

AVIS DE LA COMMISSION

6 février 2002

FASTURTEC 1,5mg, poudre et solvant à diluer pour solution à diluer pour perfusion

Boîte de 3 flacons et de 3 ampoules

Laboratoire SANOFI SYNTHELABO FRANCE

Rasburicase

Liste I - Réserve hospitalière

Date de l'AMM européenne (procédure centralisée) : 23 février 2001

Motif de la demande : inscription Collectivités

1- CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

rasburicase

1.2 Originalité :

Le principe actif de FASTURTEC, la rasburicase est une forme recombinante de l'urate oxydase, enzyme protéique uricolytique. L'enzyme est produite par une souche génétiquement modifiée de *Saccharomyces cerevisiae*.

1.3 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie de l'hyperuricémie aiguë, en vue de prévenir l'insuffisance rénale aiguë, chez les patients souffrant d'une hémopathie maligne avec une masse tumorale élevée et ayant un risque de réduction ou de lyse tumorale rapide lors de l'initiation de la chimiothérapie.

La rasburicase (FASTURTEC) n'a pas été étudiée chez les patients avec une hyperuricémie dans le contexte de désordres myéloprolifératifs.

1.4 Posologie

- FASTURTEC doit impérativement être administré sous la surveillance d'un médecin habitué aux chimiothérapies des hémopathies malignes.
- FASTURTEC doit seulement être utilisé immédiatement avant ou durant l'initiation de la chimiothérapie car, en l'état actuel, les données sont insuffisantes pour recommander son utilisation lors de cures répétées.
- La dose recommandée est de 0,20 mg/kg/j. En 1 seule fois, en perfusion IV de 30 min. La durée du traitement est variable, de l'ordre de 5 à 7 jours.
- Il n'existe pas de données disponibles pour recommander l'utilisation séquentielle de la rasburicase et de l'allopurinol.

2- MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 classement ATC

V : divers
V03 : tous autres médicaments
V03AF : médicaments détoxifiants dans un traitement cytotatique
V03AF07 : rasburicase

2.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments ce comparaison

- urate oxydase (URICOZYME)
(indiqué dans : « *hyperuricémies sévères au cours des hémopathies traitées par les cytolytiques* » et dans : « *hyperuricémies sévères, primitives ou secondaires, en cas de risque d'insuffisance rénale aiguë* »).

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Sans objet

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

- allopurinol 100mg – 200mg – 300mg, comprimé (ZYLORIC 100 mg , ZYLORIC 200 mg , 300 mg) et leurs génériques.
(indiqué notamment dans : « ... *traitement des hyperuricémies symptomatiques primitives ou secondaires* : hémopathies, ... »).

3- ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1 Efficacité

Aucun essai clinique [rasburicase : urate oxydase recombinée (FASTURTEC) versus [urate oxydase (URICOZYME)] n'est disponible.

Un essai clinique a comparé la rasburicase à l'allopurinol.

Méthodologie :

- essai ouvert multicentrique contrôlé, randomisé
- N = 52 patients âgés de 2 à 17 ans (utilisation pédiatrique)
- patients atteints de leucémie aiguë (38 patients), de lymphome (13 patients) – 1 patient non précisé.

- **rasburicase** [perf IV : 0,20mg/kg] versus **allopurinol** [per os : 10mg/kg toutes les 8h] en association à l'hyperhydratation durant 7 jours.

Critères de jugement :

- critère principal : moyenne (moy) de l'aire sous la courbe (AUC - T0h – T96h) de l'acide urique plasmatique.

Résultats :

Traitement de l'hyperuricémie aiguë (uricémie > à 8mg/dl):

Critères	rasburicase (n = 10)	allopurinol (n = 9)	
Moy. (+/- DS) de l'uricémie au départ (T0h – mg/dl)	10,4 +/- 1,6	9,6 +/- 2,7	
Moy de l'AUC de l'uricémie (mg.hr/dl)	162,4	440,0	p < 0,0001

Prévention de l'hyperuricémie aiguë :

Critères	rasburicase (n = 17)	allopurinol (n = 16)	
Moy. (+/- DS) de l'uricémie au départ (T0h – mg/dl)	5,2 +/- 1,2	4,6 +/- 0,9	
Moy de l'AUC de l'uricémie (mg.hr/dl)	107,9	265,9	p < 0,0001

Globalement, pour l'ensemble des patients :

Critères	rasburicase (n = 27)	allopurinol (n = 25)	
Moy de l'AUC de l'uricémie (mg.hr/dl)	128,1 (Min.61,0 – Max.341,8)	328,5 (Min.142,5 – Max.639,4)	p < 0,0001

Conclusion : la rasburicase normalise plus rapidement que l'allopurinol l'uricémie chez les patients présentant une hyperuricémie avant la chimiothérapie.

Néanmoins, les résultats de cet essai sont peu utiles dans la mesure où en France, l'allopurinol n'est pas utilisé dans ces indications, l'urate oxydase (URICOZYME) étant le produit prescrit chez ces patients.

3.2 Effets indésirables

- la rasburicase a été administrée à 347 patients.
- effets indésirables les plus fréquents : fièvre, nausées, vomissements.
- environ 10% des patients ont développé des anticorps circulants anti-rasburicase.
- une surveillance attentive des patients est préconisée pour déceler la survenue d'une réaction de type allergique.
- les données concernant des patients ayant fait l'objet d'une ré-administration de FASTURTEC sont insuffisantes pour recommander des cures répétées (Cf. RCP).

4- CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

Les situations de lyse tumorale avec hyperuricémie aiguë engagent le pronostic vital. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative et préventive. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

Il existe en France une alternative médicamenteuse à cette spécialité (URICOZYME).

Le niveau de service médical rendu par FASTURTEC est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

La rasburicase (FASTURTEC) est plus efficace que l'allopurinol ; en France, dans les indications de l'AMM, on utilise l'urate oxydase (URICOZYME)].

En l'absence d'étude ayant comparé FASTURTEC avec URICOZYME, il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu de FASTURTEC par rapport à URICOZYME.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

FASTURTEC est destiné à remplacer URICOZYME. Ce dernier peut être à l'origine de chocs anaphylactiques (effet indésirable grave survenant exceptionnellement), notamment à l'occasion de réinjections chez des patients en rechute. Il n'existe pas d'élément pour considérer que le risque anaphylactique soit inférieur avec FASTURTEC par rapport à URICOZYME du fait de son mode de production.

En l'état des données disponibles, il n'est pas recommandé de ré-administrer la rasburicase (FASTURTEC) dans le cadre de cures répétées.

Les patients pouvant relever d'un traitement par l'un ou l'autre de ces deux produits ne sont pas superposables. En effet, l'indication de FASTURTEC ne recouvre pas la totalité des besoins des patients dans un pays ayant la pratique de l'utilisation de cette enzyme.

4.4 Population cible

Selon les données disponibles (Louis Harris 1999), environ 25 000 à 30 000 personnes recevraient en France une chimiothérapie contre une hémopathie maligne.

Parmi ces patients, la part susceptible de recevoir FASTURTEC conformément au libellé de l'AMM est difficile à estimer, compte tenu de l'absence de données épidémiologiques.

4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et aux posologies de l'AMM.