



**PRECONISATIONS DE TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE AIGUË
LYMPHOBLASTIQUE CHEZ L'ENFANT ET CHEZ L'ADULTE DANS UN
CONTEXTE DE TENSION D'APPROVISIONNEMENT EN ERWINASE
(CRISANTASPASE)**

Mise à jour de l'avis d'experts de mai 2017 sur les sujets suivants :

Niveau de priorisation 3

**Prophylaxies primaire et secondaire des réactions d'hypersensibilité/d'allergie aux
asparaginases (Kidrolase® Oncaspar® Spectrila®)**

AVIS D'EXPERTS

28 OCTOBRE 2020

PREAMBULE

En décembre 2016, la Ministre des solidarités et de la santé a saisi l'Institut national du cancer afin « de diffuser en urgence aux établissements concernés, en lien avec l'ANSM, des préconisations pour pallier une rupture de stock d'Erwinase® et assurer la continuité des soins ». Ainsi, l'Institut a élaboré en mai 2017 un avis d'experts¹ qui proposait 8 points de consensus (voir annexe 6).

Depuis la rédaction de cet avis, des ruptures d'approvisionnement s'observent très régulièrement avec Erwinase®², dont une à venir est annoncée comme totale. A ceci s'ajoutent des problèmes d'accès aux autres asparaginases :

- un prochain arrêt de commercialisation de Kidrolase®, prévu en avril 2021. Pour mémoire, Kidrolase® est utilisé dans le protocole GRAALL-2014 pour traiter les patients adultes ;
- un problème de financement d'Oncaspar® et de Spectrila®, médicaments onéreux non-inscrits sur la liste en sus en raison de l'obtention d'une ASMR de niveau V ;
- une indisponibilité de Spectrila®, en raison d'une absence de commercialisation en France, jusqu'au 1^{er} trimestre 2021.

Dans ce contexte et à la faveur de nouvelles données sur la prophylaxie des réactions d'hypersensibilité/d'allergie aux asparaginases, l'ANSM a sollicité l'Institut national du cancer, en vue d'une actualisation de son avis d'experts de mai 2017. L'objectif de cette mise à jour est d'identifier les stratégies permettant de minimiser le recours à Erwinase®, par le biais de prophylaxies primaire et secondaire des réactions d'hypersensibilité / allergies. Cette mise à jour impacte les points de consensus 2 à 5 de l'avis de 2017. Les questions ont été formulées comme suit pour les asparaginases Kidrolase®, Oncaspar®, Spectrila®.

1. Prophylaxie primaire : Quelles stratégies peut-on préconiser, chez l'enfant et chez l'adulte, afin de permettre de diminuer le risque d'hypersensibilité/d'allergie lors d'une première administration d'asparaginase (prémédication, modalités d'administration des asparaginases, place du suivi de l'activité asparaginase et du dosage des anticorps anti-asparaginase, formation des équipes...)?

2. Prophylaxie secondaire et réintroduction d'une asparaginase ayant déjà entraîné une réaction d'hypersensibilité :

¹ Avis d'experts : préconisations de traitement de la Leucémie Aiguë Lymphoblastique chez l'enfant et chez l'adulte dans un contexte de tension d'approvisionnement en Erwinase® (crisantaspase) – INCa - 2017

² Au titre de l'article L.1415-2 du code de la santé publique, l'Institut national du cancer (M DAHAN Directrice DRM 2016-2019, S NEGELLEN, Responsable du département médicament) qui a dans ses missions : «1°.

L'Observation et l'évaluation du dispositif de lutte contre le cancer, en s'appuyant notamment sur les professionnels et les industries de santé ainsi que leur représentant des usagers » ; a rencontré en décembre 2018 des représentants du laboratoire Jazz Pharmaceuticals France sur les ruptures de stock d'Erwinase®.

