

JUIN 2023

VERSION INTERACTIVE

MESURES DE PRÉVENTION ET DE GESTION DE LA TOXICITÉ RÉNALE INDUITE PAR LE MÉTHOTREXATE HAUTE-DOSE

/Avis d'experts

RÉF. REFMETHOD23 ISBN 978-2-38559-014-7 ISBN NET 978-2-38559-015-4

e-cancer.fr

MESURES DE PRÉVENTION ET DE GESTION DE LA TOXICITÉ RÉNALE INDUITE PAR LE MÉTHOTREXATE HAUTE-DOSE

/Avis d'experts

Ce document est destiné aux professionnels de santé hospitaliers, oncologues médicaux, hématologues, pharmaciens et infirmiers notamment. Il propose des mesures à mettre en œuvre pour prévenir la toxicité rénale consécutive à un retard d'élimination du méthotrexate haute-dose, les modalités de sa détection précoce et les conduites à tenir cliniques en cas de toxicité rénale avérée.

Le présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2° de l'article L.1415-2 du Code de la santé publique et a été soumis à la commission des expertises de l'Institut national du cancer en date du 22/05/2023.

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N° 2023-31 en date du 04/07/2023, publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut.



SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- 1 CONTEXTE ET PÉRIMÈTRE DE L'AVIS D'EXPERTS**
- 2 PRÉAMBULE : RAPPELS SUR LE MÉTHOTREXATE HAUTE-DOSE**
 - 2.1 CLASSE PHARMACOLOGIQUE, MÉCANISME D'ACTION ET POPULATION CIBLE DU MTX-HD
 - 2.2 INDICATIONS DU MTX-HD
 - 2.3 MÉCANISMES DES EFFETS INDÉSIRABLES RÉNAUX DU MTX
 - 2.4 INCIDENCE DE LA NÉPHROTOXICITÉ INDUITE PAR LE MTX
 - 2.5 ÉVOLUTION DE LA NÉPHROTOXICITÉ INDUITE PAR LE MTX
- 3 FACTEURS DE RISQUE DE SURVENUE D'UNE INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË RÉSULTANT D'UN RETARD D'ÉLIMINATION DANS LE CADRE D'UN TRAITEMENT PAR MTX-HD**
- 4 AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR MTX-HD ET AVANT CHAQUE CYCLE**
 - 4.1 RÉALISATION D'UN BILAN CLINIQUE ET BIOLOGIQUE
 - 4.1.1 Évaluation de la fonction rénale du patient
 - 4.1.2 Vérification de l'absence d'un troisième secteur et/ou d'une surcharge pondérale
 - 4.1.3 Mesure de la méthotrexatémie en cas de cycles rapprochés ou de retard important à l'élimination

4.2 IDENTIFICATION DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

4.2.1 Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques

4.2.1.1 Interaction médicamenteuse par diminution de la clairance rénale du MTX

4.2.1.2 Interaction par diminution du pH urinaire

4.2.2 Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

4.3 MISE EN PLACE DES MESURES D'HYPERHYDRATATION ALCALINE

5

PENDANT ET/OU APRÈS L'ADMINISTRATION DE MTX-HD

5.1 SURVEILLANCE DU PH URINAIRE ET DE LA DIURÈSE

5.2 SURVEILLANCE DE LA FONCTION RÉNALE ET DE LA MÉTHOTREXATÉMIE

5.2.1 Surveillance de la fonction rénale

5.2.2 Surveillance de la méthotrexatémie

5.3 ADMINISTRATION SÉQUENTIELLE D'ACIDE FOLINIQUE (FOLINATE DE CALCIUM/LÉVOFOLINATE DE CALCIUM/ACIDE LÉVOFOLINIQUE)

5.3.1 Mécanisme d'action de l'acide folinique

5.3.2 Indication de l'acide folinique

5.3.3 Spécialités commercialisées en France

5.3.4 Modalités d'administration de l'acide folinique

5.4 CONDITIONS DE SORTIE DU PATIENT EN L'ABSENCE DE RETARD D'ÉLIMINATION DU MTX-HD ET DE NÉPHROTOXICITÉ

6 EN CAS DE RETARD D'ÉLIMINATION DU MTX-HD

- 6.1 SURVEILLANCE DE LA FONCTION RÉNALE, DE LA MÉTHOTREXATÉMIE, DE LA DIURÈSE ET DU PH URINAIRE – INTENSIFICATION DE L'HYPERHYDRATATION ALCALINE
- 6.2 ADMINISTRATION D'ACIDE FOLINIQUE
- 6.3 RECOURS À LA GLUCARPIDASE
 - 6.3.1 Administration de la glucarpidase dans un contexte de retard d'élimination sans atteinte rénale
 - 6.3.2 Administration de la glucarpidase en cas d'insuffisance rénale aiguë
 - 6.3.2.1 Schéma posologique d'administration de la glucarpidase
 - 6.3.2.2 Risque d'interaction médicamenteuse avec l'acide folinique
 - 6.3.2.3 Méthodologie et modalités de surveillance de la méthotrexatémie dans les suites de l'administration de la glucarpidase
 - 6.3.2.4 Poursuite des mesures d'hyperhydratation et d'alcalinisation des urines dans les suites de l'administration de la glucarpidase
 - 6.3.2.5 Risque d'apparition d'anticorps anti-glucarpidase
 - 6.3.2.6 En cas d'indisponibilité de la glucarpidase
- 6.4 ÉPURATION EXTRARÉNALE

GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET

ANNEXES

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
CKD-EPI : *Chronic Kidney Disease – Epidemiology collaboration*
CLHP : Chromatographie en phase liquide à haute performance
DAMPA : acide 4-amino-4-déoxy-N10 méthylptéroïque
DFG : Débit de filtration glomérulaire
ELISA : *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*
EMA : *European Medicines Agency*
GPR : Guide de prescription & rein
HAS : Haute Autorité de santé
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
INCa : Institut national du cancer
IPP : Inhibiteur de la pompe à protons
IRA : Insuffisance rénale aiguë
iSGLT2 : Inhibiteur du sodium-glucose de type 2
LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique
LNH : Lymphome non hodgkinien
MTX : Méthotrexate
MTX-HD : Méthotrexate haute-dose
NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
SFNDT : Société francophone de néphrologie dialyse et transplantation
SNC : Système nerveux central



1 CONTEXTE ET PÉRIMÈTRE DE L'AVIS D'EXPERTS

En 2018, sur demande de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), le Centre régional de pharmacovigilance de Lyon a mené une enquête nationale de pharmacovigilance visant à documenter les cas de retard à l'élimination du méthotrexate haute-dose (MTX-HD). Cette enquête nationale de pharmacovigilance avait pour objectifs :

- d'identifier d'éventuels défauts de prévention de la toxicité rénale et d'éventuelles différences de pratiques entre les établissements hospitaliers ;
- de mettre en évidence une éventuelle tendance à l'accroissement des notifications au cours du temps ;
- d'analyser la pertinence et les modalités d'utilisation du VORAXAZE®.

L'enquête a été réalisée à partir d'une analyse rétrospective des cas de la Base nationale de pharmacovigilance avec retard d'élimination confirmé du MTX-HD sur deux périodes distinctes (du 01/01/2015 au 01/08/2016 et du 01/01/2017 au 01/08/2018), et d'une évaluation de 14 protocoles d'administration du MTX-HD dans les établissements hospitaliers.

Cette enquête n'a pas identifié d'accroissement majeur des cas de retard à l'élimination du MTX-HD ni d'augmentation des cas liée à l'utilisation des génériques. Elle n'a pas permis de mettre en évidence de défauts de prévention de la néphrotoxicité du MTX-HD.

Cependant, elle a confirmé une hétérogénéité des modalités pratiques de prévention et de prise en soins de cette toxicité sur le territoire national, sans qu'il soit possible de déterminer quel protocole est le plus adapté. En effet, il n'existe pas de recommandation de bonnes pratiques cliniques de sociétés savantes internationales, européennes ou françaises portant spécifiquement sur la prise en soins des intoxications au MTX-HD [1].



Comme l'ANSM l'a rappelé dans son communiqué du 03/01/2022 à destination des professionnels de santé, il existe un risque de néphrotoxicité associé à l'utilisation du méthotrexate (MTX), et notamment des spécialités de MTX-HD (doses ≥ 500 mg/m²) indiquées dans le traitement des hémopathies malignes et des ostéosarcomes. La prévention du risque de surdosage en MTX-HD par retard d'élimination est essentielle pour éviter la survenue d'une toxicité sévère liée au MTX et notamment d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) [2].

Le communiqué de l'ANSM est disponible via le lien suivant : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/methotrexate-haute-dose-mtx-hd-lansm-rappelle-les-mesures-generales-de-prevention-du-risque-de-nephrotoxicite>

En 2021, l'ANSM a sollicité l'Institut national du cancer (INCa) pour élaborer des mesures de prévention et de gestion de la toxicité rénale induite par le MTX-HD, en complément des informations déjà délivrées dans son communiqué, issues principalement des Résumés des caractéristiques du produit (RCP) des spécialités concernées.

Pour élaborer cet avis d'experts, l'INCa a réuni un groupe pluridisciplinaire composé d'experts intervenant dans la prise en soins des patients recevant un traitement par méthotrexate à haute-dose, et dans la prévention et la gestion de la toxicité rénale induite par ce médicament. Ce groupe d'experts a fait évoluer la trame élaborée initialement par l'INCa à partir des ressources bibliographiques disponibles sur le sujet de l'expertise.

Cet avis d'experts a ensuite été soumis à une relecture nationale afin d'évaluer la pertinence des conduites à tenir cliniques proposées, ainsi que la lisibilité du document.



Le présent avis d'experts porte spécifiquement sur la prévention et la gestion de la néphrotoxicité consécutive à un retard d'élimination du MTX-HD.

Ainsi, les points suivants sont à considérer :

- > **Effets indésirables extrarénaux** : les effets indésirables extrarénaux pouvant survenir lors de l'administration de MTX-HD ne sont pas détaillés dans l'avis d'experts.
- > **Interactions médicamenteuses** : les interactions médicamenteuses mentionnées dans la partie « 4.2. Identification des interactions médicamenteuses » de cet avis d'experts concernent uniquement celles impactant l'élimination rénale du MTX ou susceptibles d'être responsables d'une atteinte de la fonction rénale. Par conséquent, cette liste d'interactions médicamenteuses n'est pas exhaustive. Avant l'initiation du traitement par MTX-HD, se référer au RCP du médicament et au Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM pour connaître l'intégralité des associations médicamenteuses contre-indiquées, déconseillées, nécessitant des précautions d'emploi ou à prendre en compte avec le MTX.
- > **Bilan clinique et biologique avant l'instauration du MTX-HD** : cet avis d'experts présente uniquement les examens à effectuer dans le cadre de la prévention de la survenue d'un retard à l'élimination du MTX-HD associée ou non à une néphrotoxicité. Ils doivent être réalisés en complément des autres examens cliniques et biologiques prévus lors de l'instauration d'un traitement par MTX-HD et avant chaque cycle.



2 PRÉAMBULE : RAPPELS SUR LE MÉTHOTREXATE HAUTE-DOSE

L'administration de MTX-HD doit être faite par des équipes formées et exerçant dans un service habilité à l'administration de traitements médicamenteux systémiques du cancer, conformément au décret n° 2022-693 du 26 avril 2022 relatif aux conditions techniques de fonctionnement de l'activité de soins de traitement du cancer.

Dans le RCP du médicament et les recommandations de bonnes pratiques cliniques des grands émetteurs (*National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society for Medical Oncology, American Society of Clinical Oncology* et l'Association francophone des soins oncologiques de support), il n'a pas été retrouvé d'information permettant de caractériser la toxicité rénale induite par le MTX-HD suivant la dose administrée, en termes de fréquence de survenue, de nature ou de sévérité. Seuls des articles publiés présentant des études de faible niveau de preuve ont abordé l'analyse de la toxicité rénale induite par le MTX-HD sous cet angle.

En l'absence de seuil de néphrotoxicité retrouvé dans le RCP du médicament et les recommandations des grands émetteurs, les experts du groupe de travail recommandent que des mesures de prévention du risque de néphrotoxicité associé à l'utilisation de MTX soient mises en place à partir de doses ≥ 300 mg/m². Cette valeur seuil a été retenue pour définir le MTX-HD dans cet avis d'experts.

Le groupe d'experts recommande d'harmoniser les mesures de prévention et de gestion de la toxicité rénale induite par MTX-HD quelle que soit la dose de MTX-HD administrée.

Néanmoins, lorsque le patient reçoit le MTX-HD dans le cadre de la participation à un essai clinique, les conduites à tenir du présent avis d'experts ne se substituent pas aux recommandations du protocole de l'essai clinique concerné.



2.1 CLASSE PHARMACOLOGIQUE, MÉCANISME D'ACTION ET POPULATION CIBLE DU MTX-HD

Le méthotrexate est un médicament antinéoplasique cytostatique, de la famille des antimétabolites, analogue de l'acide folique, utilisé dans différentes pathologies et notamment à haute dose pour le traitement de certains cancers pédiatriques et de l'adulte. Il inhibe la dihydrofolate réductase, ce qui entraîne un déficit en tétrahydrofolate, le cofacteur enzymatique pour la synthèse des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN [3].

Selon l'avis de la Commission de la transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) du 20/07/2022 concernant le remboursement de VORAXAZE® [4], 10 620 patients seraient concernés par un traitement par MTX-HD en France chaque année. Les cas de toxicités au MTX interviennent principalement lors de son utilisation à forte dose [5].



