d'administration de volumes plus importants, la dose doit être divisée et administrée en plusieurs sites d'injection.

La perfusion intraveineuse d'Oncaspar est généralement administrée sur une période de 1 à 2 heures, dans 100 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou dans une solution de glucose à 5 %.

La solution diluée peut être administrée avec une perfusion déjà en cours de chlorure de sodium à 9 mg/ml ou de glucose à 5 %. Ne pas perfuser d'autres médicaments par la même ligne intraveineuse en même temps qu'Oncaspar.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution de ce médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Déficiência hépatique sévère (bilirubine > 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ; transaminases > 10 x LSN).

Antécédents de thrombose grave lors d'un précédent traitement par L-asparaginase.

Antécédents de pancréatite (voir rubrique 4.4).

Antécédents d'événements hémorragiques graves lors d'un précédent traitement par L-asparaginase (voir rubrique 4.4).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

L'activité sérique ou plasmatique de l'asparaginase peut être mesurée afin d'exclure toute réduction accélérée de l'activité de l'asparaginase.

Des anticorps anti-asparaginase peuvent être associés à de faibles taux d'activité de l'asparaginase étant donné l'activité neutralisante possible de ces anticorps. Dans ce cas, le remplacement par une autre préparation à base d'asparaginase doit être envisagé.

Des réactions d'hypersensibilité à la pégaspargase, y compris une anaphylaxie potentiellement mortelle, peuvent survenir pendant le traitement. Par mesure de précaution, le patient doit être surveillé pendant une heure après l'administration, et du matériel de réanimation et autres traitements de l'anaphylaxie (épinéphrine, oxygène, stéroïdes par voie intraveineuse, etc.) doivent être disponibles. Oncaspar doit être arrêté chez les patients présentant des réactions allergiques graves (voir rubriques 4.3 et 4.8). En fonction de la sévérité des symptômes, il peut être nécessaire d'administrer des antihistaminiques, des corticoïdes et des vasopresseurs.

Des événements thrombotiques graves, y compris une thrombose du sinus sagittal, peuvent se produire chez les patients recevant de la pégaspargase. Oncaspar doit être arrêté chez les patients présentant des événements thrombotiques graves.

Un allongement du temps de prothrombine (TP), un allongement du temps de thromboplastine partiel (TTP) et une hypofibrinogénémie peuvent se produire chez les patients recevant de la pégaspargase. Les paramètres de coagulation doivent être surveillés avant le traitement et régulièrement pendant et après le traitement, particulièrement lorsque d'autres médicaments ayant des propriétés anticoagulantes tels que l'acide acétylsalicylique et des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont utilisés en même temps (voir rubrique 4.5).

Un contrôle régulier du profil de coagulation est nécessaire. Le fibrinogène peut être considéré comme un paramètre des systèmes procoagulant et anticoagulant. En cas de chute importante du fibrinogène ou d'un déficit en antithrombine III (ATIII), il faut envisager un produit de substitution (par exemple, du plasma frais congelé).

La pégaspargase peut présenter des propriétés immunosuppressives. Il est donc possible que l'utilisation de ce médicament favorise les infections chez certains patients.

Un traitement combiné à base d'Oncaspar peut engendrer une toxicité hépatique sévère et une toxicité du système nerveux central.

Il convient d'être vigilant lorsqu'Oncaspar est administré en association avec d'autres substances hépatotoxiques, surtout en cas d'insuffisance hépatique préexistante. Dans ce cas, l'apparition d'une éventuelle insuffisance hépatique doit être surveillée.

En présence de symptômes d'hyperammoniémie (par exemple, nausées, vomissement, léthargie, irritation), les taux d'ammoniaque doivent être étroitement surveillés.

Une augmentation du risque d'hépatotoxicité est possible lors d'un traitement combinant L-asparaginase et inhibiteurs de la tyrosine kinase pour le traitement de la LLA chez les patients porteurs du chromosome de Philadelphie ; par conséquent, il convient d'être prudent lors de l'utilisation d'Oncaspar dans cette population de patients.

La diminution du nombre de lymphoblastes circulants est souvent assez marquée, et des numérations normales ou trop basses des leucocytes sont souvent constatées les premiers jours qui suivent le début du traitement. Cela peut être associé à une augmentation marquée du taux sérique d'acide urique. Une néphropathie urique peut se développer. Afin de surveiller l'effet thérapeutique, il faut surveiller de près l'hémogramme ainsi que la moelle osseuse du patient.

Des cas de pancréatite ont été rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite qui, si elle n'est pas traitée, peut être mortelle : douleur abdominale persistante pouvant être sévère et pouvant s'étendre vers le dos. En cas de suspicion de pancréatite, le traitement par Oncaspar doit être interrompu. Si la pancréatite est confirmée, le traitement par Oncaspar ne doit pas être repris. Des examens appropriés doivent donc être réalisés après la fin du traitement par pégaspargase. Étant donné que la pathogenèse exacte n'est pas connue, seules des mesures de soutien sont recommandées.

