

Date :
22/02/2001

Origine :
ENSM
DDRI

Réf. :
ENSM n° 9/2001
DDRI n 34/2001
n /
n /

MMES et MM les Directeurs

- des Caisses Primaires d'Assurance Maladie
- des Caisses Générales de Sécurité Sociale

MMES et MM les Médecins Conseils Régionaux

Monsieur le Médecin Conseil Chef de Service de la Réunion

MMES et MM les Médecins Conseils Chefs de Service
des Echelons Locaux

Pour attribution

Plan de classement :

25202									
-------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Titre :

Prise en charge des traitements des maladies métaboliques héréditaires : cas
particulier du Fabrazyme dans le traitement de la maladie de Fabry

Résumé :

Toute décision de mise sous traitement par le médicament Fabrazyme doit faire
l'objet d'un protocole d'examen spécial, soumis au comité national d'experts
des maladies métaboliques héréditaires, pour validation.

A titre dérogatoire pour l'année 2001, il est demandé aux caisses de prendre en
charge ce médicament, sur facturation par la pharmacie à usage intérieur d'un
établissement de santé public ou privé PSPH, et sur la base du prix d'achat sans
marge.

Pièces jointes : 2

Liens :

Com.circ	DGR	9/999	ENSM	1/99
----------	-----	-------	------	------

Date d'effet :

Immédiate

Date de Réponse :

Dossier suivi par :

ENSM/Dr PEPIN - Dr VANDENBERGHE - DDRI/Mme MARTRAY - M. ROMULUS

Téléphone :

01.42.79.35.06.

01.42.79.33.27

01.42.79.42.24

01.42.79.35.63

Echelon National du Service Médical
Direction Déléguée aux Risques

22/02/2001

MMES et MM les Directeurs

- des Caisses Primaires d'Assurance Maladie
- des Caisses Générales de Sécurité Sociale

Origine :
ENSM
DDRI

MMES et MM les Médecins Conseils Régionaux

Monsieur le Médecin Conseil Chef de Service de la Réunion

MMES et MM les Médecins Conseils Chefs de Service
des Echelons Locaux

Pour attribution

N/Réf. : ENSM n° 9/2001 – DDRI n° 34/2001

Objet : Prise en charge des traitements des maladies métaboliques héréditaires:
cas particulier du Fabrazyme dans le traitement de la maladie de Fabry

Le médicament Fabrazyme a obtenu une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour le traitement de la maladie de Fabry (annexe 1).

L'ATU précise que l'administration de ce médicament doit toujours être réalisée en milieu hospitalier et sous contrôle médical.

Le coût de ce traitement est de l'ordre d'un million de francs par an et par patient. Une centaine de malades est actuellement susceptible d'en bénéficier en France.

La présente circulaire a pour objet d'exposer la procédure de prise en charge du médicament Fabrazyme par l'assurance maladie pendant la période d'attente de la circulaire ministérielle spécifique à la maladie de Fabry.

1 – Sur le plan médical

Lors de la décision de mise sous traitement par le médicament Fabrazyme, un protocole d'examen spécial doit être établi, et cela même si le patient est déjà exonéré du ticket modérateur pour maladie de Fabry.

Dès réception du protocole d'examen spécial, le médecin conseil de l'échelon local du service médical (ELSM), adresse une photocopie du volet 2 au secrétariat médical national des maladies métaboliques héréditaires (par fax au 01.45.66.50.68 ou à défaut par courrier classique).

Le secrétariat médical national des maladies métaboliques héréditaires fait valider le diagnostic et le traitement par le Comité National d'Experts (CNE).

En cas de difficulté de validation, le secrétariat médical national des maladies métaboliques héréditaires informe le médecin conseil de l'ELSM, qui prend lui-même contact avec le médecin prescripteur pour obtenir les renseignements complémentaires demandés par le CNE.

Le CNE donne son avis au secrétariat médical national des maladies métaboliques héréditaires avec le cas échéant une date d'échéance pour un nouvel examen de la situation.

Le médecin conseil du secrétariat médical national des maladies métaboliques héréditaires transmet l'avis et la date d'échéance médicale au médecin conseil de l'ELSM.

Sur la procédure de validation médicale, se reporter à la circulaire CNAMTS DGR n° 9/99 ENSM n° 1/99 du 18.01.99.

2 – Sur le plan de la prise en charge financière

A titre dérogatoire et pour la seule année 2001, il est demandé aux caisses, après validation du protocole d'examen spécial selon la procédure décrite plus haut, de procéder à la prise en charge du médicament Fabrazyme, sur facturation par la pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé public ou privé PSPH, au prix d'achat sans marge (annexe 2 – lettre ministérielle du 06.02.2001).

