

# Maladie de Fabry : indications de la thérapie enzymatique substitutive chez les hommes hémizygotés, les enfants et les femmes hétérozygotes

*Dominique P. GERMAIN, MD PhD*

*Assistance Publique des Hôpitaux de Paris*

*pour le*

*Comité d'Etude et de Traitement de la Maladie de Fabry (CETF)*

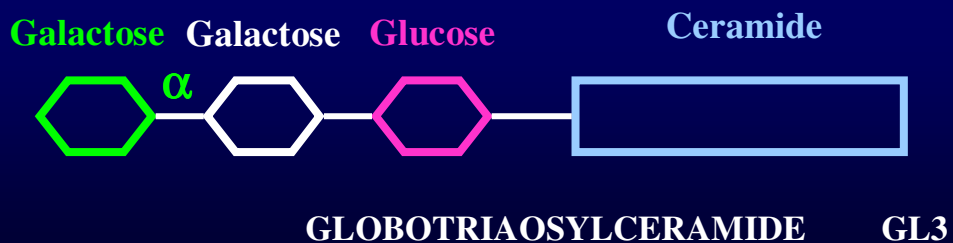
*Réunion du CETL*

*22 Novembre 2005. Paris.*

## Maladie de Fabry

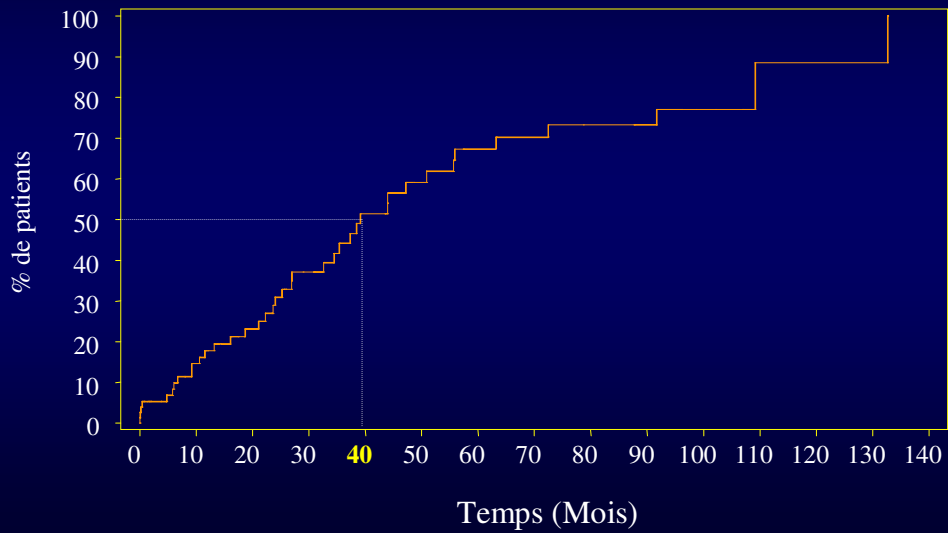
Accumulation progressive dans le plasma et les lysosomes de glycosphingolipides neutres avec un résidu galactose en liaison alpha terminale

*Sweeley and Klionsky J Biol Chem 1963*



## Une maladie multi-systémique

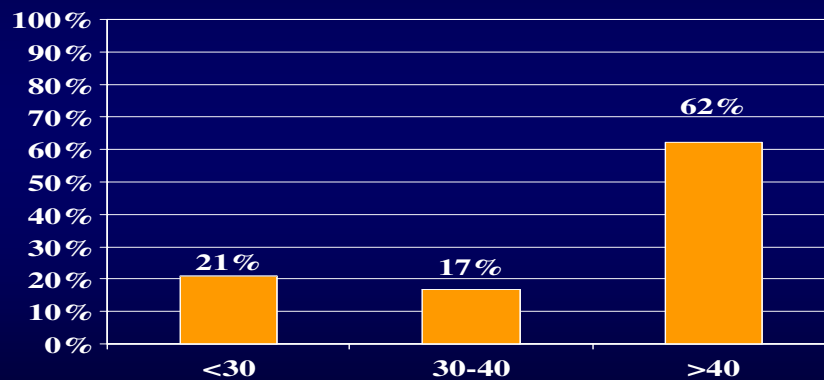
**Délai entre la première valeur de créatinine > 1,5 mg/dL et le passage en insuffisance rénale terminale (hémodialyse ou transplantation) ou le doublement de la valeur**



