

Décision n° 2022.0235/DP/SEM du 25 avril 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité VORAXAZE

La présidente, par délégation du collège de la Haute Autorité de santé,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité VORAXAZE le 11 janvier 2022 ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire SERB pour la spécialité VORAXAZE reçue le 4 février 2021 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 4 février 2022 au demandeur ;
Vu la décision de délégation n°2022.0106 du 31 mars 2022 du collège de la HAS à sa Présidente ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 20 avril 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament VORAXAZE, dans l'indication « 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 » ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire SERB a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

Par ailleurs, conformément à l'avis de la commission de la transparence :

- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. Il s'agit d'une urgence médicale pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce. Le traitement par acide folinique est moins efficace à des concentrations élevées de méthotrexate et son utilisation est limitée par la dose maximale administrable.
- Dans la mesure où la maladie est grave et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.
- Ce médicament, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge en termes d'efficacité compte tenu des données fournies qui, bien que présentant de nombreuses limites, suggérant un bénéfice substantiel pour les patients dans ces situations. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté au regard de la rareté de la maladie et de l'absence de traitement approprié.

Les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique étant ainsi remplis, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

VORAXAZE (glucarpidase)

1 000 unités, poudre pour solution pour injection 1 flacon de 1 000 unités

du laboratoire SERB

dans l'indication « 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 »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 25 avril 2022.

La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****glucarpidase
VORAXAZE 1000 unités,
poudre pour solution injectable****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 20 avril 2022**

1

- ➔ Intoxication au méthotrexate
- ➔ Secteur : hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

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

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	5
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2	Existence de traitements appropriés	6
4.3	Mise en œuvre du traitement	8
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	8
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
5.	Conclusions de la Commission	23
6.	Recommandation de la Commission	23
7.	Informations administratives et réglementaires	23

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM pour la spécialité **VORAXAZE (glucarpidase), 1000 unités, poudre pour solution injectable**, dans « la réduction de la concentration plasmatique toxique du méthotrexate chez les adultes et les enfants présentant une élimination retardée du méthotrexate ou un risque de toxicité du méthotrexate », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament VORAXAZE (glucarpidase) a obtenu une AMM sous circonstances exceptionnelles dans cette indication le 11 janvier 2022, conditionnée à la réalisation d'une étude issue d'un registre de patients traités par glucarpidase et présentant une diminution de la clairance du méthotrexate (MTX), en raison de l'impossibilité d'obtenir des données exhaustives d'efficacité et de sécurité dans des conditions normales d'utilisation.

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 dose¹.

Cette spécialité dispose du statut de médicament orphelin depuis le 3 février 2003.

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)².

En 2007, une première demande d'AMM a été déposée par le laboratoire Prothetics 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 d'acide folinique³.

A noter enfin qu'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence et est en cours d'instruction à la date du présent avis.

2. Indication

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

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

A noter que le périmètre de l'indication sollicitée est identique à celui de l'indication validée par l'AMM.

¹ EMA. VORAXAZE : EPAR – Product Information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voraxaze-epar-product-information_fr.pdf

² 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>

³ EMA. VORAXAZE : Withdrawal of the marketing authorisation application. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/voraxaze>

3. Posologie et mode d'administration

« 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]). »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de VORAXAZE (glucarpidase) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

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 au méthotrexate interviennent principalement lors de son utilisation à forte dose. Selon les données de la littérature, l'incidence de la toxicité rénale associée au MTX dépend du type de tumeur traitée et des caractéristiques démographiques des patients ainsi que de leurs facteurs de risque. D'après les données de la littérature l'incidence de la toxicité rénale aiguë est de 2 à 12 % des adultes traités par MTX HD et de 0,4 à 3,6 % des patients pédiatriques⁴.

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 lymphoïdes 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 %). La toxicité du MTX HD est donc principalement rénale, induisant principalement des insuffisances rénales aiguës (le plus souvent par obstruction tubulaire), ce qui a pour conséquence de diminuer la clairance rénale du MTX, prolonge ainsi son exposition, et entretient donc l'atteinte rénale (pouvant évoluer vers une insuffisance rénale chronique) mais également vers des effets extra-rénaux (myélosuppression, toxicité cutanée et muqueuse, hépatotoxicité, toxicité neurologique). Il s'agit d'une urgence médicale pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

⁴ 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

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 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 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) est préconisée 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 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.

