





SOMMAIRE DES MOTIFS DE LA DÉCISION (SMD)

FABRAZYME[®]

Agalsidase bêta, 5 mg et 35 mg

de poudre lyophilisée pour une reconstitution

N° de contrôle 072889



Émis le	2004/04/30
---------	------------

Direction générale des produits de santé et des aliments

Notre Mission est d'aider les Canadiens et les
Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.
Santé Canada

Le mandat de la DGPSA est d'adopter une approche intégrée à la gestion des risque et des avantages pour la santé liés aux produits de santé et aux aliments:

- en réduisant les facteurs de risque pour la santé des Canadiens et des Canadiennes tout en maximisant la protection offerte par le système réglementaire des produits de la santé et des aliments;
- et en favorisant des conditions qui permettent aux Canadiens et aux Canadiennes de faire des choix sains ainsi qu'en leur donnant des renseignements afin qu'ils ou qu'elles puissent prendre des décisions éclairées en ce qui a trait à leur santé.

Direction générale des produits de santé et des aliments

Also available in English under the following Title: SUMMARY BASIS OF DECISION (SBD)
Fabrazyme[®] Agalsidase beta, 5 mg and 35 mg Lyophilized Powder for Reconstitution Control
No. 072889

TABLE DES MATIÈRES

1	INFORMATION SUR LE PRODUIT ET LA PRÉSENTATION	<u>1</u>
2	MOTIFS D'ORDRE SCIENTIFIQUE ET RÉGLEMENTAIRE	<u>2</u>
2.1	Introduction	<u>2</u>
2.2	Motifs d'ordre qualitatif	<u>3</u>
2.2.1	Substance pharmaceutique (Ingrédient médicamenteux)	<u>3</u>
	Procédés de fabrication et contrôles de processus	<u>3</u>
	Caractérisation	<u>5</u>
	Contrôle de la substance pharmaceutique	<u>6</u>
	Stabilité	<u>7</u>
2.2.2	Produit pharmaceutique	<u>7</u>
	Description et composition	<u>7</u>
	Développement pharmaceutique	<u>8</u>
	Procédés de fabrication et contrôles de processus	<u>9</u>
	Contrôle du produit pharmaceutique	<u>9</u>
	Stabilité	<u>9</u>
2.2.3	Installations et équipement	<u>10</u>
2.2.4	Évaluation de l'innocuité des agents adventifs	<u>11</u>
2.2.5	Résumé qualitatif et conclusion	<u>11</u>
2.3	Motifs précliniques	<u>12</u>
2.3.1	Pharmacodynamique	<u>12</u>
2.3.2	Pharmacocinétique	<u>13</u>
2.3.3	Toxicologie	<u>13</u>
2.3.4	Résumé à partir des études précliniques et conclusion	<u>15</u>
2.4	Motifs cliniques	<u>16</u>
2.4.1	Médicament destiné à l'usage humain	<u>16</u>
2.4.2	Pharmacodynamique	<u>18</u>
2.4.3	Pharmacocinétique	<u>19</u>
2.4.4	Efficacité clinique (analyse des principales études)	<u>20</u>
2.4.5	Innocuité clinique	<u>22</u>
2.4.6	Questions à résoudre	<u>26</u>
2.5	Évaluation des risques et des avantages et recommandation	<u>26</u>
2.5.1	Évaluation des risques et des avantages	<u>26</u>
2.5.2	Recommandation	<u>28</u>
3	ÉCHÉANCES DE LA PRÉSENTATION	<u>28</u>

1 INFORMATION SUR LE PRODUIT ET LA PRÉSENTATION

Nom du médicament	Fabrazyme®
Fabricant/manufacturier	Genzyme Canada Inc.
Ingrédient médicamenteux	agalsidase bêta
Nom générique international	
Concentration(s)	5 mg et 35 mg
Forme posologique	Poudre lyophilisée pour une reconstitution
Voie d'administration	IV perfusion
DIN	02248965 (5 mg/flacon), 02248966 (35 mg/flacon)
Classe pharmacothérapeutique (classe ATC)	
Ingrédients non médicamenteux	Mannitol, phosphate de sodium (monobasique, monohydraté et dibasique heptahydraté), azote
Type et numéro de présentation	PDN N° de contrôle 072889
Date de la présentation	2 août 2001
Date de l'approbation	23 janvier 2004
Survol de la présentation	La présentation de drogue nouvelle pour Fabrazyme® a reçu son Avis de conformité (ADC) le 23 janvier 2004, au Canada, comme thérapie de remplacement d'enzymes chez les patients atteints de la maladie de Fabry, administré par voie intraveineuse à la dose de 1.0 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines. L'ADC s'applique aux concentrations de 5 mg et de 35 mg d'agalsidase bêta, contenant également différentes quantités de mannitol, de phosphate de sodium monobasique monohydraté et de phosphate de sodium dibasique heptahydraté, selon la concentration.

2 MOTIFS D'ORDRE SCIENTIFIQUE ET RÉGLEMENTAIRE

2.1 Introduction

Fabrazyme® (agalsidase bêta) est une forme recombinante hautement purifiée, de l'enzyme humaine alpha-galactosidase A (r-h α -GAL). Il est destiné comme un traitement de remplacement pour les patients avec une déficience enzymatique atteints de la maladie de Fabry. Il est administré par voie intraveineuse à une dose de 1.0 mg/kg de poids corporel perfusée toutes les deux semaines.

La maladie de Fabry est un trouble génétique provoquant une accumulation de glycosphingolipides (GL-3) dans l'endothélium des vaisseaux et touche principalement les organes vitaux comme les reins, le coeur et le système nerveux central, causant ainsi une insuffisance rénale, une cardiopathie et une maladie cérébrovasculaire. Les signes cliniques comprennent également une névrite périphérique, un angiokératome corporis diffusum universale, une insuffisance rénale, des infarctus du myocarde et du cerveau. Lors des essais cliniques, Fabrazyme® a éliminé efficacement les dépôts de GL-3 de l'endothélium rénovasculaire et a diminué les taux de dosage du GL-3 dans les tissus prélevés du rein par biopsie.

Il n'y a actuellement aucun traitement curatif spécifique pour la maladie de Fabry. Jusqu'à présent, la prise en charge des patients se limitait à contrôler les symptômes et à offrir des mesures de soutien. Bien que la maladie de Fabry ne touche qu'un très petit pourcentage de la population mondiale, il s'agit d'une maladie débilitante très grave qui entraîne une morbidité élevée et une mortalité précoce. Toutes ces caractéristiques donnaient des motifs pour examiner Fabrazyme® en vertu de la politique sur le Traitement prioritaire.

Le médicament est offert en pain ou en poudre lyophilisée de couleur blanche pour une reconstitution stérile et non pyrogène, avec une eau stérilisée pour préparations injectables, USP. Chaque flacon du produit final contiendra 5 mg ou 35 mg d'agalsidase bêta et différentes quantités de mannitol, de phosphate de sodium monobasique monohydraté et de phosphate de sodium dibasique héptahydraté, selon la concentration.

2.2 Motifs d'ordre qualitatif

2.2.1 Substance pharmaceutique (Ingrédient médicinal)

Procédés de fabrication et contrôles de processus

La substance médicamenteuse est fabriquée à l'aide d'un système de culture cellulaire pour l'expression de protéines recombinantes, suivi de plusieurs étapes de purification. Le procédé de fabrication débute lorsqu'un ou deux flacons de la banque de cellules de travail (BCT) sont décongelés et inoculés dans une fiole rotative contenant du milieu et du sérum. La phase d'expansion des cellules se poursuit par passages successifs dans des fioles rotatives, dans un bioréacteur d'ensemencement et ensuite dans le bioréacteur de production. La fermentation consiste en une phase de croissance, suivie d'une phase de transition dans un milieu sans sérum, et d'une phase de récolte.

Le fluide provenant de la phase de récolte est clarifié par microfiltration. Par la suite, l'enzyme est purifiée à l'aide d'un procédé de chromatographie sur colonne en quatre étapes qui utilise différents principes de séparation. L'éluat provenant de la dernière étape de purification subit une ultrafiltration et une diafiltration pour terminer dans une solution tampon. L'enzyme purifiée est ensuite nanofiltrée (20 nm).

