



ÉVALUATION SOMMAIRE PEG asparaginase (Oncaspar^{md})

pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë en pédiatrie

– Résumé –

La PEG-asparaginase (PEG) est l'une des trois asparaginases utilisées dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA). Elle pourrait éventuellement remplacer la L-asparaginase dérivée de *E. coli* (A E. coli) dans cette indication.

La revue de la littérature médicale basée sur les données probantes provenant d'études cliniques comparatives à répartition aléatoire (ECRA) ne permet pas de conclure à une efficacité supérieure de la PEG, par rapport à l'A E. coli. Le faible nombre d'ERCA, de même que les différences dans leurs méthodologies rendent difficile l'évaluation de l'efficacité. Par ailleurs, des marqueurs intermédiaires qui pourraient prédire un effet clinique bénéfique ont été rapportés dans ces études.

L'efficacité des asparaginases dans le traitement de la LLA est directement liée au degré de tolérance des patients. L'innocuité de ces médicaments est donc déterminante tant pour l'efficacité du traitement que pour la qualité de vie du patient. Les réactions allergiques graves associées à l'utilisation de l'A E. coli constituent une préoccupation importante des cliniciens. Les études disponibles ne permettent pas de démontrer une incidence plus faible d'allergies graves en présence de PEG, mais démontrent des facteurs pouvant prédire un meilleur degré de tolérance global, éviter un arrêt prématuré du traitement, et donc améliorer l'efficacité du traitement.

Recommandation : Chez la plupart des patients pédiatriques québécois, la PEG est actuellement utilisée dans le cadre de deux protocoles de recherche, soit l'étude Boston 2005 du Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) et le protocole AALL 0331 du Children's Oncology Group (COG). L'étude Boston 2005 inclut la majorité des patients et évalue les effets de la PEG comparativement à l'A E.coli, mais aussi d'autres facteurs influençant la réponse au traitement. Dans le cadre de ce protocole, la voie d'administration intraveineuse ainsi que la fréquence d'administration moindre représentent des avantages potentiels supplémentaires pour la qualité de vie du patient. Les résultats de cette étude seront publiés en 2010. Ainsi, le PGTM recommande de maintenir l'utilisation de la PEG uniquement dans le cadre de ces protocoles, et ce, jusqu'à la publication des résultats.

SECTION 1. CONTEXTE

Il existe trois formulations d'asparaginase : la L-asparaginase dérivée d'*Escherichia coli*, la L-asparaginase dérivée d'*Erwinia chrysanthemi* et la PEG asparaginase (L-asparaginase dérivée d'*E. coli* et liée de façon covalente au polyéthylène glycol). Dans le cadre de la présente évaluation, le terme « PEG » sera utilisé pour désigner la PEG-L-asparaginase.

Afin de décrire l'utilisation de la PEG, nous présenterons d'abord les données portant sur la forme non modifiée de l'enzyme. La L-asparaginase dérivée d'*E. coli* fait partie intégrante des protocoles de chimiothérapie pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) chez l'enfant depuis près de 30 ans (1). Cette formulation n'est utilisée qu'en combinaison avec d'autres agents de chimiothérapie, et le taux de survie à long terme est estimé à plus de 80 % chez les enfants atteints de LLA (2). Toutefois, on a estimé que jusqu'à 40 % des patients traités par la L-asparaginase dérivée d'*E. coli* développent des réactions d'hypersensibilité, et ce risque serait influencé par des facteurs tels que la formulation d'asparaginase utilisée, la voie d'administration (intraveineuse ou intramusculaire) ainsi que la thérapie concomitante (3). Le développement d'anticorps anti-asparaginase peut causer des réactions graves et potentiellement fatales qui empêchent un traitement subséquent par la L-asparaginase. Ceci peut également compromettre

l'efficacité thérapeutique de cet agent, même en l'absence de symptômes cliniques associés à une hypersensibilité (4). Il a été démontré qu'une exposition antérieure à la L-asparaginase dérivée d'*E. coli* augmente le risque de développer des anticorps anti-asparaginase (5). Bien que la gravité de la réaction d'hypersensibilité serait moindre chez les enfants, il s'agit d'une préoccupation importante (2).

La PEG a fait son apparition il y a une dizaine d'années (1). Il s'agit d'une forme modifiée de la L-asparaginase dérivée d'*E. coli*, liée de façon covalente au polyéthylène glycol (PEG). Cette liaison s'établit entre les sites activés du PEG et des groupements aminés libres situés sur les chaînes latérales des acides aminés de l'enzyme (6). La pégylation permet de réduire le caractère immunogène de la L-asparaginase, ce qui se traduit par une diminution du risque de réactions d'hypersensibilité ainsi que par une prolongation de sa demi-vie (2).

Bien que la place de la L-asparaginase dans la pharmacothérapie soit déjà bien établie, l'introduction de formes modifiées de l'enzyme a contribué à élargir son utilisation au cours des dernières années par amélioration de certaines de ses caractéristiques (1).

ÉVALUATION SOMMAIRE

PEG asparaginase (Oncaspar^{md})

pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë en pédiatrie

Récemment, des essais cliniques ont établi le rôle de la PEG en combinaison avec d'autres agents de chimiothérapie pour le traitement de première ligne de la LLA. L'étude Boston 2005 est présentement en cours afin de permettre une évaluation plus complète de son profil d'efficacité et d'innocuité lors d'une administration par voie intraveineuse (5).

SECTION 2. STATUT DU MÉDICAMENT

2.1 Indications- agences règlementaires

Santé Canada

La seule formulation de L-asparaginase disponible sur le marché canadien est commercialisée sous le nom de Kidrolase^{md}. Celle-ci est dérivée d'*Escherichia coli*.

La PEG n'est pas commercialisée au Canada. Ce produit est disponible uniquement au moyen du Programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada (7). La L-asparaginase dérivée d'*Erwinia* (Erwinase^{md}) est également disponible uniquement par le PAS.

FDA (États-Unis) :

La PEG est indiquée en association avec d'autres agents de chimiothérapie pour le traitement de première ligne de la LLA (depuis juillet 2006) et chez les patients ayant développé une hypersensibilité à la L-asparaginase dérivée d'*E. coli* (depuis février 1994) (8).