En 2018, un consensus d'experts internationaux a publié des recommandations spécifiques pour l'utilisation de la glucarpidase dans les insuffisances rénales conduisant à une élimination retardée du MTX⁵. Parmi les principales recommandations :

- L'administration de la glucarpidase (à la dose de 50 U/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 réalisée 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 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 immunoenzymatiques) ;
- 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) :

⁵ 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.

- 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
- A la dose de 8 à 12 g/m² administrée pendant ≤ 6 heures : concentrations > 120 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 :
 - 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.

4.2.2 Comparateurs 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.

4.2.2.1 Médicaments

Les seules alternatives médicamenteuses disponibles dans cette indication sont les spécialités à base d'acide folinique (folinate de calcium ou levofolinate 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^{6,7}, la Commission leur a octroyé un SMR important dans l'indication citée ci-dessus.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Des méthodes d'épuration extra-rénale du méthotrexate, telles que l'hémodialyse, l'hémodialyse en haut flux ou l'hémoperfusion 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. Ces techniques ne constituent donc pas des comparateurs cliniquement pertinents de VORAXAZE (glucarpidase).

➔ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à VORAXAZE (glucarpidase) au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Il s'agit des spécialités à base d'acide folinique (folinate et levofolinate de calcium).

⁶ 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

⁷ 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

4.2.3 Traitements appropriés

L'acide folinique est recommandé et utilisé au même niveau de la stratégie thérapeutique dans la cadre du « sauvetage folinique » afin de diminuer la toxicité et contrecarrer l'action et donc la toxicité du méthotrexate dans le cas d'une utilisation à forte dose.

Néanmoins, le traitement par acide folinique est moins efficace à des concentrations élevées de MTX ($> 10 \mu\text{mol/L}$ pendant ≥ 48 heures), et 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. De plus, on ne dispose pas de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

➔ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave (urgence vitale), et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

La spécialité VORAXAZE (glucarpidase) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

Dans la réduction de 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, VORAXAZE (glucarpidase) représente une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité au regard des données disponibles (décrites ci-après).

4.5.2 Données disponibles

La demande d'accès précoce 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.
- l'étude 016, une étude d'extension de sécurité menée chez 275 patients.

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).

- 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.

4.5.2.1 Efficacité

Etudes 001, 002, 003 et 006

Références	PR001-CLN-001	PR001-CLN-002	PR001-CLN-003	PR001-CLN-006
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	1er patient inclus : 10 janvier 2000 Dernière visite : 16 août 2003 Date du rapport d'étude : 27 janvier 2011	1er patient inclus : novembre 1993 Dernière visite : mai 2004 Date du rapport d'étude : 7 avril 2011	1er patient inclus : Mars 1997 Dernière visite : Mars 2002 Date du rapport d'étude : 1er 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	Patients âgés de ≥ 18 ans ayant reçu du MTX HD (>1 g/m ² administré en perfusion sur 24 heures) pour le traitement d'une leucémie aiguë lymphoïde, d'un lymphome non hodgkinien ou d'une tumeur solide Concentration sérique de MTX : $> 5 \mu\text{mol/L}$ >42 h après le début de la perfusion de MTX ; ou. $> 1 \mu\text{mol/L}$ >42 h après le début de la perfusion de	Patients de tout âge ayant reçu du MTX avec un risque vital de toxicité compte tenu de son élimination retardée, définie par : [MTX]plasmatique $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ pendant ≥ 42 h, Et [créatinine] $\geq 1,5$ LSN ou clairance créatinine < 60 mL/min et élimination retardée du MTX ([MTX]p $\geq 2 \times \text{ET}$ au-dessus de la moyenne ≥ 12 h après le début de la perfusion)	Patients de tout âge ayant reçu du MTX avec un risque vital de toxicité compte tenu de son élimination retardée, définie par : [MTX]plasmatique $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ pendant ≥ 36 h, ou $\geq 5 \mu\text{mol/L}$ ≥ 42 h, ou $\geq 3 \mu\text{mol/L}$ ≥ 48 h, Et [MTX]p $\geq 2 \times \text{ET}$ au-dessus de la moyenne ≥ 12 h après le début de la perfusion et trouble de la fonction rénale (diurèse	Patients de tout âge ayant reçu du MTX avec un risque vital de toxicité compte tenu de son élimination retardée, définie par : Patients avec ostéosarcome : [MTX]plasmatique $\geq 50 \mu\text{mol/L}$ pendant ≥ 24 h, ou $\geq 5 \mu\text{mol/L}$ ≥ 48 h, ou [MTX]p $\geq 2 \times \text{ET}$ au-dessus de la moyenne ≥ 12 h après le début de la perfusion et trouble de la fonction rénale (augmentation

