

Décision n°2023.0131/DC/SEM du 30 mars 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité VORAXAZE

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 30 mars 2023 ;

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 la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0235 du 25 avril 2022 ;

Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire SERB SAS reçue le 25 janvier 2023 ;

Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 6 février 2023 au demandeur ;

Vu les éléments reçus le 17 février 2023 ;

Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 17 février 2023 au demandeur ;

Vu l'avis de la commission de la transparence du 22 février 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 25 avril 2022 à la spécialité VORAXAZE du laboratoire SERB SAS dans l'indication « 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 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Le collège rappelle que la doctrine d'évaluation de la HAS relative aux autorisations d'accès précoce précise que tout doit être fait pour que le taux de données manquantes soit limité à moins de dix pour cent.

Article 2

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 30 mars 2023.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****glucarpidase
VORAXAZE 1000**

forme pharmaceutique

Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce

Adopté par la Commission de la transparence le 15 mars 2023

- ➔ Intoxication au méthotrexate
- ➔ Secteur : hôpital

Synthèse

Avis favorable au renouvellement **de l'autorisation d'accès précoce de VORAXAZE (glucarpidase) 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.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	4
4.	Discussion	6
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	6
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	6
5.2	Absence de traitements appropriés	6
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	6
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI Présentations concernées*	glucarpidase VORAXAZE 1 000 unités, poudre pour solution injectable – 1 flacon de 1 000 unités (CIP : 34009 550 880 9 7)/ (UCD 13 : 34008 929 921 3 6)
Laboratoire	SERB S.A.S.
Indication(s) concernée(s) par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS le 20 avril 2022 ¹ pour la spécialité VORAXAZE (glucarpidase), 1000 unités, poudre pour solution injectable, dans l'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 », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique. Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.
AMM	Le médicament VORAXAZE (glucarpidase) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne (procédure centralisée) dans cette indication le 11 janvier 2022. En date du 20 juillet 2022, la CT a rendu un avis favorable ² au remboursement dans l'indication « la réduction de la concentration plasmatique toxique du 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 », et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV. Médicament orphelin : 15 novembre 2021 ATU nominative depuis février 2004
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	cf. RCP
Classe pharmacothérapeutique	Détoxifiants de traitement antinéoplasique
Informations au niveau international	La spécialité VORAXAZE (glucarpidase) est autorisé en plus de l'Union Européenne aux Etats-Unis depuis le 17 janvier 2012 dans une indication superposable à l'indication de l'AMM : « VORAXAZE is a carboxypeptidase indicated to reduce toxic plasma methotrexate concentration (greater than 1 micromole per

¹ L'avis initial de l'accès précoce a concerné un accès précoce post-AMM, et depuis le produit a obtenu son AMM avec une évaluation par la Commission de la Transparence.

² Avis de la Commission de la Transparence de VORAXAZE 1 000 unités (2022). Disponible sur : www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19744_VORAXAZE_PIC_INS_Avisd%C3%A9f_CT19744.pdf

Cadre procédural de l'avis	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
	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. » La glucarpidase est autorisée au Japon depuis le 27 septembre 2021 sous le nom Megludase. Une demande d'autorisation de mise sur le marché est aussi en cours d'évaluation au Royaume-Uni auprès du MHRA.
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date de l'avis : 15 mars 2023. Contributions de parties prenantes : Non Expertise externe : Non

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

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 30/05/2022 au 25/11/2022.

Dans le dernier avis de VORAXAZE (avis de CT du 20 juillet 2022²), la population cible a été estimée à 192 patients par an.

Sur la période concernée, 39 demandes d'accès au médicament ont été reçues et approuvées. Les données d'instauration de traitement étaient disponibles pour 37 patients (94,9%) puisque 2 (5,1%) patients avaient de nombreuses données manquantes mais devraient être disponibles dans le prochain rapport périodique de synthèse.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les variables recueillies concernant les caractéristiques des patients, dans le cadre du PUT-RD étaient :

- les données démographiques des patients (âge, poids, sexe),
- les données concernant leur maladie (caractéristiques du cancer traité, information sur le traitement par méthotrexate reçu, traitements administrés pour la gestion de la toxicité du méthotrexate, méthotrexatémie),
- les traitements reçus antérieurs à VORAXAZE,

- les paramètres biologiques (fonction rénale avant administration du MTX, fonction rénale après administration du MTX et avant administration du VORAXAZE),

Les variables recueillies, concernant les caractéristiques des prescripteurs, dans le cadre du PUT-RD étaient :

- la spécialité,
- le lieu d'exercice,
- régions d'exercice les plus fréquentes.

Sur la période analysée, les caractéristiques des 39 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée sont les suivantes : l'âge moyen était de 50,8 ans (écart type (ET) : 25,4 ; min-max : 4-84) dont 8 patients pédiatriques âgés de 4 à 17 ans. Le poids moyen des patients était de 76,4kg (ET : 17,8 ; min-max : 16-105) et 59% des patients étaient des hommes.