## Maladie de Fabry : atteinte cardiaque

- Hypertrophie du ventricule gauche
- Dysfonction diastolique
- Troubles du rythme
- Troubles de la conduction
- (Atteinte valvulaire)

## Maladie de Fabry : âge des patients avec un premier accident vasculaire cérébral



## Enzymothérapie substitutive



ATU de cohorte	Janvier 2001	Non obtenue
AMM européenne	Août 2001	Août 2001
Commercialisation en Europe	Février 2002	Février 2002
AMM américaine	Janvier 2003 Avril 2003	Refusée

## Enzymothérapie substitutive

- Fabrazyme, I.V., 1 mg / kg / 14 jours (agalsidase bêta)  
Enzyme recombinante (produite en cellules d'ovaire de hamster chinois) substitutive de l'alpha-galactosidase A lysosomale humaine
- Replagal, I.V., 0,2 mg / kg / 14 jours (agalsidase alpha)  
Enzyme recombinante (produite en fibroblastes humains) substitutive de l'alpha-galactosidase A lysosomale humaine

**Indication :** Fabrazyme et Replagal sont indiqués en tant que traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients présentant un diagnostic de maladie de Fabry (déficit en alpha-galactosidase A).

## Développement de Fabrazyme

développement clinique	methodologie	n	Résultats
• Etudes précliniques: Ioannou et al., Am J Hum Genet, 2001	-		Sécurité d'emploi chez l'animal, preuve de la clairance cellulaire du Gb3
• Etude de Phase 1/2 : Eng et al., Am. J. Hum. Genet., 2001	ouverte monocentrique	15	Doses testées : 0,3 ; 1 ; 3 mg/kg - Sécurité d'emploi chez l'homme, mise en évidence d'un effet dose, choix de la dose de 1mg/kg
• Etude de Phase 3 : Eng et al., N Eng J Med, 2001	multicentrique, randomisée en double aveugle versus placebo	58	Clairance du Gb3 des cellules endothéliales du rein, de la peau et du cœur
• Extension de Phase 3 : Wilcox et al., Am J Hum Genet, 2004	ouverte multicentrique	58	Clairance du Gb3 plasmatique et stabilisation de la fonction rénale à 30/36 mois de traitement
• Phase 4 : non publiée	multicentrique, randomisée en double aveugle versus placebo	82	Réduction de risque de survenue d'un événement clinique suivant un critère composite : rénal, cardiaque et cérébrovasculaire
<b>Autres études</b>			
• Weidemann et al., Circulation, 2003	ouverte monocentrique	16	Amélioration de la masse et de la fonction cardiaque chez 10 patients après 12 mois de traitement
• Hiltz et al., Neurology, 2004	ouverte monocentrique	22	Amélioration de la fonction des fibres nerveuses après 18 mois à 23 mois de traitement

## Développement de Replagal

développement clinique	methodologie	n	Résultats
• Etude de Phase 1/2 :	ouverte	10	Doses testées : 0,007 ; 0,014 ; 0,028 ; 0,056 et 0,1 mg/kg - Sécurité d'emploi chez l'homme, choix de la dose de 0,2 mg/kg
• Etude de Phase 3 : Schiffmann, JAMA, 2001	monocentrique, randomisée en double aveugle versus placebo	26	Sécurité d'emploi, amélioration du niveau de douleurs neuropathiques
<b>Autres études</b>			
• Hajioff et al., Acta Paediatr Suppl. 2003	monocentrique, randomisée en double aveugle versus placebo	15	Gain de gain de 5 dB après 30 mois de traitement par Replagal, gain non perceptible à l'oreille.
• Dehout et al., J Inherit Metab Dis. 2004	ouverte monocentrique	11	Amélioration de la fréquence et de l'intensité des douleurs abdominales
• Jardim, et al., J. Inherit. Metab. Dis. 2004	ouverte monocentrique	8	Pas d'amélioration du tableau clinique des patients après 12 mois de traitement ; IRM restée normale chez 3 patients sur 7; 2 patients présentaient les mêmes lésions WM qu'avant traitement, 2 patients ont présenté une augmentation du nombre des lésions WM après 12 mois de traitement

## Coûts des traitements en France

- Pour un patient de 70 kg :
  - Replagal (0,2 mg / kg) : 4 flacons (1910 € x 2)/ perfusion soit 15280 € par mois  
**coût annuel de traitement : 183 360 €**
  - Fabrazyme (1 mg / kg) : 2 flacons (3791 € x 2)/ perfusion soit 15164 € par mois  
**coût annuel de traitement : 181 968 €**