Au cours de l'évaluation de la présentation de la drogue, chaque partie du procédé de fabrication était validée convenablement à pleine échelle. La validation de la culture cellulaire (fermentation) faisant partie du procédé a été effectuée d'une manière satisfaisante pour les deux échelles de production proposées. Plusieurs paramètres critiques du procédé ont été surveillés et les attributs de qualité ont été évalués tout au long du processus de culture cellulaire, de la décongélation des cellules jusqu'à leur récolte. De plus, une évaluation virologique *in vitro* a été effectuée de façon satisfaisante sur le matériel récolté produit à la fin de chaque cycle. Les données de l'étude de validation indiquaient que le procédé de fermentation était et peut être contrôlé de façon appropriée.

La validation du procédé de purification a été exécutée de façon satisfaisante suite au passage des fluides de récolte du bioréacteur à travers les étapes de clarification et de purification pour produire la substance médicamenteuse. L'étude de validation du procédé, effectuée sur trois lots de substance médicamenteuse fabriquées consécutivement, a été évaluée et jugée acceptable d'après l'utilisation de contrôles en cours de procédés pertinents et des essais de libération réussis. Par exemple, les attributs essentiels de qualité ou les contrôles évalués pour chacune des étapes comprenaient la

pureté du produit, le degré d'impuretés, le rendement de l'enzyme et la charge microbienne. L'examen de l'étude de validation pour l'étape de nanofiltration, présentée séparément a démontré que le profil de pureté ou d'impureté des protéines n'était pas touché par la nanofiltration.

D'après l'examen des données de validation du procédé présentées, nous croyons que le procédé de purification de l' α -galactosidase humaine recombinante (r-h α GAL) est reproductible et que l'on peut s'attendre à une production constante de la substance médicamenteuse qui répond à toutes les spécifications relatives à la mise en circulation d'une substance médicamenteuse.

Pendant l'évaluation sur place, les contrôles concernant la fermentation et une étape de purification représentative (pour chaque échelle) ont été évalués et jugés acceptables. Les activités de fabrication ont été conduites selon les Bonnes Pratiques de Fabrication. La qualité et le contrôle de toutes les matières utilisées dans la fabrication de la substance médicamenteuse ont été examinés et répondaient aux normes appropriées à leur utilisation prévue. Les matières premières d'origine animale proviennent de source et/ou sont analysées de façon appropriée. Le programme d'homologation des fournisseurs (ou vendeurs) a été évalué au cours de l'évaluation sur place et a été jugé acceptable.

Une attention particulière a été portée aux matières d'origine biologique utilisées dans le procédé de fabrication. Les détails de la construction et du séquençage du vecteur d'expression recombinant, contenant la région codante de l'ADNc de l'alpha-galactosidase humaine, ont été examinés et jugés acceptables. Les cellules d'ovaires de hamster chinois (cellules CHO) contenant l'ADN du vecteur d'expression ont produit la protéine r-h α GAL qui est sécrétée dans le milieu de culture cellulaire.

Le système de banque de cellules utilisé pour la production de r-h α GAL est constitué d'une banque de cellules à deux composantes, à l'intérieur de laquelle une banque de cellules primaire (BCP) a été utilisée pour la production de banques de cellules de travail afin de soutenir les échelles de fermentation. La source, le contrôle et la stabilité de la lignée cellulaire au cours de la production et de l'entreposage ont été évalués et jugés acceptables. Toutes les banques de cellules (c.-à-d. la BCP, la BCT et les cellules de fin de production) ont été caractérisées et analysées pour détecter la présence d'agents endogènes et fortuits, conformément aux directives de la Conférence internationale sur

l'harmonisation (ICH) Q5A¹, Q5B² et Q5D³. On a confirmé que les cellules provenaient d'un hamster chinois et qu'elles ne contenaient aucune contamination bactérienne, fongique et mycoplasmatique. La microscopie électronique n'a détecté que la présence de particules rétrovirales endogènes de type A et C qui ne peuvent infecter les cellules CHO ni les cellules humaines. Les conditions de contrôle et d'entreposage des banques de cellules ont été vérifiées au cours de l'évaluation sur place.

Caractérisation

Les résultats provenant de diverses analyses structurales et de tests utilisés pour déterminer les structures primaire, secondaire et tertiaire, ainsi que les changements post-traduction et les propriétés biochimiques de l'agalsidase bêta, ont été évalués pour plusieurs lots de substances médicamenteuses et pour les étalons de référence primaires, et ont été jugés acceptables. L'alpha-galactosidase A est une enzyme hydrolase lysosomiale d'environ 100 KDa. Cette enzyme est une glycoprotéine homodimérique liée de façon non-covalente. Chaque sous-unité comprend 398 acides aminés avec trois sites de glycosylation avec liaisons en N aux asparagines 108, 161 et 184. La masse théorique du peptide (sauf la masse des chaînes d'hydrates de carbone) est de 45 349 daltons.

Plusieurs techniques ont été utilisées pour étudier l'enzyme. L'activité biologique a été établie à l'aide d'un test d'activité enzymatique qui mesure l'hydrolyse des α -galactose terminaux à partir d'un substrat synthétique pertinent. De façon complémentaire à l'essai enzymatique, le fabricant a élaboré un essai mesurant l'absorption de l'enzyme par les cellules, pour démontrer que celle-ci pouvait être absorbée par les cellules appropriées et ce par l'intermédiaire de récepteurs du mannose 6-phosphate.

Le rapport concernant le séquençage complet des acides aminés de l'enzyme a été examiné et jugé acceptable lors de l'évaluation sur place. Le séquençage au moyen de différentes techniques a confirmé la séquence de la protéine. Les caractéristiques de glycosylation de l'enzyme ont été confirmées à l'aide de méthodes appropriées. D'autres

¹ Directive tripartite harmonisée de l'ICH, *Évaluation de la sécurité virologique des produits issus de la biotechnologie et dérivés de lignées cellulaires d'origine humaine ou animale*

² Directive tripartite harmonisée de l'ICH, *Qualité des produits issus de la biotechnologie : Analyse des vecteurs d'expression dans les cellules utilisées pour la production de produits protéiques dérivés de l'ADN-r*

³ Directive tripartite harmonisée de l'ICH, *Préparation et caractérisation des substrats cellulaires utilisés pour la production de produits biologiques ou issus de la biotechnologie*

méthodes ont été utilisées pour déterminer le degré de pureté et la présence d'impuretés ou de formes modifiées de l'enzyme. Les résultats de ces études ont été jugés acceptables et conséquents en ce qui a trait aux lots de substances médicamenteuses et aux étalons de référence analysés. D'après l'examen effectué, on a mené suffisamment d'études pour caractériser l'enzyme purifiée.

D'après l'examen de l'étude menée sur la voie de dégradation, on a découvert que la dégradation de r-hαGAL était négligeable dans le cadre de conditions normales de pH et d'entreposage. Cependant, il pourrait se produire une dégradation physique ou chimique dans le cadre de d'autres conditions spécifiques.

Contrôle de la substance pharmaceutique

Les méthodes utilisées pour les essais de libération ont été choisies d'après les connaissances obtenues pendant la caractérisation de la protéine et au fur et à mesure que l'on a acquis de l'expérience quant aux procédés de fabrication. La substance médicamenteuse est analysée pour vérifier son degré de pureté, son identité, son activité biologique, son innocuité et son degré de contamination microbienne. De plus, on utilise ces méthodes pour détecter et quantifier les impuretés. On utilise également d'autres tests pour s'assurer de la glycosylation appropriée de la protéine. Toutes les méthodes utilisées pour ces besoins ont été validées, tel que recommandé par les directives de l'ICH Q2A⁴ et Q2B⁵.

Les spécifications ont été établies d'après l'historique de la fabrication et les données provenant des analyses de lots. Les spécifications concernant la substance médicamenteuse provenant de d'autres juridictions ont été évaluées. Ainsi, pendant le processus d'examen, on a convenu d'établir des spécifications plus rigoureuses qui seront utilisées pour fabriquer des lots de Fabrazyme® pour le marché canadien suite à sa mise en marché.

Les laboratoires du contrôle de la qualité ont été examinés pendant l'évaluation sur place. La réception des échantillons et leurs conditions d'entreposage ont été jugés acceptables.

Les échantillons sont analysés dans un court laps de temps par un personnel convenablement formé. Une filière complète de toutes les analyses de contrôle de la qualité pour un lot de la substance médicamenteuse a été examiné et jugé acceptable.