	MTX avec une insuffisance rénale ; ou >0,4 µmol/L >48h après le début de la perfusion de MTX avec une insuffisance rénale. [créatinine] > 1,5 LSN et/ou oligurie (débit urinaire <500 ml/24h malgré hydratation, diurétiques et alcalinisation).		diminuée ou [créatinine] ≥ 1,5 LSN.	> 2x [créatinine] à l'inclusion) Autres patients : [MTX]_p ≥ 10 µmol/L ≥ 42h, ou [MTX]_p ≥ 2xET au-dessus de la moyenne ≥ 12 heures après le début de la perfusion de MTX et trouble de la fonction rénale, défini par [créatinine] > 1,5x LSN ou clairance créatinine < 60 mL/min ≥ 12h post MTX
Critères de non-inclusion	Femme enceinte ou allaitante Refus de consentement	NA	NA	NA
Schéma de l'étude	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, hémoglobémie, sodium et potassium sériques, électrolytes, fonction hépatique (ASAT/ALAT, phosphatases alcalines, bilirubinémie), tests de la coagulation (temps de prothrombine, temps de céphaline activée). 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 céphalo-rachidien (LCR) par ponction lombaire, perfusion ventriculo-lombaire ou drainage continu du LCR devait être envisagé.			
Traitements étudiés	Dose unique de 50 U/kg de glucarpidase en perfusion intraveineuse de 5 minutes. Le médecin avait la possibilité d'administrer une dose supplémentaire de glucarpidase (si [MTX]_p > 0,1 µmol/L 24h après la 1ère dose).	Glucarpidase : 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) Possibilité d'administrer des doses supplémentaires (selon versions du protocole et amendements) Traitements concomitants : Thymidine : 8g/m²/jour en perfusion IV continue pour tous les patients ou seulement chez certains patients (selon versions du protocole et amendements) Acide folinique : différentes modalités d'administration avant et/ou après la glucarpidase (selon versions du protocole et amendements)	Dose unique de 50 U/kg de glucarpidase en perfusion intraveineuse de 5 minutes. A noter que le médecin avait la possibilité d'administrer une dose supplémentaire de glucarpidase (si [MTX]_p > 1 µmol/L après la 1ère dose)	Dose unique de 50 U/kg de glucarpidase en perfusion intraveineuse de 5 minutes (avec une dose maximale de 2000 U). A noter que le médecin avait la possibilité d'administrer une dose supplémentaire de glucarpidase (48h après la 1ère dose si le patient présentait une [MTX]_p > 100 µmol/L après la 1ère dose)
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. * la CIR était définie comme l'absence de concentration de MTX supérieure à 1 µmol/L, sur chaque prélèvement.			

Principaux critères de jugement secondaires d'efficacité	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.	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 2ème dose de glucarpidase Proportion de patients atteignant la CIR (laboratoires locaux) ; Concentration sérique de créatinine (laboratoires locaux).	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).	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	Analyse des critères de jugement 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). Populations d'analyse 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 1ère 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 1ère 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 1ère dose de glucarpidase. Population de tolérance : Patients ayant reçu au moins une dose de glucarpidase ou ayant eu une preuve de suivi.			

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 aigüe 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 (IC95% [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 ; IC95% [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.

