

GENERALITES

VORAXAZE® = carboxypeptidase-G2 = glucarpidase

- Antidote pouvant être proposé dans les cas de surexposition majeure au méthotrexate (MTX), en plus de la prise en charge symptomatique (hyperhydratation alcaline).
- Situations concernées : tous schémas d'administration du méthotrexate à haute dose (HD-MTX), soit une dose > 500 mg/m²
- Circonstances de découverte : **concentration sanguine de méthotrexate systématique élevée** ou **altération précoce de la fonction rénale** au décours de l'administration

ATTENTION : les interactions médicamenteuses avec le méthotrexate sont souvent à l'origine de surdosage (ex : triméthoprime, aspirine, pénicillines, AINS, ciclosporine...)

En cas de suspicion de surexposition au MTX, prendre rapidement un avis pharmacologique afin d'adopter la meilleure conduite en terme de surveillance.

DETECTER LES SITUATIONS RELEVANT DU TRAITEMENT ANTIDOTE = 2 SIGNES D'ALERTE*

Concentration sanguine de méthotrexate à H48 supérieure à 5 µM → Tableau
ET/OU

Créatininémie devenant, au décours de l'administration, supérieure à 1,5 fois la valeur basale du patient

Administrer VORAXAZE® après arrêt de l'acide folinique (diminution de l'activité enzymatique du VORAXAZE®). Respecter 2 heures entre administration de VORAXAZE® et l'arrêt de l'acide folinique ou reprise éventuelle de celui-ci.

	Concentration de méthotrexate à H48		
	5 µM < MTX < 10 µM		MTX > 10 µM
Créatinémie	< 1,5 fois valeur basale	> 1,5 fois valeur basale	
Interprétation	Retard d'élimination	Surexposition	
Conduite à tenir (CAT)	Surveillance - Mesure de la créatininémie - Renforcement des mesures de sauvetage (hydratation, adaptation des doses d'acide folinique)	Prescription de carboxypeptidase (VORAXAZE®) en complément de l'hyperhydratation alcaline	

* en dehors de ces indications, il existe des situations qui peuvent être discutées au cas par cas (dégradation très rapide de la fonction rénale à H24...)

Dans tous les cas, pour tout dosage supérieur à 5 µM/L le pharmacologue de validation prévient le médecin senior afin de lui donner le résultat. En cas d'utilisation de VORAXAZE®, le médecin référent prescrit un suivi post-VORAXAZE® et prévient :

- Le laboratoire de pharmacologie-toxicologie, afin d'organiser la réalisation des prélèvements et les dosages.
- Le néphrologue référent pour un avis concernant une éventuelle épuration extra-rénale.

La mise en évidence d'une surexposition avec retentissement fonctionnel rénal (après validation des résultats par les seniors onco-hématologues et pharmacologues) doit faire envisager le recours à un traitement par VORAXAZE®.

L'administration de VORAXAZE® devra être faite **au maximum dans les 60 h** suivant le début de l'administration du méthotrexate à haute dose, idéalement le plus tôt possible.

Si le recours à VORAXAZE® est décidé et que le centre n'a pas de stock :

- **PRÉVENIR EN URGENCE LA PHARMACIE** pour déclencher la commande de VORAXAZE® auprès du laboratoire Serb SAS ou **dépannage** avec les CHR d'Orléans, CHRU de Tours, CHU Poitiers, Nantes, l'IGR.
 - o Faire la demande **d'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC)** sur e-saturne.
- **ENVISAGER LA DIALYSE** en attendant l'arrivée du produit.

UTILISATION DU VORAXAZE®

Le VORAXAZE® est une enzyme indiquée dans la prise en charge des surexpositions majeures au méthotrexate.

Médicament d'urgence sous le régime de l'**Autorisation d'Accès Précoce (AAP)** (la demande doit être faite sur la plateforme web dédiée avant utilisation).

Présentation : lyophilisat de 1000 unités de glucarpidase à conserver entre + 2° C et + 4° C.

Préparation :

- Reconstitution pouvant être faite sur paillasse par une infirmière :
1 ml de NaCl 0,9 % à introduire dans les flacons amenés à température ambiante.
Ne pas agiter pour éviter la formation de mousse.

Posologie adulte et enfant : 50 Unités / kg en bolus IV lent d'au moins 5 minutes sans dépasser 4 000 UI

Hyperhydratation à 3 L/m²/24 h avec alcalinisation des urines.

Coût : 22 000 €/flacon soit 88 000 €/traitement (adulte 70 kg).

SUIVI POST-VORAXAZE®

La carboxypeptidase entraîne une dégradation rapide du méthotrexate (90-97% en 15 minutes).

Il est inutile de réitérer l'injection en cas d'inefficacité⁽¹⁾.

En cas de relargage et/ou de rebond de la concentration de MTX à distance (> 6 heures), l'indication doit être discutée au cas par cas.

Le suivi de la concentration sanguine de méthotrexate doit être poursuivi pendant au moins 48h après administration de VORAXAZE® pour permettre de guider le sauvetage par acide folinique. Ce suivi doit être effectué par méthode spécifique (type HPLC) qui permet de doser séparément le méthotrexate de ses produits de dégradation. Les méthodes immunochimiques usuelles (FPIA2, EMIT) ne sont pas adaptées à ce suivi.

BIBLIOGRAPHIE

1. Buchen et al, Carboxypeptidase-G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. *Br J Cancer* 2005; 92(3):480-7
2. H. Blasco, S. Silly, E. Gyan, JF Tournamille, D. Senecal, V André, P Colombat, C Le Guellec. Carboxypeptidase G-2 (glucarpidase, Voraxaze®) for delayed elimination of methotrexate: the need for a better definition of therapeutic indications. *Thérapie* 2008 63 (1) : XX-XX
3. ATUN - VORAXAZE 1000 U, poudre pour solution pour perfusion - ANSM [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/voraxaze-1000-u-poudre-pour-solution-pour-perfusion>
4. Food and Drug Administration, Center For Drug Evaluation And Research [Internet]. [cité 22 juill 2021]. Disponible sur : https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiv7r7I9fbxAhUZEWMBHcsTC8IQFjABeqQIBBAD&url=https%3A%2F%2Fwww.accessdata.fda.gov%2Fdrugsatfda_docs%2Fnda%2F2012%2F125327Orig1s000SumR.pdf&usq=AOvVaw3_MPOXhR5GbOP2DzEoL-3a
5. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, et al. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *Oncologist*. 2018;23(1): 52:61.
6. Cavone JL, Yang D, Wang A. Glucarpidase Intervention for Delayed Methotrexate Clearance. *Ann Pharmacother*. 2014;48(7):897:907.