⁴ Directive tripartite harmonisée de l'ICH, *Texte concernant la validation des méthodes d'analyse*

⁵ Directive tripartite harmonisée de l'ICH, *Validation des méthodes d'analyse : Méthodologie*

Puisqu'il n'existe aucun étalon international pour ce produit, le fabricant a élaboré un étalon de référence maison qui a été convenablement caractérisé à l'aide des mêmes épreuves d'analyse utilisés pour la mise en circulation de la substance médicamenteuse, ainsi que certaines autres épreuves supplémentaires. L'utilisation de cet étalon maison pour analyser la substance médicamenteuse a été jugée acceptable. D'après les résultats des études de stabilité menées, on a attribué des conditions appropriées d'entreposage pour les étalons de référence.

Stabilité

Les méthodes d'analyse choisies pour l'étude de stabilité étaient un sous-ensemble des méthodes d'analyse de libération du contrôle de la qualité. Suite aux études de stabilité accélérée, aux études de dégradation forcée et à l'historique de la fabrication, toutes ces méthodes d'analyse particulières se sont révélées convenables pour évaluer la stabilité de la substance médicamenteuse. D'après les données présentées au cours de l'étude de stabilité en temps réel, les temps de rétention et les conditions d'entreposage des intermédiaires clés, ces méthodes ont été corroborées et jugées acceptables. D'après les données présentées au cours de l'étude de stabilité accélérée et en temps réel, les conditions proposées pour la durée de conservation et de la livraison de la substance médicamenteuse, ces méthodes ont été corroborées et jugées acceptables.

2.2.2 Produit pharmaceutique

Description et composition

Fabrazyme® est une poudre lyophilisée et stérile offerte en deux concentrations, 5 et 35 mg. Les concentrations de 5 et de 35 mg sont contenues dans des flacons de verre de type I de 5 et 20 cc respectivement avec des bouchons en butylcaoutchouc gris de 20 mm et des capsules amovibles en aluminium. La poudre est reconstituée à l'aide d'une eau stérilisée pour préparations injectables et par la suite diluée dans un sac pour perfusion intraveineuse contenant 0.9 % de chlorure de sodium, pour une utilisation immédiate.

Composition

Chaque flacon de 35 mg contient : 37 mg d'agalsidase bêta* (quantité totale)
222 mg de mannitol
20.4 mg de phosphate de sodium monobasique,
monohydraté
59.2 mg de phosphate de sodium dibasique,
heptahydraté

*Dose extractible de 35 mg/flacon

Chaque flacon de 5 mg contient : 5.5 mg d'agalsidase* (quantité totale)
33 mg de mannitol
3 mg de phosphate de sodium monobasique,
monohydraté
8.8 mg de phosphate de sodium dibasique, heptahydraté

*Dose extractible de 5 mg/flacon

Fabrazyme® ne contient aucun agent de conservation.

Développement pharmaceutique

En vue d'accroître sa durée de conservation, une forme posologique lyophilisée a été choisie pour Fabrazyme®. La formulation a été choisie d'après les résultats des études menées avant d'établir cette formulation. La formulation comprend la r-hαGAL à 5 mg/mL dans une solution tampon de phosphate de sodium et avec du mannitol. Cet ajout de mannitol permet une stabilisation supplémentaire et agit comme un modificateur de la tonicité en plus d'être un agent gonflant convenable lors de la lyophilisation.

Puisque la préparation d'une dose individuelle pour un patient est basée sur le poids, deux concentrations ont été élaborées afin de minimiser les pertes de produits.

Les études de validation des dispositifs de fermeture de contenants menées à l'aide de provocations bactériologiques et de contrôles de stérilité ont été jugées acceptables pour assurer l'intégrité du dispositif de fermeture. Le flacon de verre de type I (USP/EP) et le dispositif de fermeture en butylcaoutchouc gris siliconé ont été jugés comme étant des composantes adéquates puisqu'elles sont très résistantes à l'hydrolyse et minimisent ainsi les interactions chimiques potentielles avec le produit. À l'aide de ce dispositif de fermeture des contenants, on a pu prouver que Fabrazyme® était stérile et stable.

Procédés de fabrication et contrôles de procédés

La substance médicamenteuse humaine recombinante α -galactosidase (r-h α GAL) est préparée à l'aide de mannitol stérilisé par filtration et par remplissage aseptique des flacons. En vue de conserver la stérilité du produit pharmaceutique filtré, il est versé dans des flacons de verre dépyrogénés, pour être ensuite fermé et scellé dans des pièces dont la classification de l'air ambiant est appropriée.

La validation de cette partie du procédé de fabrication a été exécutée d'une manière satisfaisante par la fabrication de trois lots consécutifs de produit pharmaceutique aux concentrations de 5 et de 35 mg. En plus de la validation de la composition, de la filtration stérile, du remplissage de flacon et de la lyophilisation, le fabricant a démontré convenablement son habileté à remplir de façon aseptique les flacons en effectuant les études appropriées de remplissage de milieu stérile.

L'étape de filtration stérile, la préparation de la chaîne de remplissage et les procédures de remplissage ont été observées pendant l'évaluation sur place. De plus, les installations utilisées pour préparer les constituants et les vaisseaux de transfert ont été inspectés. Les contrôles en cours de fabrication, comprenant l'épreuve de vérification de l'intégrité des filtres avant et après l'utilisation et une vérification initiale et périodique du poids des flacons remplis, sont effectués. Toutes les procédures ont été jugées acceptables.

Contrôle du produit pharmaceutique

Des tests officinaux conventionnels (tests de pharmacopée standard médicale) sont effectués sur le produit pharmaceutique lyophilisé et le produit reconstitué à l'aide de l'étalon de référence maison adéquat. De plus, le produit pharmaceutique reconstitué est analysé à l'aide de plusieurs épreuves d'analyse quantitatives et d'identification, qui englobent convenablement les attributs principaux du produit : identité, degré de pureté, activité biologique, excipients, endotoxine bactérienne et stérilité.

Les rapports de validation présentés pour ces méthodes ont été examinés et jugés acceptables. Toutes les méthodes ont été validées conformément aux recommandations des directives de l'ICH Q2A et Q2B.

Stabilité

Les données de la stabilité accélérée et en temps réel qui appuient une date de péremption de 24 mois à une température de 2 à 8°C pour les concentrations de 5 et de 35 mg, ont été soumises.

2.2.3 Installations et équipement

Les procédés de fabrication de Fabrazyme® se déroulent dans deux sites de Genzyme. Les installations de ces deux sites ont été conçues et fonctionnent comme des installations pour la fabrication de multiples produits. Les systèmes de chauffage, de ventilation et de climatisation (CVC) des installations ont été adéquatement conçus pour le travail à effectuer (p. ex. des appareils séparés de traitement d'air pour les zones de culture cellulaire et pour chaque local de purification et les salles de remplissage). Chaque immeuble possède un système d'eau stérilisée pour préparations injectables adéquatement conçu et entretenu pour produire une eau stérilisée pour préparations injectables utilisée dans la fabrication.

Les étapes de fabrication en amont et en aval sont effectuées à l'intérieur de locaux de purification séparés. Le risque de contamination croisée est réduit au minimum grâce à l'utilisation d'un équipement venant en contact direct avec un seul produit (p. ex. fiole rotative pour culture cellulaire et résines), par l'utilisation de locaux à usage unique (p. ex. la purification) et de séparation temporelle avec des procédés de nettoyage appropriés entre les cycles de production (p. ex. une chaîne de remplissage). Ces procédures ont été examinées à l'interne et lors de l'évaluation sur place. Elles ont été jugées acceptables. Les locaux sont construits avec les matériaux appropriés. Les données de surveillance environnementales examinées lors de l'évaluation sur place ont démontré que toutes les installations étaient et seront contrôlées convenablement en ce qui concerne les taux de microbes et de particules.

Les données de validation du nettoyage des équipements ayant contact avec le produits, soit à usage simple ou multiple et utilisées dans la fabrication du produit pharmaceutique ont été examinées et jugées acceptables en fonction de l'enlèvement des résidus et du contrôle microbiologique.

Les installations chargées de la fabrication de la substance médicamenteuse et du produit pharmaceutiques ont été évaluées par une équipe composée d'un inspecteur principal et d'un spécialiste dans la fabrication d'un produit de la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques de Santé Canada. Lors de l'évaluation sur place, les installations se sont avérées conformes aux Sections 1, 2, 4 et 8 du *Règlement sur les aliments et drogues*. Les réponses aux Avis de fin d'inspection ont été examinées, et toutes les Observations ont été résolues de façon satisfaisante et des Avis modifiés de fins d'inspection ont été émis.