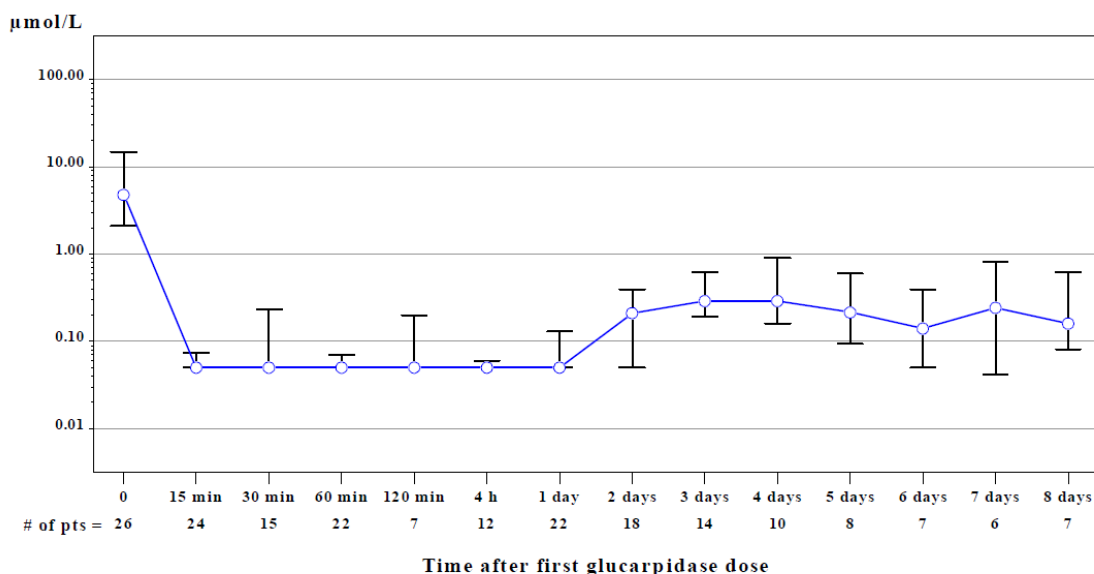


Figure 1. Evolution des concentrations sériques de MTX (étude 001 ; population HPLC MTX dosage central)

Concernant les rebonds des concentrations de MTX (définis comme une concentration de MTX au moins deux fois supérieure au nadir et supérieure de > 1 µmol/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 concentration sérique moyenne de la créatinine 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 g/dl) puis ont diminué (à J22, la créatininémie moyenne était de 1,59 mg/dl).
- La clairance à la créatinine moyenne à l'inclusion (post-MTX et pré-glucarpidase) était de 51,60 ml/min (insuffisance rénale modérée). Après administration de la glucarpidase, la clairance 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 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 g/m² (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 μ mol/L (min-max : 0,03-849,10 ; n = 83) et de 17,82 μ 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 (IC95% [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 ; IC95% [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.

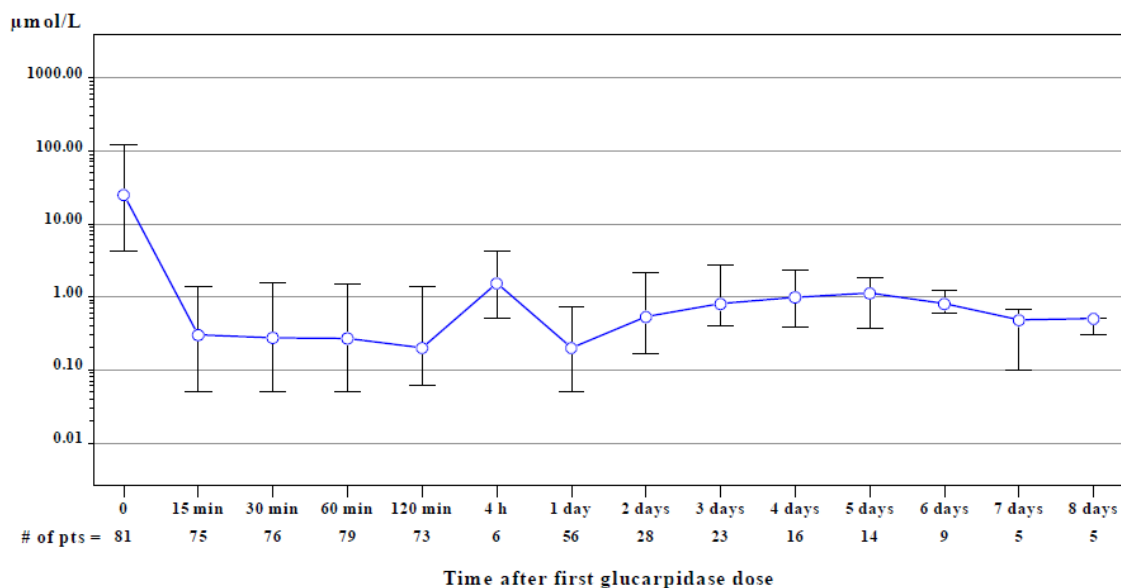


Figure 2. Evolution des concentrations sériques de MTX (étude 002 ; population HPLC MTX dosage central)

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 mg/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 intrathécal 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 (IC95% [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 ; IC95% [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 $> 1 \mu\text{mol/L}$ 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 ($> 2 \text{ mg/dl}$) 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) celui-ci a augmenté ($> 100 \text{ ml/min}$ 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 3ème 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 $\mu\text{mol/L}$ (min-max : 0,05-708,35 ; $n = 24$) et de 27,30 $\mu\text{mol/L}$ mesurée localement (min-max : 0,59 ; 1728,0 ; $n = 133$). La créatininémie moyenne et le débit de filtration glomérulaire moyen estimé à l'inclusion (pré glucarpidase et post MTX) étaient respectivement 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 comparables entre la population de tolérance et la population HPLC MTX du laboratoire central (la population HPLC MTX était néanmoins plus âgées 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 (IC95% [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 ; IC95% [38,1 ; 54,7]). Le délai médian post-glucarpidase pour atteindre la 1^{ère} concentration de MTX ≤ 1 $\mu\text{mol/L}$ 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.

