



Londres, le 14 août 2009
Réf. : EMEA/510766/2009

Questions/réponses sur les difficultés d'approvisionnement de Cerezyme et de Fabrazyme

L'agence européenne des médicaments (EMA) a révisé les recommandations émises en juin 2009 identifiant les patients qui doivent recevoir de manière prioritaire Cerezyme et Fabrazyme durant les difficultés d'approvisionnement attendues au cours des prochains mois pour ces deux médicaments. Les difficultés qui devraient se poursuivre jusqu'à la fin de l'année, découlent d'une anomalie survenue dans le site de production des substances actives contenues dans ces médicaments.

Les laboratoires Genzyme ont informé l'Agence que la rupture de stock serait plus importante qu'initialement prévue.

En conséquence, l'Agence recommande actuellement que :

- pour Cerezyme, seuls les patients dont les besoins de traitement sont prioritaires reçoivent Cerezyme mais à une dose réduite;
- pour Fabrazyme, les recommandations diffusées en juin 2009 restent inchangées afin de permettre aux patients dont les besoins de traitement sont prioritaires de recevoir ce médicament jusqu'à la fin des difficultés d'approvisionnement.

Que sont Cerezyme et Fabrazyme ?

Cerezyme et Fabrazyme sont des médicaments utilisés dans le traitement de deux troubles héréditaires rares à l'évolution potentiellement fatale, qui induisent chez les patients le déficit d'une enzyme responsable de la dégradation des déchets lipidiques dans l'organisme :

- Cerezyme est utilisé dans le traitement de la maladie de Gaucher. Les patients atteints de ce trouble présentent un déficit d'une enzyme appelée α -glucosidase. Cerezyme contient de l' α -glucosidase, qui est une copie de l'enzyme naturelle ;
- Fabrazyme est utilisé dans le traitement de la maladie de Fabry. Les patients atteints de ce trouble présentent un déficit d'une enzyme appelée α -galactosidase A. Fabrazyme contient de l' α -galactosidase bêta, qui est une copie de l'enzyme naturelle.

Dans ces deux médicaments, l'enzyme de substitution est obtenue selon une méthode connue sous le nom de « technique de l'ADN recombinant » : l'enzyme est fabriquée par des cellules qui ont reçu un gène (ADN) qui les rend capable de produire cette enzyme. Les cellules sont cultivées durant trois à quatre mois dans des contenants spéciaux appelés « bioréacteurs », dont l'enzyme est extraite à intervalles réguliers au cours du processus.

L'autorisation de mise sur le marché de Cerezyme a été délivrée en novembre 1997, celle de Fabrazyme, en août 2001. Ces deux médicaments sont commercialisés dans l'ensemble des États membres de l'Union européenne.

Quelle est la situation actuelle pour Cerezyme et Fabrazyme ?

Au début de l'année, Genzyme, le fabricant de Cerezyme et de Fabrazyme, a constaté une diminution du rendement des bioréacteurs utilisés pour fabriquer ces deux médicaments sur son site de production d'Allston Landing, aux États-Unis, et a découvert que les bioréacteurs étaient contaminés par un virus (un calicivirus de type Vesivirus 2117). Ce virus n'est pas contagieux pour l'homme ; en revanche, il peut s'attaquer aux cellules utilisées pour produire ces médicaments.

La contamination agit sur la croissance des cellules, affectant la quantité, et non la qualité, des enzymes qu'elles produisent.

En juin 2009, afin d'assainir le site de production et de mener une investigation permettant de prévenir une nouvelle contamination, Genzyme a dû arrêter la production de nouveaux lots de Cerezyme et de Fabrazyme pour une période de temps prolongée. Compte tenu de la rupture de stock des deux

médicaments, Genzyme, en concertation avec l'Agence, recommande des changements temporaires dans la prescription et l'utilisation de Cerezyme et Fabrazyme.

Bien que la production soit réengagée, Genzyme a informé récemment l'Agence Européenne du Médicament que les stocks en Cerezyme seraient moindres que ceux annoncés en juin 2009. Par conséquent, les recommandations de traitement précédemment communiquées ont dû être révisées. Ces nouvelles recommandations doivent être appliquées immédiatement.

Quelles sont les recommandations pendant la durée des difficultés d'approvisionnement ?