- Quels sont les patients, enfants et adultes, pour lesquels la réintroduction d'une asparaginase ayant entraîné une réaction d'hypersensibilité est possible ?
- Pour ces patients, enfants et adultes, quelle prophylaxie secondaire doit être mise en œuvre (protocoles de désensibilisation, prémédication, modalités d'administration des asparaginases, place du suivi de l'activité asparaginase et du dosage des anticorps anti-asparaginase, formation des équipes à ces nouvelles préconisations) ?

Lors de la réunion du groupe le 22 octobre 2020, les experts ont également souhaité faire évoluer le contenu du niveau de priorisation n°3.

Les autres points de consensus de l'avis 2017 ne sont pas concernés et ne sont pas modifiés.

AVIS D'EXPERTS

INTRODUCTION ET RAPPELS

La présente mise à jour partielle de l'avis d'experts d'avril 2017 a été rendue après une réunion plénière unique qui s'est tenue le 22 octobre 2020, précédée et suivie de contributions et validation écrites des experts (voir annexe 2 – méthodologie). L'avis rapporte les points de consensus entre experts.

Les experts soulignent que la majorité des patients français sont traités dans les protocoles CAALL-F01 (enfants) et GRAALL-2014 (adultes). Toutefois, dans certaines situations, notamment le refus de consentement, l'inéligibilité (par exemple âge), le régime d'assurance maladie de rattachement les patients ne sont pas inclus dans ces protocoles, bien que souvent traités selon les mêmes schémas de traitement.

Le groupe d'experts alerte sur d'éventuelles difficultés d'accès et de financement des dosages de l'activité asparaginase ou des anticorps anti-asparaginase en dehors des essais cliniques.

Le groupe d'experts rappelle que cinq types de réactions non souhaitées à l'asparaginase s'observent :

- Une réaction allergique vraie à l'asparaginase qui n'apparaît au minimum que lors de la deuxième injection.
- Une allergie au polyéthylène glycol (PEG) et non à l'asparaginase lors des injections de pegaspargase. Cette réaction peut apparaître dès la première injection puisqu'une proportion importante de patients a des anticorps anti-PEG.
- Une réaction due à l'hyperammoniémie. Un dosage doit donc être réalisé devant chaque réaction suspecte.
- Une réaction à l'injection sans perte d'activité (non liée à une réaction allergique ou due à l'hyperammoniémie).
- Une inactivation silencieuse révélée par une activité plasmatique inférieure au seuil classique de 100 IU/L, ou par l'existence d'anticorps anti-asparaginase, ou par une moindre déplétion en asparagine.

Le groupe d'experts précise qu'un dosage de la tryptase sérique peut être utile pour argumenter le diagnostic d'allergie lors d'une réaction aux asparaginases. Il devra être réalisé entre 30 minutes à 2 heures après le début de la réaction puis à plus de 24 heures du début de la réaction (voir annexe 5 – dosage de la tryptase)

I – NIVEAUX DE PRIORISATION POUR ADAPTER LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE DE TRAITEMENT DES LAL EN FONCTION DE L'INTENSITE DE LA TENSION D'APPROVISIONNEMENT EN ERWINASE®

Le groupe d'experts considère que les niveaux de priorité 1 et 2, décrits dans l'avis de mai 2017 sont toujours valables.

Pour rappel :

« 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.

- **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. »

Pour le **niveau 3** qui priorisait uniquement les traitements par Erwinase® déjà débutés chez les enfants, les experts ajoutent à cette population prioritaire, celle des adultes atteints de LAL T. Ils suppriment également la notion de traitement par Erwinase® ayant déjà débuté.

Le niveau de priorité 3 devient :

- **Niveau de priorité 3 – la pédiatrie, les adultes LAL T** : 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, l'enfant et l'adulte qui est atteint de LAL T doivent être prioritaires sur l'adulte atteint de LAL B pour recevoir Erwinase®. En cas de tensions extrêmes, l'enfant doit être prioritaire sur l'adulte car le pronostic des enfants atteints de cette maladie reste meilleur que celui des adultes malgré des améliorations notables dans ce domaine.