2.2.4 Évaluation de l'innocuité des agents adventifs

La validation de la clairance virale des procédés de fabrication, qui comprend les étapes de chromatographie et de nanofiltration, s'est effectuée conformément à la directive de l'ICH Q5A, et grâce à l'utilisation de virus modèles appropriés. Ces études ont été réalisées à l'aide de modèles à échelle réduite des procédés de fabrication et comportaient des résines de chromatographie nouvelles et déjà utilisées. Des justifications appropriées ont été fournies pour déterminer quels virus seraient analysés lors de chaque étape. Une clairance virale suffisante a été obtenue d'après la charge virale calculée suite à la détermination des particules rétrovirales endogènes. Une clairance virale appropriée a été aussi obtenue pour les autres virus modèles et les virus pertinents. Les résultats concernant les résines de chromatographie nouvelles et déjà utilisées étaient semblables.

L'innocuité virale de Fabrazyme® a été convenablement démontrée grâce au contrôle de qualité global et à la stratégie d'analyse concernant les matières biologiques utilisées, le système de banque de cellules et le liquide récolté des bioreacteurs. On a également démontré la capacité des procédés de fabrication à réduire et/ou enlever les contaminants viraux susceptibles de se trouver dans les produits, grâce aux études sur la clairance virale.

2.2.5 Résumé qualitatif et conclusion

Sur le plan de la chimie et de la fabrication, un Avis de conformité a été émis d'après les motifs suivants:

- l'information sur la présentation de drogue a été examinée et toutes les questions à résoudre ont été réglées de façon satisfaisante;
- une évaluation sur place a été effectuée, les installations ont été jugées conformes et toutes les observations ont été adressées;
- les épreuves de laboratoire des lots de qualification utilisés pour vérifier l'uniformité du produit ont été jugées acceptables.

Les spécifications de la substance médicamenteuse et du produit pharmaceutique ont été acceptées d'après l'historique de la fabrication. Les spécifications sur les impuretés protéiniques s'appuyaient sur une évaluation statistique des données, mais quelques résultats élevés semblaient biaiser les résultats. En conséquence, l'entreprise s'est engagée à réviser les spécifications sur les impuretés protéiniques après avoir analysé les données de 20 lots du produit pharmaceutique et à présenter l'information après approbation.

La date de péremption des deux concentrations a été approuvée pour 24 mois lorsque le médicament est entreposé à une température de 2 à 8 °C. La date de péremption s'appuie sur les résultats des études de stabilité en temps réel effectuées sur les lots de 5 et de 35 mg fabriqués à partir de la substance médicamenteuse produite sur une petite échelle et ceux des lots de 35 mg fabriqués à l'aide d'une substance médicamenteuse produite à grande échelle. L'entreprise s'est engagée à fournir des données de stabilité pour la concentration de 5 mg fabriquée à partir d'une substance médicamenteuse produite à grande échelle.

Après approbation, Fabrazyme[®] a été placé dans le Groupe 4 de l'autorisation de mise en circulation d'un lot⁶ (c.-à-d. une déclaration annuelle des lots vendus au Canada), d'après les données de la présentation sur papier, les résultats de l'évaluation sur place et les analyses en laboratoires effectuées à l'interne.

2.3 Motifs précliniques

2.3.1 Pharmacodynamique

Trois études précliniques ont tenté de démontrer que l'agalsidase bêta pouvait réduire ou éliminer de façon efficace les GL-3 retrouvés dans les reins, le coeur, la rate, le foie, les poumons, la peau et le plasma. Les expériences ont également tenté de démontrer quelle était la dose la plus efficace.

Toutes les études indiquent que l'agalsidase bêta atteint les lysosomes dans sa forme active et réduit par conséquent, les niveaux de GL-3 dans les organes et les tissus d'une manière reliée à la dose et au temps parcouru pour toutes les doses analysées. Le r-h α GAL est particulièrement efficace au niveau du foie, du coeur et de la rate, où l'on a constaté les plus grandes réductions de GL-3. Des doses cumulatives de 0.5 à 0.6 mg/kg de r-h α GAL ont totalement réduit les GL-3 au niveau du foie après un ou deux jours. On avait du administrer des doses cumulatives en delà de 5 à 6 mg/kg pour obtenir le même effet au niveau du coeur et de la rate.

Lors des études, on n'a observé aucun effet pharmacodynamique indésirable. Même si ces études ne fournissent pas de données pour indiquer s'il y a un effet sur l'évolution clinique de la maladie de Fabry (le phénotype des souris est normal), elles appuient quand même l'hypothèse voulant que la r-h α GAL administrée par voie intraveineuse ait un

⁶ Référence: *Groupes d'évaluation et exigences relatives à la mise à l'épreuve des lots et Review/Testing Approval of Biological Drug Lots* (en anglais seulement)

impact positif sur les tissus de l'organisme en réduisant les dépôts de GL-3. Les études confirment ainsi les bases physiopathologiques et biochimiques de l'utilisation de r-h α GAL comme un traitement de substitution d'enzymes chez les humains. Ces études ont confirmé que la posologie clinique proposée permettait de réduire les niveaux de GL-3.

2.3.2 Pharmacocinétique

Trois études pharmacocinétiques (PC) ont été réalisées sur des chiens et des rats. Pour les deux premières études, les doses variaient entre une injection bolus IV unique de 3 mg/kg jusqu'à des doses croissantes de 3 mg/kg, 9 mg/kg et 27 mg/kg bolus par voie intraveineuse suivies d'une interruption de traitement minimale de 48 heures entre les doses variant entre 3mg/kg, 9 mg/kg et 27 mg/kg. Il ne semble pas y avoir de différences pour les paramètres PC chez les sujets des deux sexes des modèles expérimentaux sur les chiens. La troisième étude a utilisé un bolus hebdomadaire (27 fois pendant 26 semaines) dont la dose variait entre 3 mg/kg, 10 mg/kg et 30 mg/kg.

Le profil pharmacocinétique de r-h α GAL était linéaire à la plus faible dose (3 mg/kg) et non linéaire aux doses les plus fortes (9 et 27 mg/kg) chez les rats et les chiens. Puisque le r-h α GAL a été éliminé à un rythme plus lent pour les fortes doses, pour permettre une clairance plus rapide, une valeur seuil de 50 microgrammes/ml pour les rats et de 100 microgrammes/ml pour les chiens ont été déterminés, seuil sous lequel une clairance plus rapide de médicament s'est effectuée.

On a observé que le r-h α GAL semblait s'accumuler dans le foie des rats 24 heures après l'absorption de la dernière des 27 doses de 30 mg/kg, la seule dose à avoir été analysée en ce qui a trait à l'accumulation dans cet organe. Aucune raison n'a été fournie pour expliquer cette accumulation; cependant, il n'y avait aucun changement d'ordre histopathologique ou changement des enzymes du foie correspondant à cette accumulation. L'effet pharmacologique se situait surtout dans le foie des souris et des rats normaux qui avaient reçu des doses bolus uniques de 0.25 à 3.0 mg/kg par voie intraveineuse et aussi dans la rate, les reins, les poumons, le coeur et le cerveau. Il ne semble pas y avoir de différence dans la biodistribution du r-h α GAL chez les rats ayant reçu une dose de 3 mg/kg, administrée en bolus ou en perfusion d'une durée de deux heures.

2.3.3 Toxicologie

Quatre études différentes ont été réalisées sur des rats Sprague-Dawley et une sur des chiens beagle. Divers paramètres ont été évalués. Les doses administrées variaient entre

une dose unique par bolus intraveineux, une dose bolus intraveineuse chaque semaine pendant 14 et 27 semaines et une dose bolus intraveineuse chaque semaine pendant 12 et 24 semaines; finalement, une infusion intraveineuse toutes les deux semaines pendant 25 semaines.

On n'a observé aucun résultat relié au traitement ni quant à la pathologie clinique, ni les examens microscopiques et macroscopiques, ni quant aux poids des organes. Cependant, une hypoactivité grave, qui correspond généralement à une cyanose, ainsi qu'une respiration laborieuse et un gonflement des extrémités ont été observés suite à la troisième dose de r-h α GAL au cours de la troisième semaine des études réalisées sur les rats au cours de laquelle les animaux avaient reçu une dose hebdomadaire de 30 mg/kg de r-h α GAL pendant 27 semaines. Ces réactions n'étaient pas inattendues étant donné qu'on avait administré une protéine d'origine humaine à des rats. On a interprété cette situation comme une réaction d'hypersensibilité. En conséquence, pour la durée de l'étude, les rats ont reçu 5 mg/kg (ou 1 ml/kg) de DPH comme traitement prophylactique qui a bloqué avec succès la réponse d'hypersensibilité. D'après les résultats de ces études précliniques, l'hypersensibilité a été identifiée comme la réaction indésirable la plus probable. Cependant, au cours des études cliniques, les patients qui ont montré des symptômes suggestifs d'hypersensibilité furent traités avec succès par une réduction du taux de l'infusion et/ou un pré-traitement aux médicaments antihistaminiques ingérés par voie orale, aux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou aux corticostéroïdes.

Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer le profil d'innocuité du médicament sur les grossesses, ni sur les fonctions reproductives et la toxicité embryonnaire-foetale ou périnatale.

On avait observé une clairance maximale des GL-3 une à deux semaines après l'administration d'une dose unique de r-h α GAL. Il n'y a eu aucune nouvelle accumulation pendant environ un mois après l'administration de la dose. De plus, la clairance de l'agalsidase bêta avait été réduite aux posologies plus fortes. Les données de l'étude indiquaient également une possibilité de tolérance (par le développement d'anticorps) à l'agalsidase bêta après un usage répété.

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le pouvoir mutagène du médicament. Cependant, on ne prévoit pas que le médicament ait un tel pouvoir. Il faut également souligner que ni la portée ni le type des études de génotoxicité réalisées couramment sur les médicaments ne s'appliquent pas aux médicaments qui tirent leur origine de la biotechnologie. On considère donc qu'ils ne contribuent pas aux résultats sur l'innocuité du médicament.

Bien que l'agalsidase bêta ait été conçu comme un traitement à long terme et que les conséquences d'une exposition totale au cours de la vie dépassent les six mois, aucune étude n'a été réalisée sur la cancérogénicité. Cependant, puisque la structure du médicament repose sur une structure de glycoprotéine recombinante humaine avec du mannitol et du phosphate comme excipients, on ne s'attend à aucun potentiel carcinogène. Les propriétés biochimiques de l' α galactosidase ont été bien documentées; et on ne lui connaît pas d'interactions avec l'ADN. Étant donné que les patients atteints de la maladie de Fabry aient une longévité réduite, les avantages éventuels l'emporteraient toujours sur les risques engendrés par les traitements de substitution et le profil toxique de Fabrazyme®.

2.3.4 Résumé à partir des études précliniques et conclusion

L'injection intraveineuse de l'agalsidase bêta semble cibler les organes et les tissus clés contenant des dépôts de GL-3 et atteindre les lysosomes dans sa forme active. Les études pharmacodynamiques et pharmacocinétiques effectuées sur les souris, les rats et les chiens indiquent, dans l'ensemble, que l'agalsidase bêta est efficace pour réduire les dépôts de GL-3 dans les tissus et les organes chez les humains.

Le médicament semble être le plus efficace pour le foie, le coeur et la rate, suivis de la peau et des poumons. Le traitement cumulatif indique une réduction importante de GL-3 dans les reins. Les données indiquent également que la clairance de l'agalsidase bêta est réduite pour les doses plus fortes du médicament.

Une hypoactivité importante associée à une forte hypersensibilité a été évidente chez certains des animaux recevant un dose de 30 mg/kg r-h α GAL par semaine, mais elle était atténuée par l'utilisation de substances prophylactiques. Toutes les préoccupations qui demeuraient ont été reportées aux études cliniques et les recommandations concernant la conception du plan des essais et le suivi des patients ont été faites en conséquence.

On signale également un risque de développer des anticorps lors d'une utilisation à long terme du médicament.

On n'a observé aucun effet sur le développement embryo-foetal avec l'agalsidase bêta. Par conséquent, les études pré-cliniques appuient clairement l'emploi du Fabrazyme® à une dose de 10 mg/kg comme traitement de la maladie de Fabry, quand administré toutes les deux semaines.

2.4 Motifs cliniques

Fabrazyme® est une enzyme humaine recombinante α -GAL (r-h α GAL) destinée au traitement de substitution chez des patients atteints du trouble génétique de la maladie de Fabry. Cette source exogène de α GAL, produite par des cellules d'ovaires de hamster chinois modifiées génétiquement, est une forme recombinante hautement purifiée de l'enzyme humaine d'origine naturelle hydrolase lysosomiale α -GAL. Elle réduit et enlève les dépôts de GL-3 présents dans l'endothélium vasculaire des organes, des tissus, de l'urine et du plasma des personnes atteintes de la maladie de Fabry. Lors des essais cliniques, cette enzyme a éliminé efficacement les dépôts de glycosphingolipides (GL-3) de l'endothélium rénovasculaire et a diminué les taux de dosage du GL-3 dans des tissus obtenus par biopsie rénale.

Il n'y a actuellement aucun traitement curatif spécifique pour la maladie de Fabry, ce qui entraîne une nevrite périphérique, un angiokeratoma corporis diffusum universale, une insuffisance rénale, une cardiomyopathie et des problèmes cérébrovasculaires provoquant une morbidité chronique et un décès prématuré. Jusqu'à présent, la prise en charge des patients se limite à contrôler les symptômes de la maladie et à offrir des mesures de soutien aux patients.

2.4.1 Médicament destiné à l'usage humain

Deux études cliniques constituent la source primaire des données sur la pharmacologie clinique.

L'étude de Phases I/II, la seule étude pour trouver le dosage, était une étude ouverte à doses multiples et portait sur 15 patients atteints de la maladie de Fabry. L'essai a été effectué à la faculté de médecine de Mount Sinai (Mount Sinai School of Medicine) à New York. L'essai comprenait cinq groupes posologiques pour un total de quinze patients. Ces derniers recevaient des perfusions par voie intraveineuse de r-h α GAL en deux schémas posologiques (tous les 14 jours ou toutes les 48 heures) de différentes doses (0.3mg/kg, 1.0 mg/kg, 3.0 mg/kg).

Régimes posologiques

Nombre de patients	Dose	Groupe dose
3	0.3 mg/kg tous les 14 jours pour 5 doses	1
3	1.0 mg/kg tous les 14 jours pour 5 doses	2
3	3.0 mg/kg tous les 14 jours pour 5 doses	3
3	1.0 mg/kg toutes les 48 heures pour 5 doses	4
3	3.0 mg/kg toutes les 48 heures pour 5 doses	5

On avait évalué les signes vitaux des patients (fréquence cardiaque, pression sanguine, fréquence respiratoire, température corporelle et poids corporel avant et après l'étude). On avait évalué également ces patients à l'aide d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) du coeur et de l'abdomen ainsi que de tests de discrimination thermique et des examens ophtalmologiques. Les patients du groupe de traitement aux 48 heures ont également subi des tests de réponse cutanée sympathiques. On a aussi évalué tous les patients à l'aide d'électrocardiogrammes et surveillé toutes les réactions indésirables possibles, surtout celles pouvant laisser croire à une hypersensibilité. Les analyses en laboratoires comprenaient des tests sur la chimie du sang, l'hématologie, les électrolytes, les lipides, les drogues d'addiction, l'analyse des urines et des anticorps IgG contre le r-h α GAL.

Lors de l'étude de Phases I/II, r-h α GAL a éliminé efficacement les GL-3 des cellules endothéliales du foie, du coeur et de la peau. Le médicament a également diminué le contenu plasmique des GL-3 et diminué les niveaux urinaires des GL-3.

L'autre étude, celle de Phase III, était une étude randomisée, multinationale, multicentrique, comparative contre placebo, à double insu portant sur 58 patients atteints de la maladie de Fabry avec la participation de huit centres d'études aux États-Unis et en Europe et traités pendant environ 20 semaines. Elle était jusqu'à la date l'étude qui avait inclus le plus grand nombre de patients avec la maladie de Fabry. Vingt-neuf patients avaient reçu de 0.9 mg/kg à 1.1 mg/kg de r-h α GAL, tandis que les autres vingt-neuf avaient reçu des placebos. Le médicament avait été administré par voie intraveineuse à un débit ne dépassant pas 0.25 mg/min au cours d'une période variant entre quatre et six heures. La dose a été administrée toutes les deux semaines pour un total de 11 perfusions.

Des erreurs de dosage ont été faites au cours de cette étude de façon à ce que certains patients avaient reçu un traitement incorrect.