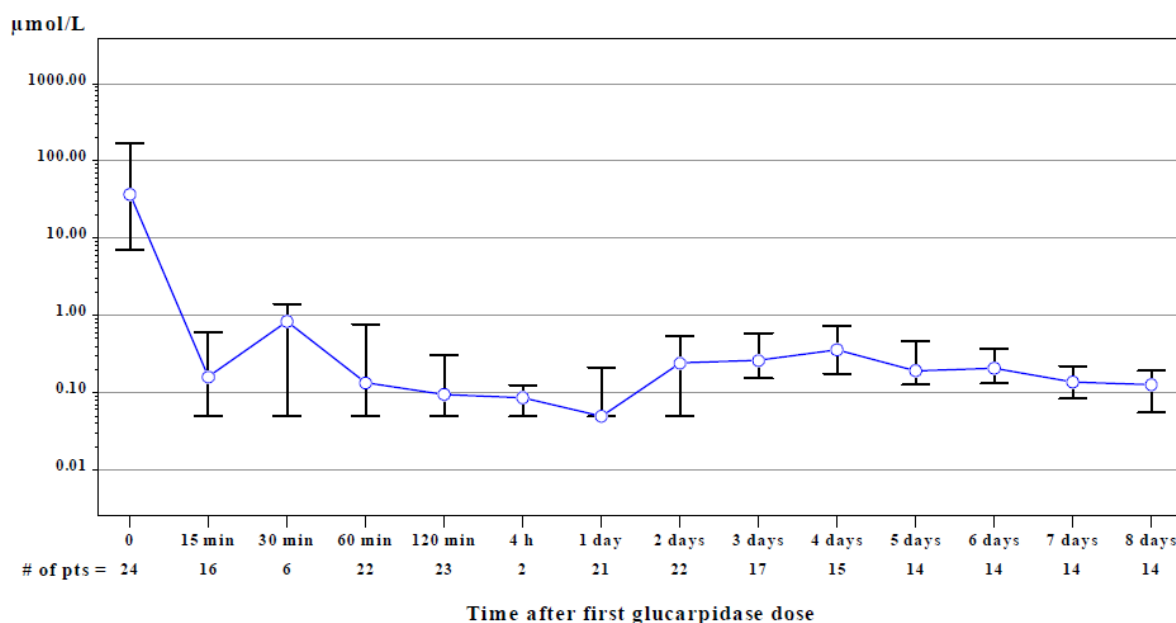


Figure 3. Evolution des concentrations sériques de MTX (étude 006 ; population HPLC MTX dosage central)

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.

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 (001, 022,0003 et 006), a été réalisée par le NICE⁸.

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 µmol/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 > 1,5x LSN ou débit de filtration glomérulaire estimé < 60 mL/min) ainsi que les preuves de l'élimination retardée du MTX ([MTX]plasmatique ≥ 50 µmol/L ≥ 24 h, ≥ 10 µmol/L ≥ 42 h, ≥ 5 µmol/L ≥ 48 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)

Les caractéristiques des patients étaient globalement comparables 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.

⁸ 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.

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

	Population de tolérance (N=476)	Population HPLC MTX du 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 (IC95% [54,0% ; 68,5%]), et 60 patients sur 115 (52,2 %) en considérant la population cible (IC95% [43,1% ; 61,1%]).

La durée médiane pour atteindre la normalisation de la concentration de MTX ($\leq 1\mu\text{mol/L}$) après une première dose de glucarpidase était de 0,25 h (de 0,1 à 325,0 h), pour les deux populations.