II - STRATEGIES DE PROPHYLAXIE PRIMAIRE

A – CHEZ L'ENFANT

En préambule, les experts du groupe précisent que, chez l'enfant, seule la PEG-asparaginase (Oncaspar®) est aujourd'hui utilisée dans les protocoles nationaux ou internationaux (en première ligne- protocole CAALL-F01 et EsPhALL, en rechute-protocole IntReALL). Cependant, certains enfants traités hors protocole peuvent recevoir Kidrolase®.

Comme en avril 2017, le groupe d'experts a considéré que la différenciation nourrisson – enfant – adolescent pour l'établissement de cette mise à jour n'était pas nécessaire.

Pour Oncaspar®, le groupe d'experts préconise, en première ligne (CAALL F01) et en deuxième ligne (IntREALL) :

- une administration par voie IV, en 2 heures ;
- une prémédication selon le schéma proposé dans le protocole CAALL- F01 : montelukast, hemisuccinate hydrocortisone, dexchlorpheniramine, paracetamol (voir détails en annexe 4) ;
- un monitoring de l'activité asparaginase :
 - systématique en cas de réaction, à réaliser à H 48 et J7.
 - selon les recommandations du protocole CAALL-F01, en l'absence de réaction.

Pour Kidrolase® et Spectrila®, le groupe d'experts préconise :

- une administration par voie IV, **sans prémédication** ;
- un monitoring de l'activité asparaginase systématique en cas de réaction, à réaliser à H 48.

B - CHEZ L'ADULTE

Pour Kidrolase® et Spectrila®, le groupe d'experts préconise :

- une administration par voie IV, **sans prémédication** ;
- un monitoring de l'activité asparaginase, selon les modalités du protocole GRAALL ;
- pour Kidrolase®, un monitoring des anticorps anti-asparaginase, selon les modalités du protocole GRAALL ;
- en dehors du protocole, le monitoring de l'activité doit être systématique en cas de réaction (H48).

Pour Oncaspar®, le groupe d'experts préconise :

- une administration par voie IV, en 2 heures ;
- une prémédication selon le schéma proposé dans le protocole CAALL- F01 (annexe 4) : montelukast, hemisuccinate hydrocortisone, dexchlorpheniramine, paracetamol ;
- un monitoring de l'activité asparaginase :
 - systématique en cas de réaction, à réaliser à H 48 et J7 ;
 - en l'absence de réaction, avec mesure de l'activité au moins à J14 de l'injection.

III - STRATEGIES DE PROPHYLAXIE SECONDAIRE

A – CHEZ L'ENFANT

Comme en avril 2017, le groupe d'experts a considéré que la différenciation nourrisson – enfant – adolescent pour l'établissement de cette mise à jour n'était pas nécessaire.

Pour les patients inclus dans le protocole CAALL-F01, le groupe d'experts préconise que la réintroduction d'Oncaspar® après une réaction post-injection soit décidée sur la base des modalités prévues par le protocole.

Pour les patients non inclus dans le protocole, le groupe d'experts préconise une discussion collégiale en réunion de concertation pluridisciplinaire, si possible en présence d'un allergologue.

B - CHEZ L'ADULTE

Pour Kidrolase® et Spectrila®

Le groupe d'experts considère que la réintroduction de Kidrolase® n'est pas souhaitable car la réaction allergique est étroitement liée à une perte d'activité. Le groupe d'experts précise qu'aucune donnée n'est disponible sur Spectrila® mais considère qu'il est possible que la situation soit identique à celle de Kidrolase®.

Pour Oncaspar®

En cas de perte d'activité asparaginase, le groupe d'experts préconise de ne pas réintroduire Oncaspar® et de switcher vers Erwinase®.

En l'absence de perte d'activité asparaginase, le groupe d'experts préconise un switch ou une réintroduction en fonction de la sévérité de la réaction et après discussion avec les investigateurs principaux du protocole GRAALL, incluant si possible l'avis d'un allergologue.

ANNEXE 1 : EXPERTS ET COORDINATION DU PROJET

L'Institut national du cancer s'est assuré que les experts retenus disposaient des compétences, de l'expérience ainsi que de l'indépendance nécessaires pour réaliser les travaux d'expertise demandés, en s'appuyant notamment sur l'analyse de leurs compétences professionnelles, de leurs productions scientifiques et de leurs déclarations d'intérêts (DPI).