2.2 INDICATIONS DU MTX-HD

Le présent avis d'experts concerne les spécialités à base de MTX, utilisables dans le cadre de protocoles haute-dose. Au 22/02/2023, douze spécialités sont autorisées pour être administrées par voie intraveineuse dans des protocoles haute-dose (cf. Annexe 1).

D'après les RCP [3] des spécialités présentées en Annexe 1, les indications du MTX-HD sont les suivantes :

- lymphome malin non hodgkinien (LNH) ;
- ostéosarcome ;
- choriocarcinome et maladies trophoblastiques gestationnelles ;
- leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) :
 - chez l'adulte ;
 - chez l'enfant dans le cadre du traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du système nerveux central (SNC), et en cas de rechute avec atteinte méningée.



2.3 MÉCANISMES DES EFFETS INDÉSIRABLES RÉNAUX DU MTX

L'élimination du MTX s'effectue principalement par voie rénale : par filtration glomérulaire (50 à 60 %) et par sécrétion tubulaire (25 à 30 %). La toxicité du MTX-HD est principalement rénale, induisant majoritairement des **insuffisances rénales aiguës**, le plus souvent par obstruction tubulaire. Cela a pour conséquence de diminuer la clairance rénale du MTX et de prolonger ainsi son exposition, entretenant donc l'atteinte rénale qui peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique [5].

D'après les données de la littérature, plusieurs mécanismes peuvent être responsables de l'insuffisance rénale aiguë induite par le MTX-HD :

- la précipitation dans les tubules rénaux du MTX et du 7-hydroxyméthotrexate, l'un des métabolites du MTX, en cas de pH urinaire faible, d'une diminution du débit urinaire et de fortes concentrations urinaires de MTX [6, 7] ;
- la diminution de la perfusion rénale en cas de vasoconstriction de l'artériole afférente [6] ;
- une toxicité tubulaire directe du MTX [6].



2.4 INCIDENCE DE LA NÉPHROTOXICITÉ INDUITE PAR LE MTX

L'incidence de la toxicité rénale associée au MTX dépend du type de tumeur traitée, des caractéristiques démographiques des patients ainsi que de leurs facteurs de risque [5].

D'après les données de la littérature rapportées dans l'avis de la HAS, l'incidence de la toxicité rénale aiguë est estimée entre 2 % et 12 % des adultes traités par MTX-HD et entre 0,4 % et 3,6 % des patients pédiatriques [5].

Le groupe d'experts précise cependant que l'incidence de la toxicité rénale associée au MTX-HD est sous-estimée dans la littérature et qu'elle dépend de la définition de l'insuffisance rénale, celle-ci pouvant varier selon les études.

Une étude, mentionnée dans la publication de Kowalski *et al* (2021) [8], a comparé la durée de séjour des patients adultes hospitalisés pour une administration de MTX-HD suivant l'absence ou la survenue d'une toxicité rénale de grade ≤ 2 et la survenue d'une toxicité rénale ≥ 3 . Cette durée de séjour hospitalier est d'en moyenne 5 jours en cas d'absence de survenue d'une toxicité rénale ou de toxicité rénale de grade ≤ 2 . Elle peut être prolongée jusqu'à une moyenne de 14 jours en cas de survenue d'une toxicité rénale ≥ 3 .



2.5 ÉVOLUTION DE LA NÉPHROTOXICITÉ INDUITE PAR LE MTX

Dans certains cas, l'IRA peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique, mais également se compliquer d'effets indésirables extrarénaux (myélosuppression, toxicité cutanéomuqueuse, hépatotoxicité, toxicité neurologique). Il s'agit d'une urgence médicale pouvant mettre en jeu le pronostic vital [5].

Il est nécessaire de déclarer les effets indésirables suspectés de tout médicament au Centre régional de pharmacovigilance responsable de votre zone géographique ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>. Ces déclarations permettent une amélioration de la connaissance du profil de sécurité du médicament et une surveillance continue de son rapport bénéfice/risque.



3 FACTEURS DE RISQUE DE SURVENUE D'UNE INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE RÉSULTANT D'UN RETARD D'ÉLIMINATION DANS LE CADRE D'UN TRAITEMENT PAR MTX-HD

Le risque de survenue d'un retard à l'élimination associé ou non à une néphrotoxicité lors de l'administration de MTX-HD augmente notamment :

- avec l'âge ;
- avec la dose de MTX administrée ;
- en cas d'insuffisance rénale chronique sous-jacente (Débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 mL/min) ;
- en cas de pH urinaire < 7 et/ou de diurèse diminuée ;
- en cas d'hypoalbuminémie ;
- en cas d'obésité ou de dénutrition ;
- en cas de présence d'un troisième secteur (épanchement pleural, ascite, œdème des membres inférieurs) ;
- en cas d'antécédent de toxicité rénale lors d'un précédent cycle de MTX-HD ;
- lors de la prise concomitante de certains médicaments.

Cette liste des facteurs de risque a été élaborée par le groupe d'experts et n'est pas exhaustive.

EN CAS D'ANTÉCÉDENT DE TOXICITÉ RÉNALE LORS D'UN PRÉCÉDENT CYCLE DE MTX-HD

Les patients ayant présenté une toxicité rénale lors d'un cycle de MTX-HD ont un risque augmenté de récurrence de cet effet indésirable en cas de nouvelle administration. Cependant, même dans le cas d'un antécédent de toxicité rénale sévère, les cycles de MTX-HD suivants peuvent généralement être administrés lorsque le patient a récupéré sa fonction rénale initiale [9].



➤ Conduite à tenir

- En cas de survenue d'une toxicité rénale lors d'un précédent cycle de MTX-HD (sauf si une cause précise a été identifiée telle qu'une interaction médicamenteuse et qu'elle a été résolue), le schéma d'administration de MTX-HD lors du nouveau cycle doit être adapté à la cinétique d'élimination du MTX-HD constatée à partir du suivi de la méthotrexatémie lors du précédent cycle.

CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS

➤ Conduites à tenir

- Une consultation d'oncogériatrie préalable à l'instauration du traitement par MTX-HD peut être envisagée.
- La diminution de la posologie du MTX-HD doit être envisagée sur la base de la valeur du DFG, du score Performance Status et d'une éventuelle hypoalbuminémie.
- Pour l'estimation du DFG, la formule CKD-EPI (« Chronic Kidney Disease – Epidemiology collaboration ») doit être privilégiée. Elle est en revanche peu performante chez les patients aux poids extrêmes (dénutris ou obèses), pour lesquels le dosage de la cystatine C peut être réalisé (examen non remboursé), en utilisant la formule CKD-EPI Cystatine. En dernier recours, une clairance de la créatinine mesurée peut être envisagée pour déterminer la fonction rénale.

Pour l'estimation du DFG, un calculateur est disponible pour les patients adultes sur le site de la Société francophone de néphrologie dialyse et transplantation (SFNDT) via le lien suivant : <https://www.sfndt.org/professionnels/calculateurs/mdrds-ckd-epi-cockcroft>

Le groupe d'experts recommande également la consultation du site GPR (Guide de prescription & rein) pour l'adaptation posologique du traitement par MTX-HD, accessible à tous les professionnels de santé : <http://sitegpr.com/fr/>



CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DU SYNDROME DE DOWN

D'après les recommandations de bonnes pratiques publiées par le NCCN sur la leucémie aiguë lymphoblastique pédiatrique, les enfants atteints du syndrome de Down présentent souvent des effets indésirables sévères associés au MTX-HD. Ce constat s'appuie sur une analyse des toxicités présentées par 103 enfants atteints du syndrome de Down dans le cadre du traitement de consolidation par MTX-HD de la LAL. Dans cette analyse, aucun patient n'a présenté de toxicité rénale de grade 3 ou 4 après le premier cycle de MTX-HD [10].

Les recommandations nationales françaises issues du protocole CAALL-F01 [11] proposent d'adapter la dose de MTX chez les enfants atteints du syndrome de Down (principalement pour prévenir les toxicités neurologiques).

➤ Conduite à tenir

Le groupe d'experts s'est référé au protocole CAALL-F01 pour élaborer cette conduite à tenir.

- Pour les patients atteints du syndrome de Down traités par MTX-HD, le groupe d'experts recommande une dose de MTX-HD réduite à 0,5 g/m²/cycle.



4 AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR MTX-HD ET AVANT CHAQUE CYCLE

4.1 RÉALISATION D'UN BILAN CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Les bilans cliniques et biologiques décrits dans ce document sont spécifiques à la prévention d'un retard d'élimination du MTX-HD et d'une éventuelle néphrotoxicité associée. Ils doivent être réalisés en complément des autres examens cliniques et biologiques prévus préalablement à l'instauration du traitement par MTX-HD et avant chaque cycle.

4.1.1 ÉVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE DU PATIENT

- Avant l'initiation du traitement, l'existence d'une éventuelle atteinte rénale doit être vérifiée. Il peut notamment être utile de calculer le ratio protéinurie/créatininurie ou albuminurie/créatininurie sur échantillon d'urine.
- Le groupe d'experts précise qu'un dosage de l'albuminémie est souhaitable.

En cas de doute sur les possibilités d'administration du MTX-HD si la fonction rénale est altérée, une discussion pluridisciplinaire entre les équipes d'oncologie/hématologie et les équipes de néphrologie doit être réalisée.



- Dans les 72 heures maximum précédant chaque administration de MTX-HD, il est indispensable d'effectuer une estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) :
 - Chez l'adulte :
 - l'équation **CKD-EPI** doit être utilisée en première intention. En cas de doute sur la validité de l'équation CKD-EPI notamment en cas de morphologie « atypique » (patient amputé, amyotrophique, obèse, dénutri etc.), le dosage de la cystatine C peut être réalisé (examen non remboursé), en utilisant la formule **CKD-EPI Cystatine** ;
 - l'équation **EKFC** (« *European Kidney Function Consortium* ») peut également être proposée mais celle-ci est moins utilisée en pratique clinique à ce jour ;
 - le groupe d'experts recommande de ne plus utiliser l'équation de Cockcroft-Gault.
 - Chez l'enfant à partir de 1 an et le jeune adulte jusqu'à 25 ans, utiliser la **formule de Schwartz** (**CKiDU25** : « *Chronic Kidney Disease in Children Under 25* »).

En dernier recours, une clairance de la créatinine mesurée peut être réalisée pour déterminer la fonction rénale. Cet examen n'est effectué qu'en service spécialisé d'explorations fonctionnelles rénales ou dans les services de médecine nucléaire.

Calcul du DFG et adaptation posologique du traitement par MTX-HD

Pour les patients adultes : un calculateur de DFG est disponible sur le site de la SFNDT via le lien suivant : <https://www.sfndt.org/professionnels/calculateurs/mdrds-ckd-epi-cockcroft>

Pour les enfants : un calculateur de DFG, utilisant la formule de Schwartz, est disponible sur le site de la Société française de médecine d'urgence via le lien suivant : https://www.sfmur.org/calculateurs/CCREAT_PED.htm

Le groupe d'experts recommande également la consultation du site GPR pour l'adaptation posologique du traitement par MTX-HD, accessible à tous les professionnels de santé : <http://sitegpr.com/fr/>



FACTEURS
DE RISQUES



AVANT MTX-HD



PENDANT
ET/OU APRÈS
MTX-HD



SI RETARD
D'ÉLIMINATION
MTX-HD



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



4.1.2 VÉRIFICATION DE L'ABSENCE D'UN TROISIÈME SECTEUR ET/OU D'UNE SURCHARGE PONDÉRALE

En cas de présence d'un troisième secteur (épanchements pleuraux, ascites, œdèmes des membres inférieurs) ou en cas d'obésité (relargage graisseux), le MTX s'élimine lentement. Ceci entraîne un allongement de sa demi-vie d'élimination terminale et un risque de toxicité systémique augmenté.

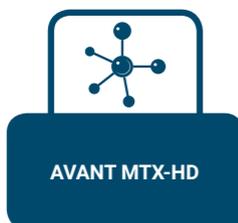
➤ Conduite à tenir

- Vérifier l'absence d'un troisième secteur ou d'une surcharge pondérale avant l'initiation du traitement par MTX-HD.

4.1.3 MESURE DE LA MÉTHOTREXATÉMIE EN CAS DE CYCLES RAPPROCHÉS OU DE RETARD IMPORTANT À L'ÉLIMINATION

➤ Conduite à tenir

- Lors d'une poursuite du traitement par MTX-HD et en cas de cycles rapprochés ou de retard important à l'élimination, la mesure du taux résiduel de MTX avant chaque nouveau cycle peut être réalisée à l'appréciation du clinicien (cf 5.2.2. Surveillance de la méthotrexatémie (page 29)).



4.2 IDENTIFICATION DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions médicamenteuses mentionnées dans cet avis d'experts ne sont pas exhaustives.

Le groupe d'experts préconise de solliciter un avis pharmacologique avant l'instauration d'un traitement par MTX-HD afin d'évaluer les éventuelles interactions avec les traitements pris par le patient, avec ou sans prescription médicale, notamment :

- les médicaments ;
- les produits de phytothérapie ;
- les produits d'aromathérapie ;
- les compléments alimentaires ;
- ...

Avant chaque nouvelle administration de MTX-HD, les éventuelles interactions doivent être réévaluées. Les établissements de santé ayant mis en place un processus de conciliation des traitements médicamenteux sont encouragés à le proposer aux patients traités par MTX-HD.

Certains médicaments doivent être arrêtés suffisamment tôt selon leur demi-vie d'élimination pour éviter toute interférence avec l'élimination du MTX-HD ou tout risque de cumul d'effet toxique sur le rein [2]. Les fonctions rénales et hépatiques du patient sont également à considérer dans l'élimination de ces médicaments.