EMA (Agence européenne) :

Indication 1 :

La PEG est indiquée en association avec d'autres agents de chimiothérapie pour le traitement de la LLA et chez les patients ayant développé une hypersensibilité à la L-asparaginase dérivée d'*E. coli*.

Indication 2 :

La PEG est indiquée dans le lymphome malin non hodgkinien (9).

2.2 Formulaire provinciaux et autres organismes

Liste de médicaments du Québec (RAMQ) :

Non commercialisé au Canada.

Common Drug Review (CDR, ACMTS) :

Non commercialisé au Canada.

NICE (NHS) :

Le produit n'a pas été évalué par cet organisme.

SECTION 3. DESCRIPTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Les patients pédiatriques recevant des traitements pour la LLA au Québec sont répartis dans les trois centres hospitaliers suivants : le CHU Sainte-Justine, l'Hôpital de Montréal pour enfants et le Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ). L'utilisation de la PEG se fait dans le cadre de l'étude Boston 2005 au CHU Sainte-Justine et au CHUQ alors que l'Hôpital de Montréal pour enfants utilise le protocole de recherche du Children's Oncology Group (COG). Les patients atteints de LLA qui sont enrôlés dans l'étude Boston 2005 reçoivent tous une dose de PEG par voie intraveineuse durant la phase d'induction, et sont répartis aléatoirement pour recevoir en consolidation soit la PEG administrée par voie intraveineuse toutes les deux semaines, soit la L-asparaginase dérivée d'*E. coli* administrée par voie intramusculaire chaque semaine. Le protocole AALL 0331 comporte une dose de PEG par voie intramusculaire durant la phase d'induction qui n'est pas suivie d'une répartition aléatoire. Les phases de consolidation et de maintien incluent également l'administration de PEG par voie intramusculaire.

Protocole Boston 2005-01 (risque standard, risque élevé et risque très élevé) :

Bien que le protocole Boston 2005 vise de nombreux objectifs, nous avons ciblé ceux qui nous semblaient les plus pertinents dans le cadre de la présente évaluation.

Objectifs

Évaluer l'efficacité et l'innocuité de la PEG administrée par voie intraveineuse en comparaison avec la L-asparaginase dérivée d'*E. coli* administrée par voie intramusculaire chez les enfants atteints de LLA, qui sont âgés entre 1 an et 17,99 ans.

Évaluer l'impact sur le pronostic de la réponse à la chimiothérapie d'induction de la rémission par des mesures morphologiques et de la maladie résiduelle minimale.

Les phases de traitement du protocole Boston 2005 sont exhaustives et incluent de multiples agents de chimiothérapie. Nous avons relevé l'information portant strictement sur l'utilisation de la L-asparaginase.

Phases du protocole



ÉVALUATION SOMMAIRE PEG asparaginase (Oncaspar^{md})

pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë en pédiatrie

Phase d'induction (jour 1 au jour 32) :

Administration d'une dose unique de PEG au jour 7 à raison de 2 500 UI/m² par voie intraveineuse.

Phase de consolidation :

Administration de la PEG à raison de 2 500 UI/m² par dose par voie intraveineuse toutes les deux semaines jusqu'à concurrence de 15 doses ou d'asparaginase dérivée d'*E. coli* à raison de 25 000 UI/m² par dose par voie intramusculaire chaque semaine jusqu'à concurrence de 30 doses. La durée totale de la phase de consolidation est de 30 semaines pour ces deux formulations.

Phase de maintien :

Ne comporte pas de formulation d'asparaginase.

Il est à noter que les différentes phases du protocole comportent d'autres agents de chimiothérapie et des corticostéroïdes. L'efficacité du traitement de la LLA repose sur la combinaison de L-asparaginase avec ces autres agents. Comme la L-asparaginase n'est jamais utilisée en monothérapie, il est difficile d'évaluer son efficacité de façon isolée.

Protocole AALL 0331 :

Phase d'induction (jour 1 au jour 35) :

Administration d'une dose unique de PEG au jour 4 ou 5 ou encore 6 à raison de 2 500 UI/m² par voie intramusculaire.

Certains patients peuvent recevoir une dose supplémentaire au jour 43 selon la catégorie de risque à laquelle ils appartiennent.

Phase de consolidation :

Pour les patients présentant un risque standard, la consolidation est d'une durée de 28 jours. Administration de la PEG à raison de 2 500 UI/m² par voie intramusculaire aux jours 1 et 22. Pour les patients répondant lentement et présentant un risque élevé, la consolidation est d'une durée de 56 jours. Administration de la PEG à raison de 2 500 UI/m² par voie intramusculaire aux jours 15 et 43.

Phase de maintien :

Ce protocole inclut différents régimes de maintien selon la catégorie de risque. Certains de ces régimes comportent l'administration de deux doses de PEG à raison de 2 500 UI/m² par voie intramusculaire au jour 2 et 22.

SECTION 4. PHARMACOLOGIE

(4) (5) (8) (10) (11)

Mécanisme d'action :

La L-asparaginase catalyse l'hydrolyse de l'acide aminé L-asparagine en acide aspartique et en ammoniacque, ce qui entraîne la déplétion de l'asparagine disponible pour les cellules leucémiques. Il en résulte une destruction subséquente de ce type de cellules, qui n'ont pas la capacité de synthétiser l'asparagine.

Pharmacocinétique :

Il existe des différences majeures entre la L-asparaginase dérivée d'*E. coli* et la PEG sur le plan des paramètres pharmacocinétiques.

PEG asparaginase

- ◆ Début de suppression de l'asparagine sérique : 4 jours pour la voie IM et 2 heures pour la voie IV (dose de 2 500 UI/m² pour ces deux voies d'administration).
- ◆ Durée de suppression : 3 semaines pour la voie IM (dose de 2 500 UI/m²) et 5 semaines pour la voie IV (donnée pédiatrique).

L-asparaginase dérivée d'*E. coli*

- ◆ Début de suppression de l'asparagine sérique : 14 à 21 jours (dose et voie non spécifiées).
- ◆ Durée de la suppression : 23 à 33 jours après une administration par voie IV.

