

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

20 février 2002

REPLAGAL 1mg/ml, solution à diluer pour perfusion,
Boîte de 1 flacon de 5ml

Agalsidase alpha

Laboratoire TKT Europe 5S

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 MARCHE

Principe actif : Agalsidase alpha

Originalité :

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

Indication thérapeutique :

REPLAGAL est indiqué dans les enzymothérapies substitutives à long terme, lorsque le diagnostic médical a permis de confirmer la présence de la maladie de FABRY (déficit en α - galactosidase A) chez les patients.

Posologie et mode d'administration :

REPLAGAL doit être administré par doses de 0,2mg/kg de poids corporel, une semaine sur deux, par perfusion intraveineuse de 40minutes.

Aucune étude n'a été menée sur l'enfant et l'adolescent (0 -17ans) ni sur les sujets âgés de plus de 65 ans. Aucun régime posologique ne peut donc être recommandé à ce jour pour ces patients, les données de sécurité et d'efficacité n'ayant pas encore été établies

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose en cas de diminution de la fonction rénale

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 alpha

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 :

FABRAZYME, agalsidase bêta, (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, REPLAGAL et FABRAZYME 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^{er} essai

Un essai* monocentrique portant sur 26 patients de plus de 18 ans ayant une Maladie de Fabry confirmée a comparé REPLAGAL (0,2 mg/kg par voie intraveineuse tous les 15 jours) à un placebo, pendant 6 mois en double aveugle avec une phase d'extension en ouvert de 6 mois.

*SCHIFFMANN R and Co. JAMA 2001;285 ; 21; 2743-9.

Efficacité

Critères d'efficacité :

- Critères principaux :
 - douleur neuropathique :
 - réponse à la question 3 du questionnaire Brief Inventory Pain (niveau de douleur le pire ressenti la semaine dernière). L'échelle va de 0 à 10.
 - consommation d'antalgiques
 - qualité de vie
- Critères secondaires :
 - fonction rénale (filtration glomérulaire, clairance de la créatinine et l'inuline) et histologie rénale (biopsie rénale)
 - concentration en globotriasosylcéramide (GL3) dans le plasma, le sédiment urinaire et le tissu rénal.

-

Résultats d'efficacité

- critères principaux:

Dans le groupe REPLAGAL, la diminution de la douleur était de 1,9 points entre le début et la fin du traitement en période double aveugle (passage d'un score de 6,2 à 4,3) alors qu'aucun changement n'a été observé dans le groupe placebo. La différence entre les 2 groupes est significative.

Après 6 mois de traitement en ouvert, l'amélioration de la douleur n' a pas été renforcée chez les patients initialement traités par REPLAGAL .

Sur les autres paramètres évaluant la douleur, (interférence avec les activités quotidiennes, consommation d'antalgiques) la différence a été en faveur du groupe traité. Il faut noter que la sévérité de la douleur était à l'inclusion, plus importante dans le groupe placebo que dans le groupe traité.

- critères secondaires :

- amélioration des tests fonctionnels rénaux (augmentation de la clairance de la créatinine de 2 ml/min dans le groupe traité et diminution de 16ml/min dans le groupe placebo)
- amélioration de l'histologie glomérulaire : augmentation de 21% de la fraction glomérulaire normale dans le groupe traité contre une baisse de 27% dans le groupe placebo.
- diminution de 50% des concentrations en GL3 plasmatique (pas de changement pour le placebo) ; diminution de 30% dans les sédiments urinaires dans le groupe traité (15% placebo). Pas de différence significative au niveau du tissu rénal.

Une prise de poids d'environ 1,5kg a été observée dans le groupe traité ainsi qu'une amélioration de la masse et de la conduction cardiaque.

Suivi à 18 et 24 mois :

- **bien que demeurant inférieur au score initial, après 18 mois de traitement les scores évaluant la douleur réaugmentent .**
- **la masse ventriculaire gauche a diminué de 9% après 18 mois de traitement sous REPLAGAL.**
- **chez les patients initialement traités par REPLAGAL, la filtration glomérulaire appréciée par la clairance de la créatinine a été maintenue à 24 mois. Chez les patients du groupe placebo ayant été mis sous traitement actif à 6 mois, la filtration glomérulaire a été améliorée après 18 mois de traitement.**

Effets indésirables :

Une réaction générale mineure lors de la perfusion a été observée pour 8 patients sur 14 mais ne nécessitant pas d'arrêt de traitement.

Une séroconversion avec synthèse d'IgG est rapportée chez 3 des 14 patients ayant reçu REPLAGAL.

2 ème essai

Etude chez des patients atteints de maladie de Fabry et présentant une Hypertrophie Ventriculaire Gauche confirmée par échographie : essai contrôlé REPLAGAL (0,2mg/kg tous les 15 jours) versus Placebo pendant 6 mois en double aveugle suivi d'une phase d'extension en ouvert (15 patients inclus) de 6 mois.

Une diminution de la masse cardiaque de 4,2% (- 11,5g) est observée dans le groupe traité alors que dans le groupe placebo on note une augmentation de 8,8% (+21,8g)

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.

La spécialité FABRAZYME (agalsidase bêta) est la seule alternative à ce traitement.

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est important

Amélioration du service médical rendu

REPLAGAL et FABRAZYME partagent, 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 une thérapeutique symptomatique.

La place dans la stratégie thérapeutique de REPLAGAL est en première intention pour les patients de plus de 17 ans (en l'absence de données) dont le diagnostic de Maladie de FABRY est confirmé.

La durée de la perfusion est d'environ 40 minutes et doit être renouvelée tous les 15 jours.

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 REPLAGAL 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.