Une liste des principales interactions médicamenteuses à prendre en compte est disponible en ANNEXE 2. Ces interactions médicamenteuses sont détaillées dans les sous-parties ci-après.



4.2.1 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES PHARMACOCINÉTIQUES

Plusieurs interactions médicamenteuses sont susceptibles d'être responsables d'un surdosage en MTX.

4.2.1.1 Interaction médicamenteuse par diminution de la clairance rénale du MTX

Certains médicaments inhibent la sécrétion tubulaire rénale du MTX et donc diminuent sa clairance rénale. Les médicaments responsables d'une diminution de la clairance rénale du MTX, classés selon le niveau de contrainte de l'interaction défini dans le RCP [3] et le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM [12], sont les suivants :

- Association contre-indiquée :
 - probénécide ;
 - triméthoprime (seul ou associé au sulfaméthoxazole) ;
 - acide acétylsalicylique (à doses antalgiques, antipyrétiques ou antiinflammatoires).
- Association déconseillée :
 - pénicillines ;
 - ciprofloxacine ;
 - tédizolide ;
 - inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :
 - le traitement par IPP est à réévaluer en priorité, et à arrêter en l'absence formelle d'indication.
 - anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
 - phénytoïne, fosphénytoïne.
- Association nécessitant des précautions d'emploi :
 - acide acétylsalicylique à doses antiagrégantes plaquettaires ;
 - ciclosporine :
 - lors d'une administration concomitante de MTX et de ciclosporine, il y a une augmentation du risque de toxicité du MTX et de la ciclosporine par diminution réciproque des clairances des deux médicaments ;



- il convient :
 - de réaliser un dosage des concentrations plasmatiques de ciclosporine et de MTX ;
 - d'adapter la posologie si nécessaire pendant l'association et après son arrêt.
- D'autres médicaments, qui ne sont ni contre-indiqués, ni déconseillés et qui ne nécessitent pas de précaution d'emploi, sont susceptibles d'interagir avec le MTX par diminution de sa clairance rénale et nécessitent une vigilance particulière en cas d'association. Néanmoins, ces administrations médicamenteuses concomitantes ne font pas l'objet d'un niveau de contrainte défini dans le RCP :
 - furosémide [3] ;
Le furosémide peut être responsable d'une augmentation des taux plasmatiques de méthotrexate par inhibition compétitive de la sécrétion tubulaire lorsque ces deux médicaments sont administrés concomitamment.
 - allopurinol [13, 14] ;
 - gemfibrozil [9, 15].

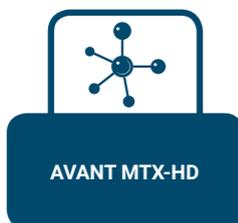
4.2.1.2 Interaction par diminution du pH urinaire

- Furosémide [16]
- Médicaments à base de vitamine C :
 - une vigilance particulière est à accorder aux médicaments susceptibles d'entraîner une modification du pH urinaire, tels que les médicaments à base de vitamine C [17].
- Risque d'interaction avec certains aliments ou certaines boissons.

> Conduites à tenir

Le groupe d'experts recommande :

- d'éviter la consommation excessive de certains aliments ou certaines boissons (sodas, notamment ceux à base de cola [18, 19]) avec un pH faible suspectés d'affecter la clairance du MTX ;
- d'interroger le patient sur ses habitudes alimentaires.



4.2.2 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES PHARMACODYNAMIQUES

- Association à prendre en compte

Lors de l'administration conjointe du MTX-HD et de médicaments ayant une toxicité rénale propre, il existe un risque d'augmentation de la néphrotoxicité par synergie d'effet de ces médicaments au niveau du rein [2].

Parmi les médicaments néphrotoxiques, on retrouve notamment :

- les produits de contraste iodés [3] ;
- certains antibiotiques ou antifongiques : les aminosides [3], l'amphotéricine B [12, 20], la colistine [12], les glycopeptides (teicoplanine et vancomycine) [12], les fluoroquinolones [21] ;
- certains anticancéreux : les organoplatines [3], l'ifosfamide [12], la streptozocine [12] ;
- certains antiviraux : le foscarnet [3], les « ciclovirs » [3], l'adefovir, le tenofovir disoproxil [12] ;
- certains antiparasitaires : la pentamidine [3] ;
- certains immunosuppresseurs : la ciclosporine, le tacrolimus [3] ;
- l'acide clodronique [12] ;
- les AINS [20].

Une vigilance est également à apporter en cas d'association du MTX avec des médicaments interférant avec l'hémodynamique rénale, tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les sartans ou les inhibiteurs du sodium-glucose de type 2 (iSGLT2).

> Conduites à tenir

- L'arrêt du médicament ayant un impact sur la fonction rénale pendant chaque cycle de MTX-HD doit être envisagé, si cela est possible.
- Si l'association du MTX avec un médicament ayant un impact sur la fonction rénale est nécessaire, une diminution de la dose de MTX administrée et de celle du médicament co-administré ou un ajustement des schémas d'administration devront être envisagés.



4.3 MISE EN PLACE DES MESURES D'HYPERHYDRATATION ALCALINE

Le MTX est un acide faible, avec une solubilité limitée dans un environnement acide (à pH = 5, la solubilité maximale est de 2 mM). L'hyperhydratation alcaline permet d'optimiser la solubilité du MTX dans les urines [6]. Une déshydratation peut augmenter le risque de survenue d'une IRA [2, 3].

➤ Conduites à tenir

- **Délai d'initiation de la préhydratation alcaline** : le délai d'initiation de l'hydratation alcaline avant l'instauration du traitement par MTX doit permettre d'atteindre les objectifs attendus de diurèse et pH urinaire. Selon les protocoles, ce délai peut varier de 2 heures à 24 heures.
- **Volume de préhydratation alcaline** : l'hydratation est généralement assurée par des solutés, en sus de l'hydratation orale du patient, pour un volume d'au moins 3 litres/m² par jour (intraveineuse) afin d'assurer un débit urinaire suffisant. Le volume d'hydratation doit être adapté à l'âge du patient et à ses comorbidités.
- La préhydratation alcaline doit comporter du bicarbonate de sodium.

Des exemples de protocoles de préhydratation alcaline sont proposés en ANNEXE 3.

● pH urinaire cible et fréquence de suivi du pH urinaire :

- le pH urinaire doit être au minimum maintenu > 7 (équivalent à un pH ≥ 7,5 sur la bandelette urinaire) avant l'initiation du traitement par MTX-HD ;
- le pH urinaire doit être mesuré au minimum toutes les 6 heures et si possible à chaque miction avant et pendant l'administration de MTX-HD, jusqu'à élimination satisfaisante du MTX (cf. 6, page 34) ;
- une alcalinisation secondaire consistant en l'administration d'un bolus de bicarbonate de sodium doit être envisagée quand le contrôle du pH urinaire n'est pas satisfaisant [2]. Un nouveau contrôle du pH doit être effectué 1 heure après l'administration du produit alcalinisant.



5 PENDANT ET/OU APRÈS L'ADMINISTRATION DE MTX-HD

5.1 SURVEILLANCE DU PH URINAIRE ET DE LA DIURÈSE

PH URINAIRE

> Conduites à tenir

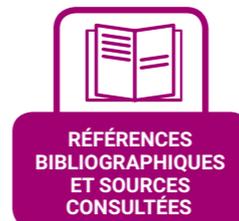
- Le pH urinaire doit être au minimum maintenu > 7 (équivalent à un $\text{pH} \geq 7,5$ sur la bandelette urinaire), jusqu'à élimination satisfaisante du MTX [2].
- Une alcalinisation secondaire consistant en l'administration d'un bolus de bicarbonate de sodium doit être envisagée quand le contrôle du pH urinaire n'est pas satisfaisant [2]. Un nouveau contrôle du pH doit être effectué 1 heure après l'administration du produit alcalinisant.

DIURÈSE

Si le débit urinaire diminue en-dessous de $2 \text{ L/m}^2/\text{jour}$, il y a une augmentation du risque de retard à l'élimination du MTX [6].

> Conduite à tenir

- Pendant l'administration de MTX-HD et jusqu'à élimination satisfaisante du produit, le débit urinaire doit être maintenu à un minimum de $2,5 \text{ L/m}^2/\text{jour}$ et le poids du patient surveillé quotidiennement.



5.2 SURVEILLANCE DE LA FONCTION RÉNALE ET DE LA MÉTHOTREXATÉMIE

La fonction rénale et la méthotrexatémie doivent être surveillées à des intervalles réguliers pendant et après l'administration de MTX-HD, et jusqu'à élimination satisfaisante du MTX.

5.2.1 SURVEILLANCE DE LA FONCTION RÉNALE

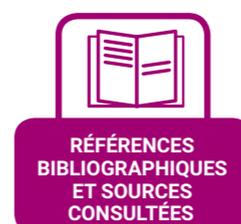
D'après les recommandations internationales *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury* [22], une IRA stade 1 est définie par la présence d'au moins un des trois critères diagnostiques suivants :

- augmentation de la créatinine sérique $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ en 48 heures, chez l'adulte ;
- augmentation de la créatinine sérique $\geq 1,5$ fois la valeur basale au cours des 7 derniers jours, chez l'adulte et chez l'enfant ;
- diurèse $< 0,5 \text{ mL/kg/heure}$ pendant 6 heures.

Il est à considérer que l'augmentation de la créatinine sérique peut se produire en décalage par rapport à la survenue de l'atteinte rénale [6].

> Conduites à tenir

- La surveillance de la fonction rénale doit être réalisée pendant et après l'administration de MTX-HD par des mesures quotidiennes de la créatinine sérique [3].
- Une augmentation précoce de la créatininémie $> 1,5$ fois la valeur basale, doit systématiquement faire évoquer un retard à l'élimination [23].



5.2.2 SURVEILLANCE DE LA MÉTHOTREXATÉMIE

Le dosage du MTX doit être réalisable et le résultat disponible dans les heures qui suivent le prélèvement.

> Conduites à tenir

La surveillance de la méthotrexatémie doit être réalisée :

- par des prélèvements sur tube sans gel séparateur pour le dosage sur sérum ou sur plasma ;
- en respectant les intervalles de mesures de la méthotrexatémie suivants proposés par le groupe d'experts :

| | Indication | | | |
|---|--------------------------------|---|--|---|
| | Leucémie aiguë lymphoblastique | Ostéosarcome | Lymphome | Choriocarcinome |
| Dose de MTX-HD | 1-5 g/m ^{2*} | 8-12 g/m ² | 1-8 g/m ² | 300 mg – 1 g/m ² (toutes les 2 semaines) |
| Durée de perfusion | 24-36 h | 4 h | 2-6 h 24 h pour certains lymphomes pédiatriques** | - 12 h pour une dose de 300 mg/m ² - 24 h pour une dose de 1 g/m ² |
| Intervalles de mesure de la méthotrexatémie*** après le début de la perfusion | (± 36 h), 48 h, 72 h | 24 h, 48 h, 72 h (± 96 h en pédiatrie) | 24 h, 36 h****, 48 h, (± 72 h) | - 24 h pour une dose de 300 mg/m ² - 32 h pour une dose de 1 g/m ² |

*0,5 g/m² pour les patients atteints d'un syndrome de Down

**Dans le cas d'une perfusion d'une durée de 24 heures, le contrôle de la méthotrexatémie à 24 h n'est pas réalisé.

***La majorité des hôpitaux contrôle la méthotrexatémie jusqu'à une concentration en MTX-HD ≤ 0,1 ou ≤ 0,2 µmol/L.

****Dans le cadre des perfusions de 24 h

En cas de retard d'élimination, le dosage du MTX est poursuivi avec des intervalles de mesures laissés à l'appréciation du clinicien, jusqu'à élimination satisfaisante du MTX.



5.3 ADMINISTRATION SÉQUENTIELLE D'ACIDE FOLINIQUE (FOLINATE DE CALCIUM/LÉVOFOLINATE DE CALCIUM/ACIDE LÉVOFOLINIQUE)

L'administration de hautes-doses de MTX se fait toujours avec l'administration séquentielle d'acide folinique par des équipes formées et exerçant dans un service habilité à l'administration de traitements médicamenteux systémiques du cancer.

5.3.1 MÉCANISME D'ACTION DE L'ACIDE FOLINIQUE

L'acide folinique est l'état réduit ou tétra-hydrogéné de l'acide folique. Il constitue le co-facteur de la thymidylate synthétase, enzyme clef de la synthèse de l'ADN [24].

C'est un antagoniste biochimique des agents antifoliques tels que le méthotrexate (dont il est l'inhibiteur spécifique) mais aussi de la pyriméthamine et dans une moindre mesure de la salazopyrine et du triméthoprim [24].

5.3.2 INDICATION DE L'ACIDE FOLINIQUE

L'acide folinique est indiqué dans la prévention et/ou la correction des accidents toxiques provoqués par le méthotrexate utilisé dans le traitement des leucémies et des tumeurs malignes [2].

NE PAS SUBSTITUER l'acide folinique par l'acide folique dans l'indication ci-dessus.

5.3.3 SPÉCIALITÉS COMMERCIALISÉES EN FRANCE

Au 22/02/2023, il existe treize spécialités à base de folinate de calcium, quatre spécialités à base de lévofolinate de calcium et une spécialité à base d'acide lévofolinique commercialisées en France (ANNEXE 4).



5.3.4 MODALITÉS D'ADMINISTRATION DE L'ACIDE FOLINIQUE

Les doses recommandées de folinate de calcium et de lévofolinate de calcium étant différentes, il faut se référer au RCP de la spécialité pharmaceutique d'acide folinique concernée afin de connaître la dose à administrer.