Absorption :

PEG asparaginase

Pic d'activité : 5 jours après une administration IM

L-asparaginase dérivée d'*E. coli*

Pic d'activité : 1-2 jours

Distribution :

PEG asparaginase

Faible pénétration dans le liquide céphalo-rachidien, mais la réduction des taux d'asparagine observée dépendrait de la dose et de la voie d'administration.

L-asparaginase dérivée d'*E. coli*

Demeure confinée au compartiment vasculaire.

ÉVALUATION SOMMAIRE PEG asparaginase (Oncaspar^{md})

pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë en pédiatrie

Métabolisme :

Inactivation par les protéases sériques, le système immunitaire et le système réticuloendothélial.

Élimination :

PEG asparaginase

Demi-vie : 5,5 jours chez l'adulte et chez l'enfant (après l'administration d'une dose de 2500 UI/m² par voie IM à des enfants âgés entre 1 et 9 ans) (4).

L-asparaginase dérivée d'*E. coli*

Demi-vie : 18 à 24 heures. Une demi-vie de 26 heures a été obtenue après l'administration d'une dose de 6 000 UI/m² par voie IM à un enfant (4).

Posologie :

La posologie officiellement recommandée dans la monographie américaine (*US Prescribing Information*) est de 2 500 UI/m² tous les 14 jours par voie intramusculaire ou intraveineuse en combinaison avec d'autres agents de chimiothérapie. Cette posologie est la même en pédiatrie et chez l'adulte.

Dans le cadre du protocole Boston qui est en application dans les centres hospitaliers universitaires et qui regroupe la majorité des patients, la PEG est administrée par voie intraveineuse toutes les 2 semaines. Cependant, avant l'avènement de ce protocole, l'administration de la PEG se faisait par voie intramusculaire et l'intervalle posologique était de chaque semaine.

Note : Seule la voie IM est utilisée dans le cadre des essais du Children Oncology Group (COG). Une administration par voie IV a été associée à des réactions d'hypersensibilité graves liées à la L-asparaginase dérivée d'*E. coli*. À l'heure actuelle, rien d'indique si une administration par voie IV est plus ou moins allergène qu'une administration par voie IM pour la PEG.

Insuffisance hépatique :

Pas d'ajustement suggéré.

Insuffisance rénale :

Pas d'ajustement suggéré.

Interactions médicamenteuses :

Interactions majeures : augmentation du risque d'infection lié à l'administration des vaccins à virus vivant contre : le rotavirus, le bacille de Calmette-Guérin, la rougeole, les oreillons, la poliomyélite, la rubéole, la typhoïde, la varicelle et la fièvre jaune.

Conduite à tenir : Un délai minimal de trois mois doit être observé entre la fin de l'administration de la chimiothérapie comportant la PEG, et l'administration d'un vaccin vivant. Par contre, si l'immunosuppression persiste, la contre-indication à l'administration des vaccins vivants doit toujours être respectée.

Pédiatrie :

La majorité des études sélectionnées dans le cadre de cette évaluation portent sur l'utilisation de la PEG en pédiatrie.

SECTION 5. ÉTUDES CLINIQUES – REVUES SYSTÉMATIQUES

♦ La recherche de littérature médicale a permis de relever cinq études cliniques comparatives à répartition aléatoire (cf. tableau en annexe).

Études cliniques

Études en traitement de première ligne pour un nouveau diagnostic de LLA

(présentées selon l'ordre chronologique de l'année de publication)

1) Asselin BL, et coll. (*J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21(1) : 6-12)(12)

Essai clinique comparatif à répartition aléatoire évaluant une dose unique de L-asparaginase (*E. coli*, *Erwinia* ou PEG) chez 251 enfants âgés de moins de 18 ans (moyenne d'âge de 6,2 ans) ayant reçu un nouveau diagnostic de LLA (toutes les catégories de risque incluses). Une dose unique de 2 500 UI/m² de PEG était administrée par voie IM. Les deux comparateurs, soit la L-asparaginase dérivée d'*E. coli* et la L-asparaginase dérivée d'*Erwinia* étaient administrés en une dose unique de 25 000 UI/m² par voie IM. La durée de l'étude était de 5 jours et précédait l'introduction d'une combinaison d'agents de chimiothérapie.

Ces trois formulations ont résulté en une destruction similaire des cellules leucémiques. Il n'y a eu aucune différence au niveau du profil d'innocuité à court terme entre les différentes formulations. Aucune réaction d'hyper-sensibilité n'a été notée, mais la durée de l'étude était insuffisante pour permettre l'évaluation adéquate de ce risque qui serait notamment lié à une exposition répétée.

ÉVALUATION SOMMAIRE

PEG asparaginase (Oncaspar^{md})

pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë en pédiatrie

Les caractéristiques démographiques des patients étaient similaires, et il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes. Il est à noter que 93 patients additionnels ont été assignés directement à recevoir la L-asparaginase dérivée d'*E. coli*. Comme ces patients n'ont pas été répartis aléatoirement, ils ont été inclus uniquement pour l'évaluation de l'innocuité de cette formulation. De plus, la plupart des analyses n'incluaient qu'une partie des patients répartis aléatoirement. L'analyse portant sur le pourcentage de destruction des cellules leucémiques n'incluait que 50 patients.

En résumé, les résultats de cette étude sont d'une portée limitée, puisqu'il s'agit d'une évaluation préliminaire pour une dose unique. Il n'est donc pas possible de les extrapoler à la population traitée dans un contexte pratique. De plus, l'analyse portant sur le critère d'efficacité (destruction des cellules leucémiques) n'inclut qu'environ 20 % des patients de cette étude, ce qui limite considérablement la capacité d'évaluation de l'efficacité réelle.

2) Silverman, LB et coll. (Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 91-01) (Blood 2001;97 : 1211-18) (13)

Essai clinique à répartition aléatoire qui regroupait 377 patients (âgés de 18 ans ou moins) atteints de LLA et présentant un risque standard ou élevé. Les patients recevaient soit la PEG à raison de 2 500 UI/m² IM chaque 2 semaines pour un total de 15 doses, soit la L-asparaginase dérivée d'*E. coli* à raison de 25 000 UI/m² IM chaque semaine pour un total de 30 doses, en combinaison avec d'autres agents de chimiothérapie.

