



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 JUILLET 2022

glucarpidase
VORAXAZE 1000 unités, poudre pour solution injectable

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la réduction de la concentration plasmatique toxique de méthotrexate chez les adultes et les enfants présentant une élimination retardée du méthotrexate ou un risque de toxicité du méthotrexate.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Dans tous les cas d'utilisation de méthotrexate haute dose (MTX HD), il convient de favoriser son élimination à l'aide d'une hyperhydratation, d'interrompre les médicaments pouvant diminuer la clearance du méthotrexate (anti-inflammatoires non stéroïdiens, pénicilline et ses dérivés, salicylates, probénécide, gemfibrozil, triméthoprine-sulfaméthoxazole, amphotéricine, aminoglycosides, inhibiteurs de la pompe à protons) et d'une alcalinisation des urines et de mettre en place une surveillance rapprochée de la fonction rénale et de la méthotrexatémie.

L'administration d'acide folinique (folinate ou levofolinate de calcium), qui agit en déplaçant le méthotrexate intracellulaire vers le compartiment sanguin et en participant à la restauration du pool de folates réduits intracellulaires, est préconisée 24 à 36 heures après un traitement par MTX-HD jusqu'à élimination du MTX, le schéma posologique dépendant fortement de la posologie, de la fonction rénale

du patient et de la méthotrexatémie. Il est cependant à noter que le traitement par acide folinique est moins efficace à des concentrations élevées de MTX ($> 10 \mu\text{mol/L}$ pendant ≥ 48 heures), nécessitant une augmentation des doses. Néanmoins, son utilisation est limitée par la dose maximale administrable, en raison de l'apport calcique important exposant les patients à des troubles cardiaques et neurologiques. Enfin, des méthodes d'épuration extrarénale peuvent être envisagées. L'hémodialyse standard et la dialyse péritonéale n'ont pas montré d'efficacité dans l'élimination du méthotrexate. L'hémodialyse à haut débit, l'hémoperfusion et l'hémodialyse intermittente aiguë en utilisant un dialyseur à haut flux ont montré une efficacité sur la clairance du méthotrexate. Néanmoins ces méthodes ne représentent pas une solution optimale de prise en charge compte-tenu des caractéristiques pharmacocinétiques du méthotrexate, exposant les patients à des phénomènes de rebond des concentrations de MTX.

Place du médicament

VORAXAZE (glucarpidase) est un traitement de secours qui doit être utilisé pour réduire les concentrations toxiques de méthotrexate dès lors que les patients ont une élimination retardée du méthotrexate ou qu'ils présentent un risque de toxicité du méthotrexate défini comme une fonction rénale altérée ou une preuve d'élimination retardée du MTX.

A noter qu'en 2018, un consensus d'experts internationaux a publié des recommandations spécifiques pour l'utilisation de la glucarpidase dans les insuffisances rénales aiguës conduisant à une élimination retardée du MTX. Parmi les principales recommandations :

- L'administration de la glucarpidase (à la dose de 50U/kg) doit être réalisée dans les 48 à 60 heures suivant le début de la perfusion de MTX HD, afin de limiter les toxicités ;
- L'administration de la glucarpidase doit être espacée de 2 heures de la dernière perfusion d'acide folinique afin d'éviter toute interaction, celui-ci étant un substrat de la glucarpidase au même titre que le MTX ;
- L'administration d'acide folinique doit être reprise et continuée au moins 2h après l'administration de la glucarpidase jusqu'à ce que les concentrations en MTX soient inférieures à 0,1-0,2 $\mu\text{mol/L}$;
- Le levofolate de calcium ou le levofolate disodique doivent être préférés au folinate de calcium afin de réduire la dose administrée et les concentrations en calcium ;
- Le dosage de la méthotrexatémie résiduelle après glucarpidase doit être réalisé par une méthode HPLC permettant la séparation chromatographique du MTX et du DAMPA (son principal métabolite), pour éviter toute interférence (ce n'est pas le cas avec autres techniques de dosage immunoenzymatique) ;
- Le dosage de la méthotrexatémie et l'administration d'acide folinique doivent être poursuivis pendant au moins 48h suivant l'administration de la glucarpidase en raison du phénomène de relargage du MTX et du risque de rebond des toxicités ;
- A la suite d'une perfusion de MTX, une toxicité est attendue lorsque les concentrations plasmatiques dépassent les seuils suivants (associés à une augmentation de la créatinémie) :
 - A la dose de 1 à 8 g/m² administrée pendant 24 à 42 heures : concentrations $> 120 \mu\text{mol/L}$ à 24h, $> 30 \mu\text{mol/L}$ à 36h, $> 10 \mu\text{mol/L}$ à 42h et de $> 5 \mu\text{mol/L}$ à 48h
 - A la dose de 8 à 12 g/m² administrée pendant ≤ 6 heures : concentrations $> 50 \mu\text{mol/L}$ à 24h, $> 30 \mu\text{mol/L}$ à 36h, $> 10 \mu\text{mol/L}$ à 42h et de $> 5 \mu\text{mol/L}$ à 48h
- Dans les cas où la glucarpidase n'est pas disponible :
 - Le traitement par acide folinique reste la meilleure option à utiliser dans les 60 heures suivant le début de la perfusion de MTX HD ;
 - En cas de très fortes concentrations en MTX, certaines méthodes d'épuration extra-rénale peuvent être envisagées, le bénéfice attendu étant plus important que les risques liés à ces techniques.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	<u>Indication de l'AMM :</u> VORAXAZE est indiqué pour réduire la concentration plasmatique toxique de méthotrexate chez les adultes et les enfants (à partir de 28 jours) présentant une élimination retardée du méthotrexate ou un risque de toxicité du méthotrexate.
SMR	Important
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des résultats d'efficacité issus des 4 études non randomisées, non comparatives, ouvertes, d'usage compassionnel (études 001, 002, 003 et 006), ainsi que de l'analyse groupée réalisée, qui suggèrent l'efficacité de la glucarpidase sur l'obtention rapide d'une réduction de la concentration du méthotrexate pour une majorité des patients, ainsi qu'une amélioration de la fonction rénale ; <p>mais considérant d'autre part :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les limites de ces études qui impactent l'interprétabilité des résultats et l'appréciation de la quantité d'effet, notamment le faible nombre de patients et les nombreuses données manquantes, ainsi que la forte hétérogénéité entre ces études (notamment en termes de critères d'inclusion, de définition d'une élimination retardée du MTX, de l'administration de la glucarpidase et de traitements concomitants autorisés) ; - le faible nombre de patients inclus dans certaines études, notamment de patients pédiatriques ; - le profil de tolérance difficilement évaluable en raison des nombreux événements indésirables liés à la pathologie cancéreuse et/ou à la toxicité du MTX, mais jugée néanmoins satisfaisant au regard de la gravité de ces situations pouvant engager le pronostic vital ; - l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme compte-tenu du faible suivi des patients dans les études cliniques présentées ; <p>la Commission considère que VORAXAZE (glucarpidase) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des toxicités liées au méthotrexate chez les patients présentant une élimination retardée ou un risque de toxicité au méthotrexate.</p>
ISP	VORAXAZE (glucarpidase) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	VORAXAZE (glucarpidase) est un traitement de secours qui doit être utilisé pour réduire les concentrations toxiques de méthotrexate dès lors que les patients ont une élimination retardée du méthotrexate ou qu'ils présentent un risque de toxicité du méthotrexate défini comme une fonction rénale altérée ou une preuve d'élimination retardée du MTX.
Population cible	La population cible incidente de VORAXAZE (glucarpidase) est estimée à 192 patients par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, de la spécialité **VORAXAZE (glucarpidase) 1000 unités, poudre pour solution injectable**, dans le cadre de son AMM européenne obtenue le 11 janvier 2022 dans la réduction de la concentration plasmatique toxique du méthotrexate (MTX) chez les adultes et les enfants présentant une élimination retardée du méthotrexate ou un risque de toxicité du méthotrexate.

A noter qu'en raison de l'impossibilité d'obtenir des données exhaustives d'efficacité et de sécurité dans des conditions normales d'utilisation, l'EMA a accordé à cette spécialité une AMM sous circonstances exceptionnelles, conditionnée notamment à la réalisation d'une étude issue d'un registre de patients traités par glucarpidase et présentant une diminution de la clairance du méthotrexate¹.

Le glucarpidase est une enzyme bactérienne recombinante (copie de l'enzyme naturelle carboxypeptidase G2) qui hydrolyse le résidu glutamate carboxylterminal de l'acide folinique et des molécules structurellement apparentées comme le MTX. La glucarpidase transforme donc le MTX en ses métabolites inactifs, le DAMPA et le glutamate, métabolisés par le foie, offrant une voie alternative à l'élimination du MTX chez les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal notamment lors d'un traitement par MTX haute dose².

Cette spécialité dispose d'une désignation de médicament orphelin depuis février 2003 et le statut de médicament orphelin a été confirmé par l'obtention de l'AMM le 11 janvier 2022. Elle est actuellement disponible en France dans le cadre d'autorisation d'accès compassionnel (AAC), et anciennement d'ATU nominatives octroyées depuis février 2004 (environ 1000 patients auraient été traités en France à la date du présent avis)³. En 2007, une première demande d'AMM a été déposée par le laboratoire Protherics PLC puis retirée en cours de procédure par le demandeur suite aux inquiétudes du CHMP en termes de contrôle de la production ainsi que sur les conséquences de l'emploi concomitant de la glucarpidase et de l'acide folinique⁴.

A noter enfin qu'une autorisation d'accès précoce post-AMM a été octroyée par la HAS en date du 25 avril 2022 dans l'indication faisant l'objet du présent avis.⁵

02 INDICATION

« Voraxaze est indiqué pour réduire la concentration plasmatique toxique de méthotrexate chez les adultes et les enfants (à partir de 28 jours) présentant une élimination retardée du méthotrexate ou un risque de toxicité du méthotrexate. »

¹ EMA. VORAXAZE : EPAR – Public Assessment Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/voraxaze-epar-public-assessment-report_en.pdf.

² EMA. VORAXAZE : EPAR – Product Information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voraxaze-epar-product-information_fr.pdf

³ ANSM. Référentiel des autorisations d'accès compassionnels. VORAXAZE 1000 unités, poudre pour solution pour perfusion. <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/voraxaze-1000-u-poudre-pour-solution-pour-perfusion>

⁴ EMA. VORAXAZE : Withdrawal of the marketing authorisation application. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/voraxaze>

⁵ HAS. Décision et avis de la Commission de la Transparence concernant l'autorisation d'accès précoce post-AMM de VORAXAZE. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/voraxaze_ap46_decision_et_avis_ct.pdf

03 POSOLOGIE

« La glucarpidase doit être utilisée sous surveillance médicale.

Afin de tenir compte de toutes les doses et durées de perfusion de méthotrexate (MTX) qui pourraient être administrées à un patient, il est recommandé d'utiliser les éventuels protocoles ou recommandations thérapeutiques locaux pour déterminer quand la glucarpidase doit être administrée.

Les recommandations relatives à l'utilisation de la glucarpidase sont envisagées lorsque les taux plasmatiques de MTX sont supérieurs à 2 écarts-types de la courbe d'excrétion moyenne attendue du MTX. De plus, l'administration de la glucarpidase doit, de préférence, avoir lieu dans les 60 heures suivant le début de la perfusion de MTX haute dose, car les toxicités mettant le pronostic vital en jeu peuvent ne pas être évitées au-delà de ce délai. Les données cliniques montrent toutefois que la glucarpidase continue d'être efficace au-delà de cette fenêtre temporelle.

Les recommandations relatives à l'utilisation de la glucarpidase sont détaillées ci-dessous :

Dose de MTX :	≤ 1 g/m ²	1-8 g/m ²	8-12 g/m ²
Durée de la perfusion :	36 à 42 heures	24 heures	≤ 6 heures
Heures suivant le début de la perfusion de MTX	Concentration plasmatique seuil de MTX (µM)		
24 heures	-	.*	≥ 50
36 heures	-	≥ 30	≥ 30
42 heures	-	≥ 10	≥ 10
48 heures	≥ 5	≥ 5	≥ 5

*instaurer les soins de support en cas de valeur ≥ 120 µM.

Pour les patients recevant le MTX par perfusion courte, l'administration de la glucarpidase peut être envisagée de la façon suivante :

Dose de MTX :	3-3,5 g/m ²	5 g/m ²
Heures suivant le début de la perfusion de MTX	Concentration plasmatique seuil de MTX (µM)	
24 heures	≥ 20	-
36 heures	-	≥ 10
48 heures	≥ 5	≥ 6

Posologie

La dose recommandée est une dose unique de 50 unités par kilogramme (kg) sous forme de bolus intraveineux pendant 5 minutes.