Le schéma de supplémentation par l'acide folinique dépend fortement de la posologie et des modalités d'administration du MTX-HD, de la fonction rénale du patient et de sa méthotrexatémie.

SELON LA POSOLOGIE ET LES MODALITÉS D'ADMINISTRATION DU MTX-HD

Les modalités d'administration de l'acide folinique (date de début de traitement, dose, intervalle entre deux administrations, nombre total d'administrations...) peuvent différer selon les protocoles de traitement par MTX-HD.

> Conduites à tenir

- L'administration d'acide folinique doit être réalisée conformément au protocole établi dans l'indication concernée.
- L'acide folinique étant un antagoniste du MTX, il ne doit pas être administré en même temps que le MTX sauf dans le cas de protocoles précis [24]. En particulier, l'intervalle entre l'administration de MTX-HD et le début de traitement par l'acide folinique doit être respecté. Le non-respect de cet intervalle exposerait le patient à un risque de toxicité sévère ou à une altération de l'efficacité du MTX-HD.

SELON LA MÉTHOTREXATÉMIE

> Conduite à tenir

- L'administration d'acide folinique doit être poursuivie jusqu'à l'atteinte d'un seuil de concentration plasmatique de MTX qui peut différer selon le protocole d'administration.



VOIE D'ADMINISTRATION DE L'ACIDE FOLINIQUE

L'absorption d'acide folinique par le tractus intestinal se fait par l'intermédiaire de transporteurs et est saturable aux doses > 50 mg pour le folinate de calcium [24] et aux doses > 12,5 – 25 mg pour le lévofolinate de calcium/ acide lévofolinique [25].

L'acide folinique peut être administré par voie orale ou parentérale selon les protocoles adaptés à chaque situation clinique. Suivant la voie d'administration utilisée, les doses administrées sont différentes.

La voie d'administration peut également différer entre le traitement d'induction et le traitement d'entretien.

> Conduites à tenir

- L'acide folinique doit être administré par voie parentérale dans les situations suivantes (*présentées par ordre de fréquence de survenue en pratique clinique*) :
 - en cas de survenue de vomissements avec maintenance en parallèle d'une hyperhydratation alcaline [24] ;
 - dans le cadre d'une administration de doses élevées d'acide folinique et/ou en cas de concentrations élevées de MTX [6] ;
 - chez les patients ayant des syndromes de malabsorption [25] ;
 - en cas d'impossibilité de prise du médicament par voie orale compte tenu du risque de fausse route, d'un trouble de la déglutition ou d'un état de conscience altéré du patient.
- En cas d'administration parentérale de l'acide folinique, compte tenu de la quantité de calcium contenue dans la solution, il est préconisé de ne pas dépasser une vitesse de perfusion intraveineuse de :
 - 80 mg/min lors de l'administration du lévofolinate de calcium [25] ;
 - 160 mg/min lors de l'administration du folinate de calcium [26].



5.4 CONDITIONS DE SORTIE DU PATIENT EN L'ABSENCE DE RETARD D'ÉLIMINATION DU MTX-HD ET DE NÉPHROTOXICITÉ

➤ Conduites à tenir

- Pour une méthotrexatémie comprise entre 0,5 et 1 $\mu\text{mol/L}$, le patient peut sortir d'hospitalisation. Le groupe d'experts précise qu'en pédiatrie, la sortie du patient se fait généralement en cas de méthotrexatémies $< 0,15$ ou $< 0,2 \mu\text{mol/L}$.
- L'acide folinique est poursuivi à domicile si la valeur de méthotrexatémie est $> 0,1 \mu\text{mol/L}$ ou $> 0,2 \mu\text{mol/L}$ selon les protocoles. En cas de nécessité de poursuite de l'acide folinique à domicile, le patient (et ses parents s'il s'agit d'un enfant) doit être sensibilisé à l'importance d'une bonne observance.



6 EN CAS DE RETARD D'ÉLIMINATION DU MTX-HD

La clairance du MTX diminue proportionnellement à la diminution du DFG, entraînant une exposition prolongée au MTX-HD [6].

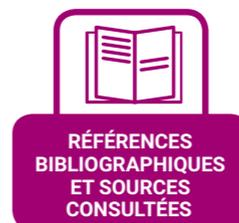
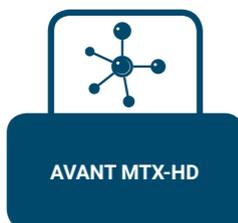
DÉFINITION DU RETARD À L'ÉLIMINATION

En fonction de l'âge du patient, de l'indication et de la dose de MTX, les protocoles peuvent être différents.

Afin de confirmer la survenue d'un retard à l'élimination, il est nécessaire de réaliser **au minimum deux mesures de la méthotrexatémie**. La durée de perfusion de MTX-HD conditionne le moment de réalisation de la première mesure de la méthotrexatémie. L'éventuel retard d'élimination détecté lors du premier dosage est à confirmer par un deuxième dosage à réaliser 24 heures après le premier.

Quelle que soit la durée de perfusion, il convient de vérifier le seuil de MTX aux deux délais définis ci-après.

- Pour les perfusions de 3 à 6 heures :
 - MTX > 10 µmol/L, 24 heures après le début de la perfusion [23] ;
 - MTX > 1 µmol/L, 48 heures après le début de la perfusion [23] ;
 - Si la valeur seuil de MTX mesurée 48 heures après le début de la perfusion n'est pas satisfaisante :
MTX > 0,15 µmol/L, 72 heures après le début de la perfusion.
- Pour les perfusions de 24 heures :
 - MTX > 0,5 µmol/L, 48 heures après le début de la perfusion [23] ;
 - MTX > 0,2 µmol/L, 72 heures après le début de la perfusion.



Le groupe d'experts précise que chez les patients traités pour un **ostéosarcome**, le retard à l'élimination est défini par les concentrations de MTX suivantes :

- MTX > 15 $\mu\text{mol/L}$, 24 heures après le début de la perfusion ;
- MTX > 1,5 $\mu\text{mol/L}$, 48 heures après le début de la perfusion ;
- MTX > 0,15 $\mu\text{mol/L}$, 72 heures après le début de la perfusion.



6.1 SURVEILLANCE DE LA FONCTION RÉNALE, DE LA MÉTHOTREXATÉMIE, DE LA DIURÈSE ET DU PH URINAIRE – INTENSIFICATION DE L'HYPERHYDRATATION ALCALINE

En cas de retard à l'élimination du MTX, associé ou non à une insuffisance rénale aiguë :

- un contrôle du pH urinaire doit être effectué afin de le maintenir > 7 (équivalent à un $\text{pH} \geq 7,5$ sur la bandelette urinaire). Une alcalinisation secondaire consistant en l'administration d'un bolus de bicarbonate de sodium doit être envisagée quand le contrôle du pH urinaire n'est pas satisfaisant [2]. Un nouveau contrôle du pH doit être effectué 1 heure après l'administration du produit alcalinisant ;
- la méthotrexatémie et la créatininémie doivent être surveillées conformément au protocole de l'indication concernée ;
- l'hyperhydratation alcaline avec un maintien d'une diurèse alcaline doit être augmentée afin de limiter la précipitation du MTX et/ou de ses métabolites dans les tubules rénaux, en milieu acide.



6.2 ADMINISTRATION D'ACIDE FOLINIQUE

La gestion d'un retard à l'élimination du MTX, associé ou non à une insuffisance rénale aiguë consiste en l'administration adaptée d'acide folinique.

DÉLAI D'ADMINISTRATION

➤ Conduites à tenir

- L'acide folinique doit être administré le plus tôt possible car son efficacité est d'autant plus importante qu'il est administré précocement.
- **Pour les perfusions courtes** : l'acide folinique est débuté à 24 heures du début de l'administration du MTX-HD, sauf si consigne différente dans le protocole appliqué.
- **Pour les perfusions longues (24 heures)** : se référer au protocole pour le délai du début de l'administration de l'acide folinique.

POSOLOGIE

- La posologie doit être adaptée en fonction des taux plasmatiques résiduels de MTX et ceux-ci doivent déterminer la durée optimale du traitement par acide folinique :
 - si le patient traité par MTX-HD est inclus dans un protocole d'essai clinique, la posologie d'acide folinique recommandée dans le protocole doit être respectée ;
 - si le patient n'est pas traité selon un protocole d'essai clinique, les protocoles suivants sont proposés par le groupe d'experts à titre d'exemples :



LAL de l'enfant : selon le protocole CAALL-F01 (Version n° 9 – 25/06/2021) [11], les ajustements posologiques d'acide folinique en cas de méthotrexatémies élevées chez des enfants atteints de LAL, sont les suivants :

| MTX/T | 48 heures | 72 heures | 96 heures | > 96 heures |
|----------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| > 10 µM | 4 × 50 mg/m ² | 4 × 200 mg/m ² | 4 × 200 mg/m ² | 4 × 200 mg/m ² |
| > 5 µM | 4 × 15 mg/m ² | 4 × 100 mg/m ² | 4 × 200 mg/m ² | 4 × 200 mg/m ² |
| > 1 µM | 4 × 15 mg/m ² | 4 × 50 mg/m ² | 4 × 100 mg/m ² | 4 × 200 mg/m ² |
| > 0,5 µM | 4 × 15 mg/m ² | 4 × 15 mg/m ² | 4 × 50 mg/m ² | 4 × 100 mg/m ² |
| > 0,2 µM | 4 × 15 mg/m ² | 4 × 15 mg/m ² | 4 × 15 mg/m ² | 4 × 50 mg/m ² |
| ≤ 0,2 µM | - | - | - | - |

MTX = taux sériques de MTX en µmol/L ; T = Délai écoulé depuis le début de la perfusion de MTX en heures.
Les doses d'acide folinique ci-dessus sont données pour la forme racémique (folinate de calcium).

LAL de l'adulte : selon le protocole GRAALL-2014 (Version n° 8.0 – 15/12/2020) [27], les ajustements posologiques d'acide folinique en cas de méthotrexatémies élevées chez des adultes atteints de LAL, sont les suivants :

| MTX/T | 36 heures | 48 heures | 72 heures | 96 heures | > 96 heures |
|------------|-----------|------------|------------|------------|-------------|
| >10 µM | 25 mg × 4 | 100 mg × 4 | 400 mg × 4 | 400 mg × 4 | 400 mg × 4 |
| 5-10 µM | 25 mg × 4 | 25 mg × 4 | 200 mg × 4 | 400 mg × 4 | 400 mg × 4 |
| 1-5 µM | 25 mg × 4 | 25 mg × 4 | 100 mg × 4 | 200 mg × 4 | 400 mg × 4 |
| 0,5-1 µM | 25 mg × 4 | 25 mg × 4 | 25 mg × 4 | 100 mg × 4 | 200 mg × 4 |
| 0,2-0,5 µM | 25 mg × 4 | 25 mg × 4 | 25 mg × 4 | 25 mg × 4 | 100 mg × 4 |
| < 0,2 µM | - | - | - | - | - |

MTX = taux sériques de MTX en µmol/L ; T = Délai écoulé depuis le début de la perfusion de MTX en heures.
Les doses d'acide folinique ci-dessus sont données pour la forme racémique (folinate de calcium) et sont administrées toutes les 6 heures.



Ostéosarcome : selon le protocole Sarcome-13 (Version n° 3 – 28/09/2021) [28], les ajustements posologiques d'acide folinique en cas de méthotrexatémies élevées chez des patients atteints d'ostéosarcome, sont les suivants :

| Délai écoulé après le début de la perfusion de MTX-HD | Concentrations plasmatiques de MTX (µM/L) | | | | |
|---|---|---------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | < 0,15 | 0,15-2 | 2-20 | 20-100 | > 100 |
| 24 heures | 12 mg/m ² /6 h | 12 mg/m ² /6 h | 12 mg/m ² /6 h | 12 mg/m ² /6 h | 100 mg/m ² /3 h |
| 48 heures | 12 mg/m ² /6 h | 12 mg/m ² /6 h | 12 mg/m ² /6 h | 10 mg/m ² /3 h | 100 mg/m ² /3 h |
| 72 heures | - | 12 mg/m ² /6 h | 10 mg/m ² /3 h | 100 mg/m ² /3 h | 100 mg/m ² /3 h |
| ≥ 96 heures | - | 12 mg/m ² /6 h | 10 mg/m ² /3 h | 100 mg/m ² /3 h | 100 mg/m ² /3 h |

Les doses d'acide folinique ci-dessus sont données pour la forme racémique (folinate de calcium).

LNH de l'enfant : selon le protocole Inter-B-NHL ritux 2010 (version n° 4.0 – 14/12/2015) [29], les ajustements posologiques d'acide folinique en cas de méthotrexatémies élevées chez des enfants atteints de LNH, sont les suivants :

| Délai depuis le début de la perfusion de MTX | Concentrations plasmatiques de MTX (µmol/L) | | | | |
|--|---|---------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------|
| | < 0,15 µM | 0,15-2 µM | 2-20 µM | 20-100 µM | > 100 µM |
| 48 heures | - | 15 mg/m ² /6 h | 15 mg/m ² /6 h | 10 mg/m ² /3 h | 100 mg/m ² /3 h |
| 72 heures | - | 15 mg/m ² /6 h | 10 mg/m ² /3 h | 100 mg/m ² /3 h | 1 000 mg/m ² /3 h |
| 96 heures | - | 15 mg/m ² /6 h | 10 mg/m ² /3 h | 100 mg/m ² /3 h | 1 000 mg/m ² /3 h |
| 120 heures* | - | 15 mg/m ² /6 h | 10 mg/m ² /3 h | 100 mg/m ² /3 h | 1 000 mg/m ² /3 h |

Les doses d'acide folinique ci-dessus sont données pour la forme racémique (folinate de calcium).