## CETL = Comité d'évaluation du Traitement des maladies lysosomales

- Objectifs
  - Amélioration du dépistage, du suivi et du traitement des patients atteints de maladie lysosomale
  - Amélioration de la continuité des soins et de la sécurité des patients et des professionnels
  - Coordination de la prise en charge des patients atteints de maladie lysosomale
  - Conduite d'études cliniques et épidémiologiques
  - Réunions de formation médicale continue
  - Participation au développement scientifique et à l'amélioration de la recherche sur les maladies lysosomales
  - Fédération des groupes déjà existant travaillant sur les maladies lysosomales
  - Recensement et homogénéisation des fichiers existants
- Groupes : Six sont proposés initialement (Le nombre de groupe n'est pas fixe et peut évoluer en fonction des nécessités)
  - CETI (Comité d'Evaluation des Traitements Innovants) *MT Vanier/ N.Bauman*. Ce groupe permettra l'autonomisation de nouveaux groupes en fonction des traitements disponibles
  - CETG (Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher) *N.Belmatoug*
  - CETP (Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Pompe) *M.Nicolino*
  - CETMPS (Comité d'Evaluation du Traitement des Mucopolysaccharidoses) *N.Guffon*
  - **CETF (Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Fabry) *D.Germain***
  - CETNP (Comité d'Evaluation du Traitement des maladies de Niemann-Pick) *MT Vanier*

# Indications de l'enzymothérapie substitutive chez les hémizygotés adultes atteints de la maladie de Fabry

Travaux du :  
Comité d'Etude et de Traitement de la maladie de Fabry  
(CETF)

Rapporteur : Dr Dominique GERMAIN, HEGP, Paris

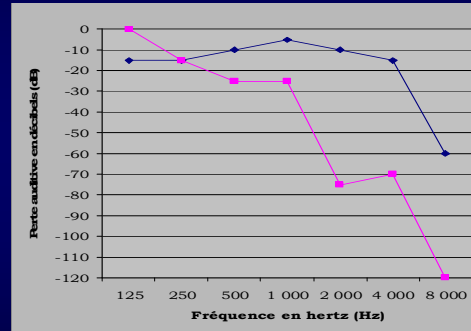
CETF

## Quatre raisons pour traiter

- Qualité de vie
- Lésions anatomiques / Morbidité
- - Risque d'accidents aigus
- - « Point de non-retour »

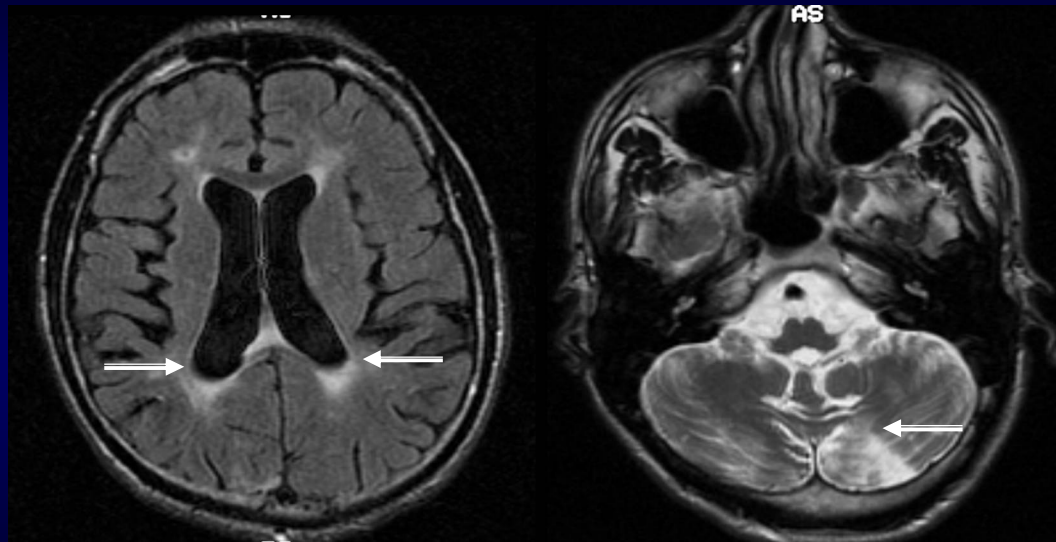
## Atteinte cochléo-vestibulaire

- 22 patients masculins atteints de maladie de Fabry (19-64 ans, moyenne : 39)
- 12 cas (55%) de déficit auditif rapporté spontanément
- **Surdité progressive** : 5 patients (23%): unilatérale (n=1) or bilatérale (n=4)
- **Surdité brusque** : 7 patients (32%)