La survie sans événement jusqu'à 5 ans était similaire dans les deux groupes, soit 84 % pour les patients traités par la L-asparaginase dérivée d'*E. coli* et 78 % pour les patients traités par la PEG (différence non significative). Il est à noter que cet élément n'a été évalué que pour 198 patients (soit 92 patients traités par la L-asparaginase dérivée d'*E. coli* et 106 patients traités par la PEG).

La tolérance à ces deux formulations de L-asparaginase a été évaluée pour les 352 patients en vie et en rémission clinique 40 semaines après le diagnostic. La durée de traitement était de 25 semaines ou moins pour 43 de ces patients et entre 26 et 30 semaines pour 309 d'entre eux. La survie sans événement jusqu'à

5 ans était supérieure chez les patients qui avaient toléré au moins 26 semaines de traitement comparativement à ceux qui en avaient toléré moins de 26 semaines (90 % vs 73 %, respectivement et $p < 0,01$). L'âge au moment du diagnostic a été un facteur pronostique statistiquement significatif, puisque les enfants âgés d'au moins 9 ans étaient plus susceptibles d'avoir toléré moins de 26 semaines de traitement ($p < 0,01$). La tolérance des enfants plus âgés était donc moins bonne. La fréquence des effets indésirables (réactions allergiques, pancréatites, thromboses et saignements) était moindre chez les patients traités par la PEG (25 % vs 36 % ; $p = 0,09$) et l'incidence des réactions allergiques peu graves était plus faible ($p = 0,02$). Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les deux formulations quant aux effets indésirables suivants : les réactions allergiques graves, les pancréatites graves et les thromboses du système nerveux central.

Bien qu'une répartition aléatoire des patients ait été appliquée, 127 patients n'étaient pas admissibles à l'aléation en raison du fait que la PEG n'était pas disponible au Canada. Ces patients ont donc été assignés directement à la L-asparaginase dérivée d'*E. coli*. Les auteurs soulignent par contre qu'il n'y avait pas de différences quant aux caractéristiques des patients aléés et non aléés ou entre les groupes d'aléation. Par contre, ces données ne sont pas présentées dans l'article, et il n'est donc pas possible d'en faire une analyse critique.

En résumé, la PEG a été associée à une diminution du taux de réactions allergiques mineures. Cette formulation n'a cependant pas été associée à une diminution de l'incidence des effets indésirables de façon globale ou des effets indésirables liés à la dose, ni à une amélioration des résultats cliniques. De plus, une limite importante de cette étude est qu'elle n'avait pas la puissance requise pour détecter une différence de survie sans événement jusqu'à 5 ans.

3) Avramis, VI et coll. (CCG Study, protocole 1962) (Blood 2002;99 :1986-94)(4)

Cette étude a appuyé l'indication de la PEG pour le traitement de première ligne de la LLA reçue par la FDA en 2006.

ÉVALUATION SOMMAIRE

PEG asparaginase (Oncaspar^{md})

pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë en pédiatrie

Essai clinique de phase II, ouvert, multicentrique et à répartition aléatoire regroupant 118 enfants (âgés entre 1 et 9 ans) atteints de LLA et présentant un risque standard. Le traitement comportait une phase d'induction d'une durée de 4 semaines et deux phases d'intensification d'une durée de 8 semaines chacune. Les patients ont reçu soit la L-asparaginase dérivée d'*E. coli*, soit la PEG en combinaison avec d'autres agents de chimiothérapie. La PEG était administrée à raison de 2 500 UI/m² IM au jour 3 de l'induction et de chacune des deux phases d'intensification. La L-asparaginase dérivée d'*E. coli* était administrée à raison de 6 000 UI/m² IM 3 fois par semaine pour un total de 9 doses durant l'induction et pour 6 doses durant chacune des phases d'intensification.

Le critère d'évaluation primaire de cette étude consistait à déterminer si l'incidence d'une concentration élevée d'anticorps anti-asparaginase (définie comme un ratio de plus de 2,5) était réduite d'au moins 50 % au cours de la première phase d'intensification. La présence d'anticorps a été corrélée à une faible activité de la L-asparaginase chez les patients recevant la L-asparaginase dérivée d'*E. coli* alors que ce n'était pas le cas chez ceux recevant la PEG. L'un des critères d'évaluation secondaires était d'évaluer ce même paramètre au cours de la seconde phase d'intensification. Pour la première phase d'intensification, 26 % des patients traités par la L-asparaginase dérivée d'*E. coli* ont présenté une concentration élevée d'anticorps anti-asparaginase comparativement à seulement 2 % des patients traités par la PEG. La différence entre les deux groupes de traitement n'était pas significative pour la seconde phase d'intensification.

Cette étude a montré que les concentrations sériques moyennes d'asparagine étaient similaires pour les deux groupes. Cependant, le pourcentage de patients ayant une activité de l'asparaginase considérée comme adéquate pour permettre la suppression de l'asparagine sérique était supérieur dans le groupe de patients traités par la PEG comparativement à ceux traités par la L-asparaginase dérivée d'*E. coli*. En effet, une activité de l'asparaginase sérique supérieure à 0,03 UI/ml a été observée chez 48 % des patients traités par la PEG comparativement à seulement 15 % des patients traités par la L-asparaginase dérivée d'*E. coli* au jour 28 de l'induction. Pour chacune des deux phases d'intensification, on note que 95 % et 91 % des patients traités par la PEG présentaient une activité adéquate de

l'enzyme comparativement à 31 % et 39 % des patients traités par la L-asparaginase dérivée d'*E. coli*, respectivement. De plus, la PEG a été associée à une élimination plus rapide des lymphoblastes de la moelle osseuse au jour 7 (63 % vs 47 % ; $p=0,05$) et au jour 14 (96 % vs 83 % ; $p=0,015$) de l'induction. La survie sans événement (SSE) jusqu'à 3 ans était de 85 % chez les patients traités par la PEG et de 78 % chez ceux traités par la L-asparaginase dérivée d'*E. coli*, et cette différence n'était pas statistiquement significative.