Le Médecin Conseil National Adjoint Le Directeur Délégué aux Risques

Docteur Yvette RACT

Pierre-Jean LANCRY

Saint Denis ; le

**DIRECTION DE L'EVALUATION
DES MEDICAMENTS ET DES
PRODUITS BIOLOGIQUES**

**Monsieur le titulaire de l'Autorisation
Temporaire d'Utilisation**

**Genzyme SA
9 Chaussée Jules César
BP 225 - OSNY
95523 CERGY PONTOISE Cedex**

Réf. à rappeler :

ATUC 193
NL 26048
GTNHG N°2
GTBBI N° 9
GTSV N°63

Monsieur,

Je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint l'ampliation de la décision d'autorisation temporaire d'utilisation selon l'article L.601-2a) du Code de la Santé Publique, octroyée au médicament :

FABRAZYME 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion

que vous avez sollicitée par courrier en date du 27 septembre 2000.

L'autorisation temporaire d'utilisation accordée implique le contrôle des critères d'inclusion définis selon le protocole d'utilisation thérapeutique et le Résumé des Caractéristiques du Produit, ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

Toutefois, le produit utilisé pour l'autorisation temporaire d'utilisation doit correspondre exactement aux procédés de production du principe actif et de fabrication du Produit Fini conformément à ce qui est décrit dans le dossier initial, considéré comme la base de l'évaluation au niveau européen et incluant le(s) site(s) décrit(s) dans le dossier.

Il vous est demandé de faire parvenir un protocole d'utilisation thérapeutique et un Résumé des Caractéristiques du Produit aux prescripteurs et aux pharmaciens de leur établissement, aux centres régionaux de pharmacovigilance et aux centres antipoison.

Un rapport de synthèse devra être fourni à l'AFSSAPS à l'unité ATU et à l'unité pharmacovigilance, tous les 3 mois. Ce rapport de synthèse doit comprendre deux parties : des données démographiques et des données de tolérance.

Les données démographiques décrivent les modalités réelles de l'utilisation du médicament [population traitée, posologie,...] à partir de toutes les informations recueillies par les prescripteurs dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique.

Les données de tolérance reprennent les éléments suivants (données périodiques mensuelles et cumulatives) :

- total des observations et total des effets indésirables, avec des tableaux (graves inattendus, graves attendus, non graves inattendus, et non graves attendus) ;

- effets indésirables classés par classe organe, avec des tableaux
- synthèse des données de tolérance pour chaque classe organe, prenant en compte tous les effets indésirables (quelle que soit la gravité) et, notamment, leur délai d'apparition, leur délai de régression et leur évolution ;

- synthèse concernant les arrêts de traitement liés à la survenue d'effets indésirables, comprenant un tableau par classe-organe ;

- synthèse concernant les observations avec évolution fatale ;

- synthèse concernant l'utilisation du médicament pendant la grossesse ;

- résumé de chaque observation avec l'imputabilité de chaque médicament (selon la méthode française).

Ces données seront complétées par les références bibliographiques publiées pendant la période considérée, et une synthèse des données de tolérance internationales. La conclusion amène à comparer le profil de tolérance avec celui du précédent rapport et à proposer, le cas échéant, des modifications du RCP.

Ces rapports seront également adressés au CRPV de l'Hôpital Européen Georges Pompidou désigné pour assurer le suivi de tolérance de l'ATU.

Un résumé de ces rapports sera envoyé par vos soins aux prescripteurs, et aux pharmaciens hospitaliers, tous les 6 mois, après validation par l'AFSSAPS.

Je vous rappelle que les médicaments disposant d'une autorisation temporaire d'utilisation ne peuvent faire l'objet de publicité telle que définie à l'article L 551 du Code de la Santé Publique. En conséquence, vous voudrez bien me faire parvenir, pour avis, préalablement à sa diffusion un exemplaire de tout document destiné aux professionnels de santé (ou au patient le cas échéant) de quelque nature que ce soit.

Par ailleurs, l'article R 5142-29 du code de la Santé Publique tel que modifié par le décret n°98-578 du 10 juillet 1998 précise que le Directeur de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) fixe la date à laquelle l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) cesse de produire ses effets après l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette date est fixée en fonction de la date de notification de l'AMM et du délai nécessaire à la mise en conformité de la notice et de l'étiquetage. Compte-tenu de ce qui précède, je vous demande, dès réception de la notification de l'AMM, de contacter dans les meilleurs délais, l'unité ATU afin de préciser ce délai qui ne pourra excéder trois mois, sauf exception.