Germain *et al.* BMC Medical Genetics 2002, 3, 10

## IRM cérébrale



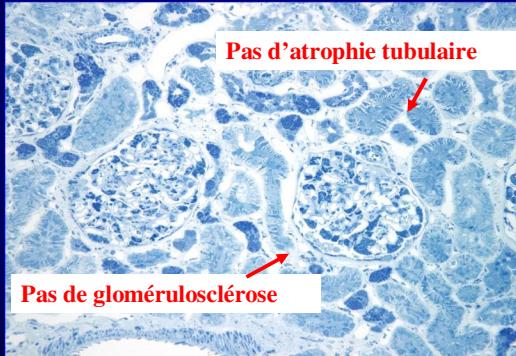
Hyperintensités de la substance blanche périventriculaire

Infarctus cérébelleux

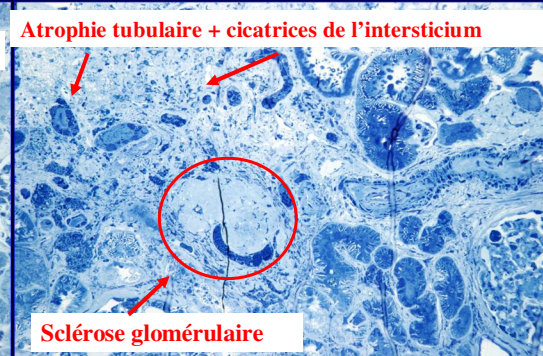


## Quand débiter le traitement ? Développement des lésions rénales avec le temps

Biopsie avant traitement (âge 18)



Biopsie avant traitement (âge 48)



- Tôt dans l'évolution de la maladie, il n'y a pas de dégâts permanents
- Les dégâts survenant à un stade plus avancé sont irréversibles

20x obj.

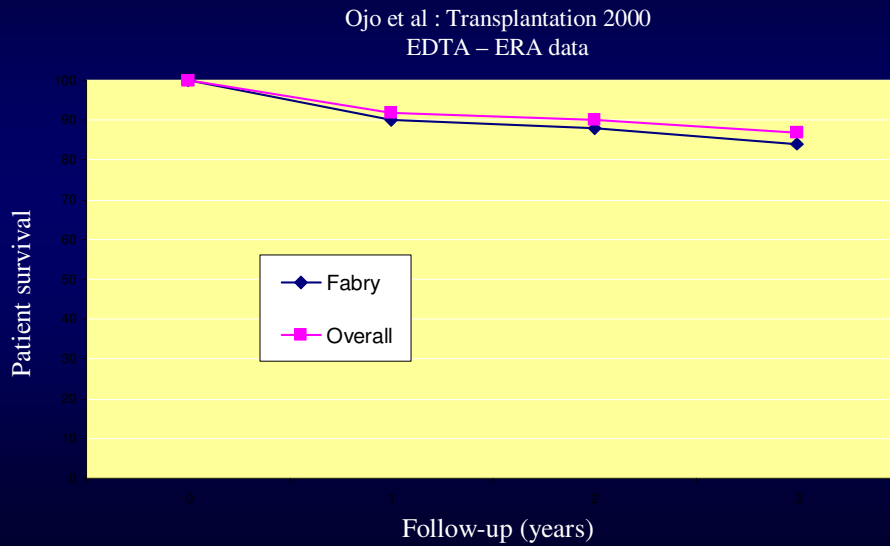
## Indications de l'enzymothérapie substitutive chez les patients hémizygotés en insuffisance rénale terminale

Travaux du :  
Comité d'Etude et de Traitement de la maladie de Fabry  
(CETF)

