
Résumé du rapport de Synthèse

Accès Précoce – VORAXAZE (Glucarpidase)

Rapport n°1 – 24 janvier 2023

Période du 30 mai 2022 au 25 novembre 2022

1- Introduction

Le 25 avril 2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a approuvé le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD) et a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) pour Voraxaze / glucarpidase / poudre blanche à blanc cassé pour solution injectable / 1000 unités par flacon dans l'indication :

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

Une autorisation de mise sur le marché de la Commission européenne a été accordée le 11 janvier 2022.

2- Données collectées dans le cadre de l'AAP

Les résultats sont fournis pour la période du 30 mai 2022 au 25 novembre 2022.

a. Caractéristiques des patients/prescripteurs

Répartition des patients

Une fiche de demande d'accès au traitement a été remplie pour 39 patients qui ont été inclus dans l'AAP ; 100% des patients remplissaient les critères d'admissibilité pour l'accès précoce au traitement dans le cadre du PUT-RD. Pour 2 de ces patients, les informations disponibles sont limitées, toutefois des informations supplémentaires pourront être collectées et seront présentées dans le prochain rapport.

Par ailleurs, les informations issues des registres d'expédition de Voraxaze ont permis d'identifier un patient supplémentaire (qui n'était pas déjà enregistré via la plateforme e-SATURNE) qui a été traité entre l'approbation du PUT-RD et la mise en place de la base de donnée (du 25 avril au 30 mai 2022). Un exemplaire papier du formulaire de demande d'accès précoce a été rempli pour ce patient qui n'est pas décrit dans ce rapport.

Caractéristiques générales des patients (N=39)

L'âge moyen des 39 patients inclus était de 50,8 ans (écart-type [ET] : 25,4, min - max : 4 – 84) et 8 patients étaient des patients pédiatriques âgés de 4 à 17 ans. Le poids moyen des patients était de 76,4 kg (ET : 17,8, min - max : 16 – 105) et le pourcentage d'hommes était de 59,0%.

Caractéristiques de la maladie

Type de tumeur

Les types de tumeurs sont présentés dans le [Tableau 1](#). Les autres types de tumeurs sont présentés dans le [Listing 1](#).

Les types de tumeurs 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 relatives à la pathologie tumorale étaient manquantes pour 2 patients (5,1%).

D'autres types de tumeurs ont été signalés chez 5 patients (12,8%) ([Listing 1](#)).

Tableau 1 : Types de tumeurs

	Statistiques	Du 30 mai 2022 au 25 nov. 2022 N=39
Pathologie tumorale		
Données manquantes	n (%)	2 (5,1%)
Leucémie lymphoïde aiguë	n (%)	10 (25,6%)
Lymphome primaire du SNC	n (%)	9 (23,1%)
Lymphome diffus à cellules B	n (%)	8 (20,5%)
Lymphome secondaire du SNC	n (%)	4 (10,3%)
Ostéosarcome	n (%)	1 (2,6%)
Autres	n (%)	5 (12,8%)

Source : L921 DIS_TUMOR

Listing 1 : Autres types de tumeurs

Centre	Patient(e)	Autre pathologie tumorale
33037	3303701	LYMPHOME LYMPHOBLASTIQUE T
33039	3303904	LEUCÉMIE À CELLULES DENDRITIQUES
33047	3304701	LYMPHOME LYMPHOBLASTIQUE
33047	3304702	LYMPHOME FOLLICULAIRE
33051	3305103	LYMPHOME NK/T AVEC ATTEINTE SNC

Source : L921.1 DIS_TUMORSP

Traitement par MTX

La dose et la durée du traitement par MTX sont présentées dans le [Tableau 2](#).

Les informations relatives au traitement par MTX étaient disponibles pour 35 patients (données manquantes pour 4 patients). 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).

Tableau 2 : Dose et durée du traitement par MTX

	Statistiques	Du 30 mai 2022 au 25 nov. 2022 N=39
Dose de MTX administrée (g/m²)	Données manquantes	4
	n	35
	Moyenne (ET)	3,7 (1,8)
	Min. ; max.	1,5 ; 12
Durée de la perfusion de MTX (heures)	Données manquantes	4
	n	35
	Moyenne (ET)	10,5 (10,5)
	Min. ; max.	0,5 ; 24

Max. : maximum, min. : minimum, MTX : méthotrexate, ET : écart-type

Source : L933.1.1 MTX_DOSE_M, L933.2.1_MTX_DUR_M

Soins de support au traitement par MTX-HD

Les soins de support au traitement par MTX-HD sont présentés dans le [Tableau 3](#).