Je vous informe que le pictogramme mentionné à l'avant dernier alinéa de l'article

R. 5143 du code de la santé publique tel qu'issu du décret N°99-338 du 3 mai 1999 doit être apposé sur le conditionnement extérieur de votre spécialité, celle-ci ayant des effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines mentionnés dans la rubrique du résumé des caractéristiques du produit prévue à cet effet.

Le modèle de pictogramme devant être utilisé et libre de droit, est disponible sur le site Internet de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé : <http://afssaps.sante.fr>.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

**DIRECTION DE L'EVALUATION
DES MEDICAMENTS ET DES
PRODUITS BIOLOGIQUES**

Réf. à rappeler :

ATUC 193
NL 26048
GTNHG N°2
GTBBI N° 9
GTSV N°63

**DECISION DU DIRECTEUR GENERAL
DE L'AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ**

du

portant autorisation temporaire d'utilisation du médicament

FABRAZYME 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion

**LE DIRECTEUR GÉNÉRAL
DE L'AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ**

VU le Livre V du code de la santé publique, notamment les articles L.605, L. 601.2a), R.5142-20 à 5142-29 et R.5143 à R.5143-5-5,

VU la demande d'autorisation temporaire d'utilisation présentée par **GENZYME S A**

VU l'avis de la Commission prévu à l'article R 5140 du code de la santé publique ;

DÉCIDE

Article 1er

L'autorisation temporaire d'utilisation prévue à l'article L.601-2a) du Code de la Santé Publique est octroyée au médicament

FABRAZYME 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion

dont le résumé des caractéristiques figure à l'annexe I de la présente décision.

Article 2

Le titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation est :

Genzyme S A
9 Chaussée Jules César
BP 225 - OSNY
95523 CERGY PONTOISE Cedex

Article 3

L'autorisation temporaire d'utilisation concernant le médicament visé à l'article 1er est subordonnée au respect des conditions de fabrication et/ou d'importation ainsi que de contrôle mentionnées à l'article R 5142-21 du code de la santé publique et approuvées par la présente décision.

Article 4

L'autorisation temporaire d'utilisation relative au médicament visé à l'article 1er est subordonnée au respect des conditions mentionnées dans l'annexe II de la présente décision.

Article 5

L'information destinée aux professionnels de santé doit être conforme aux dispositions de l'annexe I (résumé des caractéristiques du produit) de la présente décision.

L'étiquetage et la notice concernant le médicament visé à l'article 1er doivent être conformes aux annexes III A et III B.

Article 6

La validité de cette autorisation est limitée à un an à compter de la date de notification de la présente décision. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R.5142.27.

Article 7

Conditions de Prescription et de délivrance
Liste I
Réservé à l'usage hospitalier.

Article 8

La présente décision sera publiée par extrait au Journal Officiel avec la mention des numéros suivants :
589183-1: poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (butyle siliconé), boîte de 1

FAIT À SAINT DENIS

LE

**LE DIRECTEUR GÉNÉRAL
DE L'AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
DES PRODUITS DE SANTÉ**

P.J. : 4 annexes : annexe I, annexe II, annexes III A et III B

4.2 Posologie et mode d'administration

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 12 ans.

La perfusion du Fabrazyme doit toujours être réalisée en milieu hospitalier et sous contrôle médical.

La dose recommandée de Fabrazyme est de 1 mg/kg, administrée une fois toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse. (Pour des instructions supplémentaires concernant la manipulation, voir section 6.6).

La vitesse de perfusion initiale ne doit pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/heure).

Si le produit est bien toléré, la vitesse de perfusion peut être augmentée progressivement pour les perfusions ultérieures. Cependant le temps de perfusion total ne doit pas être inférieur à 2 heures, afin de minimiser la survenue éventuelle de réactions d'hypersensibilité.

Tous les patients ayant connu des réactions d'hypersensibilité lors du traitement par agalsidase bêta durant les essais cliniques, ont poursuivi le traitement avec succès après réduction de la vitesse de perfusion et prétraitement par antihistaminiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou corticostéroïdes.

Compte-tenu de la fréquence de la fièvre et des frissons, un prétraitement à base de paracétamol et d'antihistaminiques est fortement recommandé avant la perfusion de Fabrazyme, afin de minimiser la survenue éventuelle de toute réaction d'hypersensibilité.

4.3 Contre-indications

Il n'existe pas de contre-indications connues à l'utilisation du Fabrazyme.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Formation d'anticorps :

Lors de l'essai clinique de phase 3, la majorité des patients (24/29) ont développé des anticorps IgG contre l'agalsidase bêta.