Chaque expert a renseigné une DPI, publiée sur le site DPI-SANTE. L'analyse des liens d'intérêts réalisée par l'Institut n'a pas mis en évidence de risque de conflits d'intérêts au regard de la mission d'expertise portant sur la prophylaxie des réactions d'hypersensibilité/d'allergie aux asparaginases.

Experts

Baruchel André, AP-HP - hôpital Robert Debré, hématologue

Beauvillain Céline, CHU d'Angers - Pole de Biologie-Pathologie, biologiste Immunologiste

Bertrand Yves, Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, Lyon, hématologue

Boissel Nicolas, AP-HP - hôpital Saint-Louis, hématologue

Colas Luc, CHU de Nantes, allergologue-immunologiste clinique

Demoly Pascal, CHU de Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve, allergologue

Hicheri Yosr, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, hématologue

Hunault-Berger Mathilde, CHU d'Angers, hématologue

Madelaine Isabelle, AP-HP - hôpital Saint-Louis, pharmacienne hospitalière

Quesnel Bruno, CHU de Lille – hôpital Claude Huriez, hématologue

Rohrlich Pierre-Simon, CHU de Nice - hôpital l'Archet, hématologue

Schmidt-Tanguy Aline, CHU d'Angers, hématologue

Sirvent Nicolas, CHU de Montpellier, hématologue

Représentants institutionnels

Benlazar Anissa, Evaluatrice pharmacovigilance, ANSM

Gadeyne Marie, Evaluatrice Clinique - Onco-Hématologie, ANSM

Coordination de l'avis pour l'INCa

Duperray Marianne, Directrice des recommandations et du médicament

Negellen Sophie, Responsable du département médicament, conseillère médicament

Schwager Manon, chargée de projets, département médicament

Le **ResOMEDIT** a également contribué sous la forme d'une synthèse nationale des pratiques en matière les prophylaxies primaire et secondaire (voir annexe 2 – méthodologie).

ANNEXE 2 : METHODOLOGIE

La méthode utilisée est celle de **l'avis d'experts** reposant sur un groupe d'experts du champ constitué après collecte et analyse de leurs liens d'intérêts.

L'expertise a été menée du 13 octobre 2020 au 27 octobre 2020. Elle s'est articulée en trois temps :

- soumission aux experts pour relecture et commentaires écrits avant la réunion de travail :
 - d'une synthèse bibliographique des nouvelles sources disponibles depuis le dernier avis (voir annexe 3 – références bibliographiques) ;
 - d'un questionnaire proposant les questions cliniques à traiter dans la mise à jour.

- puis réunion du groupe d'experts à l'INCa (visio), afin de finaliser l'expertise et rendre un avis, sur la base d'un document de travail élaboré notamment à partir de la synthèse des retours au questionnaire préparatoire).

- relecture finale du document par le groupe d'experts.

En complément et afin d'obtenir des retours de terrain sur les pratiques concernant les prophylaxies primaire et secondaire permettant d'éviter l'apparition de réactions d'hypersensibilité/d'allergie, le ResOMEDIT a été interrogé le 02/10/20 et a fourni une synthèse nationale qui a été intégrée à la synthèse des données de la littérature, préparatoire à la mise à jour.

ANNEXE 3 : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Une recherche bibliographique a été menée sur PubMed le 29/09/20 à l'aide des équations de recherche suivantes :

(prevention[tw] OR prophyla*[tw] OR premedication[tw] OR pre-med[tw]) AND (hypersensitiv*[tw] OR allerg*[tw] OR reaction*[tw] OR anaphyla*[tw] OR toxicit*[tw] OR "side effects"[tw] OR events[tw]) AND (asparaginase[tw] OR pegaspargase[tw] OR peg-aspargase[tw] OR pegasparaginase[tw] OR peg-asparaginase[tw]) AND (English[la] OR French[la])

