

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

20 février 2002

FABRAZYME 35 mg. poudre pour solution pour perfusion.
Boîte de 1 flacon

Agalsidase bêta

Laboratoire GENZYME S.A

Liste 1
Réserve hospitalière

Date de l'AMM : 3 août 2001

Motif de la demande : Inscription Collectivités

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif : Agalsidase bêta

Originalité :

- enzyme recombinante (cellule d'ovaire de hamster chinois) substitutive de l'alpha-galactosidase A lysosomale humaine,
- spécialité ayant le statut de médicament orphelin.

Indication thérapeutique :

Fabrazyme est indiqué en tant que traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients présentant un diagnostic de la Maladie de Fabry (déficit d' α -galactosidase A).

Posologie et mode d'administration :

La dose recommandée de FABRAZYME de 1mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse.

La vitesse de perfusion initiale ne doit pas dépasser 0,25mg/min (15mg/heure). Une fois la tolérance du patient bien établie, la vitesse de perfusion peut être augmentée progressivement pour les doses ultérieures, cependant le temps de perfusion total ne doit pas être inférieur à 2 heures, afin de minimiser l'éventualité de la survenue de réactions d'hypersensibilité.

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

La tolérance et l'efficacité de FABRAZYME chez les enfants âgés de moins de 16 ans et les patients de plus de 65ans n'ont pas été établies et aucun schéma posologique ne peut être actuellement recommandé chez ces patients.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC (2001)

A	:	Voies digestives et Métabolisme
A16	:	Autres médicaments des voies digestives et du Métabolisme
A	:	Métabolisme
B	:	Enzymes
04	:	Agalsidase bêta

Classement dans la nomenclature ACP

A	:	Appareil digestif et Métabolisme
AM	:	Métabolisme et Nutrition
C15	:	Maladie Métabolique héréditaire
P3	:	Maladie de FABRY

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

- Médicaments de comparaison :

REPLAGAL, agalsidase alpha , (AMM du 3 août 2001, non inscrit sur la liste des spécialités agréées aux Collectivités, non inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux).

Ces deux spécialités, FABRAZYME et REPLAGAL, sont les premiers médicaments spécifiques de la Maladie de FABRY.

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

1. **Un essai* multicentrique ayant conduit à l'AMM** portant sur 58 patients de plus de 16 ans ayant une Maladie de Fabry confirmée a comparé FABRAZYME (1mg/kg par voie intraveineuse tous les 15 jours) à un placebo, pendant 6 mois en double aveugle puis les patients des deux groupes ont été traités en ouvert pendant 6 mois.

*ENG C.M, GUFFON N, WILCOX W.R, GERMAIN D.P et al. "Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A replacement therapy in FABRY'S disease." N Engl J Med, 2001, 345, 1; 9-16.

Efficacité

Critères d'efficacité :

- *Critère principal* : score d'inclusion du globotriaosylcéramide (GL-3) dans l'endothélium vasculaire rénal nul ou presque nul (définition du score 0 sur une échelle de 0 à 3).
- *Critères secondaires* :
 - score composite évaluant l'inclusion du GL-3 dans l'endothélium vasculaire rénal, cutané et cardiaque.
 - concentration du GL-3 dans le tissu rénal et les sédiments urinaires.
 - évaluation de la douleur (questionnaire court de Mac GILL)

- *Critères tertiaires* :évaluation de la qualité de vie, symptômes neurologiques, score symptomatique global, filtration glomérulaire, évaluation du médecin, survie.

Résultats de la période de double aveugle

- critère primaire : un score 0 a été obtenu chez 20/29 patients du groupe traité (FABRAZYME) et pour aucun patient (0/29) du groupe contrôle (PLACEBO)

- critères secondaires :

- réduction de 86% du score composite d'inclusion dans le groupe FABRAZYME alors qu'on observe une légère augmentation du score dans le groupe placebo (+2%).
- diminution significative des concentrations en GL-3 dans les sédiments urinaires mais non significative au niveau du tissu rénal.
- diminution de la douleur non significative entre les 2 groupes.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur le critère qualité de vie entre les 2 groupes.

Effets indésirables :

Au cours des 12 mois de l'essai, 59% des patients ont présenté des effets indésirables légers à modérés liés à la perfusion.

Fièvre (14/ 29), frissons (7 / 29) et douleurs ont été plus fréquents pendant les 6 premiers mois dans le groupe traité que dans le groupe placebo.