Une fois le diagnostic d'élimination retardée du méthotrexate (MTX) ou de risque de toxicité du méthotrexate établi, la glucarpidase doit être administrée sans tarder ; **chez les patients présentant une élimination retardée du MTX, la fenêtre temporelle optimale d'administration est de 48 à 60 heures à partir du début de la perfusion de MTX haute dose.** L'acide folinique, également appelé leucovorine, est un substrat compétitif de la glucarpidase susceptible de se lier aux sites de liaison du MTX (voir également la rubrique 4.5 [du RCP]). **Il est donc conseillé de ne pas administrer l'acide folinique dans les 2 heures précédant ou suivant l'administration de la glucarpidase afin de minimiser le risque d'une éventuelle interaction.**

En revanche, le MTX intracellulaire continuera d'inhiber la réduction du folate sous sa forme active après l'administration de la glucarpidase. L'acide folinique devra donc être administré au plus tôt 2 heures après l'administration de la glucarpidase afin de reconstituer la source intracellulaire de folate biologiquement active (voir également la rubrique 4.4 [du RCP]). »

Le méthotrexate (MTX) est un médicament antinéoplasique cytostatique, de la famille des antimétabolites, analogue de l'acide folinique, utilisé dans différentes pathologies et notamment pour le traitement de certains cancers pédiatriques et de l'adulte. Il inhibe la dihydrofolate réductase, ce qui entraîne un déficit en tétrahydrofolate, le cofacteur enzymatique pour la synthèse des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN.

Les cas de toxicité du méthotrexate interviennent principalement lors de son utilisation à forte dose. D'après les données de la littérature l'incidence de la toxicité rénale aiguë du MTX est d'environ 2 à 12 % des adultes traités par MTX HD et de 0,5 à 3,6 % des patients pédiatriques^{8,6}.

Le méthotrexate à haute dose (MTX HD) correspond aux traitements pour lesquels la posologie par voie intraveineuse dépasse les 500 mg/m² de surface corporelle. Il est généralement indiqué dans le traitement de certaines hémopathies malignes (lymphomes non hodgkiniens de haut grade et leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte), de certaines formes de lymphomes y compris les lymphomes du système nerveux central ainsi que des ostéosarcomes.

L'élimination du MTX s'effectue principalement par voie rénale, par filtration glomérulaire (50 à 60 %) et par sécrétion tubulaire (25 à 30 %). Le méthotrexate à haute doses est néphrotoxique, principalement en raison d'une précipitation intra tubulaire. L'insuffisance rénale aiguë induite par le méthotrexate augmente l'exposition au méthotrexate et donc sa toxicité rénale (pouvant évoluer vers une insuffisance rénale chronique) et extra-rénale (hématologique, hépatique, cutanéomuqueuse, neurologique). Il s'agit d'une urgence médicale pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Il n'existe pas de recommandation de sociétés savantes internationale, européenne ou française portant spécifiquement sur la prise en charge des intoxications au MTX. Le MTX étant utilisé depuis de nombreuses années dans de multiples protocoles de chimiothérapie, la gestion de sa toxicité fait partie de la pratique courante quotidienne.

Dans tous les cas d'utilisation de MTX HD, il convient de favoriser son élimination à l'aide d'une hyperhydratation et d'une alcalinisation des urines, d'interrompre les médicaments pouvant diminuer la clearance du méthotrexate (anti-inflammatoires non stéroïdiens, pénicilline et ses dérivés, salicylates, probénécide, gemfibrozil, triméthoprine-sulfaméthoxazole, amphotéricine, aminoglycosides, inhibiteurs de la pompe à protons) et de mettre en place une surveillance rapprochée de la fonction rénale et de la méthotrexatémie.

L'administration d'acide folinique (folinate ou levofolinate de calcium), qui agit en déplaçant le méthotrexate intracellulaire vers le compartiment sanguin et en participant à la restauration du pool de folates réduits intracellulaires, est préconisée 24 à 36 heures après un traitement par MTX-HD jusqu'à élimination du MTX, le schéma posologique dépendant fortement de la posologie, de la fonction rénale du patient et de la méthotrexatémie. Il est cependant à noter que le traitement par acide folinique est moins efficace à des concentrations élevées de MTX (> 10 µmol/L pendant ≥ 48 heures), nécessitant une augmentation des doses. Néanmoins, son utilisation est limitée par la dose maximale administrable, en raison de l'apport calcique important exposant les patients à des troubles cardiaques et neurologiques.

Enfin, des méthodes d'épuration extrarénale peuvent être envisagées. L'hémodialyse standard et la dialyse péritonéale n'ont pas montré d'efficacité dans l'élimination du méthotrexate. L'hémodialyse à haut débit, l'hémoperfusion et l'hémodialyse intermittente aiguë en utilisant un dialyseur à haut flux ont montré une efficacité sur la clairance du méthotrexate. Néanmoins ces méthodes ne représentent pas une solution optimale de prise en charge compte-tenu des caractéristiques

⁶ Ramsey LB. et al. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. The Oncologist. 2018; 23(1): 52-61.

⁷ ANSM. Information de sécurité. Méthotrexate haute dose (MTX-HD) : l'ANSM rappelle les mesures générales de prévention du risque de néphrotoxicité. Janvier 2022. <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/methotrexate-haute-dose-mtx-hd-lansm-rappelle-les-mesures-generales-de-prevention-du-risque-de-nephrotoxicite>

⁸ EMA. EPAR – Public Assessment Report. 11 novembre 2021. Disponible sur :

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/voraxaze-epar-public-assessment-report_en.pdf

pharmacocinétiques du méthotrexate, exposant les patients à des phénomènes de rebond des concentrations de MTX.

En 2018, un consensus d'experts internationaux a publié des recommandations spécifiques pour l'utilisation de la glucarpidase dans les insuffisances rénales aiguës conduisant à une élimination retardée du MTX⁶. Parmi les principales recommandations :

- L'administration de la glucarpidase (à la dose de 50U/kg) doit être réalisée dans les 48 à 60 heures suivant le début de la perfusion de MTX HD, afin de limiter les toxicités ;
- L'administration de la glucarpidase doit être espacée de 2 heures de la dernière perfusion d'acide folinique afin d'éviter toute interaction, celui-ci étant un substrat de la glucarpidase au même titre que le MTX ;
- L'administration d'acide folinique doit être reprise et continuée au moins 2 heures après l'administration de la glucarpidase jusqu'à ce que les concentrations en MTX soient inférieures à 0,1-0,2 µmol/L ;
- Le levofolate de calcium ou le levofolate disodique doivent être préférés au folinate de calcium afin de réduire la dose administrée et les concentrations en calcium ;
- Le dosage de la méthotrexatémie résiduelle après glucarpidase doit être réalisé par une méthode HPLC permettant la séparation chromatographique du MTX et du DAMPA (son principal métabolite), pour éviter toute interférence (ce n'est pas le cas avec autres techniques de dosage immunoenzymatique) ;
- Le dosage de la méthotrexatémie et l'administration d'acide folinique doivent être poursuivis pendant au moins 48h suivant l'administration de la glucarpidase en raison du phénomène de relargage du MTX et du risque de rebond des toxicités ;
- A la suite d'une perfusion de MTX, une toxicité est attendue lorsque les concentrations plasmatiques dépassent les seuils suivants (associés à une augmentation de la créatininémie) :
 - o A la dose de 1 à 8 g/m² administrée pendant 24 à 42 heures : concentrations > 120 µmol/L à 24h, > 30 µmol/L à 36h, > 10 µmol/L à 42h et de > 5 µmol/L à 48h
 - o A la dose de 8 à 12 g/m² administrée pendant ≤ 6 heures : concentrations > 50 µmol/L à 24h, > 30 µmol/L à 36h, > 10 µmol/L à 42h et de > 5 µmol/L à 48h
- Dans les cas où la glucarpidase n'est pas disponible :
 - o Le traitement par acide folinique reste la meilleure option à utiliser dans les 60 heures suivant le début de la perfusion de MTX HD ;
 - o En cas de très fortes concentrations en MTX, certaines méthodes d'épuration extra-rénale peuvent être envisagées, le bénéfice attendu étant plus important que les risques liés à ces techniques.

Le besoin médical dans la prise en charge des risques d'intoxication au méthotrexate n'est actuellement que très partiellement couvert considérant le peu d'alternatives disponibles (acide folinique, techniques d'épuration extra-rénale) ainsi que les limites et les risques liés à leur utilisation.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de VORAXAZE (glucarpidase) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés pour réduire la toxicité du méthotrexate, notamment chez les adultes et les enfants présentant une élimination retardée du méthotrexate ou un risque de toxicité du méthotrexate.

05.1 Médicaments

Les seules alternatives médicamenteuses disponibles dans cette indication sont les spécialités à base d'acide folinique (folinate de calcium ou levofolate de calcium) qui disposent d'une AMM « pour diminuer la toxicité et contrecarrer l'action des antagonistes de l'acide folinique tels que le

méthotrexate dans le cas d'une utilisation en thérapie cytotoxique et en cas de surdosage chez l'adulte et l'enfant. En thérapie cytotoxique, cette procédure est communément appelée "sauvetage folinique" ». Dans ses derniers avis rendus pour ces spécialités^{9,10}, la Commission leur a octroyé un SMR important dans l'indication citée ci-dessus.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Des méthodes d'épuration extra-rénale du méthotrexate, telles que l'hémodialyse, l'hémodialyse en haut flux ou l'hémo perfusion au charbon actif peuvent être employées. Certaines de ces méthodes n'ont pas montré d'efficacité dans l'élimination du méthotrexate. Les autres sont recommandées uniquement en cas de très fortes concentrations en MTX et si les traitements médicamenteux ne peuvent être utilisés. Leur utilisation présente de plus des risques et est fortement dépendante des centres. Ces techniques ne constituent donc pas des comparateurs cliniquement pertinents de VORAXAZE (glucarpidase).

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de VORAXAZE (glucarpidase) dans l'indication AMM évaluée sont les spécialités à base d'acide folinique (folinate et levofolinate de calcium).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION ÉVALUÉE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité VORAXAZE (glucarpidase) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis 2012 avec un libellé superposable à savoir : « *VORAXAZE is a carboxypeptidase indicated to reduce toxic plasma methotrexate concentration (greater than 1 micromole per liter) in adult and pediatric patients with delayed methotrexate clearance (plasma methotrexate concentrations greater than 2 standard deviations of the mean methotrexate excretion curve specific for the dose of methotrexate administered) due to impaired renal function.* »

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON/EN COURS	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Demande d'AMM déposée prochainement	-
Allemagne	Demande de remboursement en cours	-
Pays-Bas	NC	-
Belgique	NC	-
Espagne	Demande de remboursement en cours	-
Italie	Demande de remboursement en cours	-

NC : non communiqué

⁹ HAS. Avis d'inscription de la Commission de la transparence du 24 mars 2021 pour FOLINATE DE CALCIUM ALTAN. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19124_FOLINATE_DE_CALCIUM_ALTAN_PIS_INS_AvisDef_CT19124.pdf

¹⁰ HAS. Avis de renouvellement d'inscription de la Commission de la transparence du 7 septembre 2016 pour ELVORINE. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15303_ELVORINE_PIS_RI_Avis1_CT15303.pdf

07 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

La demande d'inscription de VORAXAZE (glucarpidase) repose principalement sur 5 études cliniques institutionnelles, d'usage compassionnel, non randomisées, non comparatives, ouvertes :

- les **études 0001, 002, 003 et 006** ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la glucarpidase chez un total de 476 patients. Ces études étant de méthodologies similaires, elles sont décrites et analysées conjointement dans les rubriques 07.1 et 07.3 du présent avis ;
- l'**étude 016**, une étude d'extension de sécurité menée chez 275 patients (cf. rubrique 07.3 du présent avis).

Le développement de VORAXAZE (glucarpidase) comprenait également 2 études monocentriques, randomisées, contrôlées versus placebo, avec un groupe d'usage compassionnel (étude 011 et 012). Ces études ayant été arrêtées prématurément en raison de difficultés de recrutement et de déviations au protocole, elles ne seront pas présentées.

