



JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

GLUCARPIDASE

Nom commercial :

VORAXAZE®

OMEDIT IDF 2024

Version : 2

Création : 03/2024
Révision : 04/2024

INDICATION AMM

EMA - RCP Voraxaze®

- **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.**

AMM européenne

■ 11/01/2022 (AMM sous circonstances exceptionnelles)

Avis HAS/CT

■ 20/07/2022

Agrément aux collectivités

■ JO 28/03/2024 ; 09/04/2024 ((rectificatif))

Inscription liste en sus

■ JO 28/03/2024

SMR important, ASMR IV (mineure) dans la stratégie de prise en charge des toxicités liées au méthotrexate (MTX) chez les patients présentant une élimination retardée ou un risque de toxicité au méthotrexate.

Place dans la stratégie thérapeutique : traitement de secours qui doit être utilisé pour réduire les concentrations toxiques de méthotrexate dès lors que les patients ont une élimination retardée du méthotrexate ou qu'ils présentent un risque de toxicité du méthotrexate défini comme une fonction rénale altérée ou une preuve d'élimination retardée du MTX.

Pertinence scientifique :

► Les études 001, 002, 003 et 006 sont des études institutionnelles, multicentriques, prospectives, non randomisées, non comparatives, ouvertes, d'usage compassionnel. Ces études de méthodologie similaires avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la glucarpidase chez des patients (adultes et enfants) présentant une élimination retardée du MTX secondaire à une insuffisance rénale ou présentant une toxicité aiguë induite par le MTX. Au total, 476 patients ont été inclus dans ces 4 études, et une analyse groupée a également été réalisée (Wiedermann et al. 2014).

Etude 001 : Sur la population HPLC MTX (au moins un dosage par HPLC par le laboratoire central - n = 28), 24 patients (85,7 %) avaient atteint une réduction cliniquement significative (CIR) des concentrations sériques de MTX (IC95% [68,5 ; 94,3]).

Etude 002 : Sur la population HPLC MTX (n = 84), 46 patients (54,8 %) avaient atteint une réduction cliniquement significative (CIR) des concentrations sériques de MTX (IC95% [44,2 ; 65,0]).

Etude 003 : Sur la population HPLC MTX (n = 30), 20 patients (66,7 %) avaient atteint une réduction cliniquement significative (CIR) des concentrations sériques de MTX (IC95% [49-81]).

Etude 004 : Sur la population HPLC MTX (n = 27), 14 patients (51,9 %) avaient atteint une réduction cliniquement significative (CIR) des concentrations sériques de MTX (IC95% [34,0 ; 69,3]).

Analyse groupée : Au total, 104 patients sur 169 (61,5 %) ont atteint la CIR (réduction cliniquement importante) de leur concentration de MTX dans la population HPLC MTX du laboratoire central (IC95% [54,0% ; 68,5%]), et 60 patients sur 115 (52,2 %) en considérant la population cible (IC95% [43,1% ; 61,1%]). La durée médiane pour atteindre la normalisation de la concentration de MTX ($\leq 1 \mu\text{mol/L}$) après une première dose de glucarpidase était de 0,25 h (de 0,1 à 325,0 h), pour les deux populations.

► L'étude 016, étude d'extension de sécurité menée chez 275 patients.

En termes de tolérance, les effets indésirables apparus sous traitement considérés comme potentiellement liés à la glucarpidase ont été rapportés chez 54 patients (11,0 %). Il s'agissait principalement de paresthésies (10 patients, 2,0 %), et d'autres effets indésirables de même types rapportés chez < 1% des patients : sensation de brûlure, hypoesthésie, paresthésie orale, sensation de brûlure de la peau et fourmillements. Les autres effets indésirables possiblement liés au traitement ont été des bouffées congestives (9 patients, 1,8 %) et des céphalées (8 patients, 1,6 %).



JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

GLUCARPIDASE

Nom commercial :

VORAXAZE®

OMEDIT IDF 2024

Version : 2

Création : 03/2024
Révision : 04/2024

Bibliographie

-Widemann BC, Schwartz S, Jayaprakash N, Christensen R, Pui CH, Chauhan N, Daugherty C, King TR, Rush JE, Howard SC. Efficacy of glucarpidase (carboxypeptidase g2) in patients with acute kidney injury after high-dose methotrexate therapy. *Pharmacotherapy*. 2014 May;34(5):427-39. doi: 10.1002/phar.1360. Epub 2013 Oct 17. PMID: 24132809; PMCID: PMC3990659.