La plupart des facteurs pronostiques étaient similaires entre les deux groupes. Cependant, le groupe traité par la L-asparaginase dérivée d'*E. coli* comportait un pourcentage plus élevé d'enfants âgés entre 1 et 2 ans (34 % vs 19 %), ayant une numération plaquettaire < 50 000/ μ l (51 % vs 34 %) et une atteinte du système nerveux central (15 % vs 7 %). Quant à savoir jusqu'à quel point cette différence est significative (valeur p), le tableau ne le rapporte pas. De plus, il s'agit d'une étude de phase II qui n'avait pas la puissance requise pour évaluer des résultats cliniques, comme la survie et la SSE. Les taux d'asparagine sérique ont été considérés comme un marqueur intermédiaire adéquat afin d'évaluer les bienfaits cliniques.

4) Panosyan, EH et coll. (CCG-1961) (J Pediatr Hematol Oncol 2004;26 : 217-26)(14)

Essai clinique à répartition aléatoire, qui regroupait 1 001 patients atteints de LLA et présentant un risque élevé. Tous les patients ont reçu 9 doses de L-asparaginase dérivée d'*E. coli* à raison de 6 000 UI/m² par voie intramusculaire durant l'induction (3 doses par semaine). Une stratification a alors été faite en considérant la rapidité de la réponse selon le statut de la moelle osseuse au jour 7, soit une réponse précoce rapide (< 25 % de cellules leucémiques) ou lente (> 25 % de cellules leucémiques). La moitié des patients ayant eu une réponse précoce rapide ont continué de recevoir la L-asparaginase dérivée d'*E. coli*. L'autre moitié a reçu 6 ou 10 doses de PEG à raison de 2 500 UI/m² IM durant les phases subséquentes, alors que tous les patients ayant eu une réponse lente ont reçu 10 doses de PEG. Il est mentionné que la fréquence des injections était déterminée par le protocole et dépendait du groupe de traitement ainsi que du développement d'effets indésirables.

ÉVALUATION SOMMAIRE PEG asparaginase (Oncaspar^{md})

pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë en pédiatrie

Au total, 61 % des patients ont développé des anticorps anti-asparaginase après avoir reçu la L-asparaginase dérivée d'*E. coli* durant l'induction et la PEG durant les phases subséquentes. Une évaluation intérimaire portant sur 280 patients suivis durant 30 mois a démontré que la présence d'anticorps a été associée à une réaction d'hypersensibilité clinique chez 59 % des patients.

Il est difficile d'évaluer cette étude, puisque le nombre de patients qui ont reçu la PEG n'est pas identifié clairement. De plus, l'administration initiale de la L-asparaginase dérivée d'*E. coli* à tous les sujets a pour effet de rendre ce régime plus immunogène. De fait, on ne peut pas évaluer le potentiel immunogène réel de la PEG seule.

Étude auprès de patients présentant une récurrence

5) Abshire, TC et coll. (POG 9310) (Blood 2000;96 : 1709-1715)(15)

Cet essai clinique comparatif à répartition aléatoire portait sur 144 patients âgés de moins de 22 ans, atteints de LLA à précurseurs B et présentant une première récurrence. Les patients ont reçu la PEG à raison de 2 500 UI/m² IM chaque semaine ou toutes les deux semaines en combinaison avec d'autres agents de chimiothérapie. La durée du traitement était de 4 semaines.

Au total, 129 des 144 patients (90 %) ont obtenu une rémission complète (RC). Les taux de RC étaient plus élevés chez les patients recevant la PEG chaque semaine comparativement à ceux traités toutes les deux semaines, et cette différence était statistiquement significative (97 % vs 82 %, $p = 0,003$). Sur la base de ces résultats, l'administration de la PEG chaque semaine semble justifiée chez cette sous-population de patients atteints de LLA.

Les infections de grades 3 et 4 étaient fréquentes (50 %) et 4 patients sont décédés en raison d'une septicémie. Les autres effets indésirables étaient peu fréquents, et les réactions d'hypersensibilité étaient rares (4 %). Dans cette étude, 15 % des patients avaient une allergie préexistante à la L-asparaginase dérivée d'*E. coli*. Parmi les 6 patients qui ont développé une réaction d'hypersensibilité à la PEG, un seul avait une allergie connue à la L-asparaginase dérivée d'*E. coli*. La faible incidence d'allergie clinique observée est peut-être due au fait que la population incluait très peu de patients

ayant une allergie préexistante à la L-asparaginase dérivée d'*E. coli* et du peu de doses qui ont été administrées dans le cadre de cette étude.

Initialement, les caractéristiques des patients (allergie préexistante à la L-asparaginase dérivée d'*E. coli*, sexe, âge, type de rechute, durée de la première rémission, âge au diagnostic et lors de la récurrence, décompte des leucocytes, etc.) ne différaient pas entre les deux groupes de traitement. Les patients des deux groupes ont reçu les mêmes agents de chimiothérapie au cours de l'induction, et la seule différence était l'intervalle posologique (chaque semaine ou toutes les deux semaines) de la PEG. Seuls 4 patients n'ont pas été inclus dans les analyses sur l'ensemble des sujets (3 patients ont refusé de recevoir le traitement d'induction et un patient a été assigné à la L-asparaginase dérivée d'*Erwinia* en raison d'une allergie préexistante aux deux autres formulations). L'étude avait une puissance de 80 % pour détecter une augmentation de 15 % du taux de réponse initial avec l'administration de la PEG à chaque semaine ($\alpha = 0,05$). Il s'agit d'une première étude à répartition aléatoire évaluant la PEG chez les enfants atteints de LLA et présentant une première récurrence. Cette étude permet de conclure que le schéma posologique hebdomadaire serait supérieur à celui appliqué toutes les deux semaines pour induire une seconde rémission et que la toxicité associée à ce régime ne serait pas plus marquée.

6) Études non publiées (8)

La monographie américaine rapporte les résultats de quatre études ouvertes regroupant 42 patients atteints de leucémie aiguë récidivante (dont 39 atteints de LLA récidivante) et ayant une allergie préexistante à la L-asparaginase dérivée d'*E. coli*. Le nombre d'enfants et d'adultes qui ont été inclus dans ces études n'est pas précisé.