A noter que le laboratoire a également déposé :

- une analyse poolée des résultats des 4 études cliniques d'efficacité d'usage compassionnel (Widemann *et al.* 2014). Les résultats sont présentés brièvement dans la rubrique 07.1 du présent avis ;
- une étude rétrospective sur données de registre menée aux Etats-Unis (Demiralp *et al* 2019). En raison de son design, cette étude n'est pas présentée ;
- Une analyse poolée de la tolérance de 6 études (001, 002, 003, 006, 012 et 017) qui n'a pas été prise en compte en raison de l'inclusion des résultats de tolérance de l'étude 012 arrêté prématurément et de l'étude de pharmacocinétique 017 ainsi que de l'exclusion de l'étude 016.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etudes 001, 002, 003 et 006

7.1.1.1 Méthodes

Références	PR001-CLN-001 Study of recombinant CPG2 for the management of patients with delayed methotrexate MTX clearance or intrathecal MTX overdosage	PR001-CLN-002 A trial of CPG2 for the management of patients with MTX toxicity and renal dysfunction	PR001-CLN-003 A trial of CPG2 for the management of patients with MTX toxicity and renal dysfunction	PR001-CLN-006 Special exception protocol for the use of CPG2 for MTX toxicity
Clinicaltrials.gov	NCT00219791	NA	NA	NA
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité et la tolérance de la glucarpidase (CPG2 recombinante) chez les patients adultes présentant une clairance diminuée en raison d'une insuffisance rénale induite par le MTX après l'administration IV d'un traitement par MTX à haute dose (MTX HD), ou chez les patients présentant un surdosage intrathécal de MTX.	Évaluer l'efficacité et la tolérance de la glucarpidase* chez les patients (adultes et enfants) présentant une diminution de l'élimination du MTX secondaire à une insuffisance rénale induite par le MTX HD. * Dans l'étude 002 la glucarpidase était administrée concomitamment à la thymidine et l'acide folinique. Dans l'étude 003, la glucarpidase a été donnée à dose unique		Confirmer l'efficacité de la glucarpidase chez les patients (adultes et enfants) présentant une toxicité aiguë induite par le MTX en mesurant de façon spécifique les concentrations plasmatiques de MTX en HPLC après administration de glucarpidase.
Type de l'étude	Études institutionnelles*, multicentriques, prospectives, non randomisées, non comparatives, ouvertes, d'usage compassionnel. * L'étude 001 a été menée par le GMALL (German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia), l'étude 003 par le GSPO (German Society of Pediatric Oncology) et les études 002 et 006 par le NCI (National Cancer Institute)			
Date et durée de l'étude	1 ^{er} patient inclus : 10 janvier 2000 Dernière visite : 16 août 2003 Date du rapport d'étude : 27 janvier 2011	1 ^{er} patient inclus : novembre 1993 Dernière visite : mai 2004 Date du rapport d'étude : 7 avril 2011	1 ^{er} patient inclus : Mars 1997 Dernière visite : Mars 2002 Date du rapport d'étude : 1 ^{er} décembre 2010	Premier patient inclus : juin 2004 Dernière visite : avril 2007 Date du rapport d'étude : 20 avril 2011
Cadre de l'étude	Etude conduite dans 29 centres en Allemagne.	Etude conduite dans 167 centres en Amérique du Nord, Europe, Israël et Australie (aucun centre en France)	Etude conduite dans 35 centres en Europe et Israël (dont 4 centres en France ayant inclus 4 patients)	Etude conduite dans 134 centres aux Etats-Unis, Canada et Australie.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de ≥ 18 ans - ayant reçu du MTX HD (>1 g/m² administré en perfusion sur 24 heures) pour le traitement d'une leucémie aiguë lymphoblastique, d'un lymphome non hodgkinien ou d'une tumeur solide - Concentration sérique de MTX : <ul style="list-style-type: none"> o $> 5 \mu\text{mol/L}$ >42h après le début de la perfusion de MTX ; ou. 	<ul style="list-style-type: none"> - Patients de tout âge - ayant reçu du MTX avec un risque vital de toxicité compte tenu de son élimination retardée, définie par : <ul style="list-style-type: none"> o $[\text{MTX}]_{\text{plasmatique}} \geq 10 \mu\text{mol/L}$ pendant ≥ 42h, o Et $[\text{créatinine}] \geq 1,5$ LSN ou clairance créatinine < 60 mL/min et élimination retardée du MTX ($[\text{MTX}]_p \geq 2 \times \text{ET}$ au-dessus de la 	<ul style="list-style-type: none"> - Patients de tout âge - ayant reçu du MTX avec un risque vital de toxicité compte tenu de son élimination retardée, définie par : <ul style="list-style-type: none"> o $[\text{MTX}]_{\text{plasmatique}} \geq 10 \mu\text{mol/L}$ pendant ≥ 36h, ou $\geq 5 \mu\text{mol/L} \geq 42$h, ou $\geq 3 \mu\text{mol/L} \geq 48$h, o Et $[\text{MTX}]_p \geq 2 \times \text{ET}$ au-dessus de la moyenne ≥ 12h après le début de la perfusion et trouble de la 	<ul style="list-style-type: none"> - Patients de tout âge - ayant reçu du MTX avec un risque vital de toxicité compte tenu de son élimination retardée, définie par : <ul style="list-style-type: none"> o Patients avec ostéosarcome : <ul style="list-style-type: none"> ▪ $[\text{MTX}]_{\text{plasmatique}} \geq 50 \mu\text{mol/L}$ pendant ≥ 24h, ou $\geq 5 \mu\text{mol/L} \geq 48$h, ou ▪ $[\text{MTX}]_p \geq 2 \times \text{ET}$ au-dessus de la moyenne ≥ 12h après le

	<ul style="list-style-type: none"> ○ > 1 µmol/L >42h après le début de la perfusion de MTX avec une insuffisance rénale ; ou ○ >0,4 µmol/L >48h après le début de la perfusion de MTX avec une insuffisance rénale. <p>- [créatinine] > 1,5 LSN et/ou oligurie (débit urinaire <500 ml/24h malgré hydratation, diurétiques et alcalinisation).</p>	moyenne ≥ 12h après le début de la perfusion)	fonction rénale (diurèse diminuée ou [créatinine] ≥ 1,5 LSN.	début de la perfusion et trouble de la fonction rénale (augmentation > 2x [créatinine] à l'inclusion)
Critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Femme enceinte ou allaitante - Refus de consentement 	NA	NA	NA
Schéma de l'étude	<p>Après administration de glucarpidase, les patients étaient évalués tous les jours pour surveiller la survenue des symptômes évocateurs d'une toxicité du MTX ou la survenue d'événements indésirables (EI). Parmi les éléments surveillés on note la fonction rénale (créatininémie, urémie, clairance créatinine et DFG), la numération de formule sanguine, hémoglobinémie, sodium et potassium sériques, électrolytes, fonction hépatique (ASAT/ALAT, phosphatases alcalines, bilirubinémie), tests de la coagulation (temps de prothrombine, temps de céphaline activée).</p> <p><i>A noter que dans l'étude 001, les patients présentant un surdosage par voie intrathécale de MTX (≥ 50 mg de MTX) pouvaient être traités par glucarpidase après consultation de l'investigateur principal. Chez les patients présentant un surdosage intrathécal de MTX, l'élimination immédiate du liquide céphalorachidien (LCR) par ponction lombaire, perfusion ventriculo-lombaire ou drainage continu du LCR devait être envisagé.</i></p>			
Traitements étudiés	<p>Dose unique de 50 U/kg de glucarpidase en perfusion intraveineuse de 5 minutes.</p> <p>Le médecin avait la possibilité d'administrer une dose supplémentaire de glucarpidase (si [MTX]_p > 0,1 µmol/L 24h après la 1^{ère} dose).</p>	<p><u>Glucarpidase</u> : 1 à 3 doses de 50 U/kg de glucarpidase en perfusions intraveineuse de 5 minutes espacées de 4 à 24h (selon versions du protocole et amendements)</p> <p>Possibilité d'administrer des doses supplémentaires (selon versions du protocole et amendements)</p> <p>Traitements concomitants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Thymidine</u> : 8g/m²/jour en perfusion IV continue pour tous les patients ou seulement chez certains patients (selon versions du protocole et amendements) - <u>Acide folinique</u> : différentes modalités d'administration avant et/ou après la glucarpidase (selon 	<p>Dose unique de 50 U/kg de glucarpidase en perfusion intraveineuse de 5 minutes.</p> <p>A noter que le médecin avait la possibilité d'administrer une dose supplémentaire de glucarpidase (si diminution de [MTX]_p supérieure à 1 log mais [MTX]_p > 1 µmol/L après la 1^{ère} dose)</p>	<p>Dose unique de 50 U/kg de glucarpidase en perfusion intraveineuse de 5 minutes (avec une dose maximale de 2000 U).</p> <p>A noter que le médecin avait la possibilité d'administrer une dose supplémentaire de glucarpidase (48h après la 1^{ère} dose si le patient présentait une [MTX]_p > 100 µmol/L après la 1^{ère} dose)</p>

		versions du protocole et amendements)		
Critère de jugement principal	Proportion de patients atteignant une réduction cliniquement significative (CIR)* des concentrations sériques de MTX , mesurées par le laboratoire central en HPLC.			
	<i>* la CIR était définie comme l'absence de concentration de MTX supérieure à 1 µmol/L, sur chaque prélèvement.</i>			
Principaux critères de jugement secondaires d'efficacité	<ul style="list-style-type: none"> - Concentrations sériques de MTX et rebonds mesurés par le laboratoire central (HPLC) et par les laboratoires locaux (HPLC ou méthodes immuno-enzymatiques) ; - Proportion de patients atteignant la CIR (laboratoires locaux) ; - Concentration sérique de créatinine (laboratoires locaux) ; - Mesure de la quantité de MTX urinaire inactivé par la glucarpidase. 	<ul style="list-style-type: none"> - Concentrations sériques de MTX et rebonds mesurés par le laboratoire central (HPLC) et par les laboratoires locaux (HPLC ou méthodes immuno-enzymatiques) ; - Réduction des concentrations de MTX (HPLC, laboratoire central) en fonction du délai d'administration de la 2^{ème} dose de glucarpidase - Proportion de patients atteignant la CIR (laboratoires locaux) ; - Concentration sérique de créatinine (laboratoires locaux). 	<ul style="list-style-type: none"> - Concentrations sériques de MTX et rebonds mesurés par le laboratoire central (HPLC) et par les laboratoires locaux (HPLC ou méthodes immuno-enzymatiques) ; - Proportion de patients atteignant la CIR (laboratoires locaux) ; - Concentration sérique de créatinine (laboratoires locaux). 	<ul style="list-style-type: none"> - Concentrations sériques de MTX et rebonds mesurés par le laboratoire central (HPLC) et par les laboratoires locaux (HPLC ou méthodes immuno-enzymatiques) ; - Proportion de patients atteignant la CIR (laboratoires locaux) ; - Concentration sérique de créatinine (laboratoires locaux) ; - Mesure de la quantité de MTX urinaire inactivé par la glucarpidase.
Taille de l'échantillon	Pas de calculs du nombre de sujet nécessaires			
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement</u> Etude à visée descriptive. Aucune hypothèse statistique n'a été établie a priori et aucun test statistique n'a été réalisé. Les variables continues étaient résumées par le nombre de patients, la moyenne, l'écart-type et la médiane, les valeurs minimales et maximales. Les variables catégorielles ont été résumées par la distribution de fréquence (nombre et pourcentages de patients).</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Population du dosage central du MTX (HPLC) : patients avec au moins une concentration sérique de MTX provenant du dosage HPLC du laboratoire central après la 1^{ère} dose de glucarpidase. ▪ Population du dosage local du MTX : patients avec au moins 1 concentration sérique de MTX par dosage local en laboratoire après la 1^{ère} dose de glucarpidase. ▪ Population évaluable sur le plan rénal patients avec au moins une évaluation de la fonction rénale (créatinine sérique ou clairance de la créatinine) après la 1^{ère} dose de glucarpidase. ▪ Population de tolérance : Patients ayant reçu au moins une dose de glucarpidase ou ayant eu une preuve de suivi. <p><u>Amendements au protocole</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Etudes 001, 003 : sans objet - Etude 002 : <ul style="list-style-type: none"> o nombreuses modifications des conditions d'administration de la glucarpidase, thymidine (y compris arrêt) et acide folinique o ajout d'une posologie particulière pour les patients obèses o introduction d'une dose maximale de glucarpidase à 2000 U ▪ Etude 006 : introduction d'une dose maximale de glucarpidase de 2000 U 			

7.1.1.2 Résultats

Etude 001

Effectif

Au total, 44 patients ont été inclus dans l'étude 001 et ont reçu au moins une dose de glucarpidase et ont eu une preuve de suivi (constituant la population de tolérance). Parmi ceux-ci, 42 avaient au moins un dosage du MTX par un laboratoire local (population dosage local du MTX) et 28 avaient au moins un dosage par HPLC par le laboratoire central (population dosage central du MTX).