Nouvelles recommandations pour Cerezyme :

Pour Cerezyme les patients prioritaires sont les nourrissons, les enfants et les adolescents, ainsi que les adultes présentant une forme sévère ou une évolution de la maladie engageant le pronostic vital :

- les nourrissons, les enfants et les adolescents devront recevoir Cerezyme à une dose ou à une fréquence de perfusion réduite. Toutefois, aucun de ces patients ne devra être traité à une dose inférieure à 15 U/kg toutes les deux semaines, ou dans ce cas un traitement alternatif devra être envisagé.
- Les adultes présentant une évolution de la maladie vers une forme sévère ou pouvant engager le pronostic vital devront recevoir Cerezyme à une dose ou à une fréquence de perfusion réduite. Toutefois, aucun de ces patients ne devra être traité à une dose inférieure à 15 U/kg toutes les quatre semaines, ou dans ce cas un traitement alternatif devra être envisagé.

Chez les adultes ne présentant pas une forme sévère ou une évolution de la maladie engageant le pronostic vital, un traitement alternatif tel que le miglustat devra être envisagé ou le traitement devra être interrompu. Les adultes qui présenteraient ultérieurement une évolution de la maladie vers une forme sévère, pouvant engager le pronostic vital devront reprendre le traitement initial par Cerezyme.

Recommandations pour Fabrazyme :

Pour Fabrazyme, comme en juin 2009, les patients prioritaires sont les enfants et les adolescents, ainsi que les patients adultes de sexe masculin, qui doivent continuer à suivre leur traitement par Fabrazyme à la posologie habituelle (une perfusion toutes les deux semaines).

Toutefois, pour les patientes adultes de sexe féminin, chez qui la maladie est moins sévère, les doses de Fabrazyme pourront être réduites.

Tous les patients seront étroitement surveillés en cas de suspension du traitement ou de réduction des doses de Cerezyme ou de Fabrazyme. Les effets indésirables seront rapportés comme à l'accoutumée par le médecin qui consignera les numéros des lots dans le dossier médical du patient.

Ces dispositions seront maintenues jusqu'à la fin 2009, jusqu'à ce que les difficultés d'approvisionnement soient résolues.

Quelles sont les recommandations pour les médecins ?

- Les médecins en charge de patients atteints de la maladie de Gaucher ou de Fabry doivent être conscients de l'existence de difficultés d'approvisionnement, et doivent déterminer quels sont les patients pour lesquels la dose de traitement doit être réduite ou le traitement modifié.

Quelles sont les recommandations pour les patients atteints de la maladie de Gaucher qui sont traités par Cerezyme ?

- Les jeunes patients atteints de la maladie (nourrissons, enfants et adolescents) et les adultes présentant une évolution de la maladie vers une forme sévère ou pouvant engager le pronostic vital devront être contactés par leur médecin afin d'aborder les différentes solutions en terme de traitement. Pendant la durée des difficultés d'approvisionnement, ils peuvent être traités à une fréquence différente et avec une dose réduite.
- Les adultes ne présentant pas une forme sévère ou une évolution de la maladie engageant le pronostic vital, devront être contactés par leur médecin afin d'aborder la possibilité de mise en place de traitements alternatifs (ex : le miglustat) ou de suspension du traitement.
- Les patients ne doivent pas hésiter à poser toute question à leur médecin ou à leur pharmacien.

Quelles sont les recommandations pour les patients atteints de la maladie de Fabry traités par Fabrazyme ?

- Les difficultés d'approvisionnement sont sans conséquence pour les jeunes patients (nourrissons, enfants et adolescents) ou pour les patients adultes de sexe masculin.
- Les patientes adultes de sexe féminin atteintes de la maladie de Fabry devront être contactées par leur médecin afin d'aborder les différentes solutions en termes de traitement. Pendant la durée des difficultés d'approvisionnement, leur traitement pourra être poursuivi à la même fréquence (toutes les deux semaines), mais à une dose réduite.
- Les patients ne doivent pas hésiter à poser toute question à leur médecin ou à leur pharmacien.

Et pour la suite ?

Genzyme contacte actuellement tous les médecins qui prescrivent Cerezyme afin que ces derniers identifient les patients qui doivent poursuivre leur traitement à une dose réduite ou prendre un traitement alternatif ou suspendre tout traitement, conformément aux nouvelles recommandations.

Genzyme a informé l'Agence qu'aucune modification des recommandations émises en juin 2009 concernant Fabrazyme n'est nécessaire. Genzyme a également informé l'Agence que ces mesures d'économie de stock seront sans conséquence sur l'approvisionnement des médicaments pour les essais cliniques en cours.

L'Agence européenne des médicaments actualisera ce document dès que de nouvelles informations seront disponibles.