*Pour des dosages de MTX au-delà de 120 heures, l'acide folinique doit être continué selon les mêmes schémas posologiques recommandés à 120 heures.



LNH de l'adulte : selon le protocole Blocage-01 [30] (Version n° 4.0 – 23/10/2017), les ajustements posologiques d'acide folinique en cas de méthotrexatémies élevées chez des patients atteints de LNH de l'adulte, sont les suivants :

| | Dose d'acide folinique (intraveineux) |
|--|--|
| MTX 24 heures 0,03 – 10 µmol/L > 10 µmol/L | 20 mg toutes les 6 heures 50 mg toutes les 6 heures |
| MTX 48 heures 0,03 – 1 µmol/L 1 – 5 µmol/L 5 – 10 µmol/L > 10 µmol/L | 20 mg toutes les 6 heures 50 mg toutes les 6 heures 100 mg toutes les 6 heures 200 mg toutes les 6 heures |
| MTX 72 heures 0,03 – 0,5 µmol/L 0,5 – 1 µmol/L 1 – 5 µmol/L > 5 µmol/L | 20 mg toutes les 6 heures 50 mg toutes les 6 heures 100 mg toutes les 6 heures 200 mg toutes les 6 heures |
| MTX > 72 heures 0,03 – 0,1 µmol/L 0,1 – 0,5 µmol/L 0,5 – 1 µmol/L > 1 µmol/L | 20 mg toutes les 6 heures 50 mg toutes les 6 heures 100 mg toutes les 6 heures 200 mg toutes les 6 heures |

Les doses d'acide folinique ci-dessus sont données pour la forme racémique (folinate de calcium).



6.3 RECOURS À LA GLUCARPIDASE

INDICATION DE LA GLUCARPIDASE

VORAXAZE® est indiqué pour réduire la concentration plasmatique toxique de 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. La glucarpidase doit être administrée sous surveillance médicale [31].

Du fait de sa grande taille moléculaire, la glucarpidase ne traverse pas la membrane cellulaire et, par conséquent, ne s'oppose pas aux effets antinéoplasiques intracellulaires du MTX [31].

En cas de recours à un traitement par glucarpidase, il est impératif de prévenir rapidement la Pharmacie à Usage Intérieur de l'établissement et le laboratoire de biologie en charge du dosage de MTX.

Des informations complémentaires sur le cadre réglementaire d'autorisation, la population cible et le mécanisme d'action du médicament VORAXAZE® (glucarpidase ou carboxypeptidase G2) sont disponibles en ANNEXE 5.

DÉFINITION DU PHÉNOMÈNE DE REBOND DES CONCENTRATIONS DE MTX-HD

D'après le RCP du VORAXAZE® [31], le phénomène de rebond est caractérisé par une augmentation de la concentration en MTX d'au moins 1 µmol/L et d'au moins deux fois le nadir de la concentration de MTX post-administration de glucarpidase.

Le groupe d'experts précise que ce rebond des concentrations de MTX s'observe généralement dans les 2 à 3 jours suivants l'administration de la glucarpidase. En pratique clinique, le rebond correspond à toute augmentation de la méthotrexatémie à la suite d'un dosage qui montrait que le méthotrexate n'était plus détectable.

Concernant les modalités de mesures de la méthotrexatémie dans les suites de l'injection de la glucarpidase, se référer à la partie 6.3.2.3. Méthodologie et modalités de surveillance de la méthotrexatémie dans les suites de l'administration de la glucarpidase (page 47).



6.3.1 ADMINISTRATION DE LA GLUCARPIDASE DANS UN CONTEXTE DE RETARD D'ÉLIMINATION SANS ATTEINTE RÉNALE

Quelle que soit l'indication, il est important de respecter un intervalle de 2 heures avant et après l'administration de la glucarpidase pour administrer l'acide folinique (*cf.* 6.3.2.2. Risque d'interaction médicamenteuse avec l'acide folinique, page 46).

LAL DE L'ENFANT

Le groupe d'experts s'est référé au protocole CAALL-F01 (version 9 – 25/06/2021) [11] pour établir la conduite à tenir ci-après.

> Conduite à tenir

- Si une méthotrexatémie > 10 µmol/L est constatée chez un enfant atteint de LAL au-delà de 42 heures après le début de la perfusion de MTX-HD, la glucarpidase doit être administrée dans les 96 heures suivants le début de la perfusion de MTX-HD.

OSTÉOSARCOME

Le groupe d'experts s'est référé au protocole Sarcome-13 (version 3 – 28/09/2021) [28] pour établir la conduite à tenir ci-après.

> Conduite à tenir

- Si une méthotrexatémie > 10 µmol/L est constatée chez un enfant ou un adulte atteint d'un ostéosarcome au-delà de 42 heures après le début de la perfusion de MTX-HD, la glucarpidase doit être administrée dans les 96 heures suivants le début de la perfusion de MTX-HD, et l'acide folinique doit être poursuivi jusqu'à une concentration < 0,15 µmol/L.



Pour les patients enfants et adultes atteints d'un LNH, les patients adultes atteints d'une LAL et les patientes atteintes d'un choriocarcinome, se référer aux seuils de méthotrexatémies mentionnés dans le RCP du VORAXAZE® [31] sauf si consigne différente dans le protocole appliqué.

6.3.2 ADMINISTRATION DE LA GLUCARPIDASE EN CAS D'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE

L'insuffisance rénale aiguë induite par le MTX-HD peut survenir pendant ou juste après la fin de la perfusion ainsi que pendant la phase d'élimination du MTX. Elle se manifeste par une augmentation de la créatinine sérique de 1,5 fois par rapport à la valeur basale avec une diurèse conservée (cf. définition de l'IRA stade 1 selon la classification KDIGO [22] mentionnée dans la partie 5.2.1, page 28).

La glucarpidase ne restaure pas une altération ou une insuffisance rénale préexistante qui se produit dans les suites de l'administration du MTX. Elle élimine le MTX afin de réduire le risque de toxicité rénale supplémentaire [31] (cf. 6.3.2.4, page 48).

L'IRA est généralement non oligurique et le pic de concentration de créatinine sérique survient dans les 2 à 7 jours suivants le début de l'administration de MTX-HD [32].

6.3.2.1 Schéma posologique d'administration de la glucarpidase

La dose recommandée de glucarpidase est une dose unique de **50 unités par kilogramme** sous forme de bolus intraveineux pendant 5 minutes [31].

Le groupe d'experts indique qu'en pratique clinique la dose maximale de VORAXAZE® à administrer chez l'adulte et chez l'enfant s'élève à **4 000 unités**.

Un flacon de VORAXAZE® contient une quantité de 1 000 unités de glucarpidase.



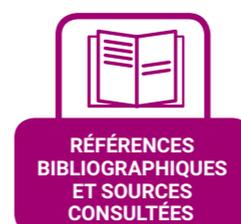
Délai d'administration [31] : une fois le diagnostic d'élimination retardée du MTX établi, la fenêtre temporelle optimale d'administration de la glucarpidase est de 48 à 60 heures à partir du début de la perfusion de MTX-HD. Au-delà de ce délai de 60 heures, les toxicités mettant le pronostic vital en jeu peuvent ne pas être évitées. Les données cliniques montrent toutefois que la glucarpidase continue d'être efficace sur la diminution de la méthotrexatémie au-delà de cette fenêtre temporelle.

Les recommandations relatives à l'utilisation de la glucarpidase issues du RCP du VORAXAZE® [31] sont détaillées ci-après :

| Dose de MTX | ≤ 1 g/m ² | 1-8 g/m ² | 8-12 g/m ² |
|--|---|----------------------|-----------------------|
| Durée de la perfusion de MTX | 36 à 42 heures | 24 heures* | ≤ 6 heures |
| Heures suivant le début de la perfusion de MTX | Concentration plasmatique seuil de MTX (µM) | | |
| 24 heures | - | - ** | ≥ 50 |
| 36 heures | - | ≥ 30 | ≥ 30 |
| 42 heures | - | ≥ 10 | ≥ 10 |
| 48 heures | ≥ 5 | ≥ 5 | ≥ 5 |

*À noter que pour les lymphomes de l'adulte, la durée de perfusion est comprise entre 2 et 6 heures.

**instaurer les soins de support en cas de valeur ≥ 120 µM.



Pour les patients recevant le MTX par perfusion courte (c'est-à-dire entre 2 et 6 heures), l'administration de la glucarpidase peut être envisagée de la façon suivante d'après le RCP du VORAXAZE® [31] :

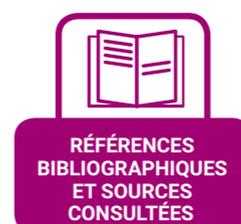
| Dose de MTX | 3-3,5 g/m ² | 5 g/m ² |
|--|---|--------------------|
| Heures suivant le début de la perfusion de MTX | Concentration plasmatique seuil de MTX (µM) | |
| 24 heures | ≥ 20 | - |
| 36 heures | - | ≥ 10 |
| 48 heures | ≥ 5 | ≥ 6 |

À noter qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la population pédiatrique et chez les patients atteints d'une insuffisance rénale [31].

Ré-administration : dans la littérature, des ré-administrations de glucarpidase ont été rapportées. Les données d'efficacité clinique détaillées dans le RCP du VORAXAZE® [31] indiquent que sur les 4 patients ayant présenté un rebond après la première dose de glucarpidase et ayant reçu une deuxième dose de glucarpidase, une réduction médiane de 84 % de la concentration de MTX a été observée, et 2 d'entre eux sont parvenus à une réduction cliniquement importante¹.

Le groupe d'experts est en défaveur d'une seconde injection de VORAXAZE®.

1 Un patient a obtenu une réduction cliniquement importante si toutes les concentrations plasmatiques de MTX mesurées par Chromatographie en phase Liquide à haute performance (CLHP) et centralisées après la première dose de glucarpidase sont ≤ 1 µmol/L [31].



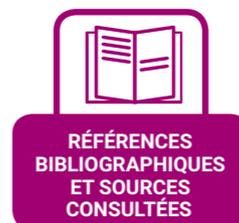
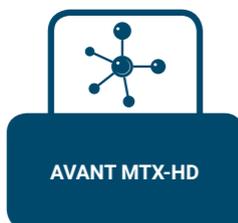
6.3.2.2 *Risque d'interaction médicamenteuse avec l'acide folinique*

L'acide folinique est un substrat compétitif de la glucarpidase susceptible de se lier aux sites de liaison du MTX. Ainsi, la glucarpidase est susceptible de réduire la concentration d'acide folinique [31].

Le MTX intracellulaire continuera d'inhiber la réduction du folate sous sa forme active après l'administration de la glucarpidase. L'acide folinique devra donc être administré au moins 2 heures après l'administration de la glucarpidase afin de reconstituer la source intracellulaire de folate biologiquement active [31].

➤ **Conduites à tenir**

- Il est conseillé de laisser un intervalle de 2 heures avant et après l'administration de la glucarpidase pour administrer l'acide folinique et ainsi minimiser le risque d'une éventuelle interaction [31].
- L'administration d'acide folinique doit être poursuivie jusqu'à ce que les concentrations en MTX soient inférieures à 0,1-0,2 $\mu\text{mol/L}$ [6].
- Le dosage de la méthotrexatémie et l'administration d'acide folinique doivent être poursuivis pendant au moins 48 h suivant l'administration de la glucarpidase en raison du phénomène de relargage du MTX et du risque de rebond des toxicités [6].



6.3.2.3 Méthodologie et modalités de surveillance de la méthotrexatémie dans les suites de l'administration de la glucarpidase

Une stabilisation du prélèvement réalisé dans le cadre du dosage de la méthotrexatémie est nécessaire afin de bloquer la transformation du MTX par la glucarpidase en ses métabolites inactifs dans le tube de prélèvement.

Le groupe d'experts recommande de suivre les modalités de prélèvement établies par le laboratoire de biologie en charge de la réalisation du dosage de MTX.

MÉTHODOLOGIE [5]

Dans les 48 heures suivants l'administration de la glucarpidase

Le DAMPA est un métabolite inactif du MTX qui se forme après l'administration de la glucarpidase. Le DAMPA interfère avec la mesure de la concentration du MTX, et entraîne une surestimation de la concentration en MTX dans le cadre d'un suivi à l'aide des techniques immunochimiques.

A contrario, il n'y a pas de risque d'interférence avec la technique par CLHP qui permet la séparation du MTX et du DAMPA.

> Conduites à tenir

- Il est déconseillé de mesurer la méthotrexatémie avec les techniques immunochimiques actuelles en raison d'un manque de fiabilité des résultats.
- La méthotrexatémie doit être surveillée avec la technique séparative par CLHP couplée à la spectrométrie de masse.



Au-delà de 48 heures post-administration de glucarpidase

L'effet de l'interférence du DAMPA s'atténue dans le temps, au fur et à mesure de son élimination. Chez la majorité des patients, les concentrations de DAMPA sont passées en-dessous de 1 µmol/L dans les 48 heures qui ont suivi l'administration de la glucarpidase [31].

Le groupe d'experts précise que le DAMPA est détectable pendant au minimum 4 jours suivant l'administration de la glucarpidase.