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian des patients était de 53,0 ans (min-max : 10-78), dont 8 patients (18,2%) avaient plus de 65 ans. A noter qu'un patient de < 12 ans a été inclus de façon non conforme aux critères d'inclusion.

Au total, 18 patients (40,9 %) avaient un lymphome non hodgkinien, 12 (27,3 %) avaient une leucémie aiguë lymphoblastique et 12 (27,3 %) un lymphome primitif du SNC.

Le MTX avait été administré par voie intraveineuse à la dose médiane de 2,98 g/m² (min-max : 0,86-12,13) sur une durée médiane de 23,4 heures (min-max : 4-27). Une administration intrathécale de MTX a été rapportée chez 16 patients, à la dose médiane de 15 mg (min – max : 3-30). A l'inclusion (avant administration de glucarpidase), les patients avaient une concentration médiane de MTX évaluée de façon centrale de 4,77 µmol/L (min-max : 0,35-165,86 ; n = 26) et de 7,97 µmol/L mesurée localement (min-max : 0,20-392,10 ; n = 39). Les concentrations en créatinine sérique et les valeurs de clairance à l'inclusion (pré-glucarpidase et post MTX) étaient de 2,30 mg/dL (min-max : 0,67-4,10 ; n = 43) et de 43,33 mL/min (min – max : 20,61-131,75 ; n = 41).

Les caractéristiques des patients étaient globalement comparables entre la population de tolérance et la population HPLC MTX du laboratoire central.

Critère de jugement principal

Au total, à la date de l'analyse principale, sur la population HPLC MTX (n = 28), 24 patients (85,7 %) avaient atteint une réduction cliniquement significative (CIR) des concentrations sériques de MTX (IC_{95%} [68,5 ; 94,3]).

Critères de jugement secondaires

Sur la population du dosage local de MTX (n = 42), la proportion de patients atteignant la CIR des concentrations sériques de MTX était de 38,1 % (n = 16 ; IC_{95%} [25,0 ; 53,2]). Le délai médian post-glucarpidase pour atteindre la 1^{ère} concentration de MTX ≤ 1 µmol/L était de 21,88 h.

La modification des concentrations de MTX au cours du temps (population HPLC MTX laboratoire central) est décrite dans la figure 1 ci-dessous.

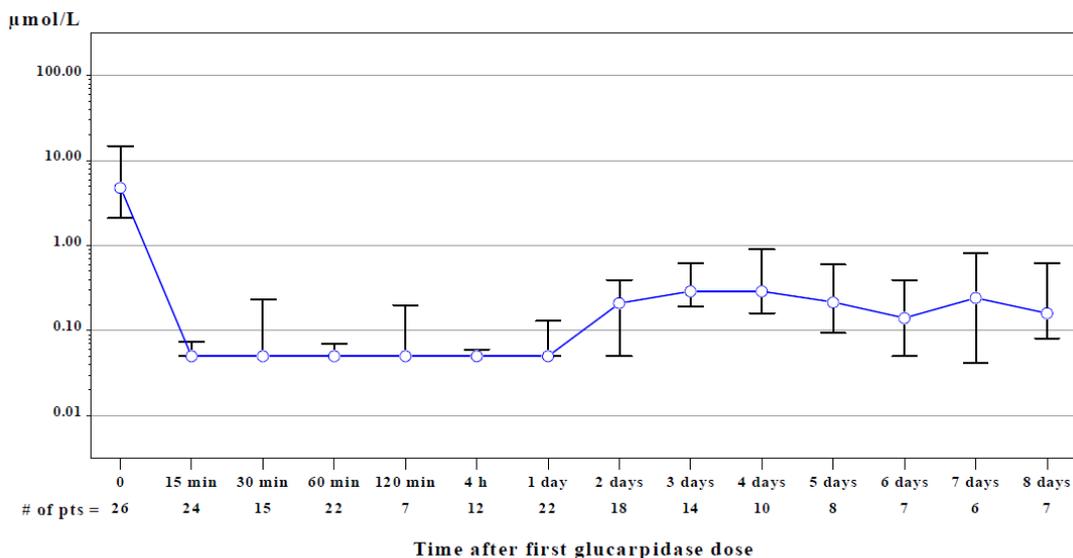


Figure 1. Evolution des concentrations sériques de MTX (étude 001 ; population HPLC MTX dosage central)

Concernant les rebonds des concentrations de MTX (définis comme une concentration de MTX au moins deux fois supérieure au nadir et supérieure de $> 1 \mu\text{mol/L}$ au nadir suivant la diminution de la concentration de MTX post-administration de glucarpidase), 4 patients (14,3 % ; $n = 28$) en ont présenté. La durée médiane pour l'observation de ce rebond était de 76,21 heures (Min, Max : 7,3 ; 115,3).

Concernant la fonction rénale (population évaluable sur le plan rénal ; $n = 43$) :

- la créatininémie moyenne à l'inclusion (post-MTX et pré-glucarpidase) était de 2,23 mg/dl. Après administration de glucarpidase, les concentrations sont restées élevées jusqu'au jour 11 ($> 2 \text{ g/dl}$) puis ont diminué (à J22, la créatininémie moyenne était de 1,59 mg/dl).
- Le débit de filtration glomérulaire moyen estimé à l'inclusion (post-MTX et pré-glucarpidase) était de 51,60 ml/min (insuffisance rénale modérée). Après administration de la glucarpidase, celui-ci a augmenté (61,69 ml/min à J8 [$n = 41$] puis 79,68 ml/min à J22 [$n = 12$]).

▪ Autres

Concernant l'administration de la glucarpidase, celle-ci a été donnée à la dose médiane de 50 U/kg ($n = 41$) après un délai suivant l'administration de MTX de 2 à 4 jours (pour 89,9 % des patients). Au total, seulement 3 patients ont eu une deuxième dose de glucarpidase (en médiane 24 h après la première administration).

A noter que 17 patients sur les 28 (60,7%) de la population HPLC MTX du laboratoire central ont reçu de l'acide folinique en désaccord avec le protocole de l'étude (administration d'acide folinique $< 4 \text{ h}$ avant l'administration de glucarpidase).

▸ **Etude 002**

▪ Effectif

Au total, 262 patients ont été inclus dans l'étude 002 dont 214 ont reçu au moins une dose de glucarpidase et ont eu une preuve de suivi (constituant la population de tolérance). Parmi ceux-ci, 188 avaient au moins un dosage du MTX par un laboratoire local (population dosage local du MTX) et 84 avaient au moins un dosage par HPLC par le laboratoire central (population dosage central du MTX).

▪ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients étaient principalement des hommes (57,5 %), d'âge médian 17,0 ans (min-max : 0,4-82), dont 41 patients (19,2 %) avaient moins de 12 ans, 75 patients (35,0 %) avaient entre 12 et 18 ans et seulement 28 patients (13,1 %) avaient plus de 65 ans

Au total, 73 patients (34,1 %) étaient atteints d'un ostéosarcome, 53 patients (24,8 %) avaient un lymphome non hodgkinien, 33 (15,4%) avaient une leucémie aiguë lymphoblastique, et 20 (9,3 %) un lymphome primitif du SNC.

Le MTX avait été administré par voie intraveineuse à la dose médiane de $5,25 \text{ g/m}^2$ (min-max : 0,40-19,40) sur une durée médiane de 4,0 heures (min-max : 1-37). A l'inclusion (avant administration de glucarpidase), les patients avaient une concentration médiane de MTX évaluée de façon centrale de $21,54 \mu\text{mol/L}$ (min-max : 0,03-849,10 ; $n = 83$) et de $17,82 \mu\text{mol/L}$ mesurée localement (min-max : 0,05-4500,0 ; $n = 194$). Les concentrations en créatinine sérique et les valeurs de clairance à l'inclusion (pré glucarpidase et post MTX) étaient de 2,83 mg/dl (min-max : 0,70-10,20 ; $n = 203$) et de 32,63 ml/min (min – max : 5,26-151,43 ; $n = 194$).

Les caractéristiques des patients étaient globalement comparables entre la population de tolérance et la population HPLC MTX du laboratoire central.

▪ Critère de jugement principal

Au total, à la date de l'analyse principale, sur la population HPLC MTX ($n = 84$), 46 patients (54,8 %) avaient atteint une réduction cliniquement significative (CIR) des concentrations sériques de MTX ($\text{IC}_{95\%}$ [44,2 ; 65,0]).

▪ Critères de jugement secondaires

Sur la population du dosage local de MTX ($n = 188$), la proportion de patients atteignant la CIR des concentrations sériques de MTX était de 39,9 % ($n = 75$; $\text{IC}_{95\%}$ [33,2 ; 47,0]).

La modification des concentrations de MTX au cours du temps (population HPLC MTX laboratoire central) est décrite dans la figure 2 ci-dessous.

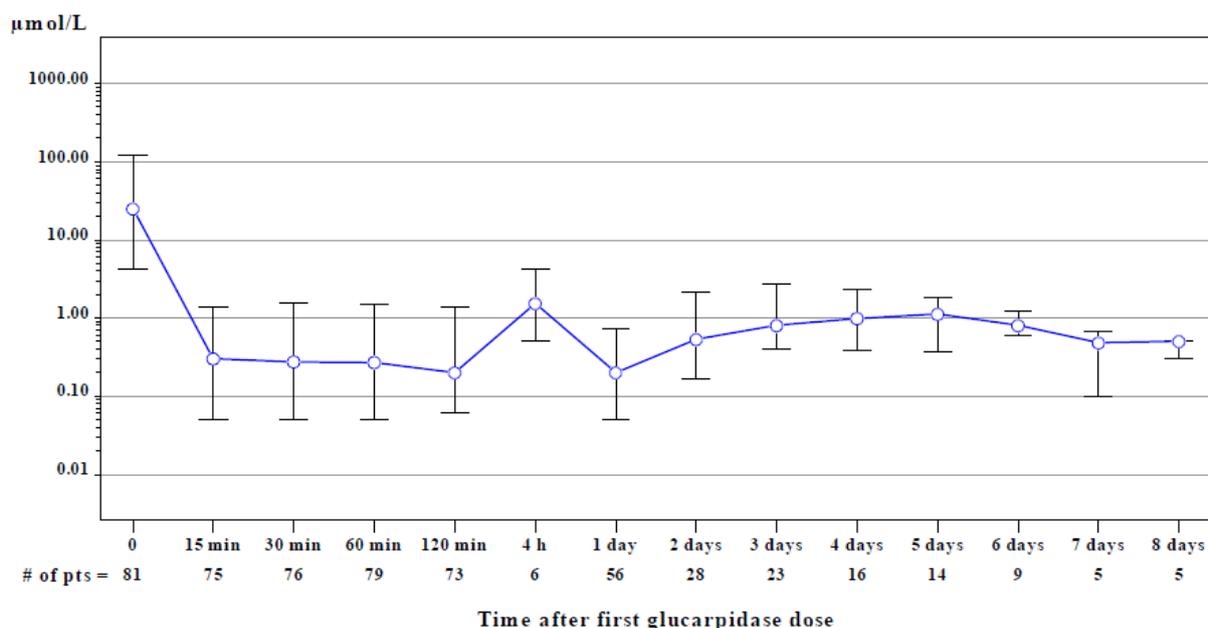


Figure 2. Evolution des concentrations sériques de MTX (étude 002 ; population HPLC MTX dosage central)

Concernant les rebonds des concentrations de MTX (définis comme une concentration de MTX au moins deux fois supérieure au nadir et supérieure de > 1 µmol/L au nadir suivant la diminution de la concentration de MTX post-administration de glucarpidase), 19 patients (22,6 % ; n = 84) en ont présenté. La durée médiane pour l'observation de ce rebond était de 71,0 heures (Min, Max : 12,0 ; 195,0).

Concernant la fonction rénale (population évaluable sur le plan rénal ; n = 185) :

- la créatininémie moyenne à l'inclusion (post-MTX et pré-glucarpidase) était de 3,09 mg/dl. Après administration de glucarpidase, les concentrations sont restées élevées jusqu'au jour 15 (> 3 g/dl) puis ont diminué (à J22, la créatininémie moyenne était de 1,19 mg/dl [n = 81]).
- Le débit de filtration glomérulaire moyen estimé à l'inclusion (post-MTX et pré-glucarpidase) était de 39,58 ml/min (insuffisance rénale modérée). Après administration de la glucarpidase, celui-ci a augmenté (58,09 ml/min à J8 [n = 179] puis 96,96 ml/min à J22 [n = 77]).