➤ 161 résultats

(prevention[tiab] OR prophyla*[tiab] OR premedication[tiab] OR pre-med[tiab]) AND (hypersensitiv*[tiab] OR allerg*[tiab] OR reaction*[tiab] OR anaphyla*[tiab] OR toxicit*[tiab] OR "side effects"[tiab] OR events[tiab]) AND (asparaginase[tiab] OR pegaspargase[tiab] OR peg-aspargase[tiab] OR pegasparaginase[tiab] OR peg-asparaginase[tiab]) AND (English[la] OR French[la])

➤ 92 résultats

prevention[ti] OR prophyla*[ti] OR premedication[ti] OR pre-med[ti]) AND (hypersensitiv*[ti] OR allerg*[ti] OR reaction*[ti] OR anaphyla*[ti] OR toxicit*[ti] OR "side effects"[ti] OR events[ti]) AND (asparaginase[ti] OR pegaspargase[ti] OR peg-aspargase[ti] OR pegasparaginase[ti] OR peg-asparaginase[ti]) AND (English[la] OR French[la])

➤ 5 résultats

(desensitization[tw] OR desensitisation[tw]) AND (asparaginase[tw] OR pegaspargase[tw] OR peg-aspargase[ti] OR pegasparaginase[tw] OR peg-asparaginase[tw]) AND (English[la] OR French[la])

➤ 22 résultats

Sur la base des résultats des équations de recherche ci-dessus, 49 publications ont été retenues, sur les thèmes de la prophylaxie des réactions d'hypersensibilité/d'allergie des asparaginases et de leurs effets indésirables. Cette première pré-sélection a été réalisée sur la lecture des titres des publications et, si besoin, des abstracts en ciblant également la période 2015-2020.

Une seconde sélection, effectuée au regard du champ de la mise à jour de l'avis d'experts Erwinase® 2017 de l'Institut, et à la lecture des abstracts ou des textes extensifs, a permis de retenir 12 publications correspondant au champ de mise à jour de l'avis d'experts Erwinase® 2017. Ces 12 publications sont listées dans la partie méthode du document.

Réerves méthodologiques

D'une façon générale, le niveau de preuve des données disponibles sur la prophylaxie des réactions d'hypersensibilité/d'allergie lors d'un traitement par asparaginase est faible. Les publications analysées reposent fréquemment sur des études rétrospectives, effectuant des comparaisons avec des données historiques, ainsi que des consensus d'experts.

Références bibliographiques pour l'avis 2020

- Recherche Pubmed :

[BARUCHEL2020] Baruchel A, Brown P, Rizzari C, Silverman L, van der Sluis I, Wolthers BO, et al. **Increasing completion of asparaginase treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL): summary of an expert panel discussion.** ESMO Open. 2020 Sep;5(5).

[NADEEM2020] Nadeem K, Colantonio D, Kircanski I, Naqvi A, Hitzler J, Whitlock JA, et al. **Clinical decisions following implementation of asparaginase activity monitoring in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: Experience from a single-center study.** Pediatr Blood Cancer. 2020 Feb;67(2):e28044.

[SWANSON2020] Swanson HD, Panetta JC, Barker PJ, Liu Y, Inaba H, Relling MV, et al. **Predicting success of desensitization after pegaspargase allergy.** Blood. 2020 Jan 2;135(1):71-5.

[CONCHA2020] Concha S, Barriga F, Ovalle P, Hoyos-Bachiloglu R. **A 12-steps desensitization protocol for pediatric patients with hypersensitivity to pegylated asparaginase.** Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 Feb;124(2):208-10.

[VERMA2019] Verma A, Chen K, Bender C, Gorney N, Leonard W, Barnette P. **PEGylated E. coli asparaginase desensitization: an effective and feasible option for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia who have developed hypersensitivity to pegaspargase in the absence of asparaginase Erwinia chrysanthemi availability.** Pediatr Hematol Oncol. 2019 Aug;36(5):277-86.

