

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
9 novembre 2016***Date d'examen par la Commission : 29 juin 2016**L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 20 juillet 2016
a fait l'objet d'une audition le 9 novembre 2016.****migalastat*****GALAFOLD 123 mg, gélules**

Boîte de 14 (CIP : 34009 300 608 2 7)

Laboratoire AMICUS THERAPEUTICS

Code ATC	Demande en cours
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« GALAFOLD est indiqué dans le traitement à long terme des adultes et des adolescents âgés de 16 ans et plus qui présentent un diagnostic confirmé de maladie de Fabry (déficit en α-galactosidase A) et qui sont porteurs d'une mutation sensible. »

SMR	Le service médical rendu par GALAFOLD est important uniquement chez les patients avec maladie de Fabry, porteurs d'une mutation sensible au traitement.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du faible niveau de preuve des résultats issus d'un sous-groupe de patients répondeurs défini <i>a posteriori</i> issus de l'étude versus placebo, - de la méthodologie d'analyse des résultats choisie dans l'étude versus traitement enzymatique substitutif (comparaison de deux intervalles de confiance) qui ne permet pas de conclure à l'absence de différence ou à une équivalence des traitements comparés en termes de débit de filtration glomérulaire, - du profil de tolérance, - mais de l'absence d'alternative disponible au traitement enzymatique substitutif, <p>GALAFOLD (migalastat) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de la maladie de Fabry, chez les patients porteurs d'une mutation sensible au traitement.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans ce contexte, et compte tenu du besoin identifié, le migalastat est un médicament qui pourra être proposé en alternative au TES chez les patients porteurs d'une mutation sensible au traitement.
Recommandations	<p><u>Demande de données</u></p> <p>En raison des incertitudes sur la démonstration d'efficacité, la Commission souhaite avoir, dans un délai maximal de 5 ans, les données d'efficacité et de tolérance de l'ensemble des patients traités par ce médicament.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26/05/2016 L'AMM est accompagnée d'une demande d'étude de suivi des patients en vie réelle et d'un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Médicament orphelin (désignation 22/05/2016) Médicament ayant fait l'objet d'ATU nominatives (2) et de cohorte accordée le 29 février 2016.
Classification ATC	En attente

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursés aux assurés sociaux et agréés aux collectivités de la spécialité GALAFOLD (migalastat). Cette spécialité est indiquée dans le traitement à long terme des adultes et des adolescents âgés de 16 ans et plus qui présentent un diagnostic confirmé de maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase A) et qui sont porteurs d'une mutation sensible à cette molécule chaperon.

Le migalastat est une molécule chaperon qui se lie de façon sélective et réversible sur le site de certaines mutations sensibles (conformationnelles) de l' α -galactosidase A. Ce faisant, le migalastat est susceptible de restaurer, au moins partiellement, l'activité enzymatique de l' α -galactosidase A.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« GALAFOLD est indiqué dans le traitement à long terme des adultes et des adolescents âgés de 16 ans et plus qui présentent un diagnostic confirmé de maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase A) et qui sont porteurs d'une mutation sensible. »

04 POSOLOGIE

Cf RCP

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

La maladie de Fabry est une maladie génétique rare, progressive, multisystémique, grave et extrêmement invalidante, mettant en jeu le pronostic vital. Sa transmission est liée au chromosome X. Il s'agit d'une pathologie du métabolisme des sphingolipides, due à une déficience de l'activité de l'enzyme *alpha*-galactosidase A. Ce déficit enzymatique entraîne l'accumulation de globotriaosylcéramide (Gb3) dans les lysosomes, déclenchant ainsi la cascade d'événements cellulaires.

Le tableau clinique recouvre tout un spectre de sévérité allant des formes légères (plus fréquentes chez les femmes hétérozygotes), aux formes graves (notamment chez les hommes hémizygotés) présentant toutes les manifestations caractéristiques : neurologiques (douleurs chroniques, paresthésies et sensations de brûlure), dermatologiques (angiokératomes), rénales (protéinurie et insuffisance rénale), cardiovasculaire (cardiomyopathie hypertrophique puis fibrosante et arythmie), cochléo-vestibulaires et cérébro-vasculaires (accidents vasculaires cérébraux) de la maladie. La présentation clinique est variable. Avec l'âge, la détérioration progressive peut mener à la défaillance organique. L'insuffisance rénale terminale et les complications cardio- et cérébro-vasculaires, peuvent mettre en jeu le pronostic vital des patients.

Le diagnostic de la maladie de Fabry peut être difficile à établir du fait de l'importante variété des symptômes rapportés par les personnes affectées :

- chez les hommes, il repose sur la démonstration d'un déficit enzymatique de l'activité de l'*alpha*-galactosidase A dans les leucocytes et/ou sur goutte de sang séché,
- Chez les femmes, le diagnostic est plus délicat :
 - o S'il existe un cas masculin dans la famille, le diagnostic repose sur la mise en évidence de la mutation précédemment identifiée chez ce malade.
 - o En l'absence de cas familial, le diagnostic de certitude est plus difficile à établir mais repose sur le déficit en *alpha*-galactosidase A (qui peut être normale chez une femme hétérozygote), l'excrétion du Gb3 urinaire qui peut être augmentée, le séquençage complet du gène GLA (souvent nécessaire pour confirmer le diagnostic).
- Le diagnostic prénatal est basé sur la détermination de l'activité enzymatique ou par des tests ADN des villosités choriales ou des cellules amniotiques cultivées uniquement pour les fœtus mâles.