Des mesures de l'amylase sérique doivent être réalisées fréquemment afin d'identifier les premiers signes d'inflammation du pancréas.

Dans des cas isolés, une pancréatite nécrosante ou hémorragique avec une issue fatale a été signalée. Le taux de glucose urinaire et la glycémie doivent être surveillés pendant le traitement par Oncaspar, car ils peuvent être augmentés.

Une contraception non orale efficace doit être utilisée pendant le traitement par Oncaspar et pendant au moins 6 mois après son arrêt. Une interaction indirecte entre les contraceptifs oraux et la pégaspargase ne pouvant être exclue, les contraceptifs oraux ne sont pas considérés comme une méthode de contraception acceptable (voir rubriques 4.5 et 4.6).

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

La diminution des protéines sériques causée par la pégaspargase peut augmenter la toxicité d'autres médicaments qui se lient aux protéines.

En outre, en inhibant la synthèse des protéines et la division cellulaire, la pégaspargase peut perturber le mécanisme d'action d'autres substances qui nécessitent une division cellulaire pour être efficaces, par exemple le méthotrexate.

Le méthotrexate et la cytarabine peuvent interférer différemment : une administration antérieure de ces substances peut augmenter l'action d'Oncaspar par synergie. Si ces substances sont administrées l'une après l'autre, l'effet de la pégaspargase peut être réduit par antagonisme.

La pégaspargase peut interférer avec le métabolisme enzymatique d'autres médicaments, particulièrement dans le foie.

L'utilisation d'Oncaspar peut engendrer une fluctuation des facteurs de coagulation. Cela peut favoriser la tendance aux saignements et/ou les thromboses. La prudence est donc recommandée lors de l'administration concomitante d'anticoagulants tels que la coumarine, l'héparine, le dipyridamole, l'acide acétylsalicylique ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Lors de l'administration concomitante de glucocorticoïdes (par exemple, prednisone) et de pégaspargase, les altérations des paramètres de coagulation (par exemple, diminution du fibrinogène et déficit en antithrombine III [ATIII]) peuvent être plus prononcées.

Un traitement par vincristine administré simultanément ou juste avant peut augmenter la toxicité de la pégaspargase et augmente le risque de réactions anaphylactiques. L'administration d'Oncaspar avant la vincristine peut augmenter la neurotoxicité de la vincristine. Par conséquent, la vincristine doit être administrée au moins 12 heures avant l'administration d'Oncaspar afin de limiter la toxicité.

Une interaction indirecte entre la pégaspargase et les contraceptifs oraux ne peut être exclue en raison de l'hépatotoxicité de la pégaspargase qui peut altérer la clairance hépatique des contraceptifs oraux. Par conséquent, l'association d'Oncaspar et de contraceptifs oraux n'est pas recommandée. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un autre moyen de contraception (voir rubriques 4.4 et 4.6).

La vaccination simultanée avec des vaccins vivants entraîne une augmentation du risque d'infections sévères attribuable à l'activité immunosuppressive de la pégaspargase et à la présence de la maladie sous-jacente et de la chimiothérapie associée (voir rubrique 4.4). Par conséquent, la vaccination avec des vaccins vivants ne doit pas être effectuée dans les 3 mois qui suivent la fin de l'intégralité du traitement anti-leucémique.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Femmes en âge de procréer/Contraception masculine et féminine

Les hommes et les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Oncaspar et pendant au moins 6 mois après son arrêt. Une interaction indirecte entre les contraceptifs oraux et la pégaspargase ne pouvant être exclue, les contraceptifs oraux ne sont pas considérés comme suffisamment sûrs dans cette situation clinique. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un autre moyen de contraception (voir rubriques 4.4 et 4.5).

### Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la L-asparaginase et il n'existe pas de données sur l'utilisation d'Oncaspar chez la femme enceinte. Aucune étude de reproduction n'a été réalisée avec la pégaspargase chez l'animal, mais des études menées chez l'animal avec la L-asparaginase ont mis en évidence une tératogénicité (voir rubrique 5.3). Par conséquent, et en raison de ses propriétés pharmacologiques, Oncaspar ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne justifie un traitement par pégaspargase.

### Allaitement

On ne sait pas si la pégaspargase est excrétée dans le lait maternel. Compte tenu de ses propriétés pharmacologiques, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu. Par mesure de précaution, l'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Oncaspar et ne doit pas être repris après l'arrêt du traitement.

### Fertilité

Aucune étude évaluant l'effet de la pégaspargase sur la fertilité n'a été réalisée.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Oncaspar a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, car il altère la capacité de réaction.