4.5.2.2 Tolérance

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 (%)	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)	Troubles de la fonction rénale : 76 (35,5) Stomatite : 69 (32,2) Nausées : 58 (27,1) Vomissements : 56 (26,2) Diarrhées : 35 (16,4)	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)	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	Bouffées congestives : 4 (1,9)	NA	Paresthésies : 6 (4,0)	Vomissements : 3 (1,1) Fatigue : 2 (0,7)

		Sensations de chaleur : 3 (1,4) Paresthésies : 3 (1,4)		Bouffées congestives : 4 (2,7)	Hyponatrémie : 2 (0,7) Nausée : 2 (0,7) Paresthésie : 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 – névénement	Quadriplégie : 1 Désordre du système nerveux : 1 Décompensation neurologique : 1 Coma : 1	Aucun	Défaillance multi-organe : 6 Réaction du greffon versus hôte : 3 Anémie/thrombopénie : 3 Sepsis bactérien : 1 Collapsus circulatoire : 1	Progression de la maladie : 2 Toxicités du méthotrexate : 2 Acidose respiratoire sous dialyse : 1 Défaillance cardiaque : 1 Etiologie inconnue : 2	Aucun
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 – névénements	Erythème : 1 Fièvre : 1 Urticaire : 1 Epanchement articulaire : 1 Dermatite 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-glucosidase : 43/205 (21,0) Anticorps neutralisants : 20 (10,7)

4.5.3 Plan de développement

Aucune étude supplémentaire n'est prévue par le laboratoire dans le cadre du développement de VORAXAZE (glucosidase) cette indication. Néanmoins, 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, indépendantes du laboratoire, sont également en cours pour étudier l'efficacité et la tolérance d'un traitement par VORAXAZE (glucarpidase) dans différentes situations nécessitant l'utilisation du MTX HD.

4.5.4 Conclusion

Dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de VORAXAZE (glucarpidase) et en prenant en compte :

- La nouvelle modalité de prise en charge constituée par la glucarpidase en termes d'efficacité et de tolérance dans la réduction de la concentration plasmatique toxique de méthotrexate chez les adultes et les enfants (à partir de l'âge de 28 jours) présentant une élimination retardée du méthotrexate ou un risque de toxicité du méthotrexate, compte tenu ;
 - Des résultats d'efficacité issus de 5 études non randomisées, non comparatives, ouvertes, d'usage compassionnel, qui montrent l'efficacité de la glucarpidase sur l'obtention rapide d'une réduction de la concentration du méthotrexate pour une majorité des patients, ce qui, en raison de la relation connue entre méthotrexatémie et toxicité du MTX, suggère un bénéfice clinique pour le patient, et malgré :
 - les nombreuses limites de ces études (notamment faible nombre de patient, nombreuses données manquantes, patients inclus à tort, ...),
 - la forte hétérogénéité entre ces études (concernant les critères d'inclusion et de définition d'une élimination retardée, l'administration de la glucarpidase et des traitements concomitants autorisés ainsi que sur les résultats),
 - ainsi que l'absence de donnée clinique et le faible suivi des patients ne permettant pas de démontrer l'impact de la glucarpidase sur la morbi-mortalité des patients (atteintes rénales et extra-rénales) ;
 - Du 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 satisfaisante (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 ;
- Du plan de développement adapté au regard de la rareté de la maladie et de l'absence de traitement approprié, bien que la Commission regrette l'absence d'étude avec un suivi clinique plus long ;

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient

☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, VORAXAZE (glucarpidase) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. Il s'agit d'une urgence médicale pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce. Le traitement par acide folinique est moins efficace à des concentrations élevées de méthotrexate et son utilisation est limitée par la dose maximale administrable.
- ➔ Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre de ce traitement ne peut pas être différée.
- ➔ Ce médicament est susceptible d'être innovant dans l'indication considérée car il représente une nouvelle modalité de prise en charge en termes d'efficacité compte tenu des données fournies qui, bien que présentant de nombreuses limites, suggèrent un bénéfice substantiel pour les patients dans ces situations. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté au regard de la rareté de la maladie et de l'absence de traitement approprié.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de VORAXAZE (glucarpidase) dans l'indication « VORAXAZE est indiqué pour réduire la concentration plasmatique toxique de méthotrexate chez les adultes et les enfants (à partir de l'âge de 28 jours) présentant une élimination retardée du méthotrexate ou un risque de toxicité du méthotrexate ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation

Date d'accusé réception de dossier complet : 04/02/2022

	Date d'examen et d'adoption : 20/04/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	VORAXAZE 1 000 unités, poudre pour solution pour injection 1 flacon de 1 000 unités (CIP : 34009 5905852 2)
Demandeur	SERB S.A.A
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 11/01/2022 AMM sous circonstance exceptionnelle conditionnée à la réalisation d'une étude issue d'un registre de patients traités par glucarpidase et présentant une diminution de la clairance du méthotrexate.
Conditions de prescription et de délivrance	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