Les résultats de la Phase III indiquaient que le r-h α GAL est capable de régénérer l'endothélium vasculaire. L'étude a démontré une différence statistiquement très significative ($p < 0.001$) entre les groupes traités avec le Fabrazyme et ceux traités par le placebo. (20/29 (69%) des patients traités avec le r-h α GAL avaient atteints les points primaires de l'étude avec une clairance des inclusions de GL-3 de l'endothélium capillaire des reins après 20 semaines de traitement, tandis que dans le groupe placebo 0% des patients, ceux qui avaient été traités avec le placebo avaient atteint cette cible.) La plupart des patients avec un taux renal de zéro se trouvaient dans le groupe traité avec le Fabrazyme. Les biopsies du coeur de 21 patients (73 %) affichaient une anatomie à peu près normale et ont obtenu une note de zéro. Les biopsies de la peau ont obtenu 100 % d'une structure « à peu près normale » et une note de zéro. On considère que les changements endothéliaux au coeur et à la peau des patients traités avec des r-h α GAL étaient statistiquement très significatifs comparés au groupe placebo.

Les deux essais soutiennent le traitement des patients atteints de la maladie de Fabry avec l'agalsidase bêta pour éliminer les dépôts de glycosphingolipides (GL-3) de l'endothélium vasculaire de divers tissus ainsi que des vaisseaux rénaux, ces dépôts étant la cause principale de morbidité et de mortalité chez la population atteinte de cette maladie. Les comparaisons de données entre les patients sous traitement et les patients du groupe placebo indiquent un changement ou une interruption de la maladie rénale évolutive dans le groupe sous traitement comparé au groupe placebo où on n'a constaté aucun changement ni aucune aggravation.

La mobilisation des glycosphingolipides à partir des organes cibles semble entraîner une baisse de la douleur, améliorant de cette façon la qualité de vie des personnes atteintes de la maladie de Fabry. Le fait d'avoir réalisé les paramètres principaux semble confirmer l'efficacité de r-h α GAL.

2.4.2 Pharmacodynamique

Dans l'étude de Phases I/II, l'activité pharmacodynamique de r-h α GAL a été étudiée en évaluant la clairance des GL-3 des tissus et du plasma. Les analyses avaient indiqué que les concentrations de GL-3 dans les tissus s'éliminaient avec l'utilisation de r-h α GAL et disparaissaient assez rapidement du plasma. En particulier, les dépôts de GL-3 ont été mobilisés à partir de l'endothélium rénovasculaire, la peau et le coeur. Étant donné que le trait distinctif de la maladie de Fabry est la carence héréditaire de l'enzyme lysosomiale

α -galactosidase A qui provoque une accumulation progressive de glycosphingolipides (principalement des GL-3), et qui au fil des années, peut déclencher des réponses graves telles que l'insuffisance rénale, la cardiomyopathie et des problèmes cérébrovasculaires entraînant une morbidité et un décès prématuré, la réduction de GL-3 chez les patients traités aux r-h α GAL est une preuve solide, fondée sur des marqueurs de substitution qui prouvent l'efficacité du médicament.

Les résultats étaient semblables dans le cas du groupe sous traitement dans l'étude de Phase III. Les mêmes effets (la déplétion des dépôts de GL-3 dans les tissus et la peau) n'ont pas été observés chez les patients faisant partie du groupe placebo. Le principal paramètre d'efficacité de cette étude particulière était la réduction de GL-3 dans l'endothélium vasculaire des reins, ce qui indique que la mobilisation des GL-3 dans les tissus et les organes du groupe sous traitement était directement imputable aux perfusions de r-h α GAL.

2.4.3 Pharmacocinétique

Dans les études de Phases I/II, les niveaux de GL-3 furent réduits au minimum grâce à la deuxième perfusion chez les groupes prenant des doses de 1 et de 3 mg/kg tous les 14 jours. Ces taux sont demeurés les mêmes pendant toute la durée de l'étude. Des niveaux minimaux de GL-3 furent atteints après la troisième ou la quatrième perfusion à une dose de 0.3 mg/kg. Puisque les valeurs de la surface sous la courbe (SSC) n'étaient pas proportionnelles à la dose (elles augmentaient de 80 à 500 à 4000 microgrammes-nmin/mL environ à mesure qu'on augmentait la dose de 0.3 mg/kg à 1-3 mg/kg), elles donnent à penser que le r-h α GAL a été éliminé partiellement au moyen de la cinétique indépendante de la concentration (du premier ordre). En revanche, la demi-vie ($T_{1/2}$) de la phase terminale d'élimination ne semblait pas touchée par la dose. Cela correspond également au fait que l'élimination est gouvernée en partie par la cinétique de premier ordre, indépendante de la concentration.

Pour l'étude de Phase III on avait prélevé des échantillons de sang pour une analyse pharmacocinétique et une fixation des enzymes leukocytes. Les échantillons de sang les analyses et la détermination de l'éligibilité des patients été prélevés avant la perfusion de r-h α GAL et de façon périodique 30 minutes après le début de la perfusion. Ces prélèvements ont été terminés 10 heures après la fin de la perfusion. Les évaluations se sont déroulées lors des visites 1, 7 et 11.

La pharmacocinétique de r-h α GAL semble touchée par la formation d'anticorps IgG contre le r-haGAL, à la suite d'une administration répétée. En conséquence, des variations intra et inter-patients des paramètres, tels que la surface sous la courbe, le moment de la collecte (SSC) et la clairance (CL), ont été observés entre les trois évaluations pharmacocinétiques. L'importance d'un changement lié à la présence ou au titre des anticorps est imprécise. On ne sait pas vraiment non plus si cet effet est un changement *in vivo* réel de la pharmacocinétique ou un artefact *in vitro* produit par l'interférence potentielle d'un complexe immun. Les changements observés de la pharmacocinétique ne semblent pas influencer sur les résultats sur l'efficacité.

Les perfusions répétées de r-h α GAL ont provoqué une augmentation progressive de l'absorption de r-h α GAL par les leukocytes de la majorité des patients sous traitement au r-h α GAL.

On ne sait pas encore vraiment si ces changements dans la pharmacocinétiques influenceront sur l'efficacité du médicament, pas plus qu'on ne comprend l'importance de la présence d'anticorps; en conséquence, on ne sait pas s'il est possible de conserver l'efficacité à long terme du médicament puisque ces patients ont besoin d'un traitement de substitution à vie.

L'agalsidase bêta est une protéine; on ne s'attend donc pas à ce qu'elle se fixe à d'autres protéines; on s'attend plutôt à ce qu'elle se dégrade sur le plan métabolique grâce à l'hydrolyse des peptides. Une altération de la fonction hépatique ne devrait donc pas influencer sur sa pharmacocinétique de façon importante et on ne s'attend à aucune interaction entre médicaments. Pour ces raisons, on n'a effectué aucune étude d'interaction *in vitro* ni d'interaction médicamenteuse clinique *in vivo*.

2.4.4 Efficacité clinique (analyse des principales études)

La maladie de Fabry touche un très petit segment de la population. En raison de la rareté de la maladie, les études cliniques offraient des défis. Peu de sujets pouvaient donc participer aux essais cliniques, ce qui a imposé des paramètres limités aux études. De plus, il n'y avait aucun point de référence pour prévenir ou amoindrir l'accumulation de GL-3 dans les organes et les tissus. Cependant, puisque le signe le plus important de la maladie de Fabry est l'insuffisance rénale, le paramètre principal choisi pour les études était la clairance mesurable des GL-3 de l'endothélium rénovasculaire.

Deux essais cliniques ont été réalisés (Phases I/II et Phase III; voir les détails précédemment). L'étude de Phases I/II était principalement une étude clinique, pharmacodynamique, pharmacocinétique et d'innocuité. L'étude de Phase III a fourni de l'information importante sur la pharmacologie clinique de r-h α GAL. Tous les patients ont poursuivi les études de prolongation. Lors de l'étude de Phase III, une étude plus vaste composée de 58 patients (provenant de 65 patients examinés au départ), aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes placebo et les groupe sous traitement au r-h α GAL en fonction de l'âge, du groupe d'âge, du poids, de la taille, du sexe ou de l'origine ethnique. Il n'y avait également pas de différences observées dans les niveaux de référence du plasma GL-3, de l'activité endogène du plasma α GAL, de la concentration endogène de l' α GAL dans les leukocytes et des données historiques concernant l'activité de α GAL. Les deux groupes étaient comparables au niveau de référence sur le plan des données démographiques, de l'histoire de la maladie de Fabry et des cotes des niveaux de référence des paramètres principaux, secondaires et tertiaires.