> Conduites à tenir

- La surveillance de la méthotrexatémie doit se faire par méthode chromatographique en première intention.
- Les techniques immunochimiques peuvent être utilisées pour surveiller un éventuel rebond de MTX, si la concentration de DAMPA est inférieure à la limite de quantification.
- En l'absence de dosage par CLHP, il est préconisé de se baser pendant 48 heures sur la méthotrexatémie issue d'un échantillon prélevé avant l'administration de la glucarpidase pour choisir la dose d'acide folinique à administrer (se reporter aux abaques hors glucarpidase mentionnés dans la partie 6.2 en pages 37-40).

Pour rappel, il est préconisé d'attendre 2 heures après l'administration de glucarpidase avant de débiter l'administration d'acide folinique (cf. 6.3.2.2 Risque d'interaction médicamenteuse avec l'acide folinique, page 46).

6.3.2.4 *Poursuite des mesures d'hyperhydratation et d'alcalinisation des urines dans les suites de l'administration de la glucarpidase*

La glucarpidase ne restaure pas une fonction rénale altérée mais réduit le risque de toxicité rénale supplémentaire en éliminant le MTX [31].

> Conduite à tenir

- L'hydratation alcaline doit être poursuivie concomitamment à la mise en place du traitement par glucarpidase.



6.3.2.5 Risque d'apparition d'anticorps anti-glucarpidase

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe une immunogénicité potentielle avec un risque d'apparition d'anticorps anti-glucarpidase.

Dans les données cliniques répertoriées dans le RCP de la glucarpidase, il est indiqué qu'une évaluation des anticorps anti-glucarpidase a été effectuée chez 205 patients ayant reçu une dose (n = 176), 2 doses (n = 27), ou 3 doses (n = 2) de glucarpidase. Quarante-trois (21 %) de ces 205 patients ont présenté des anticorps anti-glucarpidase après l'administration, parmi lesquels 32 avaient reçu 1 dose (18 %) et 11 avaient reçu 2 ou 3 doses de glucarpidase (38 %). Les titres d'anticorps ont été déterminés par un essai d'immuno-absorption enzymatique (*Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay* – ELISA) relais pour les anticorps antiglucarpidase. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez 22 des 43 patients qui ont été testés positifs pour les anticorps de liaison anti-glucarpidase [31].

La glucarpidase peut être responsable de la survenue d'autres effets indésirables. Pour plus d'informations sur les effets indésirables de la glucarpidase, consulter le [RCP de VORAXAZE®](#).

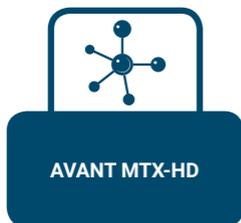
6.3.2.6 En cas d'indisponibilité de la glucarpidase

En cas d'indisponibilité de la glucarpidase dans l'établissement où le patient est hospitalisé, une demande de prêt du médicament auprès d'un autre établissement doit être envisagée.

Chaque établissement potentiellement amené à utiliser du MTX-HD doit identifier un circuit lui permettant de se procurer rapidement du VORAXAZE.

En cas d'indisponibilité de la glucarpidase :

- la meilleure option reste le **traitement par acide folinique** (« sauvetage folinique »), à utiliser le plus tôt possible suivant le début de la perfusion de MTX-HD et selon le délai et les doses prévus dans le protocole ;
- en cas de très fortes concentrations en MTX, certaines **méthodes d'épuration extrarénale** peuvent être envisagées, le bénéfice attendu étant plus important que les risques liés à ces techniques [5].



6.4 ÉPURATION EXTRARÉNALE

Les méthodes d'épuration extrarénale ne doivent être qu'exceptionnellement envisagées, après le traitement spécifique du retard d'élimination du MTX-HD. Ces méthodes ne sont pas une solution optimale de prise en soins compte-tenu des risques qu'elles entraînent et du phénomène de rebond des concentrations de MTX-HD.

Pour plus d'informations sur les méthodes d'épuration extrarénale utilisables dans le cadre de la prise en soins des patients traités par MTX-HD, se référer à la rubrique 4.9 des RCP des spécialités à base de méthotrexate [3].

➤ Conduite à tenir

- Le recours à l'épuration extrarénale doit être systématiquement discuté avec un néphrologue et un réanimateur.



GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET

ORGANISMES PROFESSIONNELS, ASSOCIATIONS ET INSTITUTIONS SOLlicitÉS AYANT PROPOSÉ DES EXPERTS CONVIÉS À TITRE INDIVIDUEL DANS LES GROUPES DE TRAVAIL/RELECTURE

Association française des infirmier(e)s en cancérologie (AFIC)

Groupe coopérateur national de recherche dans les domaines des leucémies (FILO)

Intergroupe Lymphoma study association (LYSA)

Réseau de référence clinique des sarcomes (NETSARC+)

Société française de biologie clinique (SFBC)

Société française du cancer (SFC)

Société française d'hématologie (SFH)

Société française de lutte contre les cancers et les leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE)

Société française de pharmacie clinique (SFPC)

Société française de pharmacologie oncologique (SFPO)

Société francophone de néphrologie dialyse et transplantation (SFNDT)

Société de néphrologie pédiatrique (SNP)

Association ensemble leucémie lymphome espoir (ELLYE)

Association INFOSARCOMES

Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) de Lyon et de la Pitié-Salpêtrière

Dispositifs spécifiques régionaux du cancer (DSRC)

Observatoires des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques (OMÉDIT)



GROUPE DE TRAVAIL

Les experts du groupe de travail participent *intuitu personae* et non en qualité de représentant d'un organisme, d'une société savante ou d'un groupe de professionnels.

Chaque expert a renseigné une déclaration publique d'intérêts (DPI) préalablement à sa participation à l'expertise. L'Institut a analysé la DPI de chacun préalablement à sa participation et tout au long des travaux d'expertises au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Des experts ont déclaré des liens d'intérêts avec les neuf industries de santé membres fondateurs de l'association FIAC².

L'Institut n'a pas identifié de risque de conflit d'intérêts. Chaque DPI est publiée sur le site unique DPI-SANTÉ³.

- **Mme AUBANEL Danièle**, Représentant de patients
- **Dr BARDIN Christophe**, Pharmacien hospitalier, APHP – Hôpital Cochin, Paris
- **Pr BARUCHEL André**, Pédiatre hématologue, APHP – Hôpital Robert Debré, Paris
- **Dr BIHAN Kevin**, Pharmacien hospitalier, Centre Régional de Pharmacovigilance – Pitié-Salpêtrière, Paris
- **Dr CARTERY Claire**, Néphrologue, CH Valenciennes
- **Dr CHOQUET Sylvain**, Hématologue, APHP – Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris
- **Dr CORREARD Florian**, Pharmacien hospitalier, AP-HM – Hôpital de la Timone et Université Aix-Marseille, Marseille
- **Dr DE LAFORCADE Louis**, Néphrologue, CH Libourne
- **Mme DEMARE Camille**, Infirmière diplômée d'État, Centre Léon Bérard, Lyon
- **Pr DERAÏN Laurence**, Néphrologue, HCL – Hôpital Édouard Herriot, Lyon
- **Mr DOUCET Philippe**, Représentant de patients
- **Pr DUCASSOU Stéphane**, Pédiatre hématologue, CHU Bordeaux
- **Dr GOLDWIRT Lauriane**, Pharmacologue, APHP – Hôpital Saint-Louis, Paris
- **Dr GUEUTIN Victor**, Néphrologue, CHU Caen
- **Pr GUITTON Jérôme**, Pharmacologue, HCL – Hôpital Lyon Sud, Pierre-Bénite

2 <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Filiere-Intelligence-Artificielle-et-Cancer>

3 <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>



- **Pr HONORÉ Stéphane**, Pharmacien hospitalier, Omédit PACA-Corse et Université Aix-Marseille, Marseille
- **Dr PAUTIER Patricia**, Oncologue médical, Gustave Roussy, Villejuif
- **Dr PIERRE Sabrina**, Pharmacien hospitalier, Centre régional de pharmacovigilance, Lyon
- **Dr PIPERNO-NEUMANN Sophie**, Oncologue médical, Institut Curie, Paris
- **Dr POURROY Bertrand**, Pharmacien hospitalier, APHM – Hôpital de la Timone, Marseille
- **Dr RANCHON Florence**, Pharmacien hospitalier, HCL – Hôpital Lyon Sud, Pierre-Bénite
- **Pr SIRVENT Nicolas**, Pédiatre hématologue, CHU Montpellier
- **Dr SOUSSAIN Carole**, Hématologue, Institut Curie, Paris
- **Dr TAQUE Sophie**, Pédiatre néphrologue et hématologue, CHU Rennes

REPRÉSENTANTS INSTITUTIONNELS

- **ANDRÉOLI Laura**, évaluatrice pharmacovigilance, ANSM
- **BAUMANN-BOUSCAUD Lorraine**, DSR-C Grand Est-NEON, Vandoeuvre-lès-Nancy
- **BENLAZAR Anissa**, évaluatrice clinique, ANSM (à partir de février 2023)
- **DELAYE Clémence**, évaluatrice clinique, ANSM (à partir de février 2023)
- **DUTET Julie**, évaluatrice clinique, ANSM (jusqu'en décembre 2022)
- **LABROSSE-CANAT Hélène**, DSR-C ONCO AURA, Lyon
- **LE DEROFF-POUPEAU Céline**, OMÉDIT Bretagne, Quimper
- **LOUVRIER Marion**, OMÉDIT Nouvelle Aquitaine Guadeloupe Guyane, Bordeaux



COORDINATION DU PROJET POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- **BERTIN Célia**, cheffe de projets, département médicament, Direction des recommandations et du médicament
- **SAGOT Lucie**, cheffe de projets, département médicament, Direction des recommandations et du médicament (de septembre 2022 à janvier 2023)
- **DUPERRAY Marianne**, directrice, Direction des recommandations et du médicament

RELECTEURS

Sur 78 relecteurs, 1 a souhaité ne pas être cité.

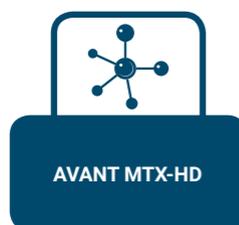
- **Pr BACCHETTA Justine**, Pédiatre, HCL – Hôpital Femme Mère Enfant, Bron
- **Dr BAILLY Sébastien**, Oncologue médical, CHU Clermont-Ferrand
- **Mme BASCETTO Laura**, Infirmière diplômée d'État, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
- **Dr BERGER Claire**, Pédiatre, CHU Saint-Étienne
- **Pr BERTRAND Yves**, Pédiatre, Institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, Lyon
- **Pr BOYER Olivia**, Pédiatre, APHP – Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- **Dr BREHON Mathias**, Hématologue, Médipôle Hôpital Mutualiste, Villeurbanne
- **Dr BRUGIERES Laurence**, Pédiatre, Gustave Roussy, Villejuif
- **Dr BRUN FITTON Anne**, Pharmacien hospitalier, Groupe hospitalier de Bretagne Sud, Lorient
- **Dr CABRERA Quentin**, Hématologue, CHU Sud Réunion, Saint-Pierre
- **Dr CARPENTIER Benjamin**, Hématologue, Hôpital Saint Vincent de Paul, Lille
- **Dr CASASNOVAS René Olivier**, Hématologue, CHU Dijon
- **Dr CORNILLON Jérôme**, Hématologue, CHU Saint-Étienne
- **Dr CORRADINI Nadège**, Pédiatre, Institut d'hématologie et d'oncologie pédiatrique, Lyon
- **Pr DALLE Jean-Hugues**, Pédiatre, APHP – Hôpital Robert Debré, Paris



- **Dr DE CHARETTE DE LA CONTRIE Marie**, Hématologue, CHU Réunion, Saint Denis
- **Pr DECONINCK Eric**, Hématologue, CHU Besançon
- **Dr DELAYE Matthieu**, Oncologue médical, Institut Curie, Saint-Cloud
- **Dr DELETTE Caroline**, Hématologue, CHU Amiens
- **Dr DELRIEU Jérémie**, Pharmacien hospitalier, CHU Poitiers
- **Dr DINE Raphaëlle**, Hématologue, CHU Sud Réunion, Saint-Pierre
- **Dr DIOP Nadia**, Hématologue, CHU Clermont-Ferrand
- **Dr DRAPEAU Florent**, Pharmacien hospitalier, CHU Réunion, Saint-Pierre
- **Dr DUQUESNE Julien**, Pharmacien hospitalier, CHU Nice
- **Pr DURANDO Xavier**, Oncologue médical, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
- **Dr EL AATMANI Anne**, Pharmacien hospitalier, CHU Strasbourg
- **Pr ENTZ WERLE Natacha**, Pédiatre, CHU Strasbourg
- **Dr FLAHAULT Adrien**, Néphrologue, CHRU Nancy, Vandoeuvre-Lès-Nancy
- **Dr FRESSE Audrey**, Pharmacien hospitalier, Centre régional de pharmacovigilance, Nancy
- **Dr GASPERI Emmanuel**, Pharmacien hospitalier, CH Max Querrien, Paimpol
- **Dr GICQUEL Céline**, Pharmacien hospitalier, CHI Fréjus Saint-Raphaël, Fréjus
- **Mme GOLFETTO Caroline**, Infirmière diplômée d'État, Institut Paoli Calmettes, Marseille
- **Dr GUIDEZ Stéphanie**, Hématologue, CHU Poitiers
- **Dr HICHERI Yosr**, Hématologue, Institut Paoli Calmettes, Marseille
- **Dr JANTZEM Hélène**, Pharmacien hospitalier, Centre régional de pharmacovigilance, Brest
- **Dr LAUVRAY Thomas**, Pédiatre, CHU Limoges
- **Dr LAZARETH Hélène**, Néphrologue, APHP – Hôpital européen Georges Pompidou, Paris
- **Dr LEGUAY Thibaut**, Hématologue, CHU du Haut Lévêque, Pessac
- **Dr LEVEQUE Dominique**, Pharmacien hospitalier, CHU Strasbourg – Hôpital Hautepierre
- **Dr LORTAL Barbara**, Pharmacien hospitalier, Institut Bergonié, Bordeaux
- **Dr MAILLAN Gaëlle**, Pharmacien hospitalier, CHU Limoges – Hôpital Dupuytren