Ces patients ont reçu la PEG à raison de 2 000 ou 2 500 UI/m² par voie IM ou IV chaque 14 jours comme agent seul ou en combinaison avec de multiples agents de chimiothérapie. Les résultats étaient similaires à ceux obtenus chez des patients atteints de LLA et traités en seconde ligne par l'asparaginase dérivée d'*E. coli* contenant une chimiothérapie de ré-induction. Le taux de réponses de ré-induction était de 50 % avec un (IC 95 % : 35 à 65 %) en considérant 36 % de rémissions complètes et 14 % de rémissions partielles.

ÉVALUATION SOMMAIRE

PEG asparaginase (Oncaspar^{md})

pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë en pédiatrie

Parmi ces patients, 9 auraient reçu la PEG en monothérapie et 3 réponses ont été obtenues au sein de ce sous-groupe (1 rémission complète et 2 rémissions partielles). Ces données n'ont pas été publiées, et il n'est donc pas possible d'en faire une analyse critique.

SECTION 6. EFFETS INDÉSIRABLES / CONTRE-INDICATIONS / MISE EN GARDE / PRÉCAUTIONS

Effets indésirables(3) (5) (8) (10)

◆ Anaphylaxie et réactions d'hypersensibilité
Il s'agit de la principale forme de toxicité. La gravité de ces réactions varie. Il peut s'agir d'une hypersensibilité de grade 1 à 2 (éruptions cutanées et urticaire) ou plus rarement, de grade 3 à 4 (bronchospasme, angioedème, anaphylaxie et/ou décès).

Jusqu'à 23 % des patients traités avec la PEG par voie intramusculaire ont eu des réactions d'hypersensibilité mineures. Il existe une possibilité d'hypersensibilité croisée avec d'autres formulations de L-asparaginase.

- ◆ Nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, douleurs abdominales
- ◆ Thrombose grave
- ◆ Pancréatite
- ◆ Intolérance au glucose, parfois irréversible
- ◆ Coagulopathie
- ◆ Hypertriglycéridémie
- ◆ Hyperglycémie
- ◆ Hyperbilirubinémie
- ◆ Élévation des transaminases
- ◆ Rares effets indésirables affectant le système nerveux central (SNC): irritabilité, confusion, hallucinations, coma et dépression du SNC due à une hyperammoniémie ou à d'autres causes.

Contre-indications

- ◆ Réaction d'hypersensibilité grave à la PEG ou à tout ingrédient de sa formulation
- ◆ Thrombose grave liée à l'utilisation antérieure de L-asparaginase
- ◆ Pancréatite liée à l'utilisation antérieure de L-asparaginase
- ◆ Évènements hémorragiques graves liés à l'utilisation antérieure de L-asparaginase

Mises en garde et précautions

- ◆ Anaphylaxie et réactions d'hypersensibilité graves. Le risque est plus élevé chez les patients qui ont des antécédents d'allergie à d'autres formes de L-asparaginase. Il est recommandé d'observer les patients pendant au moins une heure après l'administration.
- ◆ Évènements thrombotiques graves (dont la thrombose du sinus sagittal). L'administration du médicament doit alors être interrompue.
- ◆ La présence de douleurs abdominales peut être indicatrice d'une pancréatite. Il est important de monitorer les taux d'amylase, de lipase et de triglycérides avant d'administrer ce médicament. Le traitement doit être interrompu en présence d'une pancréatite.
- ◆ Une intolérance au glucose peut survenir et peut même être irréversible chez certains patients.
- ◆ Coagulopathie grave ou symptomatique. Les paramètres hématologiques doivent être monitorés initialement et périodiquement durant et après le traitement.

SECTION 7. PRISE DE POSITION D'ASSOCIATIONS OU DE GROUPES D'EXPERTS

Non applicable

SECTION 8. DONNÉES ÉCONOMIQUES

Coûts d'utilisation

Médicaments	Coût (\$)
PEG asparaginase (Oncaspar ^{md}) (pédiatrique) Fiole de 3 750 UI	Consommation réelle 2007-08 : 916 545 \$ (294 fioles/an x 3117,50 \$/fiole*) Consommation projetée 2008-09 : 962 374 \$ (294 fioles/an x 3273,38 \$/fiole*)
Asparaginase dérivée d' <i>E.coli</i> (Kidrolase ^{md}) Fiole de 10 000 UI	Consommation réelle 2007-08 : 217 566 \$ (1422 fioles/an x 153 \$/fiole)

(*) Les coûts d'une fiole de PEG asparaginase étaient respectivement de 2 500 \$ US en 2007-08 et de 2 625 \$ US en 2009. Ces coûts ont été convertis en dollars canadiens.

À titre d'exemple, les coûts de traitement associés à la phase de consolidation du protocole Boston 2005 (durée de 30 semaines) pour un enfant ayant une surface corporelle de 0,79 m² sont d'environ 25 860 \$ pour le traitement à la PEG comparativement à 9 065 \$ pour celui à la L-asparaginase dérivée d'*E.coli*.

ÉVALUATION SOMMAIRE PEG asparaginase (Oncaspar^{md})

pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë en pédiatrie

SECTION 9. ANALYSE / RECOMMANDATIONS

Faits à considérer :

- ◆ Considérant que la PEG asparaginase est indiquée pour le traitement de patients atteints d'une maladie grave, il faut prendre sérieusement en compte le fait que son utilisation clinique ne pourra attendre que toutes les données probantes soient disponibles.
- ◆ À ce jour, quatre études cliniques à répartition aléatoire, menée sur des patients ayant eu un premier diagnostic de LLA et évaluant l'efficacité et l'innocuité de la PEG comparativement à la L-asparaginase dérivée d'*E. coli*, ont été publiées.
- ◆ Ces études comportent des différences importantes tant sur le plan des résultats évalués, du schéma posologique (nombre de doses et fréquence d'administration), de la durée et de la population étudiée (différentes catégories de risque), et c'est pourquoi il est difficile de faire une évaluation d'ensemble des résultats obtenus.
- ◆ Comme les différentes formulations de L-asparaginase sont administrées en combinaison avec de multiples agents de chimiothérapie dans le cadre de ces études, il demeure difficile d'en évaluer l'impact isolément.
- ◆ Aucune des études cliniques publiées n'évalue l'administration de la PEG par voie intraveineuse.
- ◆ Selon les études disponibles, la survie sans événement jusqu'à 3 et 5 ans semble équivalente lors de traitements avec la PEG et l'asparaginase dérivée d'*E. coli*.
- ◆ L'étude clinique qui a été déterminante pour l'obtention de l'approbation par la FDA de l'indication en traitement de première ligne pour la LLA montre une diminution considérable de l'incidence d'une concentration élevée d'anticorps anti-asparaginase. Il s'agit d'un marqueur important, puisque la présence de ces anticorps peut être associée à une perte de la réponse thérapeutique ainsi qu'à des réactions allergiques pouvant compromettre l'efficacité du traitement.
- ◆ Il semble que la PEG soit associée à une incidence moindre de réactions allergiques mineures mais comporterait des risques comparables aux autres formulations en ce qui a trait aux autres événements indésirables, comme les pancréatites, les thromboses et les saignements.