Les patients possédant des anticorps contre l'agalsidase bêta présentent un risque supérieur de réactions d'hypersensibilité (Voir section 4.8). Si un patient présente un symptôme suggérant une réaction d'hypersensibilité, il est conseillé d'effectuer des tests complémentaires afin de détecter la présence d'anticorps contre l'agalsidase bêta.

Les patients ayant développé des anticorps ou des symptômes d'hypersensibilité à l'agalsidase bêta doivent être traités avec prudence lorsque Fabrazyme (agalsidase bêta) est ré-administré (cf. **4.2 Posologie et mode d'administration**).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée avec Fabrazyme.

4.6 Grossesse et allaitement

Sans objet

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Fabrazyme peut provoquer une somnolence et des tremblements. Ces troubles peuvent altérer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Lors de l'essai clinique de Phase 3, des effets indésirables (EI) attribuables au traitement ont été observés chez 69% (20/29) des patients traités avec Fabrazyme et 38% (11/29) des patients recevant un placebo. Les EI suivants ont été rapportés en relation au médicament :

- fièvre chez 24 % des patients (7/29),
- frissons chez 48 % des patients (14/29),
- céphalées chez 17 % des patients (5/29),
- sensation de température anormale chez 10 % des patients (3/29),
- hypertension artérielle chez 10 % des patients (3/29),
- douleurs des extrémités chez 10 % des patients (3/29),
- pâleur, myalgie, rhinite, hématurie, paresthésie, tremblements, nausées, vomissements, tachycardie, somnolence et anémie chez 5 à 10% des patients.

Les EI ont été principalement de sévérité légère à modérée et aucun EI grave lié au médicament n'a été rapporté.

Hypersensibilité / Développement d' anticorps

Des symptômes d'hypersensibilité (dyspnée, flush, prurit, urticaire, rhinite) ont été rapportés chez 19 % (3/16) des patients pendant la perfusion.

Quinze des 24 patients ayant développé des anticorps IgG contre l'agalsidase bêta lors de l'essai clinique de Phase 3 ont présenté des symptômes le jour de la perfusion, suggérant des réactions d'hypersensibilité. Chez 11 patients avec réactions d'hypersensibilité ayant subi un test de détection de l'IgE, aucun anticorps IgE n'a été détecté. Dix de ces 11 patients ont été testés positifs pour l'activation du complément. Chez ces patients, les effets les plus couramment rapportés ont été fièvre/frissons. D'autres symptômes sont apparus chez quelques patients : dyspnées légères à modérées, sensation de constriction du pharynx, oppression thoracique, bouffées vasomotrices, prurit, urticaire et/ou rhinite ; des symptômes cardio-vasculaires : hypertension modérée, tachycardie, palpitations ; des symptômes gastro-intestinaux : douleurs abdominales, nausées, vomissements ; des douleurs liées à la perfusion : douleurs aux extrémités, myalgie ; et céphalées.

Ces symptômes ont été de sévérité légère à modérée et ont été traités avec succès par la réduction de la vitesse de perfusion, combinée à l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes (cf. **4.2 Posologie et mode d'administration**).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Lors des essais cliniques, des doses allant jusqu'à 3 mg/kg ont été utilisées.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Enzyme alfa galactosidase (α -galactosidase humaine recombinante, agalsidase bêta)

La maladie de Fabry se caractérise par un déficit de l' α -galactosidase, hydrolase lysosomiale qui agit en tant que catalyseur de l'hydrolyse des glycosphingolipides, notamment le globotriaosylcéramide (GL-3), en galactose terminal et céramide dihexoside. L'activité réduite ou nulle de l' α -galactosidase entraîne une accumulation de GL-3 dans l'endothélium vasculaire de la quasi-totalité de l'organisme. Cette accumulation pathologique de glycosphingolipides provoque l'apparition de signes et symptômes cliniques et, à terme, le déclenchement de la maladie. Les principaux systèmes organiques affectés par la maladie de Fabry comprennent les reins, le cœur, la peau, le foie, les systèmes nerveux périphériques et autonomes et le système cérébro-vasculaire. La conséquence ultime du dépôt de GL-3 est la défaillance de l'organe récepteur, entraînant une morbidité et une mortalité dues à la survenue d'insuffisances rénales, cardiaques et d'accidents vasculaires cérébraux.

Le dossier actuel de Fabrazyme ne comporte pas de données chez l'enfant de moins de 16 ans, ni sur l'utilisation à long terme du Fabrazyme, ni sur la dose d'entretien, ni sur la prévention des atteintes organiques.