Il doit être conseillé aux patients de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines en cas de confusion mentale, de somnolence ou d'autres effets indésirables qui pourraient réduire leur capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été collectés à partir des données des essais cliniques menés sur Oncaspar et de pharmacovigilance chez des patients atteints de LLA. Les analyses de sécurité ont été réalisées en tenant compte des effets indésirables observés lors de l'étude clinique 1 [CCG-1962] et de l'étude 2 [AALL07P4] (voir rubrique 5.1).

### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables et leur fréquence sont présentés dans le Tableau 1. Les fréquences sont définies par la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 : Effets indésirables rapportés lors du traitement par Oncaspar**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent : neutropénie fébrile, anémie, coagulopathie Fréquence indéterminée : insuffisance de la moelle osseuse
Affections endocriniennes	Très fréquent : hyperglycémie

<b>Classe de systèmes d'organes MedDRA</b>	<b>Effets indésirables</b>
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : pancréatite, diarrhée, douleur abdominale, nausées Fréquent : vomissement, stomatite Rare : pancréatite nécrosante, pancréatite hémorragique Fréquence indéterminée : pseudokyste pancréatique, parotidite*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée : pyrexie
Affections hépatobiliaires	Fréquent : hépatotoxicité, stéatose hépatique Rare : nécrose hépatique, ictère, cholestase, insuffisance hépatique
Affections du système immunitaire	Très fréquent : hypersensibilité, urticaire, réaction anaphylactique Fréquence indéterminée : nécrolyse épidermique toxique*
Infections et infestations	Fréquent : infections, septicémie
Investigations	Très fréquent : poids diminué Fréquent : amylase augmentée, alanine aminotransférase augmentée, bilirubinémie augmentée, albumine sanguine diminuée, neutrophiles diminués, numération plaquettaire diminuée, temps de céphaline activée allongé, hypofibrinogénémie Fréquence indéterminée : urée sanguine augmentée, anticorps anti-pégaspargase
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : appétit diminué Fréquent : hypertriglycéridémie, hyperlipidémie, hypercholestérolémie Fréquence indéterminée : acidocétose diabétique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : extrémités douloureuses
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée : insuffisance rénale aiguë*
Affections du système nerveux	Fréquent : convulsion, neuropathie motrice périphérique, syncope Rare : syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible Fréquence indéterminée : somnolence, tremblement*
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée : état confusionnel
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : hypoxie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent : rash
Affections vasculaires	Fréquent : thrombose** Fréquence indéterminée : accident cérébrovasculaire

\*Effets indésirables observés avec d'autres médicaments à base d'asparaginase de la même classe

\*\*Légende : thrombose du SNC

#### Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors d'un traitement concomitant par asparaginase. Bien qu'ils n'aient pas été associés spécifiquement à l'utilisation de la pégaspargase, ils peuvent se produire avec Oncaspar :

#### *Affections hématologiques et du système lymphatique*

Oncaspar peut provoquer une myélosuppression légère à modérée et les trois lignées cellulaires sanguines peuvent être affectées.

Environ la moitié des hémorragies et thromboses graves affectent les vaisseaux cérébraux et peuvent induire par exemple un accident vasculaire cérébral, des convulsions, des céphalées ou une perte de conscience.

#### *Affections du système nerveux*

Oncaspar peut provoquer des dysfonctionnements du système nerveux central qui se manifestent par des convulsions, et moins souvent par un état confusionnel et de la somnolence (état de conscience légèrement altéré).

Dans de rares cas, un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) peut se produire.

De très rares cas de légers tremblements des doigts ont été rapportés.

#### *Affections gastro-intestinales*

Environ la moitié des patients présentent des réactions gastro-intestinales légères à modérées telles qu'une perte d'appétit, des nausées, des vomissements, des crampes abdominales, de la diarrhée et une perte de poids.

Les pancréatites aiguës sont fréquentes. Des cas isolés de formation de pseudo-kystes ont été rapportés (jusqu'à 4 mois après la dernière administration).

Les pancréatites hémorragiques ou nécrosantes sont rares. Un cas de pancréatite avec parotidite aiguë simultanée a été décrit avec le traitement par L-asparaginase. Un seul cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique d'issue fatale a été signalé.

L'amylase sérique peut augmenter pendant le traitement par Oncaspar et également après son arrêt.

#### *Affections du rein et des voies urinaires*

Une insuffisance rénale aiguë peut se développer dans de rares cas pendant un traitement avec des produits contenant de la L-asparaginase.

#### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Des réactions allergiques cutanées peuvent se manifester. Un cas de nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) associé à la L-asparaginase a été rapporté.

#### *Affections endocriniennes*

Des altérations de la fonction endocrine du pancréas sont fréquemment observées et se manifestent principalement sous la forme d'un métabolisme anormal du glucose. Des cas d'acidocétose diabétique et d'hyperglycémie hyperosmolaire, répondant généralement bien à l'administration d'insuline, ont été rapportés.

