

Indication AMM

- **Traitement enzymatique substitutif, à long terme, chez les patients adultes, les adolescents et les enfants ≥ 8 ans présentant un diagnostic confirmé de la maladie de Fabry (déficit alfa-galactosidase A).**

AMM européenne

■ 03/08/2001

HAS/ Avis CT

■ 20/02/2002

SMR important. Médicament à visée curative de première intention. Rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité moyen. Il existe une alternative à ce traitement.

ASMR II (important)

Agrément aux collectivités :

■ JO 09/02/2018

Liste en sus :

■ JO 10/05/2005, JO 01/03/2018

Pertinence scientifique :

- **Evaluation de l'efficacité et de la sécurité** dans différentes études : 1 chez des enfants, 1 étude de recherche de dose, 2 études contrôlées contre placebo en double aveugle (**Eng CM et al, 2001**) et 1 étude d'extension en ouvert chez des hommes et des femmes.

Les résultats de ces études indiquent que le traitement à la dose de **1 mg/kg toutes les deux semaines apporte un bénéfice clinique** sur les principaux critères cliniques chez les patients présentant une maladie de Fabry de stade précoce ou avancé. En raison de la lente progression de cette affection, une détection et un traitement précoce s'avèrent primordiaux pour obtenir les meilleurs résultats.

- **Eng CM et al, 2001** : essai multicentrique portant sur 58 patients (≥ 16 ans) ayant une Maladie de Fabry confirmée et comparant FABRAZYME (1mg/kg par voie intraveineuse tous les 15 jours) à un placebo, pendant 6 mois en double aveugle puis les patients des deux groupes ont été traités en ouvert pendant 6 mois. Le critère de jugement principal était : score d'inclusion du globotriaosylcéramide (GL-3) dans l'endothélium vasculaire rénal nul ou presque nul (définition du score 0 sur une échelle de 0 à 3). Un score 0 a été obtenu chez 20/29 patients du groupe traité (FABRAZYME) et pour aucun patient (0/29) du groupe contrôle (PLACEBO).

- **HAS/ [PNDS Maladie de Fabry 11/2021](#)**

- **Revue Cochrane** relative à l'enzymothérapie de substitution dans la maladie de Fabry (MAJ revue réalisée en 2013 concernant les 2 DCI à base d'agalsidase : Fabrazyme® et Replagal®).

Au final, 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 agalsidases et n'ont pas retrouvé de différence en terme d'évènements 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.

- **Registre/Etude observationnelle** : « Canadian Fabry Disease Initiative Registry ».

Dans une analyse conduite à partir du Registre Fabry, les incidences (95% d'intervalle de confiance) du premier évènement clinique sévère chez les patients hommes atteints de la forme classique de Maladie de Fabry traités par Fabrazyme, et présentant de façon soutenue des titres d'anticorps Ig dirigés contre l'agalsidase bêta étaient de 43,98 (18,99 ; 86,66), 48,60 (32,03 ; 70,70), et 56,07 (30,65 ; 94,07) pour 1000 patients-années dans les groupes de titre maximal faible, moyen et élevé, respectivement. Les différences observées n'étaient pas statistiquement significatives.

Références bibliographiques :

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

Eng C.M, Guffon N, Wilcox W.R, Germain D.P et al. "Safety and efficacy of recombinant human agalactosidase A replacement therapy in FABRY'S disease." N Engl J Med, 2001, 345, 1; 9-16.

Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M, Cole JA, Beitner-Johnson D, Benistan K, Cabrera G, Charrow J, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, Niemann M, Scott CR, Sims K, Waldek S, Warnock DG, Strotmann J; Fabry Registry. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase- β : data from the Fabry Registry. Genet Med. 2013 Dec;15(12):958-65

Parini R and Feriozzi S. Females and children with Anderson-Fabry disease: diagnosis, monitoring, benefits of enzyme replacement therapy (ERT) and considerations on timing of starting Expert Opinion on Orphan Drugs; Vol. 1, No. 4, p. 315-330. ; Avril 2013

Rombach S.M., Bouwien E Smid, Machtelt G Bouwman, Gabor E Linthorst, Marcel G W Dijkgraaf and Carla E M Hollak. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. Orphanet Journal of Rare Diseases; 8:47 ; 25 mars 2013

Weidemann F, Sanchez-Niño MD, Politei J, Oliveira JP, Wanner C, Warnock DG, Ortiz A. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. Orphanet Journal of Rare Diseases ; 8:116 ; 6 août 2013