Les soins de support au traitement par MTX-HD incluait l'hyperhydratation (94,9%, n=37), l'alcalinisation des urines (94,9%, n=37) et la perfusion d'acide folinique (92,3%, n=36) ; les informations relatives à l'hyperhydratation, à l'alcalinisation des urines et à la perfusion d'acide folinique étaient manquantes pour 2 patients (5,1%).

Tableau 3 : Soins de support au traitement par MTX-HD

	Statistiques	Du 30 mai 2022 au 25 nov. 2022 N=39
Soins de support au traitement par MTX-HD		
Données manquantes	n (%)	2 (5,1%)
Hyperhydratation	n (%)	37 (94,9%)
Alcalinisation des urines	n (%)	37 (94,9%)
Perfusion d'acide folinique	n (%)	36 (92,3%)

MTX-HD : méthotrexate à haute dose

Source : L922.1 DIS_HDMTX1, L922.2 DIS_HDMTX2, L922.3 DIS_HDMTX3

Méthotrexatémie

Les mesures de la méthotrexatémie sont présentées dans le [Tableau 4](#).

La date d'administration de Voraxaze n'était pas collectée dans le formulaire. Le taux plasmatique de MTX mesuré avant l'administration de Voraxaze étant vraisemblablement le plus élevé, en conséquence, pour chaque patient, seul le taux plasmatique de MTX le plus élevé pour chaque patient a été pris en compte dans l'analyse.

En considérant le taux plasmatique de MTX le plus élevé pour chaque patient inclus (38 mesures et information manquante pour un patient), le taux plasmatique moyen de MTX était de 42,4 $\mu\text{mol/L}$ (ET : 51,7 $\mu\text{mol/L}$, médiane : 21,7 $\mu\text{mol/L}$, min – max : 1,14 - 246 $\mu\text{mol/L}$) ; 50,0% des patients présentaient un taux de MTX compris entre [10 ; 50] $\mu\text{mol/L}$, 28,9% présentaient un taux de MTX > 50 $\mu\text{mol/L}$, 13,2% présentaient un taux de MTX compris entre [5 et 10[$\mu\text{mol/L}$ et 7,9% présentaient un taux de MTX compris entre [1 ; 5[$\mu\text{mol/L}$. Aucun patient ne présentait un taux de MTX < 1 $\mu\text{mol/L}$.

Tableau 4 : Mesure de la méthotrexatémie - Taux plasmatique de MTX le plus élevé pour chaque patient

	Statistiques	Du 30 mai 2022 au 25 nov. 2022 N=39	
Taux plasmatique de MTX^(a) ($\mu\text{mol/L}$)	Données manquantes	1	
	n	38	
	Moyenne (ET)	42,4 (51,7)	
	Médiane	21,7	
	Min. ; max.	1,14 ; 246	
Catégories de taux plasmatiques de MTX ($\mu\text{mol/L}$)^(a)	N	38	
<1	n (%)	0	(0,0%)
[1 ;5[	n (%)	3	(7,9%)
[5 ; 10[	n (%)	5	(13,2%)
[10 ; 50]	n (%)	19	(50,0%)
>50	n (%)	11	(28,9%)

* Si plusieurs mesures étaient effectuées pour le/la patient(e), la mesure la plus élevée était prise en compte.

Source : L941 VORAX_PAT, L941.1 VORAX_MTX, L941.1.1 VORAX_MTX_LVL

Traitement antérieur par Voraxaze

L'administration antérieure de Voraxaze avant la mise en œuvre de l'AAP a été rapportée chez un patient (2,6%) ; la dose relevée pour ce patient était de 4000 U (36 patients n'ont reçu aucune administration antérieure de Voraxaze et cette information était manquante pour 2 patients).

Fonction rénale

La fonction rénale avant l'administration de MTX et après l'administration de MTX (avant l'administration de glucarpidase) est présentée dans le [Tableau 5](#).