#### *Troubles du métabolisme et de la nutrition*

Une altération des taux lipidiques sériques a été observée ; des modifications des valeurs lipidiques sériques, dans la plupart des cas sans symptômes cliniques, sont très fréquentes.

Une augmentation de l'urée sérique s'observe régulièrement ; elle n'est pas liée à la dose et est presque toujours le signe avant-coureur d'un déséquilibre du métabolisme rénal.

#### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

De la fièvre peut apparaître après l'injection, mais elle disparaît généralement spontanément.

#### *Affections du système immunitaire*

L'apparition d'anticorps spécifiques dirigés contre la pégaspargase a été détectée. Dans de rares cas, ils ont été associés à des réactions d'hypersensibilité. L'apparition d'anticorps neutralisants entraînant une baisse de l'efficacité clinique a également été signalée.

#### *Affections hépatobiliaires*

Des altérations des paramètres hépatiques sont fréquentes. Une augmentation des transaminases sériques et de la bilirubine sérique, non liée à la dose, est fréquemment observée.

Une infiltration graisseuse du foie est très fréquemment observée. De rares cas de cholestase, de jaunisse, de nécrose des cellules hépatiques et d'insuffisance hépatique d'issue fatale ont été rapportés.

Une altération de la synthèse protéique peut conduire à une diminution des protéines sériques. Chez la majorité des patients, on constate une diminution de la sérum-albumine pendant le traitement, non liée à la dose.

Les types d'effets indésirables d'Oncaspar sont semblables à ceux de la L-asparaginase non pégylée native (c.-à-d. l'asparaginase native dérivée d'*E. coli*).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## **4.9 Surdosage**

Quelques cas de surdosages d'Oncaspar dus à des administrations accidentelles ont été rapportés. Après le surdosage, une augmentation des enzymes hépatiques, un rash et une hyperbilirubinémie ont été observés. Il n'existe pas de traitement pharmacologique spécifique des surdosages. En cas de surdosage, les patients doivent être minutieusement surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'effets indésirables, et doivent être pris en charge de manière adéquate par un traitement symptomatique et de soutien.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques et immunomodulateurs, autres agents antinéoplasiques

Code ATC : L01XX24

#### Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la L-asparaginase est dû au clivage enzymatique de l'acide aminé L-asparagine en acide aspartique et ammoniac. La déplétion de la L-asparagine dans le sérum sanguin entraîne une inhibition de la synthèse des protéines, de l'ADN et de l'ARN, particulièrement dans les blastes leucémiques qui ne peuvent plus synthétiser la L-asparagine, et subissent donc une apoptose.

À l'inverse, les cellules normales sont capables de synthétiser la L-asparagine et sont moins affectées par sa suppression rapide pendant le traitement par l'enzyme L-asparaginase. La PEGylation ne modifie pas les propriétés enzymatiques de la L-asparaginase, mais elle influence la pharmacocinétique et l'immunogénicité de l'enzyme.

#### Effets pharmacodynamiques

L'effet anti-leucémique de la L-asparaginase est lié à une déplétion prolongée en L-asparagine. Dans l'étude 1, la pharmacodynamique a été évaluée chez 57 patients pédiatriques présentant une LLA à risque standard nouvellement diagnostiquée, qui ont reçu trois doses d'Oncaspar (2 500 unités/m<sup>2</sup>) par voie intramusculaire (une dose lors de la phase d'induction et une dose lors des deux phases d'intensification retardée). L'activité pharmacodynamique a été évaluée à travers différentes mesures de l'asparagine dans le sérum (n = 57) et dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) (n = 50).

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité d'Oncaspar ont été évaluées sur la base de deux études cliniques utilisant Oncaspar, solution injectable/pour perfusion comme traitement de première intention dans la LLA : l'étude 1 menée chez des patients atteints d'une LLA à risque standard et l'étude 2 menée chez des patients atteints de LLA à haut risque.



L'efficacité d'Oncaspar chez les patients atteints de LLA présentant une maladie en rechute/réfractaire et des antécédents de réaction allergique clinique à la L-asparaginase native dérivée d'*E. coli* repose sur un groupe de 94 patients inclus dans six études en ouvert [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 et ASP-001C/003C].