[BADE2019] Bade NA, Lu C, Patzke CL, Baer MR, Duong VH, Law JY, et al. **Optimizing pegylated asparaginase use: An institutional guideline for dosing, monitoring, and management.** J Oncol Pharm Pract. 2020 Jan;26(1):74-92.

[MARINI2019] Marini BL, Brown J, Benitez L, Walling E, Hutchinson RJ, Mody R, et al. **A single-center multidisciplinary approach to managing the global Erwinia asparaginase shortage.** Leuk Lymphoma. 2019 Dec;60(12):2854-68.

[LOSASSO2019] Losasso M, Bostrom B, Messinger Y. **Retrospective cohort study monitoring PEG-asparaginase activity in acute lymphoblastic leukemia patients with and without premedication.** F1000Res. 2019;8:1007.

[COOPER2019] Cooper SL, Young DJ, Bowen CJ, Arwood NM, Poggi SG, Brown PA. **Universal premedication and therapeutic drug monitoring for asparaginase-based therapy prevents infusion-associated acute adverse events and drug substitutions.** *Pediatr Blood Cancer.* 2019 Aug;66(8):e27797.

[AUGUST2019] August KJ, Farooki S, Fulbright JM, August A, Portnoy JM, Pommert L, et al. **Desensitization to pegaspargase in children with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma.** *Pediatr Blood Cancer.* 2020 Jan;67(1):e28021.

[VANDERSLUIJ2016] Van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, Baruchel A, Escherich G, Goulden N, et al. **Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation.** *Haematologica.* 2016 Mar;101(3):279-85.

[CHANG2016] Chang A, Kim M, Seyer M, Patel S. **Allergic reactions associated with pegaspargase in adults.** *Leuk Lymphoma.* 2016 Jul;57(7):1665-8.

- **Recommandations de bonnes pratiques cliniques du NCCN :**

Acute lymphoblastic leukemia (adult- AYA). Version1.2020 – January 15, 2020

Pediatric acute lymphoblastic leukemia (pediatric-AYA). Version1.2021 – September 16,2020

- **Références bibliographiques complémentaires proposées par les experts**

[KAMINSKY2020] Claudia Lanvers-Kaminsky, Andreas Niemann, Maria Eveslage, Joachim Beck,Thomas Köhnke, Sonja Martin, Maike de Wit, Bernd Spriewald, Holger Hauspurg, Dieter Hoelzer,Joachim Boos & Nicola Gökbüget (2020) **Asparaginase activities during intensified treatment withpegylated E.coli asparaginase in adults with newly-diagnosed acute lymphoblastic leukemia,***Leukemia & Lymphoma,* 61:1, 138-145, DOI: 10.1080/10428194.2019.1658099

[BURKE2017] Michael J. Burke & Susan R. Rheingold (2017) **Differentiating hypersensitivity versus infusion-related reactions in pediatric patients receiving intravenous asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia,** *Leukemia & Lymphoma,* 58:3, 540-551, DOI: 10.1080/10428194.2016.1213826

[BURKE2020] Burke PW, Hoelzer D, Park JH, Schmiegelow K, Douer D. **Managing toxicities with asparaginase-based therapies in adult ALL: summary of an ESMO Open-Cancer Horizons roundtable discussion - ESMO Open.** 2020 Oct;5(5):e000858.

[ALDOSS2020] Aldoss I, Douer D. **How I treat the toxicities of pegasparaginase in adults with acute lymphoblastic leukemia.** *Blood.* 2020 Mar 26;135(13):987-995.