La créatininémie mesurée avant l'administration de MTX a été renseignée pour 36 patients (données manquantes pour 3 patients) et la créatininémie mesurée après l'administration de MTX et avant l'administration de glucarpidase a été renseignée pour 37 patients (données manquantes pour 2 patients).

Avant l'administration de MTX, la créatininémie moyenne était de 67,0 $\mu\text{mol/L}$ (ET : 20,9 $\mu\text{mol/L}$) et la clairance de la créatinine calculée moyenne était de 103,9 ml/min (ET : 40,3 ml/min) ; 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 $\mu\text{mol/L}$ (ET : 71,8 $\mu\text{mol/L}$) et la clairance de la créatinine calculée moyenne était de 45,5 ml/min (ET : 23,8 ml/min). Il convient de noter que la méthode de calcul de la clairance de la créatinine n'était pas collectée dans le PUT-RD.

Tableau 5 : Fonction rénale avant l'administration de MTX et après l'administration de MTX (avant l'administration de glucarpidase)

	Statistiques	Du 30 mai 2022 au 25 nov. 2022 N=39
Dernière évaluation avant l'administration de MTX		
Créatininémie ($\mu\text{mol/L}$)	Données manquantes	3
	n	36
	Moyenne (ET)	67,0 (20,9)
	Min. ; max.	24 ; 124
Clairance de la créatinine calculée (mL/min)	Données manquantes	3
	n	36
	Moyenne (ET)	103,9 (40,3)
	Min. ; max.	38 ; 216
Insuffisance rénale		
Données manquantes	n (%)	3 (7,7%)
Oui	n (%)	3 (7,7%)
Non	n (%)	33 (84,6%)
Dernière évaluation après l'administration de MTX et avant l'administration de glucarpidase		
Créatininémie ($\mu\text{mol/L}$)	Données manquantes	2
	n	37
	Moyenne (ET)	160,0 (71,8)
	Min. ; max.	44 ; 357
Clairance de la créatinine calculée (mL/min)	Données manquantes	2
	n	37
	Moyenne (ET)	45,5 (23,8)
	Min. ; max.	14 ; 124

Max. : maximum, min. : minimum, MTX : méthotrexate, ET : écart-type

Source : L923.1 DIS_CREAT, L923.2 DIS_CLEAR, L923.3.1 DIS_COMO1

Caractéristiques des prescripteurs

La spécialité, le type d'établissement et la région des prescripteurs sont présentés dans le [Tableau 6](#).

Au total, 36 prescripteurs ont rempli une fiche de demande d'accès au traitement pour 39 patients (certains prescripteurs ayant déposé une demande pour plusieurs patients). Les spécialités des prescripteurs les plus fréquentes étaient l'hématologie (63,9%), la pédiatrie (13,9%) et l'oncologie (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% travaillaient 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%).

Tableau 6 : Caractéristiques des prescripteurs

	Statistiques	Du 30 mai 2022 au 25 nov. 2022
Prescripteurs	N	36
Spécialité des prescripteurs		
Hématologie	n (%)	23 (63,9%)
Pédiatrie	n (%)	5 (13,9%)
Oncologie	n (%)	4 (11,1%)
Infectiologie	n (%)	1 (2,8%)
Médecine générale	n (%)	1 (2,8%)
Médecine interne	n (%)	1 (2,8%)
Neurologie	n (%)	1 (2,8%)
Type d'établissement		
Hôpital - Assistance publique	n (%)	16 (44,4%)
Centre hospitalier universitaire (CHU)	n (%)	9 (25,0%)
Centre hospitalier général (CHG)	n (%)	7 (19,4%)
Autres	n (%)	4 (11,1%)
Région administrative		
Auvergne-Rhône-Alpes	n (%)	2 (5,6%)
Bourgogne-Franche-Comté	n (%)	1 (2,8%)
Bretagne	n (%)	2 (5,6%)
Centre-Val de Loire	n (%)	1 (2,8%)
Corse	n (%)	0 (0,0%)
Grand Est	n (%)	1 (2,8%)
Hauts-de-France	n (%)	6 (16,7%)
Île-de-France	n (%)	10 (27,8%)
Normandie	n (%)	0 (0,0%)
Nouvelle-Aquitaine	n (%)	3 (8,3%)
Occitanie	n (%)	3 (8,3%)
Pays de la Loire	n (%)	4 (11,1%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	n (%)	3 (8,3%)

CHU: centre hospitalier universitaire (France), CHG: centre hospitalier général (France).