L'étude de phase III, multicentrique, randomisée en double aveugle versus placebo a été réalisée chez 58 patients de plus de 16 ans (56 hommes et 2 femmes) pendant 20 semaines. Le critère d'évaluation principal était la réduction des inclusions de GL-3 de l'endothélium rénal après 20 semaines de traitement. Une différence statistiquement significative ($p < 0.001$) a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement : pas d'inclusion chez les 18 patients traités par l'agalsidase (62%) versus 2 patients sans inclusion (7%) dans le groupe placebo.

Au niveau cardiaque et cutané, une réduction statistiquement significative de la surcharge en GL-3 a été démontrée.

L'analyse de la douleur n'a pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les profils plasmatiques de l'agalsidase bêta ont été étudiés à des doses de 0,3 ; 1 et 3 mg/kg. L'aire sous courbe et la clairance n'ont pas augmenté proportionnellement à l'augmentation des doses, démontrant ainsi que cette enzyme suit une pharmacocinétique non linéaire. La demi-vie terminale s'est avérée indépendante de la dose administrée, avec des valeurs allant de 45 à 102 minutes.

Des évaluations pharmacocinétiques ont été réalisées chez 11 patients ayant reçu de l'agalsidase bêta par 11 perfusions intraveineuses à intervalles de 2 semaines, lors de l'essai de Phase 3. Suite à l'administration de 1 mg/kg sur un temps moyen de perfusion allant de 280 à 300 minutes, les concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) ont été de 2086 à 3492 ng/ml ; la valeur moyenne $AUC_{0-\infty}$ a été de 372 à 784 min $\mu\text{g/ml}$; le volume moyen de distribution (V_z) a été de 0,23-0,49 l/kg et le volume moyen de distribution à l'état stationnaire (V_{ss}) a été de 0,12 à 0,57 l/kg. La clairance plasmatique a été de 1,75 à 4,87 ml/min/kg et la demi-vie d'élimination moyenne ($t_{1/2}$) a été de 82,3 à 119 minutes.

Il n'y a pas d'étude chez l'insuffisant hépatique ni chez l'insuffisant rénal

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études pharmacologiques de tolérance chez l'animal et les études de toxicité à dose unique et à doses répétées n'ont mis en évidence aucun risque particulier pour l'homme. Aucune étude sur le pouvoir carcinogène, le pouvoir mutagène et la reproduction n'a été réalisée avec l'agalsidase bêta.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

mannitol, phosphate monosodique monohydraté et phosphate disodique heptahydraté.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, Fabrazyme ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans la même perfusion.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après reconstitution et dilution, une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité a été démontrée pendant 24 heures entre + 2°C et + 8°C (au réfrigérateur).

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre de type I) avec bouchon (butyle siliconé), boîte de 1

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Chaque flacon est prévu pour un usage unique.

Déterminer le nombre de flacons à reconstituer sur la base du poids du patient et retirer le nombre de flacons nécessaire du réfrigérateur.

Utiliser une technique aseptique

- Reconstitution

Reconstituer chaque flacon avec 7,2 ml d'eau pour préparations injectables ; éviter tout impact puissant de l'eau pour préparations injectables sur la poudre et, en mélangeant doucement, éviter de faire mousser la solution. Le volume reconstitué est de 7,4 ml, contenant 5 mg d'enzyme/ml, et apparaît comme une solution transparente et incolore. Le pH de la solution reconstituée est d'environ 7,0.

Avant toute dilution supplémentaire, inspecter visuellement la solution reconstituée dans chaque flacon afin de détecter toute particule ou coloration. Ne pas utiliser de flacon présentant des particules ou une coloration.

Après reconstitution, il est recommandé de diluer rapidement les flacons.

- Dilution

La solution reconstituée contient 5 mg d'agalsidase bêta par ml. Pour chaque flacon (équivalent à 35 mg), retirer 7,0 ml de solution reconstituée et les diluer ensuite avec une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9% jusqu'à un volume final recommandé de 500 ml. Mélanger doucement la solution pour perfusion.

