
Résumé du Rapport de Synthèse

Accès Précoce – VORAXAZE (Glucarpidase)

Rapport n°2 – 08 décembre 2023

Période du 26 novembre 2022 au 27 octobre 2023

Données cumulées du 30 mai 2022 au 27 Octobre 2023

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 de ce rapport n°2 sont fournis pour la période du 26 novembre 2022 au 27 octobre 2023 et pour la période cumulée du 30 mai 2022 au 27 octobre 2023.

Le rapport n 1 présentait les données recueillies entre le 30 mai 2022 et le 25 novembre 2022.

a. Caractéristiques des patients/prescripteurs

Répartition des patients

Sur la période cumulée du 30 mai 2022 au 27 octobre 2023, une fiche de demande d'accès au traitement a été remplie pour un total de 108 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 6 de ces patients, les informations disponibles sont limitées, toutefois des informations supplémentaires pourront être collectées et seront présentées dans le prochain rapport.

Caractéristiques générales des patients

L'âge moyen des 108 patients inclus sur la période cumulée était de 51,8 ans (écart-type [ET] : 25,3 ; min - max : 3 - 87) et 22 patients étaient des patients pédiatriques âgés de 4 à 17 ans. Le poids moyen des patients était de 72,9 kg (ET : 19,0 ; min - max : 16 - 125) et le pourcentage d'hommes était de 63,9% (donnée manquante pour un patient).

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 le lymphome primaire du système nerveux central (SNC) (25,0%, n=27), la leucémie lymphoïde aiguë (24,1%, n=26), le lymphome diffus à cellules B (13,0%, n=14) et le lymphome secondaire du SNC (11,1%, n=12). Les informations relatives à la pathologie tumorale étaient manquantes pour 7 patients (6,5%). D'autres types de tumeurs ont été signalés chez 18 patients (16,7%) ([Listing 1](#)).

Tableau 1 : Types de tumeurs

	Statistiques	Du 26 nov 2022 au 27 oct 2023 N=69	Du 30 mai 2022 au 27 oct 2023 N=108
Pathologie tumorale			
Données manquantes	n (%)	6 (8,7%)	7 (6,5%)
Lymphome primaire du SNC	n (%)	18 (26,1%)	27 (25,0%)
Leucémie lymphoïde aiguë	n (%)	15 (21,7%)	26 (24,1%)
Lymphome diffus à cellules B	n (%)	6 (8,7%)	14 (13,0%)
Lymphome secondaire du SNC	n (%)	8 (11,6%)	12 (11,1%)
Ostéosarcome	n (%)	3 (4,3%)	4 (3,7%)
Autre	n (%)	13 (18,8%)	18 (16,7%)

Source : L921 DIS_TUMOR

Listing 1 : Autres types de tumeurs – Données de la période et données cumulées

Centre	Patient(e)	Autre pathologie tumorale	26 nov 2022 au 27 oct 2023	30 mai 2022 au 27 oct 2023
33009	3300901	LYMPHOME DE BURKITT	X	X
33016	3301601	LEUCEMIE A CELLULES DENDRITIQUES PLASMACYTOÏDE BLASTIQUES	X	X
33026	3302604	LEUCÉMIE AIGU À CELLULES DENDRITIQUES	X	X
33027	3302702	LAL B	X	X
33029	3302902	LYMPHOME T NK DE TYPE NASAL	X	X
33037	3303701	LYMPHOME LYMPHOBLASTIQUE T		X
33037	3303703	LAL B PHI +	X	X
33039	3303904	LEUCÉMIE À CELLULE DENDRITIQUE		X
33039	3303908	LAL	X	X
33039	3303909	LYMPHOME T CÉRÉBRALE RICHTER D'UNE LYMPHOME T CUTANÉ	X	X
33045	3304501	LEUCÉMIE AIGUË A CELLULE DENDRITIQUE	X	X
33047	3304701	LYMPHOME LYMPHOBLASTIQUE		X
33047	3304702	LYMPHOME FOLLICULAIRE		X
33051	3305103	LYMPHOME NK/T AVEC ATTEINTE SNC		X
33051	3305107	LYMPHOME T/NK DE TYPE NASAL	X	X
33062	3306201	POLY ARTHRITE RHUMATOÏDE	X	X
33077	3307701	LYMPHOME T/NK	X	X
33104	3310401	BURKITT	X	X

Source : L921.1 DIS_TUMORSP

Traitement par MTX

La dose et la durée du traitement par MTX sont présentées dans [Tableau 2](#). Des valeurs extrêmes ont été rapportées sur la période couverte par le rapport (1000 g/m² chez un patient et 3500 g/m² chez 2 patients) pour lesquels des demandes de correction non encore répondues sont en cours.

Les informations relatives au traitement par MTX étaient disponibles pour 97 patients (données manquantes pour 11 patients). La dose médiane de MTX administrée était de 3,0 g/m² et la durée médiane de la perfusion de MTX était de 4 heures (min - max : 0,5 - 36 heures).

Tableau 2 : Dose et durée du traitement par MTX

	Statistiques	Du 26 nov 2022 au 27 oct 2023 N=69	Du 30 mai 2022 au 27 oct 2023 N=108
Dose de MTX administrée (g/m²)	Données manquantes	8	11
	n	61	97
	Moyenne (ET)	134,8 (637,6)	86,1 (508,1)
	Médiane	3	3
	Min. ; max.	1,0 ; 3500	1,0 ; 3500
Durée de la perfusion de MTX (heures)	Données manquantes	8	11
	n	61	97
	Moyenne (ET)	12,3 (11,0)	11,8 (10,8)
	Médiane	4	4
	Min. ; max.	2 ; 36	0,5 ; 36

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 informations relatives à l'hyperhydratation, à l'alcalinisation des urines et à la perfusion d'acide folinique étaient manquantes au total pour 7 patients (6,5%).

Les soins de support au traitement par MTX-HD incluaient l'hyperhydratation (91,7%, n=99), l'alcalinisation des urines (90,7%, n=98) et la perfusion d'acide folinique (88,9%, n=96).

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

	Statistiques	Du 26 nov 2022 au 27 oct 2023 N=69	Du 30 mai 2022 au 27 oct 2023 N=108
Soins de support au traitement par MTX-HD			
Données manquantes	n (%)	6 (8,7%)	7 (6,5%)
Hyperhydratation	n (%)	61 (88,4%)	99 (91,7%)
Alcalinisation des urines	n (%)	60 (87,0%)	98 (90,7%)
Perfusion d'acide folinique	n (%)	59 (85,5%)	96 (88,9%)

MTX-HD : méthotrexate à haute dose

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

Méthotrexatémi

Les mesures de la méthotrexatémi 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, 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 (98 mesures et information manquante pour 10 patients), le taux plasmatique moyen de MTX était de 48,8 µmol/L (ET : 74,4 µmol/L, médiane : 24,0 µmol/L, min - max : 0 - 495 µmol/L) ; 49,0% des patients présentaient un taux de MTX compris entre [10 ; 50] µmol/L, 31,6% présentaient un taux de MTX > 50 µmol/L, 10,2% présentaient un taux de MTX compris entre [5 et 10[µmol/L, 5,1% présentaient un taux de MTX compris entre [1 ; 5[µmol/L et 4,1% présentaient un taux de MTX < 1 µmol/L.

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

	Statistiques	Du 26 nov 2022 au 27 oct 2023 N=69	Du 30 mai 2022 au 27 oct. 2023 N=108
Taux plasmatique de MTX^(a) (µmol/L)	Données manquantes	10	10
	n	59	98
	Moyenne (ET)	53,6 (86,5)	48,8 (74,4)
	Médiane	29,0	24,0
	Min. ; max.	0 ; 495	0 ; 495
Catégories de taux plasmatiques de MTX (µmol/L)^(a)	N	59	98
<1	n (%)	4 (6,8%)	4 (4,1%)
[1 ;5[	n (%)	2 (3,4%)	5 (5,1%)
[5 ; 10[	n (%)	5 (8,5%)	10 (10,2%)
[10 ; 50]	n (%)	28 (47,5%)	48 (49,0%)
>50	n (%)	20 (33,9%)	31 (31,6%)

* 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 au total chez 2 patients (1,8%) ; les doses relevées pour ces patients étaient de 1800 U dans un cas et de 4000 U dans l'autre cas (98 patients n'ont reçu aucune administration antérieure de Voraxaze et cette information était manquante pour 8 patients).

L'administration antérieure de Voraxaze dans le cadre l'AAP a été rapportée chez 2 patients (dont un pour lequel une administration avant la mise en œuvre de l'AAP a été rapportée également) (pour 106 patients aucune administration de Voraxaze dans le cadre de l'AAP n'a été rapportée).

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](#).

Il convient de noter que la méthode de calcul de la clairance de la créatinine n'était pas collectée dans le PUT-RD.

La créatininémie mesurée avant l'administration de MTX a été renseignée pour 99 patients (données manquantes pour 9 patients) et la créatininémie mesurée après l'administration de MTX et avant l'administration de glucarpidase a été renseignée pour 97 patients (données manquantes pour 11 patients).

Avant l'administration de MTX, la créatininémie moyenne était de 68,0 µmol/L (ET : 36,5 µmol/L) et la clairance de la créatinine calculée moyenne était de 105,0 ml/min (ET : 40,4 ml/min) ; une insuffisance rénale était reportée pour 7 patients (6,5%).

Après l'administration de MTX (avant l'administration de Voraxaze), la créatininémie moyenne était de 164,0 µmol/L (ET : 71,5) µmol/L) et la clairance de la créatinine calculée moyenne était de 44,8 ml/min (ET : 23,1 ml/min).

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

	Statistiques	Du 26 nov 2022 au 27 oct 2023 N=69	Du 30 mai 2022 au 27 oct 2023 N=108
Dernière évaluation avant l'administration de MTX			
Créatininémie (µmol/L)	Données manquantes	7	9
	n	62	99
	Moyenne (ET)	68,4 (43,4)	68,0 (36,5)
	Min. ; max.	19 ; 339	19 ; 339
Clairance de la créatinine calculée (ml/min)	Données manquantes	8	10
	n	61	98
	Moyenne (ET)	105,8 (41,2)	105,0 (40,4)
	Min. ; max.	11 ; 206	11 ; 216
Insuffisance rénale			
Données manquantes	n (%)	7 (10,1%)	9 (8,3%)
Oui	n (%)	4 (5,8%)	7 (6,5%)
Non	n (%)	58 (84,1%)	92 (85,2%)
Dernière évaluation après l'administration de MTX et avant l'administration de glucarpidase			
Créatininémie (µmol/L)	Données manquantes	10	11
	n	59	97
	Moyenne (ET)	167,5 (72,0)	164,0 (71,5)
	Min. ; max.	37 ; 404	37 ; 404
Clairance de la créatinine calculée (ml/min)	Données manquantes	11	12
	n	58	96
	Moyenne (ET)	44,0 (22,8)	44,8 (23,1)
	Min. ; max.	13 ; 101	13 ; 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](#).

Sur la période cumulée, 85 prescripteurs ont rempli une fiche de demande d'accès au traitement pour 108 patients (certains prescripteurs ayant déposé une demande pour plusieurs patients). Les spécialités des prescripteurs les plus fréquentes étaient l'hématologie (64,7%), l'oncologie (12,9%), et la pédiatrie (12,9%). Les prescripteurs travaillaient dans des centres hospitaliers universitaires (37,6%), dans des hôpitaux de l'assistance publique (24,7%), dans des centres hospitaliers généraux (20,0%) et 17,6% travaillaient dans un autre type d'établissement. Les régions d'exercice les plus fréquentes étaient l'Île-de-France (24,7%), les Hauts-de-France (11,8%) et les Pays de la Loire (11,8%).

Tableau 6 : Caractéristiques des prescripteurs

	Statistiques	Du 26 nov 2022 au 27 oct 2023	Du 30 mai 2022 au 27 oct. 2023
Prescripteurs	N	51	85
Spécialité des prescripteurs			
Hématologie	n (%)	34 (66,7%)	55 (64,7%)
Oncologie	n (%)	7 (13,7%)	11 (12,9%)
Pédiatrie	n (%)	6 (11,8%)	11 (12,9%)
Neurologie	n (%)	2 (3,9%)	3 (3,5%)
Pharmacie	n (%)	1 (2,0%)	1 (1,2%)
Médecine intensive et réanimation	n (%)	1 (2,0%)	1 (1,2%)
Infectiologie	n (%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)
Médecine générale	n (%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)
Médecine interne	n (%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)
Type d'établissement			
Centre hospitalier universitaire (CHU)	n (%)	21 (41,2%)	32 (37,6%)
Hôpital - Assistance publique	n (%)	10 (19,6%)	21 (24,7%)
Centre hospitalier général (CHG)	n (%)	10 (19,6%)	17 (20,0%)
Autres	n (%)	10 (19,6%)	15 (17,6%)
Région administrative			
Auvergne-Rhône-Alpes	n (%)	5 (9,8%)	6 (7,1%)
Bourgogne-Franche-Comté	n (%)	1 (2,0%)	2 (2,4%)
Bretagne	n (%)	4 (7,8%)	6 (7,1%)
Centre-Val de Loire	n (%)	3 (5,9%)	4 (4,7%)
Corse	n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Grand Est	n (%)	4 (7,8%)	6 (7,1%)
Hauts-de-France	n (%)	5 (9,8%)	10 (11,8%)
Île-de-France	n (%)	11 (21,6%)	21 (24,7%)
Normandie	n (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Nouvelle-Aquitaine	n (%)	4 (7,8%)	6 (7,1%)
Occitanie	n (%)	4 (7,8%)	7 (8,2%)
Pays de la Loire	n (%)	6 (11,8%)	10 (11,8%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	n (%)	4 (7,8%)	7 (8,2%)

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

Source : L951 PRESC_SPECIALTY, L953 PRESC_SITETYPE, L952 PRESC_AREA

b. Condition d'utilisation du médicament

Dose de Voraxaze

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

La dose de Voraxaze était renseignée pour 102 patients et manquante pour 6 patients. La dose de Voraxaze administrée aux patients était la dose recommandée (50 U/kg) pour une grande majorité d'entre eux (100 patients [98,0%]). Deux patients (2,0%) ont reçu une dose de considéré comme une utilisation hors indication (sous-dosage de 20,8 U/kg dans un cas et 40 U/kg dans l'autre cas. Ces cas sont décrits dans la section [e. Données nationales de pharmacovigilance](#).

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

	Statistiques	Du 26 nov 2022 au 27 oct 2023 N=69	Du 30 mai 2022 au 27 oct. 2023 N=108
Dose de Voraxaze			
Données manquantes	n	5	6
50 U/kg	n (%)	63 (98,4%)	100 (98,0%)
Autre dose	n (%)	1 (1,6%)	2 (2,0%)
Autre dose de Voraxaze (U/kg)	N	1	2
	Moyenne (ET)	20,8 (.)	30,4 (13,6)
	Min. ; max.	20,8 ; 20,8	20,8 ; 40,0

Source : L934 FOUP_DOSE, L934.2 FOUP_DOSEOTH

Traitements concomitants

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

Des traitements concomitants ou des soins de support ont été reportés chez 73 patients (67,6%) (données manquantes pour 35 patients [32,4%]). Les traitements concomitants ou soins de support reportés le plus fréquemment étaient « *vitamine B12 et acide folique* » (9,3%, n=10), « *antiviraux à action directe* » (8,3%, n=9), « *antiémétiques et antinauséeux* » (6,5%, n=7), et « *corticostéroïdes à usage systémique, utilisés seuls* » (6,5%, n=7).

Tableau 8 : Traitements concomitants ou soins de support

	Statistiques	Du 26 nov 2022 au 27 oct 2023 N=69	Du 30 mai 2022 au 27 oct 2023 N=108
Traitements concomitants ou soins de support			
Données manquantes	n (%)	30 (43,5%)	35 (32,4%)
INHIBITEURS DE L'ECA, ASSOCIATIONS	n (%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)
INHIBITEURS DE L'ECA, UTILISÉS SEULS	n (%)	1 (1,4%)	1 (0,9%)
AGENTS CONTRE L'AMIBIASE ET D'AUTRES MALADIES PROTOZOAIRES	n (%)	1 (1,4%)	1 (0,9%)
AGENTS ALKYLANTS	n (%)	1 (1,4%)	1 (0,9%)
AUTRES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES ^(a)	n (%)	23 (33,3%)	42 (38,9%)
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II (ARA-II), UTILISÉS SEULS	n (%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)
ANTIACIDES	n (%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)
ANTIARYTHMIQUES, CLASSES I ET III	n (%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)
ANTIDÉPRESSEURS	n (%)	1 (1,4%)	4 (3,7%)
ANTIÉMÉTIQUES ET ANTINAUSÉÉUX	n (%)	5 (7,2%)	7 (6,5%)
ANTIEPILEPTIQUES	n (%)	2 (2,9%)	2 (1,9%)
ANTIHISTAMINIQUES À USAGE SYSTÉMIQUE	n (%)	3 (4,3%)	3 (2,8%)
ANTIMÉTABOLITES	n (%)	2 (2,9%)	4 (3,7%)
AGENTS ANTITHROMBOTIQUES	n (%)	0 (0,0%)	3 (2,8%)
ANXIOLYTIQUES	n (%)	0 (0,0%)	2 (1,9%)
BÊTA-BLOQUANTS	n (%)	2 (2,9%)	4 (3,7%)
ANTIBACTÉRIENS BÊTA-LACTAMINES, PÉNICILLINES	n (%)	2 (2,9%)	3 (2,8%)
THÉRAPIE BILAIRE	n (%)	1 (1,4%)	1 (0,9%)
CORTICOÏDES À USAGE SYSTÉMIQUE, UTILISÉS SEULS	n (%)	5 (7,2%)	7 (6,5%)
ANTIBIOTIQUES CYTOTOXIQUES ET SUBSTANCES APPARENTÉES	n (%)	1 (1,4%)	1 (0,9%)
ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE	n (%)	6 (8,7%)	9 (8,3%)
AGENTS DOPAMINERGIQUES	n (%)	1 (1,4%)	1 (0,9%)
MÉDICAMENTS POUR ULCÈRE GASTRODUODÉNAL ET REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN (RGO)	n (%)	1 (1,4%)	4 (3,7%)

(...)

Tableau 8 (suite) : Traitements concomitants ou soins de support

	Statistiques	Du 26 nov 2022 au 27 oct 2023 N=69	Du 30 mai 2022 au 27 oct. 2023 N=108
MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LES TROUBLES DE LA DÉPENDANCE	n (%)	1 (1,4%)	1 (0,9%)
DIURÉTIQUES À PLAFOND HAUT	n (%)	1 (1,4%)	1 (0,9%)
SOLUTIONS I.V.	n (%)	0 (0,0%)	3 (2,8%)
INSULINES ET ANALOGUES	n (%)	1 (1,4%)	1 (0,9%)
ADSORBANTS INTESTINAUX	n (%)	1 (1,4%)	1 (0,9%)
AGENTS MODIFICATEURS DES LIPIDES, UTILISÉS SEULS	n (%)	1 (1,4%)	1 (0,9%)
DIURÉTIQUES À PLAFOND BAS, SAUF THIAZIDES	n (%)	3 (4,3%)	4 (3,7%)
AUTRES PRODUITS DU TUBE DIGESTIF ET DU MÉTABOLISME	n (%)	2 (2,9%)	2 (1,9%)
AUTRES ANALGÉSQUES ET ANTIPYRÉTIQUES	n (%)	2 (2,9%)	4 (3,7%)
AUTRES PRÉPARATIONS ANTIANÉMIQUES	n (%)	1 (1,4%)	1 (0,9%)
AUTRES ANTIBACTÉRIENS	n (%)	0 (0,0%)	2 (1,9%)
AUTRES AGENTS ANTINÉOPLASIQUES	n (%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)
AUTRES ANTIBACTÉRIENS BÊTA-LACTAMINES	n (%)	1 (1,4%)	2 (1,9%)
AUTRES COMPLÉMENTS MINÉRAUX	n (%)	1 (1,4%)	1 (0,9%)
ALCALOÏDES VÉGÉTAUX ET AUTRES PRODUITS NATURELS	n (%)	2 (2,9%)	2 (1,9%)
AGENTS PROCINÉTIQUES	n (%)	1 (1,4%)	4 (3,7%)
INHIBITEURS DE PROTÉINE KINASE	n (%)	3 (4,3%)	4 (3,7%)
ANTIBACTÉRIENS À BASE DE QUINOLONE	n (%)	1 (1,4%)	1 (0,9%)
INHIBITEURS CALCiques SÉLECTIFS À EFFET VASCULAIRE PRÉDOMINANT	n (%)	3 (4,3%)	4 (3,7%)
SULFONAMIDES ET TRIMÉTHOPRIME	n (%)	0 (0,0%)	2 (1,9%)
PRÉPARATIONS THYROÏDIENNES	n (%)	2 (2,9%)	4 (3,7%)
VITAMINE B12 ET ACIDE FOLIQUE	n (%)	7 (10,1%)	10 (9,3%)

(a) folinate de calcium, acide folinique, rasburicase, lederfoline
Source : L924 DIS_CONMED.

c. Données d'efficacité

Non applicable

d. Données de qualité de vie

Non applicable

e. Données nationales de pharmacovigilance

Au cours de la période considérée, quatre rapports de cas valides France ont été reçus. Deux cas ont été reçus dans le cadre du programme d'accès précoce, un a été reçu dans le cadre d'une étude de marché et un a été reçu dans le cadre d'une étude rétrospective parrainée par le laboratoire, concernant principalement le méthotrexate à forte dose.

Parmi les cas reçus, il y a eu un rapport qui a été évalué comme n'étant pas relié à Voraxaze à la fois par le notificateur et par le laboratoire, à savoir le décès d'un patient après l'inclusion dans le programme d'accès précoce. La fiche CIOMS de cas est incluse dans l'Annexe 3 du Rapport de Synthèse, mais a été omis dans cette section et dans la discussion cumulative en raison du fait que le rapport n'est pas relié à Voraxaze.

Le titulaire d'AMM de Voraxaze en UE surveille EudraVigilance pour les rapports pertinents pour Voraxaze et inclut ces cas dans la base de données Globale de sécurité dans le cadre des processus de routine PV. Au cours de la période considérée, aucun cas de ce type n'a été téléchargé.

Données collectées sur la période de signalement

Informations générales

Nombre de cas valides incluant des effets indésirables potentiels reçus au cours de la période allant du 26 novembre 2022 au 27 octobre 2023

Nombre de cas	Nombre de cas graves	Nombre de cas d'évolution fatale
3	1	1

Tableau sommaire des événements indésirables reçus au cours de la période

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	0	1	0	0	0	1
Décès	0	1	0	0	0	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	0	0	0	1	0	1
Off-label use	0	0	0	1	0	1
Investigations	0	0	1	2	1	2
Augmentation de la créatinine sanguine	0	0	0	2	0	2
Interférences de test en laboratoire	0	0	1	0	1	0
TOTAL	0	1	1	3	1	4

Rapports avec des issues fatales

Au cours de la période, un rapport d'effet indésirable valide avec issue fatale a été reçu du registre rétrospectif PR001-CLN-101 sponsorisé par l'entreprise, intitulé « Registre rétrospectif du méthotrexate à forte dose [*High-dose methotrexate retrospective registry*] ». Le cas concerne un patient de sexe masculin qui avait été traité par Voraxaze en février 2020 pour une néphrotoxicité et une concentration sanguine élevée de méthotrexate. La toxicité a disparu, aucun effet indésirable au Voraxaze n'a été signalé, mais le patient a rechuté en avril 2020 et, malgré un traitement curatif, a été transféré en soins palliatifs en novembre 2020. Le patient est décédé en mai 2021. Compte tenu du temps écoulé entre l'utilisation de Voraxaze et le décès du patient à la suite de son traitement palliatif, il était très probable que le patient soit décédé en raison de sa maladie sous-jacente de leucémie lymphoïde, mais le décès a été évalué de manière conservatrice comme pouvant être lié à la glucarpidase. La fiche CIOMS du cas est présentée en Annexe 1 du Rapport de Synthèse.

Situations particulières avec ou sans effets indésirables (EI)

Un seul rapport d'effet indésirable valide a été reçu au cours de la période et concernait une patiente adolescente qui avait reçu une deuxième dose de Voraxaze (PT : Off-Label Use). Le prescripteur notificateur a noté que la créatinine demeurait élevée 48 heures après le traitement (PT : augmentation de la créatinine dans le sang), bien que les résultats de laboratoire n'aient pas été fournis. La créatinine sérique était de 124 micromoles/L avant l'administration de Voraxaze. Une mesure immunologique du MTX était de 380 micromoles/L, et 3 heures plus tard, par test chromatographique, elle était de 6 µmol/L (PT : interférence de test de laboratoire). Cela représente une réduction de plus de 95 % du MTX. Une dose supplémentaire de Voraxaze a été administrée, ce qui est une utilisation hors-AMM, étant donné qu'il y a eu une réduction de plus de 95 % du MTX ; Les niveaux de créatinine peuvent prendre 6 semaines pour revenir à la ligne de base après l'administration de Voraxaze.

Le laboratoire a estimé que les trois événements indésirables n'étaient pas graves, et que seul l'incident d'interférence des tests de laboratoire était attendu. Des informations de suivi ont été demandées et reçues, mais n'ont pas modifié l'évaluation initiale.

Données cumulées

Informations générales

Voraxaze a été approuvé pour la première fois aux États-Unis en 2012 et a été approuvé dans l'UE le 11 janvier 2022. Avant l'approbation dans l'UE, Voraxaze était disponible en France sans licence et les informations présentées dans cette section résument tous les rapports valides reçus en France de toutes les sources autres que les études cliniques interventionnelles, pour la période du 30 mai 2022 au 27 octobre 2023.

Nombre de cas valides incluant des effets indésirables potentiels reçus au cours de la période cumulée

Nombre total de cas	Nombre total de cas graves	Nombre total de cas d'évolution fatale	Nombre total de cas non graves
5	1	1	4

Tableau sommaire des événements reçus au cours de la période cumulative

SOC MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	0	1	0	1	0	2
Décès	0	1	0	0	0	1
Pas d'effet indésirable	0	0	0	1	0	1
Lésions, intoxications et complications d'interventions	0	0	0	5	0	5
Utilisation hors AMM	0	0	0	3	0	3
Sous-dosage	0	0	0	2	0	2
Investigations	0	0	1	2	1	2
Augmentation de la créatinine sanguine	0	0	0	2	0	2
Interférences de test en laboratoire	0	0	1	0	1	0
TOTAL	0	1	1	8	1	9

Jusqu'à la fin de la période considérée, cinq cas contenant des effets indésirables potentiels reçus en France pour Voraxaze ont été signalés. Un rapport a été reçu à la suite d'une étude de marché, un autre a été reçu à la suite d'une étude rétrospective parrainée par l'entreprise portant principalement sur le méthotrexate à forte dose, un autre a été reçu spontanément et deux ont été reçus de l'AAP qui fait l'objet du présent rapport. Trois de ces cas sont présentés dans la section ci-dessus et ont donc été omis des résumés des cas ci-dessous. Les deux cas reçus au cours de la période cumulative qui ne sont pas déjà détaillés dans la section sur la période de référence n'étaient pas graves et aucun événement indésirable n'a été signalé.

Situations particulières avec ou sans effets indésirables

Au total, trois cas ont été signalés qui entrent dans la catégorie des situations particulières. Le seul cas d'utilisation non conforme à l'AMM qui a été reçu au cours de la période de ce rapport est discuté dans la section précédente et a été ôté de cette section. Les deux cas pertinents ont tous deux fait état d'un sous-dosage (PT : utilisation hors AMM, PT : Underdose), l'un d'eux confirmant également qu'il n'y a pas eu d'événement indésirable (PT : No adverse event). Le cas rapporté spontanément concerne un patient de sexe masculin de 14 ans qui avait reçu 1 flacon (la moitié de la dose prévue, (PT : off-label use, PT : Underdose) en raison de l'indisponibilité signalée dans le pays de tout flacon supplémentaire. Les niveaux de MTX du patient ont chuté et le patient a été signalé comme étant « sain et sauf ». Les deux événements ont été évalués comme non graves, inattendus et la causalité a été jugée par défaut reliée, en l'absence de causalité rapportée.

L'autre cas de pharmacovigilance a été reçu de l'AAP et concernait une patiente de 70 ans qui a reçu 4 flacons de Voraxaze, ce qui équivaut à une dose de 40 unités/kg (PT : off-label use, PT : Underdose). Le médecin traitant aurait choisi la dose administrée sur la base des conseils de la pharmacie, étant donné que le patient était obèse. Il a été rapporté que le patient n'a présenté aucun événement indésirable (PT : No adverse event) et que le médecin était satisfait de l'effet thérapeutique de Voraxaze, sans lequel le médecin ne se serait pas attendu à ce que le patient survive. Les événements ont tous été jugés non graves, inattendus et avaient une possibilité raisonnable d'être liés à Voraxaze.

3- Conclusion

Au total, 108 patients ont été inclus dans le PUT-RD pour Voraxaze du 30 mai 2022 au 27 octobre 2023 comprenant 69 patients inclus sur cette période de signalement (26 novembre 2022 au 27 octobre 2023) (dont 3 patients pour lesquels la fiche de demande d'accès au traitement a été remplie durant la période précédente).

Au total, l'âge moyen des patients inclus était de 51,8 ans, 22 patients étaient des patients pédiatriques âgés de 4 à 17 ans et 63,9% des patients étaient des hommes. Une insuffisance rénale a été signalée chez 7 patients (6,5%). La dose médiane de MTX administrée chez les patients inclus était de 3,0 g/m² et la durée médiane de perfusion était de 4 heures. La dose recommandée de Voraxaze (50 U/kg) a été administrée à 100 patients et 2 patients ont reçu respectivement des doses 40 U/kg et 20,8 U/kg (information relative à la dose de Voraxaze manquante pour 6 patients). Des traitements concomitants ou soins de support ont été reportés pour 73 patients (67,6%), dont la plupart consistaient en de la vitamine B12 et de l'acide folique (9,3%) et des antiviraux à action directe (8,3%).

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.