Source : L951 PRESC_SPECIALTY, L953 PRESC_SITETYPE, L952 PRESC_AREA

Conclusions sur la population

Les 39 patients inclus dans l'AAP étaient en majorité des hommes (59,0%) et l'âge moyen était de 50,8 (ET : 25,4) ans (dont 8 patients pédiatriques âgés de 4 à 17 ans). Les types de tumeurs les plus fréquents étaient la leucémie lymphoïde aiguë (25,6%), le lymphome primaire du SNC (23,1%) et le lymphome diffus à cellules B (20,5%). 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-HD incluaient l'hyperhydratation (94,9% ; données manquantes : 5,1%), l'alcalinisation des urines (94,9% ; données manquantes : 5,1%) et la perfusion d'acide folinique (92,3% ; données manquantes : 5,1% ; aucune perfusion reportée : 2,6%). En considérant le taux plasmatique de MTX le plus élevé par patient (correspondant probablement au taux plasmatique de MTX enregistré avant l'administration de Voraxaze), le taux plasmatique moyen de MTX était de 42,4 µmol/L (ET : 51,7 µmol/L, médiane : 21,7 µmol/L). Une insuffisance rénale a été rapportée chez 3 patients (7,7%) avant l'administration de MTX. Une augmentation de la créatininémie moyenne et une diminution de la clairance de la créatine moyenne ont été observées après l'administration de MTX (et avant l'administration de Voraxaze) par rapport à avant l'administration de MTX.

b. Condition d'utilisation du médicament

Dose de Voraxaze

La dose de Voraxaze est présentée dans le [Tableau 7](#).

La dose de Voraxaze administrée aux patients était la dose recommandée (50 U/kg) pour une grande majorité d'entre eux (36 patients [92,3%]). Les informations relatives à la dose de Voraxaze étaient manquantes pour 2 patients. Une patiente (2,6%) a reçu une dose de Voraxaze de 40 U/kg, cas considéré comme une utilisation hors indication (sous-dosage) dans la section [e. Données nationales de pharmacovigilance](#).

Tableau 7 : Dose recommandée de Voraxaze et autres doses de Voraxaze

	Statistiques	Du 30 mai 2022 au 25 nov. 2022 N=39	
Dose de Voraxaze			
Données manquantes	n (%)	2	(5,1%)
50 U/kg	n (%)	36	(92,3%)
Autre dose	n (%)	1	(2,6%)
Autre dose de Voraxaze (U/kg)	n	1	
	Moyenne (ET)	40,0 (.)	
	Min. ; max.	40 ; 40	

Source : L934 FOUF_DOSE, L934.2 FOUF_DOSEOTH

Traitements concomitants

Les traitements concomitants sont présentés dans le [Tableau 8](#).

Des traitements concomitants ou des soins de support ont été reportés chez 32 patients (82,1%) (données manquantes pour 7 patients [17,9%]). Les traitements concomitants ou soins de support reportés le plus fréquemment étaient la vitamine B12 et l'acide folique (10,3%, n=4), les antidépresseurs (7,7%, n=3), les agents antithrombotiques (7,7%, n=3), les antiviraux à action directe (7,7%, n=3), les médicaments pour l'ulcère gastroduodénal et le reflux gastro-œsophagien (RGO) pathologique (7,7%, n=3) et les agents procinétiques (7,7%, n=3).