- Administration

Fabrazyme ne contient pas d'agent conservateur, par conséquent il est recommandé que l'administration de la solution diluée soit commencée dans les trois heures. Le délai total entre la reconstitution et l'achèvement de la perfusion ne doit pas excéder 24 heures. Tout produit non utilisé ou déchet devrait être éliminé conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE d'UTILISATION

Genzyme S A
9 Chaussée Jules César
BP 225 - OSNY
95523 CERGY PONTOISE Cedex

8. PRESENTATIONS ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

589183-1: poudre en flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (butyle siliconé), boîte de 1

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

ANNEXE II

A- TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS ET NOM ET ADRESSE DU PRODUCTEUR DE SUBSTANCE ACTIVE BIOLOGIQUE

Titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots

Genzyme Ltd,
37 Hollands Road,
Haverhill, Suffolk-
Royaume Uni

Nom et adresse du producteur de la substance active biologique

Genzyme Corp.,
51 New York Avenue,
Framingham, MA 01701
9322- USA

B- CONDITIONS LIEES A L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

C- ENGAGEMENTS DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

ANNEXE III A

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

FABRAZYME 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCES ACTIVES

Agalsidase bêta** (alpha galactosidase humaine recombinante) 5 mg

Pour 1 ml de solution reconstituée à diluer

**obtenue par génie génétique sur cellules d'ovaires de Hamster (CHO)

Un flacon de 7 ml de solution reconstituée à diluer contient 35 mg d'agalsidase bêta.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

mannitol, phosphate monosodique monohydraté et phosphate disodique heptahydraté.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution pour perfusion (flacon, boîte de 1)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION, SI NÉCESSAIRE

Voie intraveineuse

Lire attentivement la notice avant toute utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de portée et de vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S)

Lire attentivement la notice avant toute utilisation

8. DATE DE PÉREPTION

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver entre +2° C et +8° C (au réfrigérateur)

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Titulaire/Exploitant

Genzyme S A
9 Chaussée Jules César
BP 225 - OSNY
95523 CERGY PONTOISE Cedex

Fabricant

Genzyme Ltd,
37 Hollands Road,
Haverhill, Suffolk-
Royaume Uni

12. NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

589183-1

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I
Médicament réservé à l'usage hospitalier

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 3 mai 1999 pris en application de l'article R. 5143 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme. Celui-ci précise que le pictogramme a la forme d'un triangle équilatéral rouge sur fond blanc dans lequel se trouve une voiture noire. Ses dimensions sont adaptées à la taille du conditionnement extérieur.

MENTIONS DEVANT FIGURER À TITRE MINIMAL SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET, SI NECESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

FABRAZYME 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion

2. MODE D'ADMINISTRATION

Perfusion intraveineuse

3. DATE DE PEREMPTION

4. NUMERO DE LOT

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

35mg

ANNEXE III B

NOTICE

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.
Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la lire à nouveau.
Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.
Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez à personne d'autre. Vous risqueriez de lui causer du tort, même si elle présente les mêmes symptômes que vous.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Fabrazyme et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Informations nécessaires avant d'utiliser Fabrazyme.
3. Comment utiliser Fabrazyme ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Fabrazyme ?

FABRAZYME 5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion

- La substance active est l'agalsidase bêta (5 mg/ml), obtenue par génie génétique sur cellules d'ovaires de Hamster (CHO).

Un flacon de 7 ml de solution reconstituée à diluer contient 35 mg d'agalsidase bêta.

-Les autres composants sont le mannitol, le phosphate monosodique monohydraté et le phosphate disodique heptahydraté.

Titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation :

Genzyme S.A.

9 Chaussée Jules César

BP 225 – OSNY

95523 CERGY PONTOISE Cedex

Fabricant

Genzyme Ltd,

37 Hollands Road,

Haverhill, Suffolk-

Royaume Uni

QU'EST-CE QUE FABRAZYME ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Fabrazyme se présente sous forme de poudre pour solution pour perfusion intraveineuse, en flacon, boîte de

1. La solution reconstituée doit être davantage diluée.

L'agalsidase bêta est une forme de l'enzyme humaine α -galactosidase produite grâce à la technologie du génie génétique. Au cours de cette maladie, le niveau d'activité enzymatique de l' α -galactosidase est nul ou inférieur à la normale. Une substance grasse appelée globotriaosylcéramide (GL-3) n'est pas éliminée des cellules de votre organisme et s'accumule dans les parois des vaisseaux sanguins de vos organes. L'agalsidase diminue le taux d'inclusion de GL3 dans les parois des vaisseaux.

Fabrazyme (agalsidase bêta) est indiqué dans la maladie de Fabry chez les patients de sexe masculin :

- enfants de plus de 12 ans, présentant des douleurs résistantes aux médicaments utilisés classiquement et/ou des atteintes neurologique, cardiaque, rénale
- adultes présentant des douleurs et/ou des atteintes neurologique, cardiaque, rénale.

2. INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT D'UTILISER FABRAZYME

Il n'existe pas de contre-indications connues à l'utilisation du Fabrazyme.