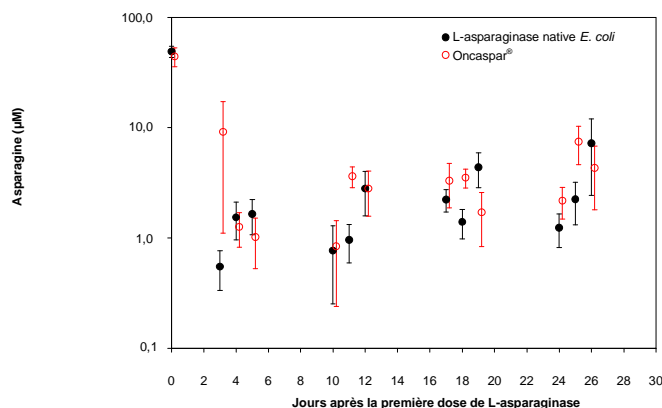
Traitement de première intention (patients atteints de LLA non hypersensibles à la L-asparaginase native dérivée d'*E. coli*)

La sécurité et l'efficacité d'Oncaspar ont été évaluées au cours d'une étude randomisée, multicentrique, ouverte, contrôlée versus traitement actif (étude 1). Dans cette étude, 118 patients pédiatriques âgés de 1 à 9 ans atteints de LLA à risque standard non précédemment traitée ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir Oncaspar ou de la L-asparaginase native dérivée d'*E. coli* dans le cadre d'un traitement combiné. Oncaspar était administré par voie intramusculaire à une dose de 2 500 unités/m<sup>2</sup> le jour 3 de la phase d'induction de 4 semaines et le jour 3 de chacune des deux phases d'intensification retardée (IR) de 8 semaines. La L-asparaginase native dérivée d'*E. coli* était administrée par voie intramusculaire à une dose de 6 000 unités/m<sup>2</sup> trois fois par semaine, soit 9 doses au total pendant la phase d'induction et 6 doses au total pendant chaque phase d'intensification retardée.

La détermination principale de l'efficacité reposait sur la preuve d'une déplétion en asparagine similaire (amplitude et durée) dans les bras Oncaspar et L-asparaginase native dérivée d'*E. coli*. L'objectif fixé par le protocole était l'obtention d'une déplétion en asparagine à une concentration sérique  $\leq 1 \mu\text{M}$ . La proportion de patients ayant atteint ce niveau de déplétion était similaire dans les deux bras pendant les 3 phases de traitement, aux points de mesure indiqués dans le protocole.

Dans toutes les phases de traitement, les concentrations sériques d'asparagine ont diminué dans les 4 jours qui ont suivi la première administration d'asparaginase, et sont restées faibles pendant environ 3 semaines aussi bien dans le bras recevant Oncaspar que dans celui recevant la L-asparaginase native dérivée d'*E. coli*. Les concentrations sériques d'asparagine obtenues pendant la phase d'induction sont présentées en figure 1. Les profils de déplétion en asparagine sérique dans les deux phases d'intensification retardée sont comparables à ceux observés lors de la phase d'induction.

**Figure 1 : Asparagine sérique moyenne ( $\pm$  erreur standard) pendant la phase d'induction de l'étude 1**



Remarque : Oncaspar (2 500 unités/m<sup>2</sup> en intramusculaire) était administré le jour 3 de la phase d'induction de 4 semaines. La L-asparaginase native dérivée d'*E. coli* (6 000 unités/m<sup>2</sup> en intramusculaire) était administrée 3 fois par semaine, soit 9 doses pendant la phase d'induction.

Les concentrations en asparagine dans le LCR ont été mesurées chez 50 patients pendant la phase d'induction. Ces concentrations ont diminué, passant d'une concentration moyenne avant traitement de 3,1  $\mu\text{M}$  à une concentration de 1,7  $\mu\text{M}$  le jour 4  $\pm$  1 et de 1,5  $\mu\text{M}$  au jour 25  $\pm$  1 après l'administration d'Oncaspar. Ces résultats étaient comparables à ceux observés dans le bras recevant la L-asparaginase native dérivée d'*E. coli*.

Les données relatives à la survie sans événement (SSE) pour les bras Oncaspar et L-asparaginase native dérivée d'*E. coli* sont résumées dans le tableau 2 ; l'étude 1 n'avait pas pour objectif d'évaluer les différences en termes de taux de SSE.

**Tableau 2 : Taux de survie sans événement à 3, 5 et 7 ans (étude 1)**

	Oncaspar	L-asparaginase native dérivée d' <i>E. coli</i>
Taux de SSE à 3 ans, % (IC à 95 %)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
Taux de SSE à 5 ans, % (IC à 95 %)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
Taux de SSE à 7 ans, % (IC à 95 %)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

Dans l'étude 1, les effets indésirables les plus fréquents étaient des infections, dont deux infections potentiellement mortelles (1 patient dans chaque bras). En général, l'incidence et le type d'effets indésirables de grades 3 et 4 étaient similaires dans les deux groupes de traitement. Deux patients dans le bras Oncaspar ont eu des réactions allergiques pendant la phase d'intensification retardée (IR) n° 1 (réaction allergique de grade 1 et éruptions urticariennes de grade 3).