ANNEXE 4: CAALL- F01 – SCHEMA DE PREMEDICATION

PREMEDICATION

MEDICAMENT	TIMING	DOSE
Montelukast (PO)	à H-3 ou H-2 avant le début de la perfusion d'Oncaspar	4mg si 2-5 ans 5 mg si 6-14 ans 10 mg si ≥ 15 ans
Hemisuccinate hydrocortisone (IV)	30 minutes avant le début de la perfusion d'Oncaspar	1 mg/kg
Dexchlorphéniramine (POLARAMINE®)(IV)	30 minutes avant le début de la perfusion d'Oncaspar	1.25mg si poids <10 kg 2.5mg si 10 kg ≤ poids <30 kg 5 mg si poids ≥ 30 kg
Paracetamol (IV)	30 minutes avant le début de la perfusion d'Oncaspar	15 mg/kg

ANNEXE 5 – DOSAGE DE LA TRYPTASE

Les tryptases sont des protéases du mastocyte libérées en continu sous leurs formes immatures et suite à une dégranulation sous leur forme mature. Le dosage de la tryptase circulante est utilisé pour le diagnostic des anaphylaxies modérées (engagement d'un organe autre que la peau) à sévères (choc anaphylactique), le diagnostic et le suivi des pathologies mastocytaires chroniques (par exemple, mastocytose systémique). La tryptasémie basale est stable chez un individu donné et sera utilisée comme valeur de base pour le diagnostic d'anaphylaxie. La demi-vie de la tryptase est de 2h environ.

Le dosage de la tryptase est indispensable en première intention devant une suspicion d'anaphylaxie. **Deux prélèvements sont au minimum nécessaires** : le premier dans les 30 min à 2h après l'évènement (phase aigüe) et le second au minimum 24h après (prélèvement basal). Ce prélèvement à 24h permet d'évaluer si une élévation de la tryptasémie est observée indiquant ainsi la dégranulation mastocytaire. Le consensus international de 2012 (Valent et al) considère qu'une élévation de la tryptase en phase aigüe supérieure à $[(1.2 \times \text{tryptase basale}) + 2 \mu\text{g/L}]$ indique une dégranulation mastocytaire.

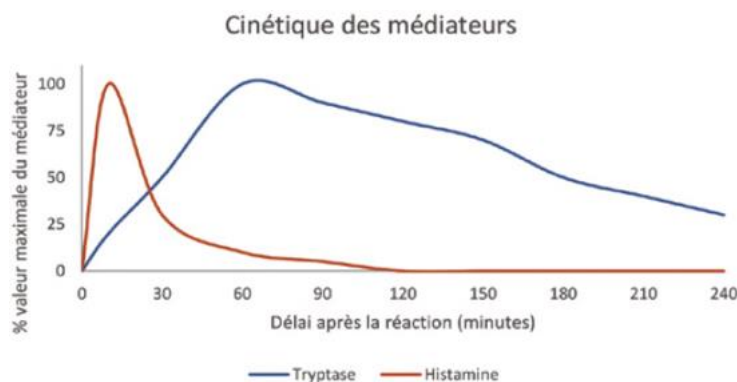


Figure 1 : cinétique de la tryptasémie et de l'histaminémie après un évènement anaphylactique

Le prélèvement est à faire sur tube sec ou à gel, EDTA ou hépariné et doit être envoyé à température ambiante au laboratoire en moins de 72h. La détection de la tryptase se fait par immuno-dosage ELISA de type sandwich automatisé sur un automate dédié. Il existe actuellement une seule méthode commerciale pour doser la tryptase. Cette méthode permet le dosage de la tryptase totale (formes immatures et matures).

La technique présente un CV de répétabilité inférieur à 5% et une reproductibilité inférieure à 15% selon les données du fournisseur, de la littérature et du réseau de biologistes allergologues AllergoBioNet.

Dans la majorité des centres hospitaliers, un kit d'anaphylaxie est disponible au plateau technique de biologie médicale. Il contient les tubes nécessaires au prélèvement, les bons de demande et les fiches explicatives. Dans le cas où ce dernier n'existerait pas, il peut facilement être mis en place avec le médecin biologiste référent.

Bibliographie

- Guide des analyses en immunologie, 2^{ème} édition, 2020, Elsevier Masson
- Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. J Allergy Clin Immunol, 2017 ; 140:321-33.
- Valent P, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cells disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. Int Arch Allergy Immunol. 2012; 153(3):215-25.

ANNEXE 6 : AVIS D'EXPERTS 2017 – POINTS DE CONSENSUS

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 les 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, Grasp® 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.