Tableau 8 : Traitements concomitants ou soins de support

	Statistiques	Du 30 mai 2022 au 25 nov. 2022 N=39
Traitements concomitants ou soins de support		
Données manquantes	n (%)	7 (17,9%)
INHIBITEURS DE L'ECA, ASSOCIATIONS	n (%)	1 (2,6%)
AUTRES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES ^(a)	n (%)	16 (41,0%)
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II (ARA-II), UTILISÉS SEULS	n (%)	1 (2,6%)
ANTIACIDES	n (%)	1 (2,6%)
ANTIARYTHMIQUES, CLASSES I ET III	n (%)	1 (2,6%)
ANTIDÉPRESSEURS	n (%)	3 (7,7%)
ANTIÉMÉTIQUES ET ANTINAUSÉES	n (%)	2 (5,1%)
ANTIMÉTABOLITES	n (%)	2 (5,1%)
AGENTS ANTITHROMBOTIQUES	n (%)	3 (7,7%)
ANXIOLYTIQUES	n (%)	2 (5,1%)
BÊTA-BLOQUANTS	n (%)	2 (5,1%)
ANTIBACTÉRIENS BÊTA-LACTAMINES, PÉNICILLINES	n (%)	1 (2,6%)
CORTICOÏDES À USAGE SYSTÉMIQUE, UTILISÉS SEULS	n (%)	2 (5,1%)
ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE	n (%)	3 (7,7%)
MÉDICAMENTS POUR ULCÈRE GASTRODUODÉNAL ET REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN (RGO) PATHOLOGIQUE	n (%)	3 (7,7%)
SOLUTIONS I.V.	n (%)	2 (5,1%)
DIURÉTIQUES À PLAFOND BAS, SAUF THIAZIDES	n (%)	1 (2,6%)
AUTRES ANALGÉSiques ET ANTIPYRÉTIQUES	n (%)	2 (5,1%)
AUTRES ANTIBACTÉRIENS	n (%)	2 (5,1%)
AUTRES AGENTS ANTINÉOPLASiques	n (%)	1 (2,6%)
AUTRES ANTIBACTÉRIENS BÊTA-LACTAMINES	n (%)	1 (2,6%)
AGENTS PROCINÉTIQUES	n (%)	3 (7,7%)
INHIBITEURS DE PROTÉINE KINASE	n (%)	1 (2,6%)
INHIBITEURS CALCiques SÉLECTIFS À EFFETS VASCULAIRES PRÉDOMINANTS	n (%)	1 (2,6%)
SULFONAMIDES ET TRIMÉTHOPRIME	n (%)	2 (5,1%)
PRÉPARATIONS THYROÏDIENNES	n (%)	2 (5,1%)
VITAMINE B12 ET ACIDE FOLIQUE	n (%)	4 (10,3%)

(a) folinate de calcium, acide folique, rasburicase, ledefoline

Source : L924 DIS_CONMED.

c. Données d'efficacité

Non applicable

d. Données de qualité de vie

Non applicable

e. Données nationales de pharmacovigilance

Pendant la période de signalement, un seul cas valide a été signalé en France. Aucun cas valide n'a été évalué comme étant non lié au traitement par le déclarant et le laboratoire exploitant.

Le titulaire de l'AMM de Voraxaze pour l'Union européenne (UE) recherche les signalements liés à Voraxaze dans la base de données EudraVigilance et inclut ces cas dans sa base de données de pharmacovigilance (PV) dans le cadre des processus de PV de routine. Pendant la période de signalement, aucun cas de ce type n'a été identifié. Le cas examiné ci-dessous en tant que situation particulière avec ou sans réaction indésirable constituant le seul signalement national de pharmacovigilance valide reçu sur la période de signalement, aucune liste des événements considérés comme non liés au traitement n'est incluse dans ce rapport.

Données collectées sur la période de signalementInformations générales

Nombre de cas signalés sur la période

Nombre de cas	Nombre de cas graves	Nombre de cas d'évolution fatale
1	0	0

Tableau récapitulatif des événements signalés sur la période

SOC PT MedDRA	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
Lésions, intoxications et complications d'interventions	0	0	0	2	0	2
Utilisation hors indication	0	0	0	1	0	1
Sous-dosage	0	0	0	1	0	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	0	0	0	1	0	1
Pas d'événement indésirable	0	0	0	1	0	1
TOTAL	0	0	0	3	0	3

Situations particulières avec ou sans effets indésirables (EI)

Un seul signalement valide a été reçu sur la période. Il concerne une femme âgée qui a reçu une dose de 40 UI/kg de Voraxaze au lieu de la dose recommandée de 50 UI/kg (PT : utilisation hors indication, PT : sous-dosage). Le médecin déclarant a indiqué que la dose totale avait été limitée à 40 UI/kg en raison de l'obésité de la patiente. Le médecin déclarant a confirmé n'avoir observé aucune réaction indésirable au médicament (PT : pas d'événement indésirable) et a ajouté être satisfait de l'effet thérapeutique de Voraxaze, sans lequel la patiente n'aurait probablement pas survécu. La patiente s'est rétablie de son insuffisance rénale aiguë.