Une étude pilote a été menée chez des patients âgés de 1 à 30 ans ayant une LLA à précurseurs B à haut risque nouvellement diagnostiquée (étude 2). Il s'agissait d'une étude randomisée, contrôlée comparant Oncaspar à une autre asparaginase pégylée en association avec une chimiothérapie à agents multiples en traitement de première intention. Concernant la numération leucocytaire, les critères étaient les suivants : a) âge compris entre 1 et 10 ans : numération  $\geq$  50 000/ $\mu\text{l}$  ; b) âge compris entre 10 et 30 ans : numération indifférente ; c) corticothérapie antérieure : numération indifférente. Les patients ne devaient pas avoir reçu de chimiothérapie cytotoxique préalable, à l'exception des corticoïdes et de cytarabine par voie intrathécale. Au total, 166 patients ont participé à cette étude : 54 patients ont été randomisés pour recevoir 2 500 U/m<sup>2</sup> d'Oncaspar et 111 patients ont été randomisés pour recevoir une autre asparaginase pégylée. Oncaspar était administré par voie intraveineuse à la dose de 2 500 unités/m<sup>2</sup> pendant les phases d'induction, de consolidation, d'IR et d'entretien provisoire à des patients ayant une LLA à haut risque recevant un traitement Berlin-Frankfurt-Munster augmenté. À 3 ans, les taux de SSE et de survie globale (SG) dans le bras Oncaspar étaient de 85,1 % [IC à 95 % : 72 % à 92 %] et de 92,4 % [IC à 95 % : 81 % à 97 %], respectivement. Globalement, dans le groupe Oncaspar, le taux d'hypersensibilité tous grades confondus était de 9,8 %, celui des réactions anaphylactiques de 19,6 % et celui des pancréatites de 5,9 %. Le taux de neutropénie fébrile de grade 3 ou plus était de 37,9 %.

#### Patients atteints de LLA hypersensibles à la L-asparaginase native dérivée d'*E. coli*

Six études en ouvert ont évalué Oncaspar dans le traitement de maladies hématologiques en rechute/réfractaires. Lors de ces études, un total de 94 patients ayant une LLA et des antécédents de réaction allergique clinique à la L-asparaginase native dérivée d'*E. coli* ont été exposés à Oncaspar. Un patient a reçu des doses d'Oncaspar de 250 et 500 unités/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse. Les autres patients ont reçu 2 000 ou 2 500 U/m<sup>2</sup> par voie intramusculaire ou intraveineuse. Les patients ont reçu Oncaspar seul ou en association avec une chimiothérapie à agents multiples. De manière générale, dans les cinq études analysées, parmi les 65 patients atteints de LLA exposés à Oncaspar et en tenant compte de la réponse thérapeutique la plus élevée pendant toute l'étude, une rémission complète a été observée chez 30 patients (46 %), une rémission partielle chez 7 patients (11 %) et une amélioration hématologique chez 1 patient (2 %). Dans l'étude restante, la réponse au traitement pendant la phase d'induction a été évaluée chez 11 des 29 patients atteints de LLA et hypersensibles exposés à

Oncaspar. Parmi eux, 3 ont présenté une rémission complète (27 %), 1 une rémission partielle (9 %), 1 une amélioration hématologique (9 %) et 2 une efficacité thérapeutique (18 %). L'efficacité thérapeutique se définissait comme une amélioration clinique ne répondant pas aux critères des autres résultats positifs. Pendant la phase d'entretien, 19 patients ont été évalués : 17 patients ont présenté une rémission complète (89 %) et un patient une efficacité thérapeutique (5 %).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les évaluations pharmacocinétiques d'Oncaspar reposent sur un test enzymatique mesurant l'activité de l'asparaginase.

Chez les adultes ayant une leucémie, l'activité enzymatique initiale après administration intraveineuse d'Oncaspar était proportionnelle à la dose. La demi-vie d'élimination plasmatique était comprise entre 1 et 6 jours et ne semblait pas être liée à la dose reçue.

Elle était également indépendante de l'âge, du sexe, de la surface corporelle, des fonctions rénale et hépatique, du diagnostic et de la sévérité de la maladie. Cependant, la demi-vie terminale était plus courte chez les patients hypersensibles que chez les patients non-hypersensibles ; ceci est peut-être dû à la formation d'un nombre élevé d'anticorps anti-pégaspargase.

Le volume de distribution était compris dans l'intervalle du volume plasmatique estimé. Après une perfusion intraveineuse d'une heure, l'activité de l'asparaginase a été détectée pendant au moins 15 jours après la première administration d'Oncaspar.

Les patients présentant une LLA nouvellement diagnostiquée ont reçu une seule injection intramusculaire d'Oncaspar (2 500 U/m<sup>2</sup> de surface corporelle) ou de l'asparaginase native dérivée d'*E. coli* (25 000 U/m<sup>2</sup> de surface corporelle) ou d'*Erwinia* (25 000 U/m<sup>2</sup> de surface corporelle). La demi-vie d'élimination plasmatique d'Oncaspar était significativement plus longue d'un point de vue statistique (5,7 jours) que celle des asparaginases natives dérivées d'*E. coli* (1,3 jour) et d'*Erwinia* (0,65 jour). L'apoptose immédiate des cellules leucémiques *in vivo*, mesurée par fluorescence avec rhodamine, était identique pour les trois préparations à base de L-asparaginase.