▪ Autres

Concernant l'administration de la glucarpidase, celle-ci a été donnée à la dose médiane de 49,23 U/kg (n = 193) après un délai suivant l'administration de MTX de 2 à 5 jours généralement (délai médian de 4 jours). Au total, 57 patients ont eu une deuxième dose de glucarpidase (en médiane à la dose de 50 UI/kg, 25,92 h après la première administration). Compte-tenu du faible nombre de patients pour l'analyse des données, l'impact de la 2^e dose de glucarpidase n'a pas pu être interprété dans cette étude. A noter que 7 patients ont également reçu une 3^{ème} dose de glucarpidase

La nature et la fréquence de l'administration de l'acide folinique et/ou de l'utilisation de méthodes d'épuration extra-rénales ne sont pas connus.

► **Etude 003**

▪ Effectif

Au total, 82 patients ont été inclus dans l'étude 003 dont 69 ont reçu au moins une dose de glucarpidase et ont eu une preuve de suivi (constituant la population de tolérance). Parmi ceux-ci, 58 avaient au moins un dosage du MTX par un laboratoire local (population dosage local du MTX) et 30 avaient au moins un dosage par HPLC par le laboratoire central (population dosage central du MTX).

▪ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian des patients était de 15,0 ans (min-max : 0-71), dont 16 patients (23,2 %) avaient moins de 12 ans, 20 patients (29,0 %) avaient entre 12 et 18 ans et seulement 5 patients (7,2 %) avaient plus de 65 ans

Au total, 22 patients (31,9 %) étaient atteints d'une leucémie aigüe lymphoblastique, 19 patients (27,5 %) avaient un lymphome non hodgkinien et 11 patients (15,9 %) étaient atteints d'un ostéosarcome.

Le MTX avait été administré par voie intraveineuse à la dose médiane de 5,00 g/m² (min-max : 0,01-12,0) sur une durée médiane de 24,0 heures (min-max : 4-36). Une administration de MTX intrathécale a été rapportée chez environ un tiers des patients (n = 26/69), à la dose médiane de 12,0 mg, réalisée en médiane 1h après l'administration intraveineuse de MTX.

A l'inclusion (avant administration de glucarpidase), les patients avaient une concentration médiane de MTX évaluée de façon centrale de 6,41 µmol/L (min-max : 0,18-315,21 ; n = 25) et de 11,56 µmol/L mesurée localement (min-max : 0,25-901,0 ; n = 60). Les concentrations en créatinine sérique et les valeurs de clairance à l'inclusion (pré glucarpidase et post MTX) étaient de 1,90 mg/dl (min-max : 0,50-7,37 ; n = 59) et de 48,33 ml/min (min – max : 11,98-182,0 ; n = 58).

Les caractéristiques des patients étaient globalement comparables entre la population de tolérance et la population HPLC MTX du laboratoire central.

▪ Critère de jugement principal

Au total, à la date de l'analyse principale, sur la population HPLC MTX (n = 30), 20 patients (66,7 %) avaient atteint une réduction cliniquement significative (CIR) des concentrations sériques de MTX (IC_{95%} [49-81]).

▪ Critères de jugement secondaires

Sur la population du dosage local de MTX (n = 58), la proportion de patients atteignant la CIR des concentrations sériques de MTX était de 43,1 % (n = 25 ; IC_{95%} [31,2 ; 55,9]).

Concernant la modification des concentrations de MTX au cours du temps (population HPLC MTX laboratoire central), à 15 minutes de l'injection de glucarpidase, la concentration médiane de MTX était de 0,3 µmol/L, à 30, 60 et 120 minutes post-injection de glucarpidase la concentration médiane de MTX était de 0,1 µmol/L (pour rappel la concentration avant l'injection de glucarpidase était de 6,4 µmol/L)

Concernant les rebonds des concentrations de MTX (définis comme une concentration de MTX au moins deux fois supérieure au nadir et supérieure de > 1 µmol/L au nadir suivant la diminution de la concentration de MTX post-administration de glucarpidase), 6 patients (10,3 % ; n = 58) en ont présenté. La durée médiane pour l'observation de ce rebond était de 40,79 heures (min-max : 1,0 - 77,5).

Concernant la fonction rénale (population évaluable sur le plan rénal ; n = 185) :

- la créatininémie moyenne à l'inclusion (post-MTX et pré-glucarpidase) était de 2,18 mg/dl. Après administration de glucarpidase, les concentrations sont restées élevées jusqu'au jour 7 (> 2 g/dl) puis ont diminué (à J22, la créatininémie moyenne était de 1,34 mg/dl [n = 9]).
- Le débit de filtration glomérulaire moyen estimé à l'inclusion (post-MTX et pré-glucarpidase) était de 48,33 ml/min (insuffisance rénale modérée). Après administration de la glucarpidase, celui-ci a augmenté (> 100 ml/min à J15 [n = 20]).

▪ Autres

Concernant l'administration de la glucarpidase, celle-ci a été donnée à la dose médiane de 50 U/kg (n = 59) après un délai suivant l'administration de MTX de 3 jours. Au total, 8 patients ont eu une deuxième dose de glucarpidase (en médiane à la dose de 45,63 UI/kg, 6 h après la première administration). A noter que 1 patient a également reçu une 3^{ème} dose de glucarpidase.

La nature et la fréquence de l'administration de l'acide folinique et/ou de l'utilisation de méthodes d'épuration extra-rénales ne sont pas connus.

▸ Etude 006

▪ Effectif

Au total, 184 patients ont été inclus dans l'étude 006 et 149 ont reçu au moins une dose de glucarpidase ou ont eu une preuve de suivi (constituant la population de tolérance). Parmi ceux-ci, 134 avaient au moins un dosage du MTX par un laboratoire local (population dosage local du MTX) et 27 avaient au moins un dosage par HPLC par le laboratoire central (population dosage central du MTX).

▪ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Il s'agissait principalement d'hommes (63,1 %), d'âge médian 18,0 ans (min-max : 0 -85), dont 30 patients avaient moins de 12 ans (20,1 %), 77 patients plus de 18 ans (57,7 %) et 22 patients (14,8 %) plus de 65 ans.

Au total, 44 patients (29,5 %) avaient un ostéosarcome, 34 patients (22,8 %) avaient une leucémie aiguë lymphoblastique, 33 patients (22,1 %) avaient un lymphome non hodgkinien et 27 patients (18,1%) un lymphome primitif du système nerveux central.

Le MTX avait été administré par voie intraveineuse à la dose médiane de 5,00 g/m² (min-max : 0,01-40,0) sur une durée médiane de 4,0 heures (min-max : 2-51). A l'inclusion (avant administration de glucarpidase), les patients avaient une concentration médiane de MTX évaluée de façon centrale de 37,09 µmol/L (min-max : 0,05-708,35 ; n = 24) et de 27,30 µmol/L mesurée localement (min-max : 0,59 ; 1728,0 ; n = 133). Les concentrations en créatinine sérique et les valeurs de clairance à l'inclusion (pré glucarpidase et post MTX) étaient de 2,60 mg/dL (min-max : 0,53 – 9,40 ; n = 148) et de 35,49 mL/min (min – max : 10,71 – 145,51 ; n = 146).

Les caractéristiques des patients étaient globalement équilibrées entre la population de tolérance et la population HPLC MTX du laboratoire central (la population HPLC MTX était néanmoins plus âgée avec une proportion plus importante d'ostéosarcomes).

▪ Critère de jugement principal

Au total, à la date de l'analyse principale, sur la population HPLC MTX (n = 27), 14 patients (51,9 %) avaient atteint une réduction cliniquement significative (CIR) des concentrations sériques de MTX (IC_{95%} [34,0 ; 69,3]).

▪ Critères de jugement secondaires

Sur la population du dosage local de MTX (n = 134), la proportion de patients atteignant la CIR des concentrations sériques de MTX était de 46,3 % (n = 62 ; IC_{95%} [38,1 ; 54,7]). Le délai médian post-glucarpidase pour atteindre la 1^{ère} concentration de MTX ≤ 1 µmol/L était de 0,98 h.

La modification des concentrations de MTX au cours du temps (population HPLC MTX laboratoire central) est décrite dans la figure 3 ci-dessous.

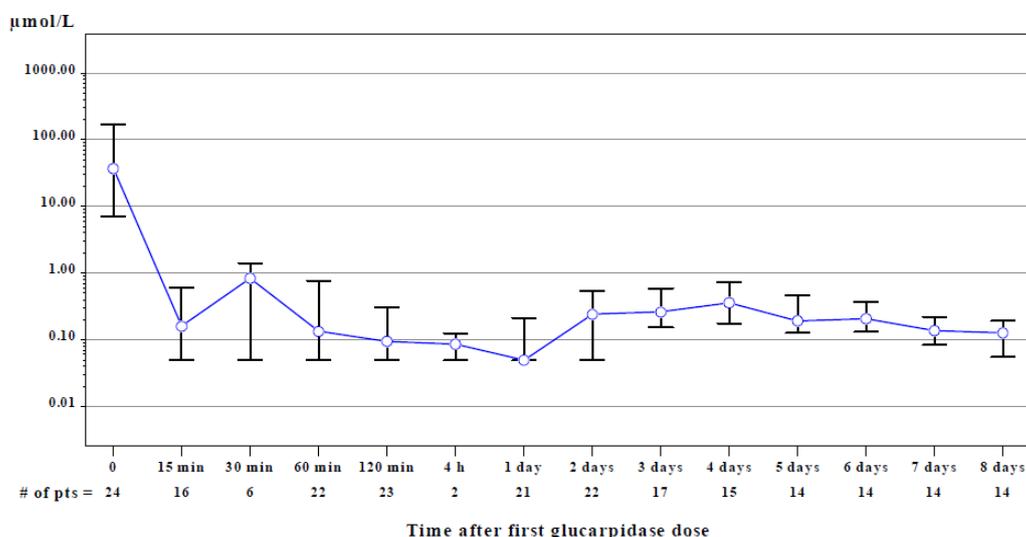


Figure 3. Evolution des concentrations sériques de MTX (étude 006 ; population HPLC MTX dosage central)

Concernant les rebonds des concentrations de MTX (définis comme une concentration de MTX au moins deux fois supérieure au nadir et supérieure de $> 1 \mu\text{mol/L}$ au nadir suivant la diminution de la concentration de MTX post-administration de glucarpidase), 4 patients (14,8 % ; $n = 27$) en ont présenté. La durée médiane pour l'observation de ce rebond était de 56,13 heures (min-max : 48,75 - 72,08).

Concernant la fonction rénale (population évaluable sur le plan rénal ; $n = 140$) :

- la créatininémie moyenne à l'inclusion (post-MTX et pré-glucarpidase) était de 2,79 mg/dl. Après administration de glucarpidase, les concentrations ont augmenté légèrement jusqu'au jour 5 (3,19 g/dl) puis ont diminué (à J22, la créatininémie moyenne était de 1,38 mg/dl).
- Le débit de filtration glomérulaire moyen estimé à l'inclusion (post-MTX et pré-glucarpidase) était de 41,39 ml/min (insuffisance rénale modérée). Après administration de la glucarpidase, celui-ci a augmenté (56,82 ml/min à J8 [$n = 146$] puis 109,62 ml/min à J22 [$n = 46$]).

▪ Autres

Concernant l'administration de la glucarpidase, celle-ci a été donnée à la dose médiane de 48,73 U/kg ($n = 132$) après un délai suivant l'administration de MTX de 2 à 4 jours (pour 81,6 % des patients). Au total, 29 patients ont eu une deuxième dose de glucarpidase (dose médiane de 49,26 U/KG ; en médiane 48 h après la première administration).

La nature et la fréquence de l'administration de l'acide folinique et/ou de l'utilisation de méthodes d'épuration extra-rénales ne sont pas connus.

7.1.2 Analyse groupée

Une analyse groupée des résultats des 4 études multicentriques, non comparatives, ouvertes, de méthodologie similaire, ayant évalué l'efficacité de la glucarpidase en usage compassionnel chez des patients ayant reçu du MTX haute dose avec une filtration glomérulaire altérée a été réalisée (001, 002,0003 et 006)¹¹. Le promoteur de cette étude a été le NCI (*National Cancer Institute*).

► **Méthode**

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité de la glucarpidase était la réduction cliniquement importante (CIR) des concentrations de MTX, définie comme l'absence de concentration de MTX supérieure à $1 \mu\text{mol/L}$, tel que mesuré par le laboratoire central en HPLC sur chaque prélèvement effectué, après administration de la première dose de glucarpidase.