Prendre des précautions particulières avec Fabrazyme :

Dans une étude clinique, la majorité des patients (24 sur 29) ont développé des anticorps contre Fabrazyme (agalsidase bêta).

Si vous développez des anticorps contre l'agalsidase bêta, vous présentez un risque supérieur d'effets indésirables allergiques (Voir section 4 "Effets indésirables éventuels"). Si vous avez un effet indésirable allergique suite à l'administration de Fabrazyme, prenez immédiatement contact avec votre médecin. Avant l'administration de Fabrazyme, votre médecin est susceptible de vous prescrire du paracétamol et des antihistaminiques, afin de minimiser la survenue éventuelle de tout effet indésirable allergique.

Tous les patients ayant eu des effets indésirables allergiques durant les essais de traitement par l'agalsidase bêta ont pu poursuivre leur traitement avec succès, après réduction de la vitesse de perfusion et prétraitement à base d'antihistaminiques, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou de corticostéroïdes.

Utilisation de Fabrazyme avec des aliments et des boissons :

Les interactions avec les aliments et les boissons sont improbables.

Grossesse

Sans objet

Allaitement

Sans objet

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Fabrazyme peut provoquer une somnolence et des tremblements. Il est par conséquent possible que Fabrazyme affecte votre aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de Fabrazyme :

Sans objet.

Utilisation d'autres médicaments :

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec Fabrazyme.

Fabrazyme ne doit pas être administré mélangé à d'autres médicaments dans la même perfusion.

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

3. COMMENT UTILISER FABRAZYME ?

Instructions pour l'utilisation - reconstitution, dilution et administration

Chaque flacon est prévu pour un usage unique.

Déterminer le nombre de flacons à reconstituer sur la base du poids du patient et retirer le nombre de flacons nécessaire du réfrigérateur.

Utiliser une technique aseptique

- Reconstitution

Reconstituer chaque flacon avec 7,2 ml d'eau pour préparations injectables ; éviter tout impact puissant de l'eau pour préparations injectables sur la poudre et, en mélangeant doucement, éviter de faire mousser la solution. Le volume reconstitué est de 7,4 ml, contenant 5 mg d'enzyme/ml, et apparaît comme une solution transparente et incolore. Le pH de la solution reconstituée est d'environ 7,0.

Avant toute dilution supplémentaire, inspecter visuellement la solution reconstituée dans chaque flacon afin de détecter toute particule ou coloration. Ne pas utiliser de flacon présentant des particules ou une coloration.

Après reconstitution, il est recommandé de diluer rapidement les flacons.

- Dilution

La solution reconstituée contient 5 mg d'agalsidase bêta par ml. Pour chaque flacon (équivalent à 35 mg), retirer 7,0 ml de solution reconstituée et les diluer ensuite avec une solution intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9% jusqu'à un volume final recommandé de 500 ml. Mélanger doucement la solution pour perfusion.

- Administration

Fabrazyme ne contient pas d'agent conservateur, par conséquent il est recommandé que l'administration de la solution diluée soit commencée dans les trois heures. Le délai total entre la reconstitution et l'achèvement de la perfusion ne doit pas excéder 24 heures. Tout produit non utilisé ou déchet devrait être éliminé conformément aux exigences locales.

Posologie

La dose recommandée de Fabrazyme est de 1 mg/kg, administrée une fois toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse. La vitesse de perfusion initiale ne doit pas dépasser 0,25 mg/min (15 mg/heure).

Si le produit est bien toléré, la vitesse de perfusion peut être augmentée progressivement pour les perfusions ultérieures. Cependant le temps de perfusion total ne doit pas être inférieur à 2 heures, afin de minimiser la survenue éventuelle de réactions d'hypersensibilité. Pour des instructions supplémentaires sur la posologie et le nombre de flacons à reconstituer, voir ci-dessus.

Si vous avez utilisé plus de Fabrazyme que vous n'auriez dû :

Il n'existe aucun cas rapporté de surdosage de Fabrazyme. Lors des essais cliniques, des doses allant jusqu'à 3 mg/kg ont été utilisées.

Si vous oubliez de prendre Fabrazyme :

Sans objet

Effets pouvant apparaître lorsque le traitement par Fabrazyme est arrêté :

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Fabrazyme est susceptible d'avoir des effets indésirables.