Les études indiquent que les glycosphingolipides ont été mobilisées de leur site d'accumulation dans l'endothélium rénal, entraînant une réduction de la douleur et une meilleure qualité de vie pour les personnes atteintes de la maladie de Fabry. Les niveaux de plasma GL-3 ont diminué de manière plus significative chez les patients sous traitement. Pour le groupe placebo on n'a observé ni les mêmes effets de mobilisation des GL-3, ni une diminution de l'intensité de la douleur. On a réalisé les paramètres principaux et on les a modifiés en paramètres secondaires. (Les paramètres principaux étaient la mobilisation des GL-3 de l'endothélium vasculaire des reins; les paramètres secondaires étaient les changements globaux des cotes combinées de dépôts de GL-3 dans l'endothélium des reins, de la peau et du coeur au moyen d'évaluations de la microscopie photonique et de mesures ELISA (dosage pour l'ensemble des tissus). La réduction de la douleur était également considérée comme un paramètre secondaire. La signification statistique a été obtenue pour le nombre de jours sans douleur enregistrés par les patients dans leur journal, les symptômes neuropathiques et les changements de cotes à l'avantage des patients sous traitement de r-h α GAL, la légère augmentation du volume de sueur des patients sous traitement (comparativement à une diminution du volume de sueur pour le groupe placebo) et une diminution par rapport aux niveaux de référence des niveaux de plasma GL-3 qui était significativement plus grande pour les patients sous traitement.

On s'attendait à une réactivité immunitaire chez les patients ayant des niveaux de α GAL endogènes faibles ou indétectables. Les patients ont reçu un prétraitement à l'acétaminophène (900 à 1000 mg) et à l'hydroxyzine (25 à 50 mg) pour réduire la possibilité de réactions d'hypersensibilité. Cependant, un bon nombre de patients ont

développé des anticorps aux IgG. On ne sait pas si ce développement modifiera l'efficacité à long terme du médicament.

En résumé, les résultats de la clairance des GL-3 des reins, du coeur et de la peau chez les patients étudiés étaient stables. Les injections intraveineuses de 1 mg/kg de r-h α GAL effectuées toutes les deux semaines aux patients atteints de la maladie de Fabry constituent un traitement de substitution d'enzymes efficace pour éliminer les dépôts de GL-3 de l'endothélium capillaire (vasculaire) de divers tissus et suppose un avantage clinique éventuel important pour les reins et le coeur (qui correspond à la mortalité des patients atteints de la maladie de Fabry). La preuve la plus solide de l'efficacité de l'agalsidase bêta est la mobilisation des GL-3 à partir des organes cibles. Dans le foie, les deux principaux réservoirs de glycosphingolipides, à savoir les cellules endothéliales des sinusoides et des cellules de Kupffer, ont été pratiquement vidés des glycosphingolipides. Ces preuves sont confirmées par ELISA qui a démontré une clairance moyenne supérieure des GL-3 supérieure à 84 % à partir de cet organe. Cependant, même si on a des preuves que les GL-3 sont mobilisés à partir du foie, des reins, du coeur et de la peau, on possède également des preuves sur le développement d'anticorps au r-h α GAL et ce facteur est une préoccupation pour l'utilisation à long terme du médicament. Néanmoins, les patients traités au r-h α GAL souffrent moins et jouissent d'une meilleure qualité de vie (quoiqu'il semble également qu'il s'agisse d'un fort effet placebo; la même chose s'applique également à SF-36 Health Status Survey (Enquête sur l'état de santé, version courte 36), un paramètre tertiaire, lors duquel tant le groupe placebo que et le groupe sous traitement ont observé des améliorations par rapport aux indicateurs de départ). Des paramètres principaux statistiquement significatifs et plausibles sur le plan clinique pour une maladie pour laquelle il n'y avait jusqu'à présent aucun traitement, ont été atteints. Les doses recommandées ont été jugées suffisantes. Le fabricant s'est engagé à effectuer des études supplémentaires de surveillance continue qui aideront à déterminer l'innocuité et l'efficacité à long terme de ce traitement de substitution, en plus de prolonger les études.

2.4.5 Innocuité clinique

Étant donné le nombre relativement restreint de personnes atteintes de la maladie de Fabry, peu de patients étaient disponibles pour l'étude. En conséquence, l'évaluation de l'effet clinique était avant tout de nature exploratoire. Afin de mesurer l'innocuité, les effets indésirables, les changements survenus au niveau des signes vitaux, les résultats d'électro/échocardiogrammes, un examen médical complet qui a servi de ligne de référence et les paramètres d'innocuité clinique en laboratoire, ont été pris en compte.

Au cours des études de Phases I/II, les réactions indésirables étaient pour la plupart de sévérité légère ou modérée. La réaction indésirable qui a été signalée le plus souvent était une augmentation légère ou modérée de la tension artérielle (hypertension). Puisque l'étude était de courte durée, il a été impossible d'observer les effets du médicament à long terme sur la tension artérielle.

Cinquante-trois pour cent des patients ont développé des anticorps IgG spécifiques contre la r-h α GAL à la fin. Une réaction immunologique a pu être décelée dès la deuxième infusion. En outre, 27 % des patients ont développé des réactions d'hypersensibilité d'intensité légère ou modérée. Des huit patients qui sont devenus positifs aux anticorps, seulement 4 avaient développé des symptômes quand traités de nouveau avec le r-h α GAL. Chez les patients qui ont démontré une réaction d'hypersensibilité, un régime de traitement prophylactique comprenant des antipyrétiques, et des antihistaminiques, ainsi que des baisses des taux des infusions furent considérées suffisantes pour traiter ou prévenir ces réactions.

Au cours de l'étude de Phase III, de plus grande portée contrôlée avec un placebo, aucun décès n'a été signalé ni dans l'un ni dans l'autre des groupes sous étude. Tous les patients ont subi au moins un événement indésirable. Aucun patient n'a été retiré de l'étude. Cinq patients dans chaque groupe ont subi des effets indésirables graves, mais ceux-ci étaient liés surtout aux procédures de biopsie, aux conditions médicales pré-existantes ou aux accidents qui n'avaient aucun lien à l'étude. Tous les patients se sont rétablis avec l'exception d'un seul patient du groupe placebo qui a fait une chute grave et qui a des problèmes associés au traumatisme crânien. Trois événements indésirables — frissons solennels, fièvre et douleur squelettique — se sont produits à un rythme plus fréquent et plus significatif sur le plan statistique dans le groupe qui a été traité avec la r-h α GAL que dans le groupe qui a reçu le placebo. Les deux premiers événements étaient reliés à la perfusion; le troisième n'a pas été jugé pertinent sur le plan clinique. En diminuant le dosage à 0,1 mg/kg, toutes les deux semaines, l'incidence des réactions reliées à la perfusion a baissé et les réactions étaient moins sévères et plus faciles à gérer.

La table suivante résume les plus importantes réactions indésirables.

Incidence d'événements indésirables connexes :

Études combinées, Études de Phase III, Phase III élargie et Phase II Japon

Système corporel	5-10 %	10-50 %	>50 %
Condition corporelle-générale	Douleur, fatigue, douleurs aux jambes, asthénie, malaise	Sensation de changement de température, fièvre, douleur à la poitrine	frissons solennels
Système gastro-intestinal	Vomissements, douleurs abdominales	Nausée	---
Système nerveux central/périphérique	Tremblements, étourdissements, paresthésie	Maux de tête	---
Système respiratoire	Bronchospasme, gorge serrée	Rhinite, dyspnée	---
Système cardiovasculaire-générale	Oedème aux extrémités, troubles des valvules cardiaques, troubles cardiaques, insuffisance cardiaque	Hypertension	---
Conditions secondaires	---	Douleur de Fabry (douleur aux extrémités)	---
Fréquence et rythme cardiaques	Tachycardie, bradycardie	---	---
Système musculo-squelettique	---	Myalgie	---
Psychiatrique	---	Somnolence	---
Érythrocyte	Anémie	---	---
Peau et appendices	Pruritus	---	---
Système urinaire	Fonction rénale anormale	---	---
Système vasculaire (extracardiaque)	---	Bouffées vasomotrices	---
Vision	Lacrymation anormale	---	---

Au cours de la Phase III de l'étude, la chimie sanguine, l'hématologie et l'analyse d'urine du patient ont fait l'objet de contrôles à la ligne de base et aux visites 4, 7, 10 et 11 (semaine 20) afin de déceler tout changement au cours du traitement. Les valeurs de référence étaient normales pour les deux groupes de traitement. Le pourcentage de changement au niveau du chlorure était plus élevé chez le groupe traité à l'aide de r-hαGAL par rapport au groupe qui a reçu le traitement placebo (11.5 % par rapport à 3.6 %); il n'y avait cependant aucune tendance décelable indiquant que le traitement ait un impact cliniquement significatif sur la chimie sanguine. Des changements du même ordre ont été constatés au niveau de l'hémoglobine/ hématoците dans les deux groupes. Les variations ne semblent n'avoir aucune signification sur les paramètres hématologiques. Des changements ont également été observés au niveau des neutrophiles, mais leurs fluctuations, tant à la hausse qu'à la baisse, ont été jugées sans conséquence sur le plan clinique.