Ont également été observés : céphalées, myalgies, rhinite, hématurie, nausées , vomissements.

Aucun arrêt de traitement pour effet indésirable n'a été observé.

Une séroconversion avec synthèse d'IgG est rapportée chez 88% des patients (24/29 des patients traités à 6 mois et 51/58 des patients traités à 12 mois) mais sans mise en évidence d'une diminution d'efficacité. Lors des 6 premiers mois de traitement, 15 des 24 patients ayant développé des anticorps ont présenté des symptômes d'hypersensibilité. Cependant, pour 11 d'entre eux, aucun anticorps IgE n'a été détecté.

Le suivi de pharmacovigilance réalisé dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation sur 26 patients n'a pas rapporté d'effet indésirable grave.

2. Suivi à 18 mois des patients (phase d'extension en ouvert de l'étude) :

Les données présentées regroupent les résultats de la période double aveugle de 6 mois et l'extension pendant 12 mois en ouvert soit :

- 6 mois de traitement par FABRAZYME (essais DA) + 12 mois de traitement par FABRAZYME = 18 mois de traitement actif
- 6 mois de traitement par placebo (essai DA) + 12 mois de traitement par FABRAZYME = 12 mois de traitement actif.

Efficacité :

Résultats pour les patients traités 18 mois par FABRAZYME :

	Baseline	6 mois (fin essai)	Après 6 mois en ouvert = 12 mois de traitement	Après 12 mois en ouvert = 18 mois de traitement
Score d'inclusion rénal en GL-3	1,9	0,3	0,1	Pas de données
GL-3 plasmatique (ng/µl)	14,5	< 1,2**	2,2	1,4
Fonction rénale				
Filtration glomérulaire (ml/min)	83	93,3	82,3	78,2
Créatinine sérique (mg/dl)	0,8	0,9	0,9	0,9
Douleur				
Douleur (Mac GILL)*	7,4	3,5	3,9	4,2

* score global (0 – 45). 45 correspondant à la douleur la plus forte.

** valeur correspondant à la limite du seuil de détection

Effets indésirables :

La fréquence et la nature des effets indésirables ont été comparables à celles observées pendant la phase en double aveugle.

Cependant, 42 effets indésirables graves ont été rapportés chez 18 patients : effets indésirables cardiovasculaires (arythmie, tachycardie, bradycardie, arrêt cardiaque hypertension, douleur thoracique, cutané (urticaire, rash, prurit), et généraux (fièvre, frissons, nausée, vomissement, douleur abdominale).

3. **Une étude rétrospective** sur 16 patients traités 21 mois (8 – 29 mois)

Chaque patient a évalué plusieurs critères cliniques représentatifs de la maladie de Fabry avant et après traitement par FABRAZYME. : diminution de la douleur, nombre et durée des crises, tolérance à la chaleur.

Les faiblesses méthodologiques de cette étude ne permettent d'en considérer les résultats que comme suggérant une tendance : diminution de la douleur, nombre et durée des crises, tolérance à la chaleur.

Service médical rendu

L'affection concernée par cette spécialité conduit à une diminution de la durée de vie et altère de façon marquée la qualité de vie du patient.

Cette spécialité est un médicament à visée curative de première intention.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est moyen.

Il existe une alternative à ce traitement.

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est important.

Amélioration du service médical rendu

FABRAZYME présente, dans la prise en charge thérapeutique de la Maladie de FABRY, une Amélioration du Service Médical Rendu importante (niveau II).

Stratégie thérapeutique recommandée

Le traitement de référence était constitué par une thérapeutique symptomatique.

La place dans la stratégie thérapeutique de FABRAZYME est en première intention pour les patients de plus de 16 ans (en l'absence de données) dont le diagnostic de Maladie de FABRY est confirmé.

Les contraintes liées à la durée (2 à 4 heures) et à la fréquence (1 perfusion tous les 15 jours) des perfusions veineuses sont importantes.

L'activité enzymatique des deux produits n'a pas été exprimée en Unité Internationale par kilogramme.

Population cible :

En France, la population cible est estimée à environ 300 patients. L'incidence de la Maladie de FABRY est d'environ 1 cas pour 40 000 naissances masculines ce qui correspond à environ 10 nouveaux cas par an.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription de FABRAZYME 35mg sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

La Commission souhaite disposer de données complémentaires relatives au suivi des patients dans 12 mois.