Lors de l'essai clinique principal, des effets indésirables (EI) attribuables au traitement ont été observés chez 69% (20/29) des patients traités par l'agalsidase bêta et 38% (11/29) des patients recevant un placebo. Les EI suivants ont été rapportés en relation à Fabrazyme :

- fièvre chez 24 % des patients (7/29),
- frissons chez 48 % des patients (14/29),
- maux de tête chez 17 % des patients (5/29),
- sensation de température anormale chez 10 % des patients (3/29),
- hypertension artérielle chez 10 % des patients (3/29),
- douleurs des extrémités chez 10 % des patients (3/29),
- pâleur, douleurs musculaires, rhinite, sang dans les urines, sensations anormales au toucher (fourmillements), tremblements, nausées, vomissements, accélération du rythme cardiaque, somnolence et anémie chez 5 à 10% des patients.

Les EI ont été principalement de sévérité légère à modérée et aucun EI grave lié au médicament n'a été rapporté.

Des symptômes allergiques (difficulté respiratoire, rougeur brusque du visage, démangeaison, urticaire, rhinite) ont été rapportés chez 19 % (3/16) des patients pendant la perfusion.

Quinze des 24 patients ayant développé des anticorps IgG contre l'agalsidase bêta lors de l'essai clinique principal ont présenté des symptômes suggérant des réactions allergiques. Chez 11 patients avec réactions allergiques ayant subi un test de détection de l'IgE, aucun anticorps IgE n'a été détecté. Dix de ces 11 patients ont été testés positifs pour l'activation du complément. Chez ces patients, les effets les plus couramment rapportés ont été fièvre/frissons. D'autres symptômes sont apparus chez quelques patients : essoufflement léger à modéré, sensation de gorge serrée, sensation de crispation dans la poitrine, rougeur du visage, démangeaisons, urticaire et/ou rhinite ; des symptômes affectant le cœur et les vaisseaux sanguins : hypertension artérielle modérée, augmentation de la fréquence cardiaque, palpitations ; des symptômes affectant l'estomac et les intestins : douleurs abdominales, nausées, vomissements ; des douleurs liées à la perfusion : douleurs aux extrémités, douleurs musculaires ; et des maux de tête.

Ces symptômes ont été de sévérité légère à modérée et ont été traités avec succès par la réduction de la vitesse de perfusion, combinée à l'administration de paracétamol, d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER FABRAZYME?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur)

Après reconstitution et dilution, une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité a été démontrée pendant 24 heures entre + 2°C et + 8°C (au réfrigérateur).

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur l'étiquette .

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

REPUBLIQUE FRANCAISE

ministère de l'emploi

et de la solidarité

Paris, le 06 FEV 2001

DIRECTION DE LA SECURITE SOCIALE

Sous-direction financement et système de soins

Bureau IC 01.288

Personne chargée du dossier : Patrick Cayer-Barrioz

Téléphone : 01.40.56.71.49

La ministre de l'emploi et de la solidarité

à

Monsieur le directeur de la CNAMTS

Objet : Prise en charge du médicament fabrazyme par les caisses d'assurance maladie dans l'attente de la signature du projet de circulaire relatif à la prise en charge à titre dérogatoire en 2001 de ce médicament par l'assurance maladie.

Le médicament Fabrazyme des laboratoires GENZYME a obtenu le 11 janvier dernier une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour le traitement de la maladie de Fabry qui est une maladie métabolique héréditaire. L'ATU précise que l'administration de Fabrazyme doit toujours être réalisée en milieu hospitalier et sous contrôle médical. Le coût de ce médicament étant particulièrement élevé (plus de 1 million de francs par an et par patient), les établissements de santé publics ou participant au service public hospitalier ne sont pas en mesure d'absorber sur 2001 cette dépense qui n'a pas été budgétée. Aussi, à titre dérogatoire et pour une période strictement limitée à l'exercice 2001, un projet de circulaire a été préparé, après consultation de vos services, en concertation avec la DGS et la DHOS. Ce projet prévoit la prise en charge par les caisses d'assurance maladie de ce médicament en 2001. Il est actuellement en cours de signature.

Je vous saurais gré, dans l'attente de la signature de ce projet de circulaire, de bien vouloir d'ores et déjà demander aux CPAM de procéder à la prise en charge de Fabrazyme dès lors que les conditions de prise en charge fixées dans la circulaire DSS/DGS/DH n° 96-403 du 28 juin 1996 seront réunies (validation par la commission d'experts d'un protocole d'examen spécial comportant le diagnostic de la maladie). Le médicament sera facturé par l'établissement de santé public ou participant au service public hospitalier ayant administré Fabrazyme à la caisse d'assurance maladie dont relève le patient au prix d'achat et sans marge. La prise en charge sera effectuée par les caisses d'assurance maladie sur la base de cette facture.

Le Directeur de la sécurité sociale

Pierre-Louis BRAS