- **Dr MANNONE Lionel**, Hématologue, CHU Nice
- **Dr MAREC-BERARD Perrine**, Pédiatre, Centre Léon Bérard, Lyon
- **Pr MAYANDIE Marc**, Biologiste médical, CHU Dijon
- **Dr MISRA Srimanta**, Hématologue, CH Troyes
- **Dr MOLUÇON CHABROT Cécile**, Oncologue médical, CHU Clermont-Ferrand
- **Dr MURET Patrice**, Biologiste médical, CHU Besançon
- **Dr NUDEL Morgane**, Hématologue, CHU Lille
- **Dr OBERIC Lucie**, Hématologue, Institut universitaire du cancer Toulouse-OncoPole
- **Dr OZUN Julien**, Pharmacien hospitalier, DSR-C OncoPaca-Corse, Marseille
- **Pr PASCAL Laurent**, Hématologue, Hôpital Saint Vincent de Paul, Lille
- **Dr PAUL Franciane**, Hématologue, CHU Montpellier
- **Dr PAYRARD Samira**, Pharmacien hospitalier, CHU Réunion Site Nord, Saint Denis
- **Pr PENEL Nicolas**, Oncologue médical, Centre Oscar Lambret et CHU Lille
- **Pr PETIT Arnaud**, Pédiatre, APHP – Hôpital Armand Trousseau, Paris
- **Dr PIETRI Tessa**, Pharmacien hospitalier, Centre régional de pharmacovigilance, Marseille
- **Dr PISTRE Pauline**, Pharmacien hospitalier, CHU Dijon
- **Dr POIREE Marilyne**, Pédiatre, CHU Nice
- **Dr REGUERRE Yves**, Pédiatre, CHU Réunion, Saint Denis
- **Dr ROTH-GUEPIN Gabrielle**, Hématologue, CHRU Nancy
- **Dr RUITORT Sandra**, Pharmacien hospitalier, CHU Nice
- **Dr SANTUCCI Raoul**, Pharmacien hospitalier, Clinique de l'Orangerie, Strasbourg
- **Dr SASSIER Marion**, Pharmacien hospitalier, Centre régional de pharmacovigilance, Caen
- **Dr SCHIRMER Luciane**, Hématologue, Centre Antoine Lacassagne, Nice
- **Dr SCHMITT Anna**, Hématologue, Institut Bergonié, Bordeaux
- **Dr SERVANT Vincent**, Pharmacien hospitalier, CHU Bordeaux
- **Dr SICARD Guillaume**, Pharmacien hospitalier, APHM – Hôpital de la Timone, Marseille
- **Dr STRULLU Marion**, Pédiatre, APHP – Hôpital Robert Debré, Paris
- **Dr TABONE Marie-Dominique**, Pédiatre, APHP – Hôpital Armand Trousseau, Paris
- **Dr TEMPESCU Adrian**, Hématologue, CHRU Brest



- **Dr THERY Van**, Pharmacien hospitalier, Polyclinique Courlancy, Reims
- **Dr TOURNAMILLE Jean-François**, Pharmacien hospitalier, Institut Bergonié, Bordeaux
- **Dr TUDESQ Jean-Jacques**, Réanimateur, CHU Montpellier
- **Dr VALENTIN Thibaud**, Oncologue médical, Institut universitaire du cancer Toulouse-Oncopole
- **Dr VANDEWOESTYNE Sophie**, Pharmacien hospitalier, CH Dax
- **Dr ZANETTA Gilbert**, Néphrologue, CHU Dijon
- **Dr ZILLIOX Anne**, Infirmière diplômée d'État, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe



ANNEXES

ANNEXE 1 : LISTE DES SPÉCIALITÉS À BASE DE MTX ADMINISTRABLES À HAUTES DOSES, AYANT UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM) EN FRANCE

Cette liste de spécialités pharmaceutiques a été constituée lors de l'élaboration de cette expertise et est susceptible d'évoluer en cas d'autorisation de génériques ou de retrait de spécialités actuellement autorisées.

| Nom de la spécialité | Titulaire d'AMM | Indications du MTX à haute dose (comme mentionnées dans les RCP) | Date AMM |
|--|------------------------------------|---|------------|
| METHOTREXATE ACCORD 100 mg/mL, solution à diluer pour perfusion | ACCORD HEALTHCARE France SAS | Lymphomes non hodgkiniens Leucémie lymphoblastique aiguë Sarcome ostéogénique Choriocarcinome et maladies trophoblastiques similaires | 01/12/2017 |
| METHOTREXATE ACCORD 25 mg/mL, solution injectable | ACCORD HEALTHCARE France SAS | Lymphomes non hodgkiniens Leucémie lymphoblastique aiguë Sarcome ostéogénique Choriocarcinome et maladies trophoblastiques similaires | 04/10/2016 |
| METHOTREXATE BIODIM 25 mg/1 mL, solution injectable | Neuraxpharm France | Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du SNC) Lymphomes malins non hodgkiniens Ostéosarcomes | 15/09/1999 |
| METHOTREXATE BIODIM 5 mg/2 mL, solution injectable | Neuraxpharm France | Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du SNC) Lymphomes malins non hodgkiniens Ostéosarcomes | 15/09/1999 |



FACTEURS
DE RISQUES



AVANT MTX-HD



PENDANT
ET/OU APRÈS
MTX-HD



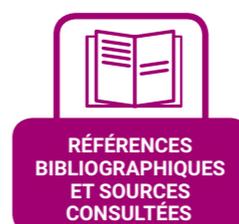
SI RETARD
D'ÉLIMINATION
MTX-HD



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



ANNEXES



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



| Nom de la spécialité | Titulaire d'AMM | Indications du MTX à haute dose (comme mentionnées dans les RCP) | Date AMM |
|---|-----------------|--|------------|
| METHOTREXATE VIATRIS 100 mg/mL, solution injectable | VIATRIS | Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du SNC) Lymphomes malins non hodgkiniens Ostéosarcomes | 10/10/2001 |
| METHOTREXATE VIATRIS 2,5 mg/mL, solution injectable | VIATRIS | Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du SNC) Lymphomes malins non hodgkiniens Ostéosarcomes | 10/10/2001 |
| METHOTREXATE VIATRIS 25 mg/mL, solution injectable | VIATRIS SAS | Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du SNC) Lymphomes malins non hodgkiniens Ostéosarcomes | 10/10/2001 |
| METHOTREXATE VIATRIS 50 mg/2 mL, solution injectable | VIATRIS SAS | Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du SNC) Lymphomes malins non hodgkiniens Ostéosarcomes | 10/10/2001 |
| METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 mL), solution injectable | TEVA SANTE | Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du SNC) Lymphomes malins non hodgkiniens Ostéosarcomes | 21/07/1998 |
| METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (5 g/50 mL), solution injectable | TEVA SANTE | Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du SNC) Lymphomes malins non hodgkiniens Ostéosarcomes | 27/12/1996 |



| Nom de la spécialité | Titulaire d'AMM | Indications du MTX à haute dose (comme mentionnées dans les RCP) | Date AMM |
|--|-----------------|--|------------|
| METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (50 mg/2 mL), solution injectable | TEVA SANTE | Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du SNC) Lymphomes malins non hodgkiniens Ostéosarcomes | 27/12/1996 |
| METHOTREXATE TEVA 2,5 POUR CENT (500 mg/20 mL), solution injectable | TEVA SANTE | Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant (traitement de consolidation et prophylaxie de l'atteinte du SNC) Lymphomes malins non hodgkiniens Ostéosarcomes | 27/12/1996 |

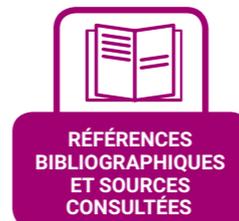


ANNEXE 2 : LISTE DES PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES À CONSIDÉRER DANS LE CADRE DE LA PRÉVENTION DE LA SURVENUE DE LA TOXICITÉ RÉNALE ASSOCIÉE AU MTX-HD

Cette liste d'interactions médicamenteuses n'est pas exhaustive. Elle concerne uniquement les interactions avec les médicaments impactant l'élimination rénale du MTX ou susceptibles d'être responsables d'une atteinte de la fonction rénale du patient. Pour connaître l'intégralité des interactions médicamenteuses à prendre en compte avec le MTX, se référer au RCP du médicament ou au Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES PHARMACOCINÉTIQUES

- Interaction par diminution de la clairance rénale du MTX :
 - **Association contre-indiquée :**
 - probénécide [3] ;
 - triméthoprime (seul ou associé au sulfaméthoxazole) [3] ;
 - acide acétylsalicylique (à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires) [3].
 - **Association déconseillée :**
 - pénicillines [3] ;
 - ciprofloxacine [3] ;
 - tédizolide [12] ;
 - IPP [3] ;
 - AINS [3] ;
 - phénytoïne, fosphénytoïne [3].
 - **Association nécessitant des précautions d'emploi :**
 - acide acétylsalicylique à doses antiagrégantes plaquettaires [3] ;
 - ciclosporine [3].



- **Médicaments nécessitant une vigilance particulière lors de l'association au MTX :**
 - furosémide [3] ;
 - allopurinol [13, 14] ;
 - gemfibrozil [9, 15].
- Interaction par diminution du pH urinaire :
 - furosémide [16] ;
 - médicaments à base de vitamine C [17] ;
 - certains aliments et certaines boissons (sodas).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES PHARMACODYNAMIQUES

- Association à prendre en compte avec les médicaments néphrotoxiques (liste non exhaustive) :
 - les produits de contraste iodés [3] ;
 - certains antibiotiques ou antifongiques : les aminosides [3], l'amphotéricine B [12, 20], la colistine [12], les glycopeptides (teicoplanine et vancomycine) [12], les fluoroquinolones [21] ;
 - certains anticancéreux : les organoplatines [3], l'ifosfamide [12], la streptozocine [12] ;
 - certains antiviraux : le foscarnet [3], les « ciclovirs » [3], l'adefovir, le tenofovir disoproxil [12] ;
 - certains antiparasitaires : la pentamidine [3] ;
 - certains immunosuppresseurs : la ciclosporine, le tacrolimus [3] ;
 - l'acide clodronique [12] ;
 - les AINS [20].
- Médicaments interférant avec l'hémodynamique rénale et nécessitant une vigilance particulière lors de l'association au MTX :
 - IEC ;
 - sartans ;
 - iSGLT2.



ANNEXE 3 : EXEMPLES DE PROTOCOLES DE PRÉHYDRATATION ALCALINE

Ces protocoles de préhydratation ont été collectés en 2018 auprès d'établissements de santé français dans le cadre de l'enquête nationale de pharmacovigilance visant à documenter les cas de retard à l'élimination du méthotrexate haute-dose (MTX-HD) nécessitant l'administration de l'antidote VORAXAZE®.

PROTOCOLES ADULTES

Exemple 1 :

- 500 mL/j de bicarbonate de sodium 1,4 % à débiter 2 h avant le début de MTX-HD + 1000 mL/j de G5% à débiter 6 h avant l'administration de MTX-HD

Exemple 2 :

- 500 mL de bicarbonate de sodium 1,4 % + 1 L de polyionique G5% toutes les 8 h, à débiter 36 h avant l'administration de MTX-HD

Exemple 3 :

- 1/3 de bicarbonate de sodium 1,4 % + 2/3 de glucosé 5 %, à débiter la veille de l'administration de MTX-HD

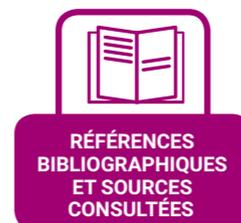
Exemple 4 :

- à débiter 2 jours avant l'initiation du MTX-HD : 3 L NaCl 0,9 % sur 36 h puis 1 L G5% sur 4 h + 50 mL de bicarbonate 8,4 % 1 h avant le MTX-HD (*protocole utilisé en Neurologie*)

PROTOCOLE PÉDIATRIQUE

Exemple 5 :

- 1000 mL/m²/j de bicarbonate de sodium 1,4 % + 2000 mL/m²/j de G5% + 2 g/L de KCl à débiter 24 h avant le début de l'administration du MTX



ANNEXE 4 : LISTE DES SPÉCIALITÉS À BASE D'ACIDE FOLINIQUE (FOLINATE DE CALCIUM, LÉVOFOLINATE DE CALCIUM ET ACIDE LÉVOFOLINIQUE), AYANT UNE AMM EN FRANCE

Cette liste de spécialités pharmaceutiques a été constituée lors de l'élaboration de cette expertise et est susceptible d'évoluer en cas d'autorisation de génériques ou de retrait de spécialités actuellement autorisées.