L'analyse d'urine (à l'aide de bandelette urinaire) n'ajoute rien aux conclusions relatives à l'innocuité de Fabrazyme®. Il n'y a eu aucune constatation significative, ni à la ligne de base ni à la visite 11 (semaine 20) dans l'un ou l'autre des groupes de traitement, à l'exception de la présence de protéines — une constatation qui était tout de même prévue chez les patients de la maladie de Fabry à cause des dépôts des glycosphingolipides dans la membrane basale des glomérules de Malpighi.

Les signes vitaux sont restés dans les limites normales, même à la semaine 20. La montée de la tension artérielle chez les trois patients a été expliquée par une réaction qui était reliée à la perfusion et qui n'a pas duré. Les résultats d'examen médicaux et les lectures d'électro/échocardiographes n'ont décelé aucun effet toxique relié à la r-hαGAL, entre la ligne de base et la date de l'achèvement de l'étude, et ce tant dans les études de Phases I/II que dans les études de Phase III.

Les effets de l'agalsidase bêta sur les femmes enceintes et les femmes qui allaitent sont inconnus.

Il n'existe pas de données spécifiques qui permettraient d'évaluer le profil d'innocuité pédiatrique du médicament, mais les considérations portant sur le rapport risque/avantages sont d'autant plus favorables dans cette population que le traitement de substitution d'enzymes est entamé plus tôt chez les enfants que chez les adultes, donc avant qu'une accumulation significative de sphingolipides dans les tissus des enfants atteints de cette maladie puisse se produire.

2.4.6 Questions à résoudre

Il y a entente sur les cinq engagements suivants au niveau de la post-commercialisation :

Achèvement des études cliniques en cours :

1. Le rapport final de l'étude AGAL-800 "Étude multicentrique, randomisée à double insu, contrôlée de l'innocuité et de l'efficacité de Fabrazyme® sur l'évolution de la maladie rénale et les événements cliniquement significatifs chez les patients atteints de la maladie de Fabry" sera déposé au plus tard le 30 septembre 2004.
2. Le rapport final de l'étude AGAL-016-01 "Étude multicentrique, Phases I/II à l'étiquetage en clair de Fabrazyme® comme traitement de substitution d'enzymes chez les patients pédiatriques atteints de la maladie de Fabry", sera déposé au plus tard le 30 novembre 2005.
3. Le rapport final de l'étude AGAL-025-03 "Étude multicentrique prolongée à l'étiquetage en clair de Phase IV de l'innocuité et de l'efficacité de Fabrazyme® dans la maladie de Fabry" sera déposé au plus tard le 30 avril 2006.

Continuation du Registre de la maladie de Fabry :

4. Le manufacturier a déjà mis le registre sur pied et s'engage à le tenir à jour et de soumettre le rapport final d'étude à la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) au plus tard le 30 septembre 2020.

Options d'emballage :

5. En plus du flacon de 35 mg, la concentration de 5 mg en flacon sera commercialisée au Canada pour prévenir les pertes.

2.5 Évaluation des risques et des avantages et recommandation

2.5.1 Évaluation des risques et des avantages

Les traitements actuels qui portent sur les symptômes de la maladie de Fabry n'ont pas réussi à prévenir ou à ralentir la progression de l'endommagement vasculaire et des défaillances qui s'ensuivent dans les organes – rein, coeur et cerveau – chez les patients atteints de cette maladie.

Les avantages de la réparation de l'endothélium vasculaire rénal et l'amélioration de l'endothélium vasculaire constaté dans les biopsies du coeur et de la peau des patients traités avec la r-h α GAL peuvent être considérés comme une preuve de validité des marqueurs de substitution pour les résultats de l'étude principale, et donc comme des indicateurs du bénéfice clinique.

Quatre des 15 patients de l'étude de Phases I/II et 12 des 29 patients de l'étude de Phase III ont déclaré des symptômes qui donnent à penser à un type de réaction d'hypersensibilité pendant le traitement avec les r-h GAL. Toutes les réactions pendant l'étude de Phases I/II ont répondu aux médicaments antihistaminiques et/ou à la stéroïdothérapie, tandis que les réactions infusionnelles de la Phase III ont été gérées avec succès par la réduction des taux de perfusion et par divers régimes de pré-traitement. Aucune de ces réactions n'a empêché d'autres traitements aux r-h GAL et tous les patients de la Phase III ont poursuivi le traitement dans l'étude prolongée à étiquetage en clair.

Les données recueillies sur la population pédiatrique étaient plutôt limitées, étant donné la petite taille de la population sous étude; toutefois le profil d'innocuité du médicament dans la population pédiatrique atteinte de la maladie de Fabry est implicite. Les risques de réactions hypersensibles causées par le développement d'anticorps IgG donnent lieu aux mêmes préoccupations dans les patients pédiatriques que celles chez les patients adultes qui ont été traités avec Fabrazyme®. En plus, les avantages cliniques implicites du traitement aux r-h GAL doivent être pondérés par rapport aux risques de non traitement des enfants chez qui l'accumulation de glycosphingolipides dans les tissus se poursuit et dont la conséquence est la défaillance des organes.

D'autres preuves de la durée de la réponse et de l'innocuité de la thérapie seront obtenues dans les études qui se poursuivent, conformément à l'entente sur les engagements de post-commercialisation.

En tenant compte du caractère grave de la maladie de Fabry, dont les manifestations aboutissent habituellement à la mort et des risques relativement mineurs associés au traitement aux r-h GAL, les avantages potentiels de l'utilisation de r-h α GAL comme un traitement de substitution d'enzymes dépassent les risques. S'il n'est pas complètement sans risque, le profil d'innocuité de Fabrazyme® est relativement bien connu et ses caractéristiques ont été bien répertoriées, ce qui inspire un niveau important de confiance, lorsqu'on tient compte des risques et des avantages de ce médicament. Les résultats primaires et secondaires s'appuient sur les marqueurs de substitution. On dispose néanmoins suffisamment de connaissances de la pathophysiologie de cette maladie afin

de faire l'extrapolation des avantages cliniques, établis en fonction des mesures d'excrétion par l'urine de sphingolipides accumulés et du fonctionnement amélioré des organes, et de conclure que les mérites du traitement de la maladie de Fabry par la substitution d'enzymes (Fabrazyme®) sont fondés.

2.5.2 *Recommandation*

Selon son examen des données portant sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité du produit, Santé Canada juge que le rapport entre les avantages et les risques de l'agalsidase bêta (Fabrazyme®) est favorable pour le traitement de la maladie de Fabry. Cet avis s'appuie sur la nature de la maladie, sa chronicité, l'absence de toute thérapie spécifique et les résultats favorables des l'ensemble des études. La présentation de nouveau médicament est conforme aux articles C.08.002 et C.08.005.1 et en conséquence Santé Canada a accordé l'Avis de conformité, conformément à l'article C.08.004 du *Règlement sur les aliments et drogues*.

Le Registre de Fabry, soutenu par le fabricant du médicament, Genzyme Canada Inc., vise à faciliter le suivi des antécédents et des résultats chez les patients atteints de cette maladie et à approfondir notre compréhension de la variabilité et de l'évolution de la maladie, y compris les effets de Fabrazyme® sur les femmes hétérozygotes. Le Registre de Fabry facilitera aussi l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité de Fabrazyme® à long terme, qui à l'heure actuelle sont non résolues.

Les études en cours apporteront suffisamment de connaissances sur l'innocuité et de l'efficacité de Fabrazyme® dans les populations adultes et pédiatriques. (Voir la Section 2.4.6 pour de plus amples détails.)

3 ÉCHÉANCES DE LA PRÉSENTATION

Échéance de la présentation	Date
Demande de statut prioritaire	
Déposée	7 mai 2001
Approbation émise par la DPBGT	5 juin 2001
Présentation déposée	2 août 2001
Examen préliminaire 1	
Lettre d'approbation émise à la suite de l'examen préliminaire	24 octobre 2001
ADC émis par le directeur général	23 janvier 2004