Les patients dont la LLA avait rechuté plusieurs fois ont reçu soit Oncaspar, soit de l'asparaginase native dérivée d'*E. coli* lors de la phase d'induction. Oncaspar était administré par voie intramusculaire à la dose de 2 500 U/m<sup>2</sup> de surface corporelle les jours 1 et 15 de la phase d'induction. La demi-vie plasmatique moyenne d'Oncaspar était de 8 jours chez les patients non hypersensibles (ASC de 10,35 U/ml/jour), et de 2,7 jours chez les patients hypersensibles (ASC de 3,52 U/ml/jour).

Étant donné que la pégaspargase est une protéine de haut poids moléculaire, elle n'est pas excrétée par les reins ; aucune modification de la pharmacocinétique d'Oncaspar n'est attendue chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Compte tenu de la distribution tissulaire ubiquitaire des enzymes protéolytiques responsables du métabolisme d'Oncaspar, le rôle exact du foie n'est pas connu. Cependant, une atteinte de la fonction hépatique ne devrait pas poser de problèmes cliniques majeurs en cas d'utilisation d'Oncaspar.

Il n'existe pas de données disponibles pour les patients âgés.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

La comparabilité non clinique des paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques entre les deux formes pharmaceutiques d'Oncaspar, solution injectable/pour perfusion, et poudre pour solution, a été démontrée chez les chiens après une dose unique et des doses répétées (500 U/kg), par voie intraveineuse. Les études mentionnées ci-dessous ont été réalisées avec la formulation « solution injectable/pour perfusion ».

### Toxicité aiguë

Seules des doses très élevées (25 000 à 100 000 U/kg de poids corporel) de pégaspargase administrées en une injection intrapéritonéale unique ont provoqué le décès de 14 % de toutes les souris traitées. Une légère hépatotoxicité a été observée avec les mêmes dosages. Les effets indésirables étaient les suivants : perte de poids, horripilation et activité réduite. Une diminution du poids de la rate pourrait être le signe de potentielles propriétés immunosuppressives du traitement.

La pégaspargase a été bien tolérée aussi bien par les rats que par les chiens qui ont reçu une dose unique allant jusqu'à 500 U/kg, par voie intraveineuse.

### Toxicité à doses répétées

Une étude de 4 semaines menée sur des rats ayant reçu 400 U/kg/jour de pégaspargase par voie intrapéritonéale a montré une diminution de la prise alimentaire et du poids corporel par rapport au groupe témoin.

Une étude de 3 mois portant sur l'administration de pégaspargase par voie intrapéritonéale ou intramusculaire à des souris à des doses allant jusqu'à 500 U/kg a montré de légers changements hépatocellulaires, uniquement à la dose la plus élevée administrée par voie intrapéritonéale.

Une diminution temporaire de la prise de poids corporel et une légère diminution temporaire de la numération totale des leucocytes ont été observées chez les chiens qui avaient reçu 1 200 U/kg de pégaspargase par semaine pendant 2 semaines. Une augmentation de l'activité de la transaminase glutamique pyruvique sérique a également été constatée chez l'un des quatre chiens.

### Immunogénicité

Aucune réponse immunitaire n'a été détectée au cours d'une étude de 12 semaines sur des souris auxquelles de la pégaspargase était administrée chaque semaine à la dose de 10,5 U/souris, par voie intramusculaire ou intrapéritonéale.

### Toxicité sur la reproduction

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été menée avec la pégaspargase.

Des études sur l'embryotoxicité de la L-asparaginase ont montré un potentiel tératogène chez les rates traitées du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de gestation, la dose sans effet observable (DSEO) pour les effets tératogènes s'élevant à 300 U/kg en administration intraveineuse. Chez les lapines, des doses de 50 ou 100 U/kg administrées par voie intraveineuse aux jours 8 et 9 de gestation ont engendré des fœtus viables, mais présentant des malformations congénitales : aucune DSEO n'a été déterminée. Plusieurs malformations et effets embryolétaux ont été observés avec des doses comprises dans la plage thérapeutique. Aucune investigation concernant l'effet sur la fertilité et le développement péri et post-natal n'a été menée.

### Carcinogénicité, mutagénicité, fertilité

Aucune investigation de carcinogénicité ou étude à long terme de l'effet sur la fertilité chez les animaux n'a été menée avec la pégaspargase.