| Nom de la spécialité | Dénomination Commune Internationale | Titulaire d'AMM | Date AMM |
|---|-------------------------------------|-------------------------|------------|
| LEDERFOLINE 5 mg, comprimé | Folinate de calcium | PFIZER HOLDING FRANCE | 24/11/1987 |
| LEDERFOLINE 15 mg, comprimé sécable | Folinate de calcium | PFIZER HOLDING FRANCE | 21/10/1988 |
| LEDERFOLINE 25 mg, comprimé | Folinate de calcium | PFIZER HOLDING FRANCE | 17/09/1990 |
| FOLINORAL 5 mg, gélule | Folinate de calcium | THERABEL LUCIEN PHARMA | 06/05/1988 |
| FOLINORAL 25 mg, gélule | Folinate de calcium | THERABEL LUCIEN PHARMA | 22/11/1993 |
| FOLINATE DE CALCIUM AGUETTANT 50 mg, poudre pour solution injectable | Folinate de calcium | LABORATOIRE AGUETTANT | 26/02/1996 |
| FOLINATE DE CALCIUM ALTAN 50 mg, poudre pour solution injectable | Folinate de calcium | ALTAN PHARMA LTD | 04/11/2020 |
| FOLINATE DE CALCIUM ALTAN 350 mg, poudre pour solution injectable | Folinate de calcium | ALTAN PHARMA LTD | 04/11/2020 |
| FOLINATE DE CALCIUM EBEWE 10 mg/mL, solution injectable/ pour perfusion | Folinate de calcium | SANDOZ | 30/11/2009 |
| FOLINATE DE CALCIUM HIKMA 10 mg/mL, solution injectable/ pour perfusion | Folinate de calcium | HIKMA FARMACEUTICA S.A. | 31/08/2018 |



FACTEURS
DE RISQUES



AVANT MTX-HD



PENDANT
ET/OU APRÈS
MTX-HD



SI RETARD
D'ÉLIMINATION
MTX-HD



GROUPE DE TRAVAIL
ET COORDINATION



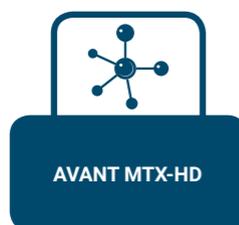
ANNEXES



RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES
ET SOURCES
CONSULTÉES



| Nom de la spécialité | Dénomination Commune Internationale | Titulaire d'AMM | Date AMM |
|--|-------------------------------------|-----------------------|------------|
| FOLINATE DE CALCIUM ZENTIVA 5 mg/2 mL, solution injectable (IM, IV) en ampoule | Folinate de calcium | ZENTIVA FRANCE | 07/07/1992 |
| FOLINATE DE CALCIUM ZENTIVA 25 mg/10 mL, solution injectable (IM, IV) en ampoule | Folinate de calcium | ZENTIVA FRANCE | 07/07/1992 |
| FOLINATE DE CALCIUM ZENTIVA 50 mg, lyophilisat pour usage parentéral | Folinate de calcium | ZENTIVA FRANCE | 27/07/1993 |
| ELVORINE 25 mg/2,5 mL, solution injectable | Lévofolinate de calcium | PFIZER HOLDING FRANCE | 09/07/1997 |
| ELVORINE 50 mg/5 mL, solution injectable | Lévofolinate de calcium | PFIZER HOLDING FRANCE | 09/07/1997 |
| ELVORINE 100 mg/10 mL, solution injectable | Lévofolinate de calcium | PFIZER HOLDING FRANCE | 09/07/1997 |
| ELVORINE 175 mg/17,5 mL, solution injectable | Lévofolinate de calcium | PFIZER HOLDING FRANCE | 09/07/1997 |
| LEVOFOLINATE DE CALCIUM ZENTIVA 10 mg/mL, solution injectable (IM/IV) | Acide lévofolinique | ZENTIVA FRANCE | 31/03/2004 |
| LEVOFOLINATE DE CALCIUM ZENTIVA 25 mg/2,5 mL, solution injectable (IM/IV) | Acide lévofolinique | ZENTIVA FRANCE | 31/03/2004 |
| LEVOFOLINATE DE SODIUM MEDAC 50 mg/mL, solution injectable/ pour perfusion | Acide lévofolinique | MEDAC | 19/02/2008 |



ANNEXE 5 : INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT VORAXAZE® (GLUCARPIDASE)

CADRE RÉGLEMENTAIRE D'AUTORISATION

La toxicité du MTX étant rare, VORAXAZE® a reçu la désignation de « médicament orphelin » le 03/02/2003 [33]. Ce médicament a été disponible en France dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel jusqu'au 16/05/2022 [34] et est actuellement disponible dans l'Union européenne depuis le 11/01/2022 dans le cadre d'une AMM « sous circonstances exceptionnelles » et en France depuis le 25/04/2022 dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce [5].

En raison de la rareté de la maladie et pour des raisons éthiques, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'AMM « sous circonstance exceptionnelle » du Voraxaze® est conditionnée à la réalisation d'une étude issue d'un registre de patients traités par glucarpidase et présentant une diminution de la clairance du MTX [5].

L'Agence européenne du médicament (*European Medicines Agency* – EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible [31].

POPULATION CIBLE

Selon l'avis de la Commission de la Transparence de la HAS du 20/07/2022 [4], l'administration de la glucarpidase concerne 1,8 % des patients traités par MTX-HD en France.

MÉCANISME D'ACTION

La glucarpidase transforme le MTX en ses métabolites inactifs, le DAMPA et le glutamate. Comme le DAMPA et le glutamate sont métabolisés par le foie, la glucarpidase offre une voie alternative à l'élimination du MTX chez les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal lors d'un traitement par MTX haute dose [31].

La glucarpidase agit uniquement sur le MTX présent dans le compartiment extracellulaire étant donné qu'elle ne traverse pas la membrane cellulaire [31]. De plus, la glucarpidase ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique [6].



Quatre études portant sur 169 patients présentant un risque de toxicité du MTX ont montré que VORAXAZE® était efficace pour parvenir à une réduction cliniquement importante du taux plasmatique de MTX. Le taux moyen de MTX a diminué dans une proportion allant de 96,8 % à 99,3 % dans les 15 minutes suivant l'administration de la première dose de VORAXAZE® et ce, dans les quatre études. En outre, le taux de MTX est resté stable pendant 8 à 15 jours [33].

L'administration de glucarpidase permet de diminuer plus rapidement la concentration plasmatique de MTX comparativement aux méthodes d'épuration extra-rénale [35, 32].



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] ANSM. Compte rendu de réunion du Comité technique de Pharmacovigilance du 11/12/2018 – CT012018091. https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2f5f70db94b018913e07cb2f1686003.pdf
- [2] ANSM. Informations de sécurité – « Méthotrexate haute-dose (MTX-HD) : l'ANSM rappelle les mesures générales de prévention du risque de néphrotoxicité », mis à jour le 03/03/2022. <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/methotrexate-haute-dose-mtx-hd-lansm-rappelle-les-mesures-generales-de-prevention-du-risque-de-nephrotoxicite>
- [3] Base de données publique des médicaments. RCP des spécialités à base de méthotrexate : LEDERTREXATE 50 mg/2 mL, solution injectable ; METHOTREXATE ACCORD 25 mg/mL, solution injectable ; METHOTREXATE VIATRIS 2,5 mg/mL, solution injectable ; METHOTREXATE TEVA 10 POUR CENT (1 g/10 mL), solution injectable
- [4] HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 20/07/2022. Première évaluation de VORAXAZE® 1 000 unités, poudre pour solution injectable dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19744_VORAXAZE_PIC_INS_Avisd%C3%A9f_CT19744.pdf
- [5] HAS. Avis CT et Décision n° 2022.0235/DP/SEM du 25 avril 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité VORAXAZE®. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/voraxaze_ap46_decision_et_avis_ct.pdf
- [6] Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, Schmiegelow K, Pauley JL, Bleyer A, Widemann BC, Askenazi D, Bergeron S, Shirali A, Schwartz S, Vinks AA, Heldrup J. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *Oncologist*. 2018 Jan ; 23(1):52-61. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0243.
- [7] Patterson DM, Lee SM. Glucarpidase following high-dose methotrexate: update on development. *Expert Opin Biol Ther*. 2010 Jan ; 10(1):105-11. doi: 10.1517/14712590903468677



- [8] Kowalski A, Mohamed Jaszczur S, Nadeau-Nguyen M, Yee Merl, M. Assessment of High-Dose Methotrexate Management Guideline in Adults with Cancer at an Academic Medical Center. *J Hematol Oncol Pharm.* 2021 ; 11(2):69-73
- [9] Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist.* 2016 Dec ; 21(12):1471-1482. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0164.
- [10] Kroll M, et al. Methotrexate-associated toxicity in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia during consolidation therapy with high dose methotrexate according to ALL-BFM treatment regimen. *Haematologica* 2020. Volume 105(4) : 1013-1020.
- [11] CAALL-F01 : a French protocol for the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children and adolescents. Version 9. 25/06/2021.
- [12] ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses. Version Octobre 2020. <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
- [13] NCCN. Guidelines B-Cell Lymphomas – version 3.2022 April 25, 2022
- [14] NCCN. Guidelines T-Cell Lymphomas – version 2.2022 – March 7, 2022
- [15] Levêque D, Santucci R, Gourieux B, Herbrecht R. Pharmacokinetic drug-drug interactions with methotrexate in oncology. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011 Nov ; 4(6):743-50. doi: 10.1586/ecp.11.57
- [16] Rastogi SP, Crawford C, Wheeler R, Flanigan W, Arruda JA. Effect of furosemide on urinary acidification in distal renal tubular acidosis. *J Lab Clin Med.* 1984 Aug ; 104(2):271-82.
- [17] Song Z, Hu Y, Liu S, Wang G, Zhai S, Zhang X, Li Y, Du G, Shi Y, Chen Y, Dong M, Guo R, Guo W, Huang H, Huang X, Jing H, Ke X, Li G, Miao L, Niu X, Qiu F, Shen J, Tang J, Wang T, Wang X, Wang Z, Wu J, Zhan S, Zhang B, Zhang L, Zhang Y, Zhang W, Zhao L, Zhao L, Zhen J, Zheng H, Zhu Z, Jiang D, Huang Z, Tan Z, Lin Q, Zhao R. Medication therapy of high-dose methotrexate: An evidence-based practice guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 May ; 88(5):2456-2472. doi: 10.1111/bcp.15134
- [18] Santucci R, Levêque D, Herbrecht R. Cola beverage and delayed elimination of methotrexate. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 Nov ; 70(5):762-4. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03744.x.



- [19] Bauters T, Lammens T, Belin P, Benoit Y, Robays H, de Moerloose B. Delayed elimination of methotrexate by cola beverages in a pediatric acute lymphoblastic leukemia population. *Leuk Lymphoma*. 2013 May ; 54(5):1094-6. doi: 10.3109/10428194.2012.737918.
- [20] NCCN. Guidelines Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia – version 1.2022 October 1, 2021
- [21] Joerger M, Huitema AD, Illerhaus G, Ferreri AJ. Rational administration schedule for high-dose methotrexate in patients with primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2012 Oct ; 53(10):1867-75. doi: 10.3109/10428194.2012.676177
- [22] International Society of Nephrology. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Volume 2. Issue 1. March 2012.
- [23] Le Guellec C, Blasco H, Benz I, Hulin A ; Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique du méthotrexate au décours de son administration à haute-dose [Therapeutic drug monitoring of methotrexate after its administration in high-dose protocols]. *Thérapie*. 2010 May-Jun ; 65(3):163-9. French. doi : 10.2515/therapie/2010016
- [24] Base de données publiques des médicaments. RCP Lederfoline 5 mg, comprimé®. Mis à jour le 25/10/2021.
- [25] Base de données publiques des médicaments. RCP Elvorine 25 mg/2,5 mL, solution injectable®. Mis à jour le 10/02/2022.
- [26] Base de données publiques des médicaments. RCP Folate de calcium Altan 50 mg, poudre pour solution injectable®. Mis à jour le 07/03/2022.
- [27] GRAALL-2014 – Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia : Multicenter trial for the treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in younger adults (18-59 years). Version 8.0. 15/12/2020.
- [28] Sarcome-13/OS2016 – A Multicentre, Randomised, Open-label, Phase 2 trial of mifamurtide combined with post-operative chemotherapy for newly diagnosed high risk osteosarcoma patients (metastatic osteosarcoma at diagnosis or localised disease with poor histological response). Version 3. 28/09/2021.
- [29] Inter-B-NHL ritux 2010 – Intergroup trial for children or adolescents with B-cell NHL or B-AL : Evaluation of rituximab efficacy and safety in high risk patients. Version 4.0. 14/12/2015.



- [30] Blocage-01 – Essai de phase III évaluant chez les patients âgés souffrant d'un lymphome primitif du système nerveux central, l'intérêt d'une stratégie de maintenance versus surveillance après réponse complète à une chimiothérapie de première ligne à base de méthotrexate à haute dose. Version n° 4.0. 23/10/2017
- [31] EMA. RCP Voraxaze 1000 unités poudre pour solution injectable®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/voraxaze-epar-product-information_fr.pdf
- [32] Ghannoum M, Roberts DM, Goldfarb DS, Heldrup J, Anseeuw K, Galvao TF, Nolin TD, Hoffman RS, Lavergne V, Meyers P, Gosselin S, Botnaru T, Mardini K, Wood DM ; EXTRIP workgroup. Extracorporeal Treatment for Methotrexate Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. Clin J Am Soc Nephrol. 2022 Apr ; 17(4):602-622. doi : 10.2215/CJN.08030621
- [33] EMA. Aperçu de Voraxaze® et pourquoi il est autorisé dans l'Union européenne (UE). Référence EMA/684022/2021 ; EMEA/H/C/005467
- [34] ANSM. <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/voraxaze-1000-u-poudre-pour-solution-pour-perfusion>
- [35] Widemann BC, Balis FM, Kempf-Bielack B, Bielack S, Pratt CB, Ferrari S, Bacci G, Craft AW, Adamson PC. High-dose methotrexate-induced nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. Cancer. 2004 May 15 ; 100(10):2222-32. doi: 10.1002/cncr.20255

