

**Indication AMM**

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000369/WC500053612.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000369/WC500053612.pdf)

- Enzymothérapie substitutive à long terme, lorsque le diagnostic médical a permis de confirmer la présence de la maladie de Fabry (déficit en  $\alpha$ -galactosidase A) chez les patients.

**AMM européenne**

■ 03/08/2001 (AMM sous circonstances exceptionnelles avec obligation de mener un certain nombre d'études cliniques)

**HAS/Avis CT**

■ 20/02/2002

**Agrément aux collectivités**

■ JO 13/06/2002 ; JO 24/12/2019 (Radiation Replagal® 1 mL)

**Liste en sus**

■ JO 10/05/2005 ; JO 21/01/2020 (Radiation Replagal® 1 mL)

**SMR important.** Médicament à visée curative de première intention. Rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité moyen. La spécialité Fabrazyme® (agalsidase bêta) est la seule alternative à ce traitement.

**ASMR II (importante).** ASMR partagée avec Fabrazyme® dans la maladie de Fabry.

**Pertinence scientifique :**

► *Etude des patients traités par Replagal® (agalsidase alfa) en relais d'agalsidase bêta (HGT-REP-059-NCT01031173).* Efficacité et tolérance évalués au cours d'une étude multicentrique en ouvert (paramètres : fonctions rénale et cardiaque) : 100 patients (patients naïfs de traitement (n=29) ou patients précédemment traités par agalsidase bêta (n=71)) ont été traités jusqu'à 30 mois par Replagal® au cours d'une étude ouverte, non contrôlée.

**Une analyse** a indiqué la survenue d'événements indésirables graves chez **39,4 %** des patients passés de l'agalsidase bêta à Replagal®, contre **31,0 %** des patients naïfs de traitement avant leur inclusion dans l'étude. Les patients passés d'un traitement par agalsidase bêta à un traitement par Replagal® présentaient un profil de tolérance cohérent avec celui décrit au cours d'autres études cliniques.

Les **réactions liées à la perfusion** ont été décrites chez 9 patients de la population naïve, soit 31,0 %, contre 27 chez les patients de la population ayant changé de traitement, soit 38,0 %.

► **Population pédiatrique :** Chez les patients de sexe masculin âgés  $\geq 7$  ans, les valeurs initiales de variabilité du **rythme cardiaque** étaient anormales et se sont améliorées après 6 mois de traitement par Replagal® chez 15 garçons. Cette amélioration a été maintenue pendant **6,5 ans** de traitement par 0,2 mg/kg de Replagal® au cours d'une étude d'extension ouverte à long terme chez 9 garçons. Chez les 9 garçons dont l'index de masse ventriculaire gauche (IMVG) indexée à la taille était compris dans les valeurs normales chez l'enfant ( $< 39$  g/m chez le garçon), le IMVG est resté stable et à des valeurs inférieures à celles de l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) pendant les 6,5 années de traitement. Au cours d'une seconde étude, les résultats relatifs à la variabilité du rythme cardiaque obtenus chez 14 patients âgés  $\geq 7$  ans coïncidaient avec ceux obtenus au cours des études précédentes. Au cours de cette étude, seul un patient a montré une HVG initiale, laquelle a été maintenue stable pendant toute la durée de l'étude.

► **AFSSAPS/Mise au point – prise en charge médicamenteuse de la maladie de Fabry (02/2007)**

► **HAS : Protocole national de diagnostic et de soins relatif à la maladie de Fabry (11/2010)**

► **Revue Cochrane (07/2016)** portant sur l'enzymothérapie de substitution dans la maladie de Fabry (Fabrazyme® et Replagal®). 9 essais et 351 patients ont été retenus pour l'analyse. Les auteurs concluent que :

- l'enzymothérapie de substitution, comparativement au placebo, **améliore de manière significative** les dépôts de globotriaosylcéramide (GL-3) au niveau de l'endothélium vasculaire ainsi que la qualité de vie et la douleur ;
- il n'est **pas possible d'établir la supériorité d'une agalsidase sur l'autre** ni le schéma posologique optimal ;
- la **survenue d'effets indésirables est plus grande** dans le groupe agalsidase ;
- des **études portant sur des durées plus longues sont indispensables** pour connaître les bénéfices à long terme de ces traitements de substitution.

Deux essais ont comparé les 2 agalsidasés et n'ont pas retrouvé de différence en termes d'événements indésirables (y compris sévères). Deux essais ont comparé plusieurs schémas posologiques d'agalsidase alfa, mais il n'a pas été possible d'établir de schéma optimal.

**Références bibliographiques :**

EIDib R, GomaaH, Carvalho RP, Camargo SE, Bazan R, Barretti P, Barreto FC. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. CochraneDatabase of Systematic Reviews 2016, Issue 7. Art.No.:CD006663.

Goker-Alpan O, Ibrahim J, Nedd K, Shankar S, Lein H, Barshop B, Boyd E, Holida M, Hillman R, Ibrahim J, Mardach R, Wienreb N, Rever B, Forte R, Desai A, Wijatyk A, Chang P and Martin R. Effect and tolerability of agalsidase alfa were assessed in patients with Fabry disease who were treatment-naïve (naïve) or previously treated with agalsidase beta (switch patients). (HGT-REP-059) Nephrol. Dial. Transplant. (2012) 27 (suppl 2): ii304-ii316. doi: 10.1093/ndt/gfs230 This article appears in: 49th ERA-EDTA CONGRESS, MAY 24-27, 2012, PARIS, France

Goker-Alpan O, Nedd K, Shankar SP, Lien H, Weinreb N, Wijatyk A, Chang P, and Martin R. Effect and Tolerability of Agalsidase Alfa in Patients with Fabry Disease Who Were Treatment Naïve or Formerly Treated with Agalsidase Beta or Agalsidase Alfa. JIMD Rep. 2015; 23: 7–15. Published online 2015 Mar 31. doi: 10.1007/8904\_2015\_422 (HGT-REP-059-NCT01031173)