La pégaspargase ne s'est pas avérée mutagène lors du test d'Ames avec des souches de *Salmonella typhimurium*.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate disodique heptahydraté  
Phosphate monosodique monohydraté  
Chlorure de sodium  
Saccharose  
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)  
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

#### Solution reconstituée

La stabilité physico-chimique de la solution après reconstitution a été démontrée pendant 24 heures à une température ne dépassant pas 25 °C. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution n'exclue tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, sa durée et ses conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

#### Solution diluée

La stabilité physico-chimique de la solution après reconstitution a été démontrée pendant 48 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution/dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).  
Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué et dilué, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre flint de type I muni d'un bouchon en élastomère chlorobutyle recouvert d'une capsule amovible (en aluminium de 20 mm) contenant 3 750 U de pégaspargase.

Présentation de 1.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Le contact avec ce médicament peut provoquer des irritations. La poudre doit donc être manipulée et administrée avec beaucoup de précautions. L'inhalation de la vapeur et le contact avec la peau et les muqueuses, particulièrement les yeux, doivent être évités. Si le médicament entre en contact avec les yeux, la peau ou les muqueuses, rincer immédiatement avec beaucoup d'eau pendant au moins 15 minutes.

Oncaspar doit être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire après reconstitution du produit. La poudre doit être reconstituée avec 5,2 ml d'eau pour préparations injectables avant l'administration (voir rubrique 4.2).

#### Instructions de manipulation

1. Le personnel doit être formé sur la manière de manipuler et de transférer le médicament (les femmes enceintes ne peuvent pas travailler avec ce médicament).
2. Procéder de manière aseptique.
3. Respecter les procédures de manipulation des agents antinéoplasiques.
4. Il est recommandé de porter des gants et des vêtements de protection jetables lors de la manipulation d'Oncaspar.
5. Tous les objets ayant servi à l'administration ou au nettoyage, y compris les gants, doivent être jetés dans des sacs pour déchets à haut risque qui seront incinérés à haute température.

#### Reconstitution

1. Injecter 5,2 ml d'eau pour préparations injectables dans le flacon à l'aide d'une seringue et d'une aiguille de calibre 21.
2. Agiter doucement le flacon jusqu'à reconstitution de la poudre.
3. Après la reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules visibles. Ne pas utiliser si la solution reconstituée est trouble ou si un précipité s'est formé. Ne pas secouer.
4. Utiliser immédiatement la solution dans les 24 heures suivant la reconstitution, si le produit est conservé à moins de 25 °C.

#### Administration

1. Inspecter les produits parentéraux pour vérifier l'absence de particules avant l'administration ; seule une solution limpide, incolore et exempte de particules visibles peut être utilisée.
2. Administrer le médicament par voie intraveineuse ou intramusculaire. La solution doit être administrée lentement.  
En cas d'injection intramusculaire, le volume injecté ne doit pas dépasser 2 ml chez l'enfant et l'adolescent et 3 ml chez l'adulte.  
En cas d'administration intraveineuse, la solution doit être diluée dans 100 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de solution de glucose à 5 %.  
La solution diluée peut être administrée pendant 1 à 2 heures avec une perfusion déjà en cours de chlorure de sodium à 9 mg/ml ou de glucose à 5 %. Ne pas perfuser d'autres médicaments par la même ligne intraveineuse en même temps qu'Oncaspar (voir rubrique 4.2).  
Après dilution, la solution doit être utilisée immédiatement. S'il n'est pas possible d'utiliser la solution diluée immédiatement, elle doit être conservée à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant maximum 48 heures (voir rubrique 6.3).

#### Élimination

Oncaspar est réservé à un usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vienne  
Autriche

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1070/001/002

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 8 décembre 2017

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

27 mars 2018

### **Conditions de prescription et de délivrance**

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Spécialité agréée aux collectivités.

### **Exploitant**

SHIRE France  
112 avenue Kléber  
75116 Paris, FRANCE

**Pour toute question d'ordre médical ou pharmaceutique, vous pouvez contacter le service d'Information Médicale à l'adresse suivante : [ServierEMEA@eu.propharmagroup.com](mailto:ServierEMEA@eu.propharmagroup.com).**

**Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par SHIRE France. Ces données seront utilisées par SHIRE France et ses sociétés affiliées pour l'exercice de leurs activités ainsi que pour la mise en œuvre des obligations de transparence. Elles peuvent être également transférées à des prestataires ainsi qu'aux instances ordinales et à toute instance habilitée à les recevoir. Certaines données peuvent être transmises à des destinataires ou des prestataires habilités situés en dehors de l'Union Européenne, SHIRE mettant alors en œuvre des mesures appropriées pour garantir un niveau de protection adéquat. Vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en envoyant une demande par email à [privacyconnect@shire.com](mailto:privacyconnect@shire.com). Vous pouvez par ailleurs, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant – sauf dans le cas où ces données sont utilisées dans le cadre des obligations de SHIRE France en matière de transparence tel que prévu à l'article L.1453-1 du Code de la santé publique.**

**ONCASPAR – ML120618 – EXA/FR//1296**