La population d'analyse du critère de jugement principal était identique dans les 4 études. Il s'agissait de la population HPLC MTX du laboratoire central, qui comprenait tous les patients qui avaient au moins une concentration sérique de MTX provenant du dosage HPLC du laboratoire central après la première dose de glucarpidase. Néanmoins, bien que ces études étaient de méthodologie similaire, il n'était pas possible de confirmer que les critères d'élimination retardée du MTX étaient remplis chez chaque patient de chaque étude. Ainsi une population cible a été créée comprenant tous les patients pour lesquels l'insuffisance rénale était documentée (créatininémie $> 1,5 \times \text{LSN}$ ou débit de filtration glomérulaire estimé $< 60 \text{ mL/min}$) ainsi que les preuves de l'élimination retardée du MTX ($[\text{MTX}]_{\text{plasmatique}} \geq 50 \mu\text{mol/L} \geq 24 \text{ h}$, $\geq 10 \mu\text{mol/L} \geq 42 \text{ h}$, $\geq 5 \mu\text{mol/L} \geq 48 \text{ h}$), avant administration de la glucarpidase (population cible).

► **Résultats**

Au total, 476 patients provenant des 4 études cliniques avaient reçu au moins une dose de glucarpidase ou avaient une preuve de suivi (population de tolérance) dont 330 (69,3 %) avaient une preuve d'élimination retardée du MTX (population cible). De plus, 169 patients (35,5%) disposaient d'au moins une mesure de la concentration de MTX post-glucarpidase par le laboratoire central (population HPLC MTX du laboratoire central). Parmi ceux-ci, 115 avaient une preuve d'élimination retardée du MTX (population cible HPLC laboratoire central)

¹¹ Widemann BC et al. Efficacy of Glucarpidase (Carboxypeptidase G2) in Patients with Acute Kidney Injury After High-Dose Methotrexate Therapy. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* mai 2014;34(5):427-39.

Les caractéristiques des patients étaient globalement équilibrées entre les différentes populations d'analyse, avec néanmoins un pourcentage de patients âgés de moins de 12 ans qui était plus faible dans la population HPLC MTX du laboratoire central (10,6%) comparativement aux autres populations (de 18,9% à 21,5%). A noter aussi dans la population HPLC MTX du laboratoire central une proportion plus importante de patients avec un ostéosarcome et une proportion plus faible de patients avec un lymphome primaire du système nerveux central.

Tableau 1. Caractéristiques des patients (analyse groupée des études 001, 002, 003 et 004)

	Population de tolérance (N=476)	Population HPLC laboratoire central (N=169)	Population cible (N=330)
Âge (ans)			
n	465	161	330
Moyenne (SD)	31,9 (23,83)	32,5 (22,11)	30,6 (23,59)
Médiane	18,0	20,0	17,0
Min, Max	0 ; 85	0 ; 84	0 ; 84
Catégorie d'âge (ans), n (%)			
n	465	161	330
< 12	88 (18,9)	17 (10,6)	71 (21,5)
≥ 12 - <18	137 (29,5)	55 (34,2)	102 (30,9)
≥ 18 - <65	177 (38,1)	73 (45,3)	112 (33,9)
≥ 65	63 (13,5)	16 (9,9)	45 (13,6)
Inconnu	11	8	0
Sexe, n (%)			
n	342	99	256
Femmes	217 (63,5)	59 (59,6)	161 (62,9)
Hommes	125 (36,5)	40 (40,4)	95 (37,1)
Inconnu	134	70	74
Type de cancer, n (%)			
n	443	151	316
Leucémie aiguë lymphoblastique	101 (22,8)	30 (19,9)	67 (21,2)
Lymphome non hodgkinien	123 (27,8)	40 (26,5)	80 (25,3)
Lymphome primaire du système nerveux central	62 (14,0)	14 (9,3)	46 (14,6)
Ostéosarcome	128 (28,9)	54 (35,8)	102 (32,3)
Autre	29 (6,5)	13 (8,6)	21 (6,6)

Le MTX était administré par voie intraveineuse à la dose médiane de 5,00 g/m² (min-max : 0,01 ; 40) pour chaque population d'analyse et sur une durée médiane d'environ 4 heures en médiane (min-max : 1 ; 51). Le délai d'administration médian de la glucarpidase après administration du MTX était de 3,0 jours pour chaque population d'analyse.

A l'inclusion, la concentration médiane de MTX pré-glucarpidase était de 11,68 µmol/L (min – max : 0,03 – 849,10) dans la population HPLC MTX du laboratoire central. Concernant la fonction rénale, la créatininémie médiane pré-glucarpidase était de 2,65 g/dL (min-max : 0,68 – 10,20), et la clairance de la créatinine médiane pré-glucarpidase était de 38,30 mL/min (min-max : 8,06-182,00).

Concernant le critère de jugement principal, au total, 104 patients sur 169 (61,5 %) ont atteint la CIR (réduction cliniquement importante) de leur concentration de MTX dans la population HPLC MTX du laboratoire central (IC_{95%} [54,0% ; 68,5%]), et 60 patients sur 115 (52,2 %) en considérant la population cible (IC_{95%} [43,1% ; 61,1%]).

La durée médiane pour atteindre la normalisation de la concentration de MTX (≤ 1µmol/L) après une première dose de glucarpidase était de 0,25 h (de 0,1 à 325,0 h), pour les deux populations.

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

Référence	PR001-CLN-001	PR001-CLN-002	PR001-CLN-003	PR001-CLN-006	PR001-CLN-016
Population de tolérance - n	44	214	66	149	275
Événements indésirables (EI)					
Patients ayant eu ≥ 1 EI – n (%)	43 (97,7)	187 (87,4)	51 (77,3)	131 (87,9)	NA*
EI les plus fréquemment rapportés (≥ 10 %) – n (%)	<ul style="list-style-type: none"> - Hématotoxicité : 31 (70,5) - Hépatotoxicité : 20 (45,5) - Inflammation muqueuse : 19 (43,2) - Néphropathie toxique : 13 (29,5) - Fièvre : 7 (15,9) - Insuffisance respiratoire : 6 (13,6) - Toxicité cutanée : 5 (11,4) 	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles de la fonction rénale : 76 (35,5) - Stomatite : 69 (32,2) - Nausées : 58 (27,1) - Vomissements : 56 (26,2) - Diarrhées : 35 (16,4) 	<ul style="list-style-type: none"> - Créatinine élevée : 35 (53,0) - Altération de la fonction hépatique : 30 (45,5) - Altération de l'état général : 25 (37,9) - Diminution de la clairance à la créatinine : 20 (30,3) - Augmentation de la bilirubine : 15 (22,7) - Nausées : 30 (45,5) - Vomissements : 30 (45,5) - Stomatite : 22 (33,3) - Diarrhée : 17 (25,8) - Fièvre : 15 (22,7) - Infection : 13 (19,7) - Réaction cutanée : 13 (19,7) - Neurotoxicité : 11 (16,7) - Hématurie : 11 (16,7) - Protéinurie : 10 (15,2) - Affection pulmonaire : 7 (10,6) - Hémorragie : 7 (10,6) 	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles de la fonction rénale : 58 (38,9) - Nausée : 44 (29,5) - Vomissements : 44 (29,5) - Stomatite : 41 (27,5) - Diarrhée : 25 (16,8) 	NA*
Patients ayant eu ≥ 1 EI lié au traitement* – n (%)	6 (13,6)	20 (9,3)	NC	20 (13,4)	17 (6,2)
EI liés au traitement* les plus fréquemment rapportés (≥ 2 patients) – n (%)	Aucun	<ul style="list-style-type: none"> - Bouffées congestives : 4 (1,9) - Sensations de chaleur : 3 (1,4) - Paresthésies : 3 (1,4) 	NA	<ul style="list-style-type: none"> - Paresthésies : 6 (4,0) - Bouffées congestives : 4 (2,7) 	<ul style="list-style-type: none"> - Vomissements : 3 (1,1) - Fatigue : 2 (0,7) - Hyponatrémie : 2 (0,7) - Nausée : 2 (0,7) - Paresthésie : 2 (0,7) - Rash : 2 (0,7)
Patients ayant eu ≥ 1 EI sévère (grade ≥ 3) – n (%)	40 (90,9)	126 (58,9)	39 (59,1)	108 (72,5)	3 (1,1)
Décès					
EI ayant entraîné le décès (grade 5) – n (%)	21 (47,7)	25 (11,7)	8 (12,1)	18 (12,1)	43 (15,6)
EI ayant entraîné le décès possiblement lié au traitement – n évènement	<ul style="list-style-type: none"> - Quadriplégie : 1 - Désordre du système nerveux : 1 - Décompensation neurologique : 1 	Aucun	La relation à la glucarpidase n'était pas évaluée et donc non connue dans cette étude	La relation à la glucarpidase était inconnue ou non évaluée	Aucun

	- Coma : 1 *Tous ces EI ont été rapportés chez un patient.				
Événements indésirables graves (EIG)					
Patients ayant eu ≥ 1 EIG - n (%)	26 (59,1)	77 (36,0)	25 (37,9)	53 (35,6)	19 (17,0)
EIG les plus fréquents (≥ 5 %) – n (%)	- Hématotoxicité : 11 (25,0) - Inflammation muqueuse : 6 (13,6) - Insuffisance respiratoire : 6 (13,6) - Neutropénie septique : 3 (6,8) - Coma : 3 (6,8) - Collapsus respiratoire : 3 (6,8)	- Troubles de la fonction rénale : 19 (8,9) - Stomatite : 18 (8,4)	- Altération de la fonction hépatique : 11 (10,6) - Bilirubine anormale : 5 (7,6) - Clairance de la créatinine anormale : 5 (7,6) - Altération de l'état général : 4 (6,1) - Infection : 4 (6,1) - Nausées : 4 (6,1)	- Troubles de la fonction rénale : 11 (7,4)	-
Autres					
EI d'intérêt particulier les plus fréquents – n évènements	- Erythème : 1 - Fièvre : 1 - Urticaire : 1 - Epanchement articulaire : 1 - Dermate allergique : 1 - Prurit : 1	- Hypertension : 20 (9,3) - Hypersensibilité : 26 (12,1)	- Hypersensibilité : 8 (12,1)	- Hypersensibilité : 16 (10,7) - Hypertension : 15 (10,0)	- Hypersensibilité : 12 (4,4) - Anticorps anti-glucapidase : 43/205 (21,0) - Anticorps neutralisants : 20 (10,7)

NA : non applicable ; NC : non collectés ; *seuls les EI reliés aux traitements ont été relevés dans l'étude 016

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Sans objet

7.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité »

Les effets indésirables connexes les plus fréquents sont les suivants : sensation de brûlure (< 1 %), maux de tête (< 1 %), paresthésie (2 %), rougeur du visage (2 %), sensation de chaleur (< 1 %).

Tableau résumant les effets indésirables

Le tableau 1 [du RCP] présente les effets indésirables observés provenant de la combinaison des données regroupées des études cliniques (489 patients) et des effets indésirables rapportés au cours de la période post-commercialisation. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par catégorie de fréquence définie selon 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 ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 [du RCP] Effets indésirables rapportés avec la glucarpidase

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Rare	Hypersensibilité
	Très rare	Réaction anaphylactique
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Sensation de brûlure, maux de tête, paresthésie
	Rare	Hypoesthésie, somnolence, tremblements
Affections cardiaques	Très rare	Tachycardie
Affections vasculaires	Peu fréquent	Rougeur du visage
	Rare	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Épanchement pleural, resserrement de la gorge
Affections gastro-intestinales	Rare	Douleur abdominale supérieure, diarrhée, nausées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Prurit, éruption cutanée
	Très rare	Toxidermie, réaction cutanée
Affections du rein et des voies urinaires	Très rare	Cristallurie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Sensation de chaleur
	Rare	Pyrexie, effet de rebond
	Très rare	Réaction au site de perfusion

*Cristallurie est le terme privilégié ; l'effet indésirable se rapporte à une cristallurie associée au DAMPA

Description d'effets indésirables sélectionnés

Comme avec tout produit protéique intraveineux, des réactions associées à la perfusion ou des réactions d'hypersensibilité sont possibles.

Il est recommandé de surveiller les signes et les symptômes d'anaphylaxie et de réaction allergique aiguë chez les patients. Une assistance médicale doit être disponible immédiatement lors de l'administration de la glucarpidase.