- ◆ Chez les patients présentant une récurrence de LLA, l'administration de la PEG chaque semaine plutôt que toutes les deux semaines serait associée à un taux de rémission clinique significativement plus élevé selon une étude.
- ◆ Les résultats de l'étude Boston 2005 seront publiés en 2010 et permettront probablement de répondre à plusieurs de ces questions. Cependant, notons une fois de plus, qu'il sera difficile d'évaluer l'effet de la PEG de façon isolée, puisque cet agent est administré en combinaison avec de multiples agents de chimiothérapie et que plusieurs changements ont été faits par rapport aux protocoles précédents.

Recommandation :

Chez la plupart des patients pédiatriques québécois, la PEG est actuellement utilisée dans le cadre de deux protocoles de recherche, soit l'étude Boston 2005 du Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) et le protocole AALL 0331 du Children's Oncology Group (COG). L'étude Boston 2005 inclut le plus grand nombre de patients et évalue les effets de la PEG comparativement à l'A *E.coli*, mais aussi d'autres facteurs influençant la réponse au traitement. Dans le cadre de ce protocole, la voie d'administration intraveineuse ainsi que la fréquence d'administration moindre représentent des avantages potentiels supplémentaires pour la qualité de vie du patient. Les résultats de cette étude seront publiés en 2010. Ainsi, le PGTM recommande de maintenir l'utilisation de la PEG uniquement dans le cadre de ces protocoles et ce, jusqu'à la publication des résultats.

SECTION 10. RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE MÉDICALE

Le PGTM a privilégié la stratégie de recherche suivante : La recherche a été faite à l'aide des banques de données Medline, Embase et CCTR (Cochrane Central Register of Controlled Trials). La requête était la suivante : ([asparaginase AND peg] OR oncaspar) and (randomised or randomized)). La recherche a été complétée par la consultation des bibliographies des articles sélectionnés.



ÉVALUATION SOMMAIRE PEG asparaginase (Oncaspar^{md})

pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë en pédiatrie

AUTEURS

Rédaction du document PGTM

Mariève Simoncelli, pharmacienne

Révision du document PGTM

Nathalie Marcotte, pharmacienne

Élaine Pelletier, pharmacienne

Roxanne Therrien, pharmacienne

Révision d'un expert

Dr Yvan Samson, hémato-oncologue, CHU SJ

Révisé et approuvé par le comité scientifique du
PGTM le : 23 avril 2009

Les membres du comité scientifique du PGTM ne
rapportent aucun conflit d'intérêt lors de la
préparation de ce document.

Disponible sur le site web du PGTM :

www.pgtm.qc.ca

AVIS

Le document émet des recommandations en regard
d'un médicament donné, le tout, en respect des
informations scientifiques disponibles au moment de
sa publication. Toutefois, ces recommandations
n'ont aucunement pour effet de remplacer le
jugement du clinicien. Les recommandations du
PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent ainsi
aucune responsabilité pouvant résulter de leurs
utilisations. En conséquence, le PGTM ne pourra
être tenu responsable de tout dommage, de quelque
nature que ce soit en regard à l'utilisation de ces
recommandations pour les soins ou le diagnostic des
individus.

ANNEXE 1 : SOMMAIRE DES ÉTUDES CLINIQUES

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
Asselin, BL et coll. J Pediatr Hematol Oncol 1999(12)	251	Essai clinique contrôlé à répartition aléatoire	Enfants avec un premier diagnostic de LLA (incluant toutes les catégories de risque)	O : dose unique de 2 500 UI/m ² IM E : dose unique de 25 000 UI/m ² IM <i>Erwinia</i> : dose unique de 25 000 UI/m ² IM Durée de l'étude : 5 jours	Taux de destruction similaire des cellules leucémiques. - analyses in vitro : 31 % pour E et 36 % pour O (différence non significative). Valeur calculée comme le pourcentage des cellules détruites par l'asparaginase sur la base du décompte de cellules/ml fait en microscopie. - analyses in vivo : 69 % pour E et 65 % pour O (différence non significative). Valeur obtenue par la comparaison du nombre de cellules leucémiques viables avant et 5 jours après l'administration d'une dose unique d'asparaginase. Le pourcentage de lymphoblastes dans l'aspirat de moelle osseuse a été évalué en microscopie.	Profil d'innocuité à court terme semblable pour les 3 formulations. Aucune réaction d'hypersensibilité, mais durée insuffisante et dose unique.
Silverman LB et coll. Blood 2001(13)	377	Essai clinique multi-centrique avec répartition aléatoire	Enfants de 18 ans ou moins avec un premier diagnostic de LLA non traitée et présentant un risque standard (N=137) ou élevé (N=240)	O : 2 500 UI/m ² IM chaque 2 semaines pour 15 doses E : 25 000 UI/m ² IM chaque semaine pour 30 doses	- SSE similaire pour les 2 groupes à 5 ans (84 % pour les patients recevant E et 78 % pour ceux recevant O; différence non significative) - Meilleurs résultats cliniques chez les patients qui ont toléré ≥ 26 sem. d'asparaginase que chez ceux qui ont toléré < 26 sem., soit les enfants âgés de 9 ans ou plus (SSE à 5 ans de 90 % vs 73 %, $p < 0,01$)	O a été associé à une plus faible incidence de réactions allergiques mineures que E ($p = 0,02$). Durée de suivi insuffisante pour évaluer la toxicité sur le SNC à long terme (croissance, fonctionnement neuropsychologique) et l'incidence de toxicité cardiaque retardée.
Avramis, VI et coll. Blood 2002(4)	118	Essai clinique de phase II, ouvert, multi-centrique à répartition aléatoire	Enfants (1 à 9 ans) avec un premier diagnostic de LLA non traitée et présentant un risque standard	O : 2 500 UI/m ² IM au jour 3 de l'induction et au jour 3 des 2 phases d'intensification E : 6 000 UI/m ² IM 3 fois par semaine pour un total de 9 doses durant l'induction et de 6 doses durant chacune des phases d'intensification Durée médiane de suivi de 3,2 ans.	Résultat primaire : Concentration élevée d'anticorps anti-asparaginase : 26 % des patients traités par E vs. 2 % des patients traités par O lors de la première phase d'intensification. Résultats secondaires : - Déplétion de l'asparagine : similaire pour les 2 groupes - Activité de l'asparaginase : pourcentage plus élevé de sujets chez qui l'activité de l'asparaginase était $> 0,03$ UI/ml pour le groupe O que pour le groupe E au jour 28 de l'induction (48 % vs 15 %) et pour chacune des 2 phases d'intensification (95 % et 91 % vs 31 % et 39 %, respectivement). - SSE à 3 ans : 85 % pour les patients traités par O et 78 % pour les patients traités par E (résultat NS) - Élimination plus rapide des lymphoblastes de la moelle osseuse aux jours 7 (63 % vs 47 %; $p = 0,05$) et 14 (96 % vs 83 %; $p = 0,015$) de l'induction pour le groupe traité par O.	Effets indésirables, infections et nombre d'hospitalisations similaires dans les groupes. Manque de puissance pour comparer l'effet des traitements sur la survie et la SSE.