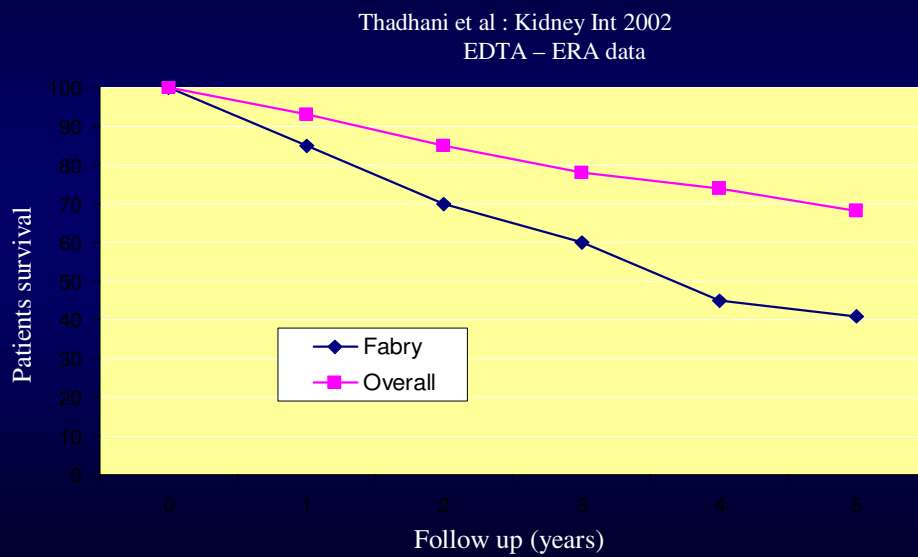
Rapporteur : Pr Jean-Pierre GRUNFELD  
Hôpital Necker, Paris

CETF

## Survie des patients atteints de maladie de Fabry après transplantation



## Survie des patients atteints de maladie de Fabry en hémodialyse



## Variants « atténués »

### Maladie de Fabry : variants dits atténués

von Scheidt et al. *N. Engl. J. Med.* 1991

- Mutations particulières du gène *GLA*
- > **Activité enzymatique résiduelle** (3-15 %)
- Début clinique souvent tardif (45 ans).
- Manifestations cliniques +/- limitées à un organe.
- Phénotype dramatiquement modifié
- Espérance de vie (sub)normale.
- Absence d'insuffisance rénale ?
- Phénotypes intermédiaires :
  - Germain DP *Contrib Nephrol* 2001



## Maladie de Fabry pédiatrique

### Signes et symptômes chez les hémizygotés

Ries *et al.* Pediatrics 2005; 115: 344-355

25 hémizygotés (National Institute of Health)

Age : 6-18 (moyenne 12,3)

Douleurs : 88%

Cornée verticillée : 88%

Angiokératomes : 48%

Qualité de vie : ↓

Hypohidrose : QSART : significativement diminué / aux contrôles publiés

ECG normal : 18/25

HVG à l'écho : 8/25

Protéinurie > 150 g / 24 h : 1/25

AIT / AVC : 0

# Indications de l'enzymothérapie substitutive chez les enfants atteints de la maladie de Fabry

Travaux du :  
Comité d'Etude et de Traitement de la maladie de Fabry  
(CETF)

Rapporteur : Dr Nathalie GUFFON  
Hôpital Edouard Herriot, Lyon

CETF

## La problématique (1)

- Ne pas traiter trop jeune
  - Traitement IV, à vie
  - Compliance à l'adolescence ?
  - **Attention à la pression des laboratoires**
  - Immunologie / Anticorps
- Ne pas traiter trop tard
  - Protéinurie sévère et/ou clairance <50  
⇒ poursuite de la dégradation rénale
  - Microalbuminurie, hyperfiltration, trouble de la concentration  
⇒ mise au traitement

CETF

## La problématique (2)

- Anamnèse des patients diagnostiqués à l'âge adulte
  - Vécu douloureux dans l'enfance
    - Acroparesthésies
    - Crises de Fabry
    - Mauvaise tolérance à la chaleur, à l'exercice
    - Étiquette : psy, flemmard ..., exclusion de leur classe d'âge
    - Pas de prise en compte de la douleur
  - Complications cochléo-vestibulaires à l'adolescence
  - Une fois le diagnostic posé, annonce d'une évolution inéluctable vers les différentes complications

CETF

## Indications du traitement (1)

- Acroparesthésies
  - mal contrôlées par le traitement symptomatique (TEGRETOL®) ou nécessitant (parfois) le recours à des morphiniques
- « Crises de Fabry »
  - invalidantes
  - Fréquence ?, durée ? Nombre de jours d'absentéisme scolaire?
- Hyposudation
  - avec « coup de chaleur » et asthénie majeure responsables d'absentéisme scolaire et/ ou d'une exclusion de leur classe d'âge

CETF

## Indications du traitement (2)

- Atteinte rénale débutante
  - Microalbuminurie / Protéinurie
  - Trouble de la concentration
  - Hyperfiltration ?
- Atteinte cochléovestibulaire  
(Hypoacousie, vertiges)  
généralement pas avant l'âge de 12 ans  
Exploration +++  
Audiogramme, Fréquences  
PEAP  
Otoémissions acoustiques
- Atteinte cardiaque : intérêt des échographies-doppler prédictives ?
- Atteinte cérébro-vasculaire