Le laboratoire exploitant a évalué les trois événements comme étant non graves, inattendus et la causalité comme étant « non évaluable », selon la convention du laboratoire. Des informations de suivi ont été demandées et reçues, mais elles n'ont pas modifié l'évaluation initiale.

Données cumulées

Informations générales

Voraxaze a d'abord été autorisé aux États-Unis en 2012, puis dans l'UE le 11 janvier 2022. Préalablement à l'autorisation dans l'UE, Voraxaze était disponible en France sans licence et les informations présentées dans cette section résument tous les signalements valides reçus de France, de toutes les sources autres que les études cliniques interventionnelles.

Nombre de cas signalés cumulativement (1^{er} févr. 2004 – 25 nov. 2022)

Nombre total de cas	Nombre total de cas graves	Nombre total de cas d'issue fatale	Nombre total de cas non graves
10	7	3	3

Tableau récapitulatif des événements reçus cumulativement

SOC PT MedDRA	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	0	5	0	2	0	7
Effet du produit thérapeutique incomplet	0	2	0	0	0	2
Inefficacité médicamenteuse	0	2	0	0	0	2
Effet rebond	0	1	0	0	0	1
Effet du produit thérapeutique diminué	0	0	0	1	0	1
Pas d'événement indésirable	0	0	0	1	0	1
Infections et infestations	0	3	0	0	0	3
Choc septique	0	2	0	0	0	2
Infection au site d'injection	0	1	0	0	0	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	0	0	0	3	0	3
Schéma d'administration du produit inapproprié	0	0	0	1	0	1
Utilisation hors indication	0	0	0	1	0	1
Sous-dosage	0	0	0	1	0	1
Troubles cardiaques	0	1	0	0	0	1
Maladie de l'artère coronaire	0	1	0	0	0	1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	0	1	0	0	0	1
Nécrolyse épidermique toxique	0	1	0	0	0	1
TOTAL	0	10	0	5	0	15

Dix cas valides ont été signalés cumulativement en France pour Voraxaze à la fin de la période de signalement. Six rapports ont été identifiés à partir de la littérature médicale, un a été reçu par le biais de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) (EudraVigilance), deux ont été reçus spontanément et un a été reçu dans le cadre de l'AAP, objet du présent rapport. Le rapport de l'AAP est examiné dans la section précédente et n'est donc pas inclus dans cette analyse. Sur les dix cas, sept sont graves (3 d'issue fatale, aucun autre cas grave n'a engagé le pronostic vital) et trois étaient non graves. Aucun cas signalé n'a donné lieu à l'arrêt de Voraxaze.

Cas d'issue fatale

Trois cas d'issue fatale ont été signalés. L'évaluation de chacun d'eux par le laboratoire est décrite ci-dessous. Il convient de noter que l'évaluation de la causalité de chacun de ces cas par le déclarant n'a pas été communiquée.

Cas n° 1 : Un cas a été signalé par le biais d'EudraVigilance en 2018 concernant une femme d'âge inconnu ayant des antécédents de leucémie myélomonocytaire chronique, d'insuffisance rénale, de mucosite, de syndrome anxio-dépressif, d'infection par le virus herpès simplex et de nausées. La patiente a développé un syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et est décédée 8 jours plus tard.

La nécrolyse épidermique toxique (NET) est un trouble dermatologique pouvant engager le pronostic vital, caractérisé par un érythème généralisé, une nécrose et un décollement bulleux de l'épiderme et des membranes muqueuses, entraînant une exfoliation, voire une septicémie et/ou le décès. Le plus souvent, la NET est d'origine médicamenteuse. Aucune analyse biologique ne permet de confirmer une étiologie médicamenteuse particulière. Un lien de causalité est suggéré lorsqu'une NET survient au cours des 4 premières semaines d'un traitement médicamenteux, généralement entre 1 et 3 semaines et rarement après plus de 8 semaines. Toutefois, le trouble a d'autres étiologies potentielles, notamment des agents infectieux (à savoir, *Mycoplasma pneumoniae*, virus de l'herpès, hépatite A), des immunisations et les greffes de moelle osseuse ou d'organe solide. Certains auteurs ont suggéré la possibilité que les infections récidivantes chez les patients présentant un dysfonctionnement immunitaire ou une immunodéficience primaire possible et des réponses immuno-inflammatoires contre des agents microbiens tels que le virus herpès simplex puissent expliquer le phénomène d'attaque de la couche cornée de la peau. La NET est idiosyncrasique et sa survenue n'est pas facilement prévisible. La pathophysiologie de la NET n'a pas été clairement établie ; toutefois, diverses théories sont largement acceptées. La NET est considérée comme une réaction cytotoxique liée au système immunitaire qui détruit les kératinocytes exprimant un antigène étranger. Des éléments confirment que plusieurs mécanismes immunopathologiques entraînent l'apoptose des kératinocytes dans la NET. La manière précise dont l'agent initiateur provoque les mécanismes en question n'est toutefois pas encore établie.