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe une immunogénicité potentielle. Une évaluation des anticorps anti-glucarpidase a été effectuée chez 205 patients ayant reçu une dose

(n = 176), 2 doses (n = 27), ou 3 doses (n = 2) de glucarpidase. Quarante-trois (21 %) de ces 205 patients ont présenté des anticorps anti-glucarpidase après l'administration, parmi lesquels 32 avaient reçu 1 dose et 11 avaient reçu 2 ou 3 doses de glucarpidase. Les titres d'anticorps ont été déterminés par un essai d'immuno-absorption enzymatique (ELISA) relais pour les anticorps anti-glucarpidase. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez 22 des 43 patients qui ont été testés positifs pour les anticorps de liaison anti-glucarpidase.

Population pédiatrique

L'incidence des effets indésirables associés à la glucarpidase n'était pas différente entre les patients pédiatriques et les patients adultes. »

07.4 Données d'utilisation

La spécialité VORAXAZE (glucarpidase) est actuellement disponible en France dans le cadre d'autorisation d'accès compassionnel (AAC) et anciennement d'ATU nominatives octroyées depuis février 2004 (environ 1000 patients adultes et pédiatriques auraient été traités en France à la date du présent avis bien que ce nombre ne soit pas connu avec précision)¹².

Les critères d'octroi de ces ATU n'étaient¹³ :

- Pour les patients ayant reçu du méthotrexate haute dose dans le cadre de la prise en charge d'une hémopathie maligne :
 - o Concentration plasmatique de MTX supérieure à 10 µM au moins 42 heures après le début de la perfusion ou supérieure à 2 écarts-types de la courbe d'élimination moyenne, spécifique de la dose de MTX, au moins 12 heures suivant l'administration
 - et,
 - o Créatininémie > 1,5 fois la limite supérieure normale (LSN) ou Clairance de la créatinine < 60ml/min ;
- Pour les patients ayant reçu du méthotrexate haute dose (durée de perfusion ≤ 24 heures) dans le cadre de la prise en charge d'un ostéosarcome :
 - o Concentration plasmatique de MTX supérieure à 50 µM 24 heures après l'administration ou supérieure à 5 µM 48 heures après l'administration ou supérieure à 2 écarts-types de la courbe d'élimination moyenne, spécifique de la dose de MTX, au moins 12 heures suivant l'administration
 - et,
 - o Doublement de la valeur de la créatininémie par rapport à la valeur de base du patient.

Les référentiels des ATU n et des AAC précisent également que :

- la posologie recommandée de VORAXAZE est de 50 UI/kg administrée en une injection intraveineuse d'au moins 5 minutes ;
- un intervalle de 2 heures entre l'administration de VORAXAZE (glucarpidase) et l'administration d'acide folinique doit être respecté ;
- il est nécessaire de doser la méthotrexatémie par chromatographie dans les 48 heures suivant l'administration de VORAXAZE, la méthode immunologique n'étant pas adaptée pendant cet intervalle.

Aucune donnée démographique et clinique concernant ces ATU n'a été fournie par le laboratoire.

¹² ANSM. Référentiel des autorisations d'accès compassionnels. VORAXAZE 1000 unités, poudre pour solution pour perfusion. <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/voraxaze-1000-u-poudre-pour-solution-pour-perfusion>

¹³ ANSM. Référentiel des ATU nominatives. VORAXAZE 1000 unités, poudre pour solution pour perfusion <https://archiveansm.integra.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/VORAXAZE-1000-U-poudre-pour-solution-pour-perfusion>

07.5 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, de la spécialité **VORAXAZE (glucarpidase) 1000 unités, poudre pour solution injectable**, dans le cadre de son AMM européenne sous circonstances exceptionnelles obtenue le 11 janvier 2022 dans la réduction de la concentration plasmatique toxique du méthotrexate (MTX) chez les adultes et les enfants présentant une élimination retardée du méthotrexate ou un risque de toxicité du méthotrexate.

Le glucarpidase est une enzyme bactérienne recombinante (copie de l'enzyme naturelle carboxypeptidase G2) qui hydrolyse le résidu glutamate carboxylterminal de l'acide folinique et des molécules structurellement apparentées comme le MTX. Une autorisation d'accès précoce post-AMM a également été octroyée par la HAS en date du 25 avril 2022 dans l'indication faisant l'objet du présent avis.

La demande d'inscription de VORAXAZE (glucarpidase) repose principalement sur 5 études cliniques institutionnelles, d'usage compassionnel, non randomisées, non comparatives, ouvertes :

- les **études 001, 002, 003 et 006** ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la glucarpidase chez un total de 476 patients.
- l'**étude 016**, une étude d'extension de sécurité menée chez 275 patients.

Les études 001, 002, 003 et 006 sont des études institutionnelles, multicentriques, prospectives, non randomisées, non comparatives, ouvertes, d'usage compassionnel. Ces études de méthodologie similaires avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la glucarpidase chez des patients (adultes et enfants) présentant une élimination retardée du MTX secondaire à une insuffisance rénale ou présentant une toxicité aiguë induite par le MTX. Une analyse groupée de ces 4 études a également été réalisée.

La glucarpidase était administrée à la dose de 50 UI/Kg. Toutes les études permettaient l'administration d'une seconde dose de glucarpidase (voire d'une troisième dose dans l'étude 002). Les règles d'administration de cette deuxième dose différaient néanmoins entre les études (méthotrexatémie > 0,1 µmol/L 24h après la 1^{ère} dose dans l'étude 001, > 1 µmol/L après la 1^{ère} dose dans l'étude 003 et > 100 µmol/L après la 1^{ère} dose dans l'étude 006). Les règles d'administration des traitements concomitants étaient également différentes entre les études.

Les critères d'inclusion concernant la méthotrexatémie nécessaire pour considérer une élimination retardée ont été différents entre les études (cf. tableau ci-dessous). De même que les critères pour considérer une altération de la fonction rénale (créatininémie > 1,5xLSN ou oligurie dans l'étude 001, créatininémie > 1,5xLSN ou DFG ≤ 60 mL/m²/min dans l'étude 002, diminution de la diurèse ou créatininémie > 1,5xLSN et augmentation depuis le début de la perfusion dans l'étude 003, et augmentation de la créatininémie > 2 fois la valeur à l'inclusion dans l'étude 006).

		PR001-CLN-001	PR001-CLN-002	PR001-CLN-003	PR001-CLN-006
Délai après perfusion		Seuil des concentrations plasmatiques de MTX (µM)			
Sans IR	24 heures				≥ 50*
	36 heures			≥ 10*	
	42 heures		≥ 10*	≥ 5*	≥ 10*
	48 heures	≥ 5			≥ 5*
Avec IR	42 heures	≥ 1			
	48 heures	≥ 0,4		≥ 3*	

*ou > 2xSD au-dessus de la moyenne ; IR : insuffisance rénale ; MTX : méthotrexate ; µM : µmol/L

A noter enfin que les analyses principales ont été menées sur les populations de patients dont la méthotrexatémie a été dosée au laboratoire central par HPLC. Le protocole de prélèvement différait entre les études mais prévoyait plusieurs dosages. A noter que les résultats des dosages immuno-

enzymologiques (critères de jugement secondaires et analyses de sensibilité) étaient susceptibles d'être erronés en raison d'une interférence avec le DAMPA (métabolite inactif du MTX, produits de l'action de la glucarpidase). Les résultats de ces dosages n'ont donc pas été pris en compte.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Au total, les études 001, 002, 003 et 006 ont inclus respectivement 44, 214, 69 et 149 patients avec au moins une preuve d'administration et/ou de suivi (population de tolérance). Parmi ceux-ci seulement 28, 84, 30 et 27 patients respectivement avaient au moins un dosage en HPLC par le laboratoire central (population de l'analyse principale).

Les caractéristiques des patients étaient globalement comparables entre la population de tolérance et la population de l'analyse principale.

Dans la population d'analyse principale de l'efficacité (n = 169 au total), les patients étaient principalement des femmes (59,6 %), âgés de 32,5 ans en moyenne (min-max : 0 – 84), dont 10,6 % (n = 17) avaient moins de 12 ans, 45,3 % (n = 55) avaient entre 18 et 65 ans et 9,9 % (n = 16) avaient plus de 65 ans. Au total, 54 patients (35,8 %) étaient atteints d'ostéosarcome, 40 patients (26,5 %) avaient un lymphome non hodgkinien, 30 (19,9 %) avaient une leucémie aiguë lymphoblastique et 12 (27,3 %) un lymphome primitif du SNC. Le MTX avait été administré par voie intraveineuse à la dose médiane de 5,00 g/m² (min-max : 0,01; 40) et sur une durée médiane d'environ 4 heures (min-max : 1 ; 51). Le délai d'administration médian de la glucarpidase après administration du MTX était de 3,0 jours. A l'inclusion, la concentration médiane de MTX pré-glucarpidase était de 11,68 µmol/L (min – max : 0,03 – 849,10) dans la population de l'analyse principale. Concernant la fonction rénale, la créatininémie médiane pré-glucarpidase était de 2,65 g/dL (min-max : 0,68 – 10,20), et la clairance de la créatinine médiane pré-glucarpidase était de 38,30 mL/min (min-max : 8,06-182,00).

Le critère de jugement principal de ces 4 études était la proportion de patients atteignant une réduction cliniquement significative (CIR) des concentrations sériques de MTX, mesurées par le laboratoire central en HPLC et définie comme l'absence de concentration de MTX supérieure à 1 µmol/L, sur chaque prélèvement.

Les résultats sur ce critère ont montré des pourcentages de patients atteignant la CIR de 86 % (IC_{95%} [69 – 94]), 55 % (IC_{95%} [44 – 65]), 67 % (IC_{95%} [49 – 81]) et de 52 % (IC_{95%} [34– 69]) respectivement pour les études 001, 002, 003 et 006.

Dans l'analyse groupée, 104 patients sur 169 (61,5 %) ont atteint la CIR de leur concentration de MTX dans la population HPLC MTX du laboratoire central (IC_{95%} [54,0% ; 68,5%]). Ce pourcentage était de 52,2 % (n = 60/115) dans la population cible des patients pour lesquels une insuffisance rénale était documentée.

Les critères de jugement secondaires comprenaient notamment l'évolution de la méthotrexatémie et de la créatininémie. Les résultats de l'analyse groupée ont montré que la durée médiane pour atteindre la normalisation de la concentration de MTX (≤ 1 µmol/L) après une première dose de glucarpidase était de 0,25 h (de 0,1 à 325,0 h), et la réduction médiane était de plus de 98 %. A noter qu'un rebond était observé chez 19,4 % des patients. Il s'agissait néanmoins pour plus de la moitié des patients d'une augmentation en valeur absolue comprise entre 1 et 2 µmol/L.

Concernant l'évolution de la fonction rénale, les valeurs de créatininémie post-glucarpidase ont diminué à partir du 4^{ème} jour en médiane sans néanmoins revenir à l'état basal avant administration du MTX.

► Tolérance

En termes de tolérance, les effets indésirables apparus sous traitement considérés comme potentiellement liés à la glucarpidase ont été rapportés chez 54 patients (11,0 %). Il s'agissait principalement de paresthésies (10 patients, 2,0 %), et d'autres effets indésirables de même types rapportés chez < 1% des patients : sensation de brûlure, hypoesthésie, paresthésie orale, sensation de brûlure de la peau et fourmillements. Les autres effets indésirables possiblement liés au traitement ont été des bouffées congestives (9 patients, 1,8 %) et des céphalées (8 patients, 1,6 %).

Discussion

Au total, prenant en compte :

- les résultats d'efficacité issus des 4 études non randomisées, non comparatives, ouvertes, d'usage compassionnel (études 001, 002, 003 et 006), ainsi que de l'analyse groupée réalisée, qui suggèrent l'efficacité de la glucarpidase sur l'obtention rapide d'une réduction de la concentration du méthotrexate pour une majorité des patients, ainsi qu'une amélioration de la fonction rénale ;
- mais considérant les limites de ces études qui limitent l'interprétabilité des résultats et l'appréciation de la quantité d'effet ,
 - o notamment le faible nombre de patients, les nombreuses données manquantes et les patients inclus à tort, malgré la difficulté d'obtenir des données exhaustives d'efficacité et de sécurité dans des conditions normales d'utilisation,
 - o ainsi que la forte hétérogénéité entre ces études concernant les critères d'inclusion et de définition d'une élimination retardée du MTX, l'administration de la glucarpidase et des traitements concomitants autorisés ainsi que sur les résultats,
- l'absence de donnée clinique permettant de démontrer l'impact de la glucarpidase sur la morbi-mortalité des patients (atteintes rénales et extra-rénales), et bien que le critère de jugement principal des 4 études d'efficacité soit considéré comme pertinent au regard de la relation existante et documentée entre méthotrexatémie et toxicité du MTX,
- le faible nombre de patients inclus dans certaines études, notamment de patients pédiatriques ;
- le profil de tolérance difficilement évaluable en raison des nombreux événements indésirables liés à la pathologie cancéreuse et/ou à la toxicité du MTX, mais jugé néanmoins satisfaisant (environ 11 % des patients avec des EI considérés comme liés à la glucarpidase, dont la majorité étaient non graves, principalement des paresthésies et bouffées congestives) au regard de la gravité de ces situations pouvant engager le pronostic vital ;
- le faible suivi des patients dans les études cliniques présentées et donc l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme ;

l'impact supplémentaire de VORAXAZE (glucarpidase) sur la morbi-mortalité des patients à risque d'élimination retardée du méthotrexate ou à risque de toxicité du méthotrexate n'est à ce jour pas démontré. Ainsi, VORAXAZE (glucarpidase) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical très partiellement couvert identifié.