Auteurs-Année	N	Devis	Population	Posologie et durée	Résultats	Effets indésirables (EI) Commentaires
PanosyanE H et coll. J Pediatr Hematol Oncol 2004(14)	1 001	Essai clinique contrôlé à répartition aléatoire	Patients avec LLA et présentant un risque élevé. Enfants de 1 à 9 ans avec compte de GB au baseline $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ Enfants de 10 à 21 ans peu importe le compte de GB.	O : 6 ou 10 doses de $2\ 500\ \text{UI}/\text{m}^2$ IM chez la moitié des patients avec réponse rapide et 10 doses chez les patients avec réponse lente (fréquence non spécifiée). E : 9 doses de $6\ 000\ \text{UI}/\text{m}^2$ IM (3 fois par semaine) durant l'induction et 6 à 12 doses durant les phases d'intensification	Anticorps anti-asparaginase chez 61 % des patients. Selon une analyse intérimaire (N=280) à 30 mois, la présence d'anticorps est associée à une augmentation des réactions allergiques et à de moins bons résultats cliniques.	Manque de clarté par rapport au nombre de patients traités par O. L'administration initiale de E rend impossible l'évaluation de l'immunogénicité de O.
Abshire TC et coll. Blood 2000(15)	144	Essai clinique contrôlé à répartition aléatoire	Patients de moins de 22 ans, LLA à précurseurs B, première récidive. Allergie préexistante à E chez 15 % des sujets.	$2\ 500\ \text{UI}/\text{m}^2$ IM chaque semaine (aux jours 1, 8, 15, 22) ou toutes les 2 semaines (jours 1 et 15) durant 4 semaines	RC chez 129 des 144 patients (90 %). Taux de RC significativement plus élevé chez les patients recevant O chaque semaine plutôt que chaque 2 semaines.	Infections de grades 3 et 4 fréquentes (50 %) et 4 cas de septicémie menant à un décès. Autres effets indésirables peu fréquents et rares réactions d'hypersensibilité (4 %).

E : asparaginase dérivée d'*E. coli*
GB : globules blancs
LLA : leucémie lymphoblastique aiguë
O : PEG asparaginase
RC : rémission complète
Sem : semaine
SSE : survie sans évènement

RÉFÉRENCES

1. Narta UK, Kanwar SS, Azmi W. Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;61(3):208-21.
2. Apostolidou E, Swords R, Alvarado Y, Giles FJ. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia: a new era. *Drugs* 2007;67(15):2153-71.
3. Wacker P, Land VJ, Camitta BM, et al. Allergic reactions to E. coli L-asparaginase do not affect outcome in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group Study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29(9):627-32.
4. Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, et al. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood* 2002;99(6):1986-94.
5. Fu CH, Sakamoto KM. PEG-asparaginase. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(12):1977-84.
6. Soares AL, Guimaraes GM, Polakiewicz B, de Moraes Pitombo RN, Abrahao-Neto J. Effects of polyethylene glycol attachment on physicochemical and biological stability of E. coli L-asparaginase. *Int J Pharm* 2002;237(1-2):163-70.
7. Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP). In: Santé Canada. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/databasdon/index-fra.php> (Page consultée le 7 juillet 2008).
8. Oncaspar- US Prescribing Information. Revised 9-2006. Enzeon Pharmaceutical Inc. (Accessed 16 mai 2008, at <http://eisenberg-client.com/enzon/index.php?id=38#>.)
9. Thériaque- banque de données sur le médicament. In: Centre national hospitalier d'information sur le médicament (CNHIM). <http://www.theriaque.org/> (Page consultée le 26 juin 2008).
10. Drugdex evaluations- Pegaspargase. In: Micromedex Health Care Series Inc. 1974-2008: 2008.
11. McEvoy GK. In: AHFS Drug Information. [online] Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists <<http://www.medicinescomplete.com/>> (Page consultée le 6 novembre 2008).
12. Asselin BL, Kreissman S, Coppola DJ, et al. Prognostic significance of early response to a single dose of asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21(1):6-12.
13. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 2001;97(5):1211-8.
14. Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, et al. Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26(4):217-26.
15. Abshire TC, Pollock BH, Billett AL, Bradley P, Buchanan GR. Weekly polyethylene glycol conjugated L-asparaginase compared with biweekly dosing produces superior induction remission rates in childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 2000;96(5):1709-15.
16. Holcenberg J, Sencer S, Cohen LJ, et al. Randomized trial of PEG vs native asparaginase in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (ALL): CSG Study 1962 [abstract]. *Blood* 1999;94(10 Suppl 1):628a.