Évaluation : Le signalement reçu concerne une patiente gravement malade présentant une leucémie myélomonocytaire chronique, une insuffisance rénale et une mucosite. La principale étiologie du développement de la NET est médicamenteuse. Parmi les médicaments reçus par le patient, la NET est décrite comme une complication potentielle dans le RCP en vigueur du méthotrexate (avec un rapport temporel plausible), du furosémide, du cyclophosphamide, du méropénem, du rituximab, de la ciprofloxacine, du pantoprazole, du sulfaméthoxazole-triméthoprim et de l'époétine alfa. Le patient présentait également une infection en cours par le virus herpès simplex qui a été identifiée par les médecins comme une cause potentielle de la NET. Le dysfonctionnement immunitaire que semblait présenter cette patiente (neutropénie en cours possible) pourrait avoir contribué au développement de la NET. Étant donné les multiples autres causes décrites et bien connues présentes chez cette patiente, un lien de causalité est considéré comme peu probable dans ce cas et aucune mise à jour des données de sécurité du RCP n'a été considérée comme nécessaire sur la base de ce cas.

Cas 2 et 3 : Deux autres cas fatals ont été identifiés dans un rapport publié en 2018 dans la revue « Drug Safety » par Azzouz B et al, intitulé « High dose methotrexate delayed elimination: A case series ».

L'étude consistait en un examen rétrospectif de signalements spontanés d'excrétion retardée du MTX-HD adressés à un centre de PV entre décembre 2017 et mai 2018 (France). Les deux signalements concernaient des hommes qui avaient présenté un choc septique fatal malgré un traitement par glucarpidase.

Dans les deux cas, les auteurs ne relatent pas de lien entre l'événement et l'administration de Voraxaze, mais concluent que l'élimination retardée du MTX-HD peut entraîner des toxicités graves et potentiellement mortelles; la dose de MTX doit être adaptée à la fonction rénale et la concentration sérique de MTX évaluée avant 24 h permettrait une détection précoce de l'élimination retardée du MTX-HD : la sensibilisation des professionnels de santé est nécessaire même si le premier cycle de MTX s'est déroulé avec une bonne tolérance. Le laboratoire a évalué l'événement de choc septique d'évolution fatale comme n'étant pas lié à Voraxaze étant donné qu'il s'agit d'une complication potentielle connue d'un taux toxique de MTX après une excrétion retardée du MTX-HD.

Cas avec événements graves

Quatre autres cas graves ont été signalés en France, dont trois sont exposés dans la section relative aux situations particulières, car liés à un manque d'efficacité supposé. L'autre cas grave a été signalé dans un rapport publié en 2015 dans la revue « Thérapie » par Evrard et al, intitulé « Inhibiteurs de pompe à proton et méthotrexate haute dose : à propos de deux cas ». Le cas concerne un homme âgé ayant des antécédents d'artériopathie traitée, de dyslipidémie et de cardiomyopathie. Le patient recevait un traitement par R-CHOP et MTX-HD pour un lymphome diffus à grandes cellules B de stade IV avant de développer une toxicité liée au MTX. Le patient a reçu un traitement par glucarpidase le jour 4 et son taux plasmatique de MTX est devenu indétectable. Toutefois, les jours 4 et 5, son taux de MTX est revenu à environ 3,5 $\mu\text{mol/L}$ avant de redescendre à 1,5 $\mu\text{mol/L}$ les jours 7 et 8. Un traitement de secours par acide folinique associé à une hyperhydratation et à une diurèse alcaline a été poursuivi jusqu'au jour 8. En outre, le patient a présenté d'autres complications, notamment une septicémie au site de l'administration cutanée et un syndrome coronarien.