07.6 Programme d'études

Dans le cadre de l'AMM sous circonstances exceptionnelles octroyée à cette spécialité, l'EMA a conditionné cette autorisation à la mise en place d'une étude issue d'un registre de patients traités par glucarpidase chez des patients présentant une altération de la clairance du méthotrexate selon un protocole convenu.

A noter que plusieurs études institutionnelles, indépendante du laboratoire, sont également en cours pour étudier l'efficacité et la tolérance d'un traitement par VORAXAZE dans différentes situations nécessitant l'utilisation du MTX HD.

08 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Il n'existe pas de recommandation de société savante internationale, européenne ou française portant spécifiquement sur la prise en charge des intoxications au MTX HD. Le MTX étant utilisé depuis de nombreuses années dans de multiples protocoles de chimiothérapie, la gestion de sa toxicité fait partie de la pratique courante quotidienne.

Dans tous les cas d'utilisation de MTX HD, il convient de favoriser son élimination à l'aide d'une hyperhydratation et d'une alcalinisation des urines, d'interrompre les médicaments pouvant diminuer la clearance du méthotrexate (anti-inflammatoires non stéroïdiens, pénicilline et ses dérivés, salicylates, probénécide, gemfibrozil, triméthoprine-sulfaméthoxazole, amphotéricine, aminoglycosides, inhibiteurs de la pompe à protons) et de mettre en place une surveillance rapprochée de la fonction rénale et de la méthotrexatémie.

L'administration d'acide folinique (folinate ou levofolinate de calcium), qui agit en déplaçant le méthotrexate intracellulaire vers le compartiment sanguin et en participant à la restauration du pool de folates réduits intracellulaires, est préconisée 24 à 36 heures après un traitement par MTX-HD, le schéma posologique dépendant fortement de la posologie, de la fonction rénale du patient et de la méthotrexatémie. Il est cependant à noter que le traitement par acide folinique est moins efficace à des concentrations élevées de MTX ($> 10 \mu\text{mol/L}$ pendant ≥ 48 heures), nécessitant une augmentation des doses. Mais son utilisation est limitée par la dose maximale administrable, en raison de l'apport calcique conséquent exposant les patients à des troubles cardiaques et neurologiques.

Enfin, des méthodes d'épuration extrarénale peuvent être envisagées. L'hémodialyse standard et la dialyse péritonéale n'ont pas montré d'efficacité dans l'élimination du méthotrexate. L'hémodialyse à haut débit, l'hémoperfusion et l'hémodialyse intermittente aiguë en utilisant un dialyseur à haut flux ont montré une efficacité sur la clairance du méthotrexate. Néanmoins ces méthodes ne représentent pas une solution optimale de prise en charge compte-tenu des caractéristiques pharmacocinétiques du méthotrexate, exposant les patients à des phénomènes de rebond des concentrations de MTX.

Place de VORAXAZE (glucarpidase) dans la stratégie thérapeutique :

VORAXAZE (glucarpidase) est un traitement de secours qui doit être utilisé pour réduire les concentrations toxiques de méthotrexate dès lors que les patients ont une élimination retardée du méthotrexate ou qu'ils présentent un risque de toxicité du méthotrexate défini comme une fonction rénale altérée ou une preuve d'élimination retardée du MTX.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

A noter qu'en 2018, un consensus d'experts internationaux a publié des recommandations spécifiques pour l'utilisation de la glucarpidase dans les insuffisances rénales aiguës conduisant à une élimination retardée du MTX⁶. Parmi les principales recommandations :

- L'administration de la glucarpidase (à la dose de 50U/kg) doit être réalisée dans les 48 à 60 heures suivant le début de la perfusion de MTX HD, afin de limiter les toxicités ;
- L'administration de la glucarpidase doit être espacée de 2 heures de la dernière perfusion d'acide folinique afin d'éviter toute interaction, celui-ci étant un substrat de la glucarpidase au même titre que le MTX ;
- L'administration d'acide folinique doit être reprise et continuée au moins 2h après l'administration de la glucarpidase jusqu'à ce que les concentrations en MTX soient inférieures à 0,1-0,2 $\mu\text{mol/L}$;
- Le levofolinate de calcium ou le levofolinate disodique doivent être préférés au folinate de calcium afin de réduire la dose administrée et les concentrations en calcium ;
- Le dosage de la méthotrexatémie doit être réalisé par une méthode HPLC permettant la séparation chromatographique du MTX et du DAMPA (son principal métabolite inactif), pour éviter toute interférence (ce n'est pas le cas avec autres techniques de dosage immunoenzymatique) ;

- Le dosage de la méthotrexatémie et l'administration d'acide folinique doivent être poursuivis pendant au moins 48h suivant l'administration de la glucarpidase en raison du phénomène de relargage du MTX et du risque de rebond des toxicités ;
- A la suite d'une perfusion de MTX, une toxicité est attendue lorsque les concentrations plasmatiques dépassent les seuils suivants (associés à une augmentation de la créatininémie) :
 - o A la dose de 1 à 8 g/m² administrée pendant 24 à 42 heures : concentrations > 120 µmol/L à 24h, > 30 µmol/L à 36h, > 10 µmol/L à 42h et de > 5 µmol/L à 48h
 - o A la dose de 8 à 12 g/m² administrée pendant ≤ 6 heures : concentrations > 50 µmol/L à 24h, > 30 µmol/L à 36h, > 10 µmol/L à 42h et de > 5 µmol/L à 48h
- Dans les cas où la glucarpidase n'est pas disponible :
 - o Le traitement par acide folinique reste la meilleure option à utiliser dans les 60heures suivant le début de la perfusion de MTX HD ;
 - o En cas de très fortes concentrations en MTX, certaines méthodes d'épuration extra-rénales peuvent être envisagées, le bénéfice attendu étant plus important que les risques liés à ces techniques.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► La toxicité rénale liée à l'utilisation de hautes-doses de méthotrexate, peut entraîner une exposition prolongée au MTX, notamment en cas d'atteinte rénale préexistante ou de risque d'élimination retardée, Il s'agit d'une urgence médicale pouvant causer des toxicités sévères et mettre en jeu le pronostic vital.

► La spécialité VORAXAZE (glucarpidase) est un médicament à visée curative et préventive

► Compte tenu de la capacité de la glucarpidase à réduire rapidement les concentrations plasmatiques toxiques du méthotrexate et du profil de tolérance jugé acceptable, le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques qui sont peu nombreuses et présentent des limites et des risques quant à leur utilisation (cf. rubrique 05 du présent avis)

► VORAXAZE (glucarpidase) est un traitement de secours qui doit être utilisé pour réduire les concentrations toxiques de méthotrexate dès lors que les patients ont une élimination retardée du méthotrexate ou qu'ils présentent un risque de toxicité du méthotrexate (cf. rubrique 08 du présent avis).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la situation médical en question (urgence vitale) et de sa faible incidence ;
- du besoin médical très partiellement couvert par le peu d'alternatives disponibles et considérant les limites et les risques liés à leur utilisation ;
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical identifié compte tenu :
 - o de la capacité de la glucarpidase à diminuer rapidement les concentrations toxiques de méthotrexate mise en évidence dans les études non comparatives d'usage compassionnel PR001-CLN-001, 002, 003 et 006 ;
 - o mais de l'absence de démonstration d'un d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité, notamment sur la réversibilité des lésions rénales et sur les conséquences

- extrarénales de l'utilisation de MTX HD chez les patients à risque d'élimination retardée du méthotrexate ou à risque de toxicité du méthotrexate ;
- et de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins ;
- VORAXAZE (glucarpidase) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VORAXAZE (glucarpidase) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des résultats d'efficacité issus des 4 études non randomisées, non comparatives, ouvertes, d'usage compassionnel (études 001, 002, 003 et 006), ainsi que de l'analyse groupée réalisée, qui suggèrent l'efficacité de la glucarpidase sur l'obtention rapide d'une réduction de la concentration du méthotrexate pour une majorité des patients, ainsi qu'une amélioration de la fonction rénale ;

mais considérant d'autre part :

- les limites de ces études qui impactent l'interprétabilité des résultats et l'appréciation de la quantité d'effet, notamment le faible nombre de patients et les nombreuses données manquantes, ainsi que la forte hétérogénéité entre ces études (notamment en termes de critères d'inclusion, de définition d'une élimination retardée du MTX, de l'administration de la glucarpidase et de traitements concomitants autorisés) ;
- le faible nombre de patients inclus dans certaines études, notamment de patients pédiatriques ;
- le profil de tolérance difficilement évaluable en raison des nombreux événements indésirables liés à la pathologie cancéreuse et/ou à la toxicité du MTX, mais jugée néanmoins satisfaisant au regard de la gravité de ces situations pouvant engager le pronostic vital ;
- l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme compte-tenu du faible suivi des patients dans les études cliniques présentées ;

la Commission considère que VORAXAZE (glucarpidase) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des toxicités liées au méthotrexate chez les patients présentant une élimination retardée ou un risque de toxicité au méthotrexate.

09.3 Population cible

La population cible de VORAXAZE (glucarpidase) est représentée par les patients (adultes et enfants) traités par méthotrexate haute dose (MTX HD) et qui présentent une élimination retardée du méthotrexate ou un risque de toxicité du méthotrexate.

Aucune étude épidémiologique française récente permet d'estimer l'incidence ou la prévalence de des patients susceptible de recevoir la glucarpidase dans l'indication de l'AMM.

Selon le laboratoire, sur la base d'une analyse des bases de données de cancérologie pour l'estimation des cancer cibles et d'une revue de la littérature pour l'utilisation du méthotrexate HD, l'incidence calculée en 2020 pour l'utilisation de cures de chimiothérapie à base de MTX HD dans

la population générale en Europe était de 15,66 / 100 000 patients¹⁴. En appliquant cette estimation à la population française (estimation INSEE au 1^{er} janvier 2022 de 67 813 396 habitants), 10 620 patients seraient concernés par un traitement par MTX HD en France chaque année.

Selon les données de la littérature l'incidence de la toxicité rénale aiguë est d'environ 2 à 12 % des adultes traités par MTX HD et de 0,5 à 3,6 % des patients pédiatriques^{15,6}. Ces estimations sont néanmoins peu précises, établies sur de petits échantillons et dépendantes des pathologies traitées et des tranches d'âge. Selon l'étude référencée par le laboratoire, l'estimation la plus fidèle de l'utilisation en pratique de la glucarpidase, est de 1,8 % des patients traités par MTX HD. Ainsi, 192 patients français seraient susceptibles d'être traités en France chaque année par glucarpidase.

La population cible incidente de VORAXAZE (glucarpidase) est donc estimée à 192 patients par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 02 mars 2022 Date d'examen : 11 mai 2022 Date d'audition du laboratoire et d'adoption : 20 juillet 2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentation concernée	VORAXAZE 1 000 unités, poudre pour solution pour injection 1 flacon de 1 000 unités (CIP : 34009 590 585 2 2)
Demandeur	SERB S.A.S.
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 11/01/2022 AMM sous circonstance exceptionnelle
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (15/11/2021) ATU nominatives depuis février 2004 Médicament réservé à l'usage hospitalier (RH) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	V03AF09

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

¹⁴ Estimate of the European prevalence of HDMTX induced renal dysfunction resulting in delayed MTX clearance. PR001-Prev001. Crystallise Ltd and JB Medical Ltd. 11 août 2020. (dossier labo)

¹⁵ EMA. EPAR – Public Assessment Report. 11 novembre 2021. Disponible sur :

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/voraxaze-epar-public-assessment-report_en.pdf