

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE D'AVIS 20 JUILLET 2020

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 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 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) :
 - 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.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr