
Résumé du Rapport de Synthèse

Accès Précoce – VORAXAZE (Glucarpidase)

Rapport n°3, rapport final – 24 mai 2024

Période du 28 octobre 2023 au 25 avril 2024

Données cumulées du 30 mai 2022 au 25 avril 2024

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.

Voraxaze a été ajouté à la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation en France (arrêté du 25 mars 2024) publié au journal officiel le 28 mars 2024.

2- Données collectées dans le cadre de l'AAP

Ce rapport n°3 est le dernier rapport fourni dans le cadre de l'AAP. Les résultats sont fournis pour la période du 28 octobre 2023 au 25 avril 2024 et pour la période cumulée du 30 mai 2022 au 25 avril 2024. Le 25 avril 2024 étant la date de gel de base final.

Le rapport n 1 présentait les données recueillies entre le 30 mai 2022 et le 25 novembre 2022 et le rapport n°2 présentait les données recueillies entre le du 30 mai 2022 et le 27 octobre 2023.

a. Caractéristiques des patients/prescripteurs

Répartition des patients

Sur la période cumulée (30 mai 2022 au 25 avril 2024), une fiche de demande d'accès au traitement a été remplie pour un total de 150 patients qui ont été inclus dans l'AAP; 149 de ces patients remplissaient les critères d'admissibilité pour l'accès précoce au traitement dans le cadre du PUT-RD ; pour un patient, les critères d'admissibilité n'étaient pas respectés, il s'agissait d'un homme de 53 ans qui présentait une hypersensibilité à la glucarpidase ou à l'un des excipients de Voraxaze. et n'a donc pas été traité. Pour 11 patients inclus dans l'AAP, les informations disponibles sont limitées en raison du manque de réponse des centres aux demandes d'information/correction.

Caractéristiques générales des patients

L'âge moyen des 150 patients inclus sur la période cumulée était de 50,1 ans (écart-type [ET] : 25,5 ; min - max : 3 - 87) ; 33 patients étaient des patients pédiatriques âgés de 3 à 17 ans. Le poids moyen des patients était de 73,5 kg (ET : 19,6 ; min - max : 16 - 133) et le pourcentage d'hommes était de 70,0% (données manquantes pour 2 patients).

Caractéristiques de la maladie

Type de tumeur

Les types de tumeurs prédéfinies dans la fiche de demande d'accès au traitement sont présentés dans le Tableau 1.

Parmi les types de tumeurs prédéfinies dans la fiche de demande d'accès au traitement, les types de tumeurs les plus fréquents étaient la leucémie lymphoïde aiguë (23,3%, n=35), le lymphome primaire du système nerveux central (SNC) (21,3%, n=32), et le lymphome diffus à cellules B (13,3%, n=20). Les informations relatives à la pathologie tumorale étaient manquantes pour 13 patients (8,7%). Les autres types de tumeurs reportés en texte libre par les investigateurs sont présentés dans le Listing 1.

Tableau 1 : Types de tumeurs

		Du 28 oct 2023 au 25 avr 2024 N=42		Du 30 mai 2022 au 25 avr 2024 N=150	
	Statistiques				
Pathologie tumorale					
Données manquantes	n (%)	7	(16,7%)	13	(8,7%)
Leucémie lymphoïde aiguë	n (%)	9	(21,4%)	35	(23,3%)
Lymphome primaire du SNC	n (%)	5	(11,9%)	32	(21,3%)
Lymphome diffus à cellules B	n (%)	6	(14,3%)	20	(13,3%)
Lymphome secondaire du SNC	n (%)	3	(7,1%)	15	(10,0%)
Ostéosarcome	n (%)	4	(9,5%)	8	(5,3%)
Autre (voir Listing 1)	n (%)	8	(19,0%)	27	(18,0%)

Source : L921 DIS_TUMOR

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

Centre	Patient(e)	Autre pathologie tumorale	28 oct 2023 au 25 avr 2024	30 mai 2022 au 25 avr 2024
33003	3300303	BURKITT	X	X
33009	3300901	LYMPHOME DE BURKITT		X
33016	3301601	LEUCEMIE A CELLULES DENDRITIQUES PLASMACYTOÏDE BLASTIQUES		X
33017	3301703	LYMPHOME DE BURKITT	X	X
33026	3302604	LEUCÉMIE AIGU À CELLULES DENDRITIQUES		X
33027	3302702	LAL B		X
33028	3302801	LEUCÉMIE À CELLULES DENDRITIQUES	X	X
33029	3302902	LYMPHOME T NK DE TYPE NASAL		X
33037	3303701	LYMPHOME LYMPHOBLASTIQUE T		X
33037	3303703	LAL B PHI +		X
33039	3303904	LEUCÉMIE À CELLULE DENDRITIQUE		X
33039	3303908	LAL		X
33039	3303909	LYMPHOME T CÉRÉBRALE RICHTER D'UNE LYMPHOME T CUTANÉ		X
33045	3304501	LEUCÉMIE AIGUË A CELLULE DENDRITIQUE		X
33047	3304701	LYMPHOME LYMPHOBLASTIQUE		X
33047	3304702	LYMPHOME FOLLICULAIRE		X
33051	3305103	LYMPHOME NK/T AVEC ATTEINTE SNC		X
33051	3305105	CA EBV		X
33051	3305107	LYMPHOME T/NK DE TYPE NASAL		X
33051	3305110	LYMPHOME NKT	X	X
33053	3305301	LYMPHOME T LIE AU VIRUS HTLV1	X	X
33055	3305505	LYMPHOME DE BURKITT	X	X
33060	3306001	LYMPHOME DE BURKITT	X	X
33062	3306201	POLY ARTHRITE RHUMATOÏDE		X
33077	3307701	LYMPHOME T/NK		X
33077	3307702	LYMPHOME BURKITT	X	X
33104	3310401	BURKITT		X

Source : L921.1 DIS_TUMORSP

X : type de tumeur présent sur la période

Traitement par MTX

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

Les informations relatives au traitement par MTX étaient disponibles pour 134 patients (données manquantes pour 16 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).

Pour information, une dose de 1000 g/m² a été reportée lors de la période précédente et malgré plusieurs demandes de correction elle n'a pas pu être corrigée. Cette dose a été exclue des calculs de la dose de MTX administrée.

Tableau 2 : Dose et durée du traitement par MTX

	Statistiques	Du 28 oct 2023 au 25 avr 2024 N=42	Du 30 mai 2022 au 25 avr 2024 N=150
Dose de MTX administrée (g/m²)	Données manquantes	7	16
	n	35	134 ^(a)
	Moyenne (ET)	4,6 (2,9)	4,0 (2,4)
	Médiane	3,5	3,0
	Min. ; max.	0,5 ; 12	0,5 ; 12
Durée de la perfusion de MTX (heures)	Données manquantes	7	16
	n	35	134
	Moyenne (ET)	9,5 (10,0)	11,2 (10,6)
	Médiane	4,0	4,0
	Min. ; max.	1 ; 24	0,5 ; 36

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

(a) Une dose extrême de 1000 g/m² a été exclue des calculs.

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 13 patients (8,7%).

Les soins de support au traitement par MTX-HD incluaient l'hyperhydratation (90,0%, n=135), l'alcalinisation des urines (89,3%, n=134) et la perfusion d'acide folinique (87,3%, n=131).

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

	Statistiques	Du 28 oct 2023 au 25 avr 2024 N=42	Du 30 mai 2022 au 25 avr 2024 N=150
Soins de support au traitement par MTX-HD			
Données manquantes	n (%)	7 (16,7%)	13 (8,7%)
Hyperhydratation	n (%)	35 (83,3%)	135 (90,0%)
Alcalinisation des urines	n (%)	35 (83,3%)	134 (89,3%)
Perfusion d'acide folinique	n (%)	34 (81,0%)	131 (87,3%)

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 et l'heure 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 (131 mesures et information manquante pour 19 patients), le taux plasmatique moyen de MTX était de 50,4 µmol/L (ET : 68,5 µmol/L, médiane : 29,0 µmol/L, min - max : 0,04 - 495 µmol/L) ; 47,3% des patients présentaient un taux de MTX compris entre [10 ; 50] µmol/L, 33,6% présentaient un taux de MTX > 50 µmol/L, 11,5% présentaient un taux de MTX compris entre [5 et 10[µmol/L, 4,6% présentaient un taux de MTX compris entre [1 ; 5[µmol/L et 3,1% présentaient un taux de MTX < 1 µmol/L.

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

	Statistiques	Du 28 oct 2023 au 25 avr 2024 N=42	Du 30 mai 2022 au 25 avr 2024 N=150
Taux plasmatique de MTX^(a) (µmol/L)	Données manquantes	10	19
	n	32	131
	Moyenne (ET)	55,8 (48,2)	50,4 (68,5)
	Médiane	43,4	29,0
	Min. ; max.	4,8 ; 207	0,04 ; 495
Catégories de taux plasmatiques de MTX (µmol/L)^(a)	N	32	131
<1	n (%)	0 (0,0%)	4 (3,1%)
[1 ;5[	n (%)	1 (3,1%)	6 (4,6%)
[5 ; 10[	n (%)	5 (15,6%)	15 (11,5%)
[10 ; 50]	n (%)	13 (40,6%)	62 (47,3%)
>50	n (%)	13 (40,6%)	44 (33,6%)

(a) 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

Une administration antérieure de Voraxaze avant la mise en œuvre de l'AAP a été rapportée chez un total de 3 patients (2,0%) ; les doses relevées pour ces patients allaient de 1800 U à 4000 U (moyenne : 1152,4 U, médiane : 2305 U) (132 patients n'ont reçu aucune administration antérieure de Voraxaze et cette information était manquante pour 15 patients).

Une administration antérieure de Voraxaze dans le cadre l'AAP a été rapportée chez 3 patients (dont 2 patients pour lequel une administration antérieure avant la mise en œuvre de l'AAP a été rapportée également) (pour 147 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 Voraxaze) 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 134 patients (données manquantes pour 16 patients) et la créatininémie mesurée après l'administration de MTX et avant l'administration de Voraxaze a été renseignée pour 133 patients (données manquantes pour 17 patients).

Avant l'administration de MTX, la créatininémie moyenne était de 69,1 µmol/L (ET : 35,7 µmol/L) et la clairance de la créatinine calculée moyenne était de 107,2 ml/min (ET : 41,9 ml/min) ; une insuffisance rénale était reportée pour 13 patients (8,7%).

Après l'administration de MTX (avant l'administration de Voraxaze), la créatininémie moyenne était de 158,7 µmol/L (ET : 68,3) µmol/L) et la clairance de la créatinine calculée moyenne était de 49,4 ml/min (ET : 36,2 ml/min).

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

	Statistiques	Du 28 oct 2023 au 25 avr 2024 N=42	Du 30 mai 2022 au 25 avr 2024 N=150
Dernière évaluation avant l'administration de MTX			
Créatininémie (µmol/L)	Données manquantes	7	16
	n	35	134
	Moyenne (ET)	70,7 (33,3)	69,1 (35,7)
	Min. ; max.	30 ; 226	19 ; 339
Clairance de la créatinine calculée (ml/min)	Données manquantes	7	16
	n	35	134
	Moyenne (ET)	114,8 (45,5)	107,2 (41,9)
	Min. ; max.	28 ; 240	11 ; 240
Insuffisance rénale			
Données manquantes	n (%)	7 (16,7%)	16 (10,7%)
Oui	n (%)	5 (11,9%)	13 (8,7%)
Non	n (%)	30 (71,4%)	121 (80,7%)
Dernière évaluation après l'administration de MTX et avant l'administration de Voraxaze			
Créatininémie (µmol/L)	Données manquantes	7	17
	n	35	133
	Moyenne (ET)	143,2 (57,7)	158,7 (68,3)
	Min. ; max.	38 ; 300	37 ; 404
Clairance de la créatinine calculée (ml/min)	Données manquantes	7	17
	n	35	133
	Moyenne (ET)	62,4 (58,0)	49,4 (36,2)
	Min. ; max.	20 ; 357	13 ; 357

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, 112 prescripteurs ont rempli une fiche de demande d'accès au traitement pour 150 patients (certains prescripteurs ayant déposé une demande pour plusieurs patients). Les spécialités des prescripteurs les plus fréquentes étaient l'hématologie (65,2%), la pédiatrie (13,4%), et l'oncologie (12,5%). Les prescripteurs travaillaient dans des centres hospitaliers universitaires (37,5%), dans des centres hospitaliers généraux (23,2%), dans des hôpitaux de l'assistance publique (22,3%) et 17,0% travaillaient dans un autre type d'établissement. Les régions d'exercice les plus fréquentes étaient l'Île-de-France (23,2%), l'Occitanie (11,6%), les Pays de la Loire (11,6%) et l'Auvergne-Rhône Alpes (10,7%).

Tableau 6 : Caractéristiques des prescripteurs

	Statistiques	Du 28 oct 2023 au 25 avr 2024	Du 30 mai 2022 au 25 avr 2024
Prescripteurs	N	34	112
Spécialité des prescripteurs			
Hématologie	n (%)	23 (67,6%)	73 (65,2%)
Pédiatrie	n (%)	5 (14,7%)	15 (13,4%)
Oncologie	n (%)	4 (11,8%)	14 (12,5%)
Neurologie	n (%)	0 (0,0%)	3 (2,7%)
Médecine intensive et réanimation	n (%)	1 (2,9%)	2 (1,8%)
Pharmacie	n (%)	1 (2,9%)	2 (1,8%)
Infectiologie	n (%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)
Médecine générale	n (%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)
Médecine interne	n (%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)
Type d'établissement			
Centre hospitalier universitaire (CHU)	n (%)	11 (32,4%)	42 (37,5%)
Centre hospitalier général (CHG)	n (%)	9 (26,5%)	26 (23,2%)
Hôpital - Assistance publique	n (%)	7 (20,6%)	25 (22,3%)
Autres	n (%)	7 (20,6%)	19 (17,0%)
Région administrative			
Auvergne-Rhône-Alpes	n (%)	6 (17,6%)	12 (10,7%)
Bourgogne-Franche-Comté	n (%)	0 (0,0%)	2 (1,8%)
Bretagne	n (%)	2 (5,9%)	8 (7,1%)
Centre-Val de Loire	n (%)	0 (0,0%)	4 (3,6%)
Grand Est	n (%)	0 (0,0%)	6 (5,4%)
Hauts-de-France	n (%)	2 (5,9%)	11 (9,8%)
Île-de-France	n (%)	9 (26,5%)	26 (23,2%)
La Réunion	n (%)	1 (2,9%)	1 (0,9%)
Nouvelle-Aquitaine	n (%)	3 (8,8%)	8 (7,1%)
Occitanie	n (%)	7 (20,6%)	13 (11,6%)
Pays de la Loire	n (%)	3 (8,8%)	13 (11,6%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	n (%)	1 (2,9%)	8 (7,1%)

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 138 patients et manquante pour 12 patients. La dose de Voraxaze administrée aux patients était la dose recommandée (50 U/kg) pour une grande majorité d'entre eux (135 patients [97,8%]). Trois patients (2,2%) ont reçu une dose de Voraxaze considérée comme une utilisation hors indication (sous-dosage de 20,8 U/kg dans un cas et 40,0 U/kg et 44,9 U/kg dans les 2 autres cas. Les cas pertinents sont décrits dans la section [e. Données nationales de pharmacovigilance](#).

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

	Statistiques	Du 28 oct 2023 au 25 avr 2024 N=42	Du 30 mai 2022 au 25 avr 2024 N=150
Dose de Voraxaze			
Données manquantes	n	7	12
50 U/kg	n (%)	34 (97,1%)	135 (97,8%)
Autre dose	n (%)	1 (2,9%)	3 (2,2%)
Autre dose de Voraxaze (U/kg)	N	1	3
	Moyenne (ET)	44,9 (.)	35,2 (12,7)
	Min. ; max.	44,9 ; 44,9	20,8 ; 44,9

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 104 patients (69,3%) (aucun traitement concomitant ou soin de support reporté pour 46 patients [30,7%]). Les traitements concomitants ou soins de support reportés le plus fréquemment étaient « *antiviraux à action directe* » (9,3%, n=14), « *antiémétiques et antinauséeux* » (8,0%, n=12), et « *corticostéroïdes à usage systémique, utilisés seuls* » (7,3%, n=11).

Tableau 8 : Traitements concomitants ou soins de support

	Statistiques	Du 28 oct 2023 au 25 avr 2024 N=42	Du 30 mai 2022 au 25 avr 2024 N=150
Traitements concomitants ou soins de support			
Aucun traitement reporté	n (%)	17 (40,5%)	46 (30,7%)
INHIBITEURS DE L'ECA, ASSOCIATIONS	n (%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
INHIBITEURS DE L'ECA, UTILISÉS SEULS	n (%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
AGENTS CONTRE L'AMIBIASE ET D'AUTRES MALADIES PROTOZOAIRES	n (%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
AGENTS ALKYLANTS	n (%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II (ARA-II), UTILISÉS SEULS	n (%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
ANTIARYTHMIQUES, CLASSES I ET III	n (%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
ANTIDÉPRESSEURS	n (%)	1 (2,4%)	5 (3,3%)
ANTIÉMÉTIQUES ET ANTINAUSÉEURS	n (%)	4 (9,5%)	12 (8,0%)
ANTIEPILEPTIQUES	n (%)	1 (2,4%)	4 (2,7%)
PREPARATION ANTI GOUTTE	n (%)	1 (2,4%)	1 (0,7%)
ANTIHISTAMINIQUES À USAGE SYSTÉMIQUE	n (%)	0 (0,0%)	3 (2,0%)
ANTIMÉTABOLITES	n (%)	3 (7,1%)	7 (4,7%)
ANTIMYCOSIQUES À USAGE SYSTÉMIQUE	n (%)	1 (2,4%)	1 (0,7%)
AGENTS ANTITHROMBOTIQUES	n (%)	1 (2,4%)	5 (3,3%)
ANXIOLYTIQUES	n (%)	1 (2,4%)	3 (2,0%)
BÊTA-BLOQUANTS	n (%)	1 (2,4%)	5 (3,3%)
ANTIBACTÉRIENS BÊTA-LACTAMINES, PÉNICILLINES	n (%)	0 (0,0%)	3 (2,0%)
THÉRAPIE BILAIRE	n (%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
CORTICOÏDES À USAGE SYSTÉMIQUE, UTILISÉS SEULS	n (%)	2 (4,8%)	11 (7,3%)
ANTIBIOTIQUES CYTOTOXIQUES ET SUBSTANCES APPARENTÉES	n (%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE	n (%)	5 (11,9%)	14 (9,3%)
AGENTS DOPAMINERGIQUES	n (%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
MÉDICAMENTS POUR ULCÈRE GASTRODUODÉNAL ET REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN (RGO)	n (%)	2 (4,8%)	6 (4,0%)
MÉDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE	n (%)	1 (2,4%)	1 (0,7%)
MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LES TROUBLES DE LA DÉPENDANCE	n (%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS L'HYPERTROPHIE BÉNIGNE DE LA PROSTATE	n (%)	1 (2,4%)	1 (0,7%)
DIURÉTIQUES À PLAFOND HAUT	n (%)	1 (2,4%)	2 (1,3%)
HYPNOTIQUES ET SÉDATIFS	n (%)	1 (2,4%)	1 (0,7%)
ADDITIFS POUR SOLUTIONS I.V.	n (%)	1 (2,4%)	7 (4,7%)
SOLUTIONS I.V.	n (%)	1 (2,4%)	2 (1,3%)

(...)

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

	Statistiques	Du 28 oct 2023 au 25 avr 2024 N=42	Du 30 mai 2022 au 25 avr 2024 N=150
INSULINES ET ANALOGUES	n (%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
ADSORBANTS INTESTINAUX	n (%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
AGENTS MODIFICATEURS DES LIPIDES, UTILISÉS SEULS	n (%)	1 (2,4%)	2 (1,3%)
DIURÉTIQUES À PLAFOND BAS, SAUF THIAZIDES	n (%)	0 (0,0%)	4 (2,7%)
OPIOÏDES	n (%)	1 (2,4%)	1 (0,7%)
AUTRES ANALGÉSQUES ET ANTIPYRÉTIQUES	n (%)	1 (2,4%)	6 (4,0%)
AUTRES PRÉPARATIONS ANTIANÉMIQUES	n (%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
AUTRES ANTIBACTÉRIENS	n (%)	1 (2,4%)	3 (2,0%)
AUTRES AGENTS ANTINÉOPLASIQUES	n (%)	3 (7,1%)	4 (2,7%)
AUTRES ANTIBACTÉRIENS BÊTA-LACTAMINES	n (%)	3 (7,1%)	5 (3,3%)
AUTRES COMPLÉMENTS MINÉRAUX	n (%)	1 (2,4%)	2 (1,3%)
AUTRES PRODUITS VITAMINIQUES, COMBINAISONS	n (%)	1 (2,4%)	1 (0,7%)
ALCALOÏDES VÉGÉTAUX ET AUTRES PRODUITS NATURELS	n (%)	0 (0,0%)	2 (1,3%)
AGENTS PROCINÉTIQUES	n (%)	2 (4,8%)	7 (4,7%)
INHIBITEURS DE PROTÉINE KINASE	n (%)	0 (0,0%)	4 (2,7%)
ANTIBACTÉRIENS À BASE DE QUINOLONE	n (%)	1 (2,4%)	2 (1,3%)
INHIBITEURS CALCIFIQUES SÉLECTIFS À EFFET VASCULAIRE PRÉDOMINANT	n (%)	0 (0,0%)	4 (2,7%)
SULFONAMIDES ET TRIMÉTHOPRIME	n (%)	1 (2,4%)	3 (2,0%)
PRÉPARATIONS THYROÏDIENNES	n (%)	0 (0,0%)	4 (2,7%)
AUTRES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES ^(a)	n (%)	11 (26,2%)	64 (42,7%)

(a) folinate de calcium, acide folinique, rasburicase, lederfoline, mesna
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, une observation valide a été reçue en France, dans le cadre d'une étude clinique interventionnelle initiée par un investigateur, mais qui a été évaluée comme étant non liée à Voraxaze par l'investigateur. Aucun rapport n'a été reçu dans le cadre du programme d'accès précoce, et aucun ICSR national n'a été reçu après la mise sur le marché.

Le titulaire de l'AMM de Voraxaze dans l'Union Européenne télécharge d'Eudravigilance les rapports pertinents pour Voraxaze et inclut ces cas dans la base de données de sécurité dans le cadre des processus PV de routine. Au cours de la période considérée, aucun cas de ce type n'a été relevé.

Données collectées sur la période de signalement

Informations générales

Nombre de cas valides contenant des effets indésirables potentiels reçus au cours de la période (du 28 octobre 2023 au 25 avril 2024).

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

Rapports avec des issues fatales

Au cours de la période, aucune observation avec une issue fatale n'a été signalée d'un règlement extrajudiciaire des différends.

Situations particulières avec ou sans effets indésirables (EI)

Aucun cas détaillant des situations particulières avec ou sans effets indésirables n'a été reçu au cours de la période (une dose de 44.9 U/Kg n'a pas été considérée comme une situation particulière en raison de la faible différence avec la dose recommandée de 50 U/Kg).

Données cumulées

Informations générales

Voraxaze a été approuvé pour la première fois aux États-Unis d'Amérique en 2012 et a été approuvé dans l'Union Européenne (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 observations valides reçues en France, toutes sources confondues, (autres que les études cliniques interventionnelles) pour la période allant du 30 mai 2022 au 25 avril 2024.

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 ⁽¹⁾	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

(1) une dose de 44.9 U/Kg n'a pas été considérée comme une situation particulière en raison de la faible différence avec la dose recommandée de 50 U/Kg

Cumulativement et jusqu'à la fin de la période considérée, cinq cas contenant des effets indésirables potentiels reçus en France pour Voraxaze ont été signalés. Une observation a été reçue à la suite d'une étude de marché, une deuxième observation a été reçue à la suite d'une étude rétrospective parrainée par l'entreprise portant principalement sur le méthotrexate à forte dose, une 3^{ème} observation a été notifiée spontanément et deux observations ont été reçus de l'AAP qui fait l'objet du présent rapport.

Rapports avec issues fatales

Au cours de la période cumulative, une observation valide avec issue fatale a été reçue, émanant du registre rétrospectif PR001-CLN-101 sponsorisé par l'entreprise, intitulé « Registre rétrospectif du méthotrexate à forte dose ». L'observation concerne un patient de sexe masculin et d'âge inconnu ayant comme antécédents médicaux la pose d'un cathéter veineux central, une biopsie de la moelle osseuse, une chimiothérapie et une leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B connue depuis le 16 octobre 2019. Ce patient a été traité par Voraxaze en février 2020 pour une néphrotoxicité et une concentration sanguine élevée de méthotrexate. La toxicité a disparu, aucun effet indésirable n'a été relié à Voraxaze ; 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. Le notificateur n'a pas communiqué de lien de causalité entre Voraxaze et le décès du patient. 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 conservative comme pouvant être lié à Voraxaze.

Situations particulières avec ou sans effets indésirables

Cumulativement, trois cas signalés entrent dans la catégorie des situations particulières. Deux cas pertinents incluent un sous-dosage (PT : utilisation hors AMM, PT : Sous-dosage). Le cas spontané concernait un patient de sexe masculin de 14 ans qui avait reçu 1 flacon (la moitié de la dose prévue, [PT : utilisation hors AMM, PT : sous-dosage]) 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 liée en l'absence de causalité du notificateur.

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 : utilisation hors AMM, PT : Sous-dosage). 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 : Aucun événement indésirable) 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 et inattendus.

Le troisième cas concernait une patiente adolescente qui avait reçu une deuxième dose de Voraxaze (PT : utilisation hors AMM). Le prescripteur déclarant 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 non indiquée dans le RCP en vigueur, 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 aux valeurs de base après l'administration de Voraxaze. Le laboratoire a estimé que les trois événements ne sont pas graves, et que seul l'incident d'interférence avec les tests de laboratoire était attendu.

3- Conclusion

Au total, 150 patients ont été inclus dans le PUT-RD pour Voraxaze du 30 mai 2022 au 25 avril 2024 comprenant 42 patients inclus sur cette période de signalement (28 octobre 2023 au 25 avril 2024). Un de ces patients ne respectait pas les critères d'éligibilité : il présentait une hypersensibilité à la glucarpidase ou à l'un des excipients de Voraxaze et n'a pas été traité.

Malgré de nombreuses actions pour récupérer les données, de 8 à 13% des données étaient toujours manquantes en fin d'étude. Ces pourcentages n'affectent pas la fiabilité des résultats présentés dans ce rapport.

Au total, l'âge moyen des patients inclus était de 50,1 ans, 33 patients étaient des patients pédiatriques âgés de 3 à 17 ans et 70,0% des patients étaient des hommes. Une insuffisance rénale a été signalée chez 13 patients (8,7%). 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 135 patients (97,8%) et 3 patients (2,2%) ont reçu respectivement des doses 44,9 U/kg, 40 U/kg et 20,8 U/kg (information relative à la dose de Voraxaze manquante pour 12 patients). Des traitements concomitants ou soins de support ont été reportés pour 104 patients (69.3%), dont la plupart consistaient en des antiviraux à action directe (9,3%), des antiémétiques et antinauséeux (8,0%) et des corticostéroïdes à usage systémique, utilisés seuls (7,3%).

L'évaluation des données cumulées et périodiques disponibles sur l'efficacité et la sécurité d'emploi ne modifie pas le rapport bénéfice/risque 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.