CETF

## Surveillance annuelle indispensable

- Clinique (interrogatoire +++)
- Rénale
  - Microalbuminurie
  - Filtration glomérulaire à partir de 5-6 ans
- Cardiaque
  - ECG
  - (Echographie)
- Cochléo vestibulaire
- Osseuse ?
- Biologique : Gb3 (plasma / biopsies)

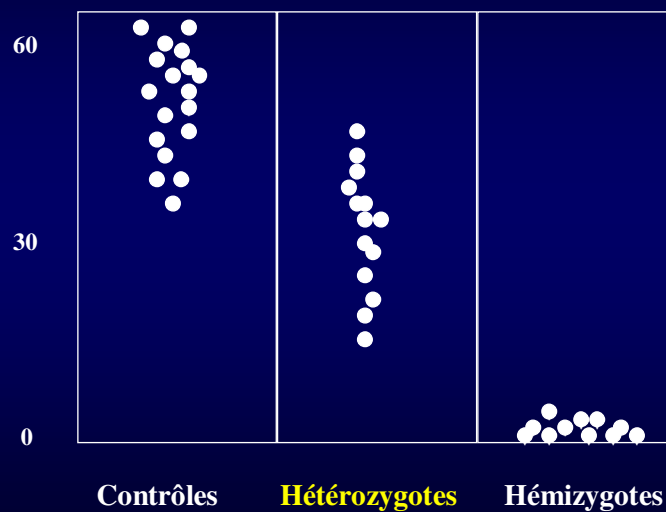
CETF

# Indications de l'enzymothérapie substitutive chez les femmes hétérozygotes pour la maladie de Fabry

Travaux du :  
Comité d'Etude et de Traitement de la maladie de Fabry  
(CETF)

Rapporteur : Dr Dominique GERMAIN  
Hôpital Européen Georges Pompidou

## Maladie de Fabry : transmission génétique liée au chromosome X Activité $\alpha$ -Galactosidase A leucocytaire (nmol/h /mg protéines) chez les femmes





## Maladie de Fabry : Femmes hétérozygotes conductrices

- Manifestations cliniques plus variables
- **Souvent symptomatiques**, plus tardivement et à des degrés divers
- Parfois sévèrement atteintes :
  - Douleurs, angiokératomes, dystrophie cornéenne
  - Protéinurie
  - Insuffisance rénale très rare
  - Cardiomyopathie, > 40 ans +++
  - Accident vasculaire cérébral

## Femmes hétérozygotes

Manifestations	% (n = 60)
Dystrophie cornéenne	70
Acroparesthésies	70
Symptômes gastro-intestinaux	58
Angiokératomes	35
Hypohidrose	33
Atteinte du SNC (AIT/AVC)	22
<b>Insuffisance rénale</b>	<b>2</b>

**MacDermot K et al ., J Med Genet. 2001**

## Thérapie enzymatique des femmes hétérozygotes : la problématique

- Ne pas traiter inutilement
  - Traitement IV, à vie
  - Prise en charge médicale complète (hors enzymothérapie)
  - **Attention à la pression des laboratoires**
  - **Coût +++ : ne pas compromettre les prises en charge non discutables +++**
- Ne pas refuser un traitement nécessaire
  - Morbidité (évolution progressive) : % de conductrices symptomatiques
  - Risque d'accident vasculaire cérébral / accident ischémique transitoire  
⇒ Discussion d'une mise au traitement
- Nécessité absolue de données complémentaires
  - Utilité ? : **PHRC National Multicentrique**
  - Dose ? Maintien ?
  - Fréquence d'administration ?

CETF

## Indications du traitement

- Atteinte cardiaque
  - Cardiomyopathie hypertrophique
  - Troubles du rythme
  - Troubles de la conduction
- Atteinte cochléovestibulaire
  - Hypoacousie
  - Vertiges
- Antécédents d'atteinte cérébro-vasculaire (AIT / AVC)
- Atteinte rénale débutante
  - Protéinurie (seuil ?)
  - Insuffisance rénale

CETF

## Surveillance annuelle recommandée

Desnick *et al.* Ann Intern Med 2003

- Clinique (interrogatoire +++ / Examen neurologique)
- Rénale
  - Microalbuminurie / Protéinurie
  - Filtration glomérulaire
- Cardiaque
  - ECG
  - Echographie
- Cochléo vestibulaire

CETP