L'« effet médicamenteux incomplet » [PT : “incomplete drug effect”] signalé n'est pas considéré en soi comme une réaction indésirable, mais comme le risque avéré de tout traitement pharmacologique. Il convient de noter que le taux précis de MTX dans les 48 heures suivant le traitement peut uniquement être mesuré par dosage chromatographique et, étant donné que les auteurs n'ont pas précisé la technique utilisée pour mesurer le taux de méthotrexate, il est possible que le rebond du taux de méthotrexate puisse être principalement dû aux métabolites du méthotrexate. Les événements signalés de syndrome coronarien et d'infection au site d'injection étaient très probablement liés à la maladie sous-jacente, à la toxicité du méthotrexate ou à la procédure d'administration.

Situations particulières avec ou sans effets indésirables

Cumulativement, sept cas signalés entrent dans la catégorie des situations particulières. Un cas d'utilisation hors indication signalé sur la période de signalement n'a pas été inclus dans cette section, car il a été exposé précédemment, et un cas portait sur des événements graves et sur l'événement d'effet du produit thérapeutique incomplet, lui aussi exposé dans la section précédente. Les cinq autres cas incluaient des événements d'inefficacité du médicament (2 cas), d'effet thérapeutique du produit incomplet ou diminué (2 cas) et de schéma d'administration du produit inapproprié (1 cas). Aucun des cas ne portait sur des événements associés.

Aucun défaut de qualité du produit n'a été identifié lors des procédures d'assurance qualité réalisées après réception des signalements de réduction de l'efficacité du produit, et il convient de noter que la méthode de mesure du taux de MTX après le traitement par Voraxaze n'était précisée dans aucun de ces cas. Il est connu et bien documenté qu'il existe une interaction significative entre le métabolite inactif acide 4-amino-4-déoxy-N méthylptéroïque (DAMPA) et le FPIA (immunodosage par polarisation de fluorescence : immunodosage le plus utilisé par les laboratoires hospitaliers) dans les 48 heures suivant l'administration de Voraxaze, ce qui constitue un facteur confusionnel dans ces cas. La diminution de l'effet du médicament, de même que le manque d'efficacité, est considérée comme un risque avéré de tout traitement pharmacologique plutôt que comme un événement indésirable.

Le cas lié à un schéma d'administration du produit inapproprié est survenu en raison d'un retard de livraison du produit à un hôpital appliquant une politique de « commande à la demande ». Le cas a également été signalé à l'ANSM par le déclarant et aucune information supplémentaire n'a été fournie.

3- Conclusion

Au total, 39 patients ont été inclus dans le PUT-RD pour Voraxaze du 30 mai 2022 au 25 novembre 2022. Des informations des registres d'expédition de Voraxaze ont permis d'identifier un patient supplémentaire qui avaient également été traités entre l'approbation du PUT-RD (25 avril 2022) et le début de la collecte des données (30 mai 2022).

L'âge moyen des patients inclus était de 50,8 ans, 8 patients étaient des patients pédiatriques âgés de 4 à 17 ans et 59,0% des patients étaient des hommes. Une insuffisance rénale a été signalée chez 3 patients (7,7%). La dose moyenne de MTX administrée chez les patients inclus était de 3,7 g/m² (ET : 1,8 g/m²) et la durée moyenne de perfusion était de 10,5 heures (ET : 10,5 heures). La dose recommandée de Voraxaze (50 U/kg) a été administrée à 36 patients et 1 patiente a reçu 40 U/kg (information relative à la dose de Voraxaze manquante pour 2 patients). Des traitements concomitants ou soins de support ont été reportés pour 32 patients (82,1%), dont la plupart consistaient en de la vitamine B12 et de l'acide folique (10,3%).

L'évaluation des données cumulées et périodiques disponibles sur l'efficacité et la sécurité d'emploi ne modifie pas le rapport bénéfices/risques de Voraxaze. Aucune modification n'a été apportée aux données de sécurité présentées dans le RCP de Voraxaze et aucune mesure de minimisation des risques supplémentaires n'a été jugée nécessaire. Par conséquent, il n'y a pas de répercussions sur les critères d'accès précoce pour des raisons de sécurité ou d'efficacité.