Concernant les caractéristiques de la maladie, les types de tumeur les plus fréquents étaient la leucémie lymphoïde aiguë (25,6%, n=10), le lymphome primaire du système nerveux central (SNC) (23,1%, n=9) et le lymphome diffus à cellules B (20,5%, n=8). Les informations liées à la pathologie tumorale étaient manquantes pour 2 patients (5,1%). Les données relatives au traitement par MTX étaient disponibles pour 35 patients (90%). La dose moyenne de MTX administrée était de 3,7 g/m² (ET : 1,8 g/m²) et la durée moyenne de la perfusion de MTX était de 10,5 heures (ET : 10,5 heures).

Les soins de support au traitement par MTX à haute dose incluaient l'hyperhydratation (94,9%), l'alcalinisation des urines (94,9%) et la perfusion d'acide folinique (92,3%) ; ces informations étaient manquantes pour 2 patients (5,1%).

Le taux plasmatique moyen de MTX chez 38 patients (donnée manquante pour 1 patient) était de 42,4 µmol/L (ET : 51,7 µmol/L, médiane : 21,7 µmol/L, min - max : 1,14 - 246) ; 50,0% des patients présentaient un taux de MTX compris entre [10 ; 50] µmol/L, 28,9% présentaient un taux de MTX > 50 µmol/L, 13,2% présentaient un taux de MTX compris entre [5 et 10] µmol/L et 7,9% présentaient un taux de MTX compris entre [1 et 5] µmol/L. Aucun patient n'a eu un taux de MTX < 1 µmol/L.

Le traitement antérieur par VORAXAZE a été rapporté chez un seul patient (2,6%) qui avait reçu une dose de 4000 U.

Une augmentation de la créatininémie moyenne et une diminution de la clairance de la créatinine moyenne ont été observées après l'administration de MTX et avant l'administration de VORAXAZE par rapport à avant l'administration de MTX. Avant l'administration de MTX, la créatininémie moyenne était de 67,0 µmol/L (ET : 20,9 µmol/L, min - max : 24 - 124) et la clairance de la créatinine calculée moyenne était de 103,9 ml/min (ET : 40,3 ml/min, min - max : 38 - 216). Ces données étaient disponibles pour 36 patients (92,3%) ; une insuffisance rénale était reportée pour 3 patients (7,7%).

Après l'administration de MTX (avant l'administration de VORAXAZE), la créatininémie moyenne était de 160,0 µmol/L (ET : 71,8 µmol/L, min - max : 44 - 357) et la clairance de la créatinine calculée moyenne était de 45,5 ml/min (ET : 23,8 ml/min, min - max : 14 - 124).

Les prescripteurs étaient majoritairement des hématologues (63,9%), des pédiatres (13,9%) et des oncologues (11,1%). Les prescripteurs travaillaient dans des hôpitaux de l'assistance publique (44,4%), dans des centres hospitaliers universitaires (25,0%), dans des centres hospitaliers généraux (19,4%) et 11,1% dans un autre type d'établissement. Les régions d'exercice les plus fréquentes étaient l'Île-de-France (27,8%), les Hauts-de-France (16,7%) et les Pays de la Loire (11,1%).

Conditions d'utilisation du médicament

La posologie de VORAXAZE a été de 50U/kg pour 92,3% des patients (36 patients), soit la posologie préconisée dans l'AMM. Les traitements concomitants ou soins de support suivants ont été rapportés

chez 82,1% des patients : de la vitamine B12 et l'acide folique (10,3%), les antidépresseurs (7,7%), les agents antithrombotiques (7,7%), les antiviraux à action directe (7,7%), les médicaments pour l'ulcère gastroduodénal et le reflux gastro-œsophagien (RGO) pathologique (7,7%) et les agents procinétiques (7,7%).

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Aucune donnée d'efficacité n'a été recueillie.

Profil de tolérance

Un seul cas de pharmacovigilance dans le cadre de l'AAP a été signalé durant la période. Il s'agit d'une patiente qui avait reçu une dose de 40 UI/kg de VORAXAZE au lieu de la dose recommandée de 50 UI/kg « Utilisation hors AMM ».

Il n'a pas été signalé d'effets indésirables graves, ni d'issues fatales dans le cadre du PUT-RD.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

4. Discussion

Sans objet.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 20/04/2022).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

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.

5.2 Absence de traitements appropriés

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée. Le traitement par acide folinique est moins efficace à des concentrations élevées de méthotrexate et son utilisation est limitée par la dose maximale administrable.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée compte tenu de l'absence de traitement approprié et de la gravité et caractère invalidant de la maladie.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- C'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, au vu des données fournies qui, bien que présentant de nombreuses limites, suggèrent un bénéfice substantiel pour les patients dans ces situations,
- Le profil de tolérance est jugé satisfaisant et le plan de développement adapté.

Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de VORAXAZE dans l'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 ».

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.

- ➔ La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.