La prise en charge actuelle des patients repose sur :

- l'enzymothérapie substitutive (TES) utilisant une *alpha*-galactosidase A recombinante (FABRAZYME, REPLAGAL),
- le traitement de la douleur par des analgésiques,
- la néphroprotection via l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine,
- le traitement antiarythmique, les pace-makers ou un défibrillateur implantable,
- la dialyse et la greffe rénale.

Les besoins thérapeutiques sont partiellement couverts par les TES mais GALAFOLD, par son nouveau mécanisme d'action pourrait représenter une nouvelle option thérapeutique, chez les patients présentant des mutations sensibles au traitement.

¹ www.orpha.net Dominique Germain 2012.

² Desnick RJ et al. A-Galactosidase deficiency: Fabry disease. The metabolic and molecular bases of inherited disease. The metabolic and molecular bases of inherited disease.;2001:3733-74.

³ EL-Abassi et al. Fabry's disease. J Neurol Sc 2014 ;344 :5-19.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Ce sont les autres spécialités indiquées dans le traitement de la maladie de Fabry.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	SMR/ASMR	Prise en charge Oui/non
FABRAZYME (agalsidase bêta) <i>Genzyme</i>	Non	Fabrazyme est indiqué en tant que traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients présentant un diagnostic de la Maladie de Fabry (déficit d' α -galactosidase A).	20/02/20002 SMR important ASMR II (partage)	Oui
REPLAGAL (agalsidase alpha) <i>Shire</i>	Non		20/02/20002 SMR important ASMR II (partage)	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

GALAFOLD est pris en charge en Allemagne, Ecosse et Suède. Il a obtenu un avis favorable en première instance en Angleterre et au Pays de Galles. Des demandes sont en cours d'évaluation dans les pays suivants : Espagne, Italie, Belgique, Pays-Bas, Autriche, Suisse, République Tchèque, Danemark, Finlande, Norvège, Irlande, Australie.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de GALAFOLD repose principalement sur :

- Une étude de phase III (AT1001-011-FACETS), dont l'objectif initial était de comparer GALAFOLD au placebo en termes de réduction du nombre de patients répondeurs⁴ après 6 mois de suivi de patients sensibles au migalastat,
- Une étude de phase III (AT1001-012-ATTRACT) dont l'objectif était de comparer GALAFOLD à l'enzymothérapie substitutive (TES) en termes de variation du débit de filtration glomérulaire estimé et mesuré (co-critères principaux) après 6 mois de suivi de patients sensibles au migalastat,
- Une étude de suivi ouvert (AT10001-041) des patients inclus dans les 2 études précitées et l'étude de phase II (FAB-CL-205).

Les études de phase II ont également été citées, mais n'ont pas été détaillées par le laboratoire.

⁴ Pourcentage de patients présentant une réduction de plus de 50% du nombre d'inclusions de GL-3 dans les capillaires péri-tubulaires rénaux

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude AT1001-011-FACETS

Méthode : Etude de phase III, comparative GALAFOLD 123 mg, 1 jour sur 2, versus placebo, randomisée en double-aveugle, réalisée chez 67 patients avec maladie de Fabry, naïfs de TES et présentant des mutations de GLA sensibles au migalastat suivis pendant 6 mois. L'étude était stratifiée en fonction du sexe des patients.

Une période de suivi en ouvert avec GALAFOLD était proposée à tous les patients à l'issue de cette première période ; 63 patients ont été finalement inclus dans cette seconde période de 6 mois. Une deuxième phase d'extension en ouvert était proposé aux patients dans laquelle 57 patients, tous traités par GALAFOLD ont été inclus.

Critères d'inclusion : patients de 16 à 74 ans avec maladie de Fabry diagnostiquée, avec :

- une mutation du gène codant pour l'alpha-galactosidase sensible au migalastat définie *in vitro* par un test de transfection des gènes dans des cellules HEK (Human Embryonic Kidney),
- naïfs de TES ou n'ayant pas été traités par TES dans les 6 mois précédents l'inclusion,
- un taux de GL-3 urinaire ≥ 4 fois la limite supérieure de la normale,
- sous traitement stable depuis 4 semaines si traités par IEC ou sartans.

Traitements :

GALAFOLD 123 mg, 1 jour sur 2, n=34,

Placebo, n=33.

Il a été déterminé qu'un échantillon de 30 patients par groupe de traitement devait permettre de détecter une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement, incluant 10% de patients dont les résultats à 6 mois étaient attendus comme manquants et étaient considérés comme des échecs.

Critère principal de jugement : pourcentage de répondeurs à 6 mois.

Les patients étaient considérés comme répondeurs si une réduction $\geq 50\%$ du nombre moyen d'inclusions de GL-3 dans les capillaires péritubulaires de l'interstitium rénal, évalué par méthodes quantitatives histologiques était observée après 6 mois par rapport à l'inclusion.

Une 2^{ème} analyse (définie a posteriori), incluant uniquement les 50 patients sensibles selon le Migalastat Amenability Assay a été réalisée sur la population mITT. Dans cette analyse, le critère initial de jugement défini par les répondeurs (proportion de patients présentant à 6 mois une réduction $\geq 50\%$ par rapport à la baseline du nombre moyen d'inclusions de GL-3 dans les capillaires de l'interstitium rénal) a été remplacé par l'analyse de la variation moyenne des inclusions de GL-3 au niveau des capillaires péritubulaires de l'interstitium rénal par rapport à la baseline. Cette analyse semblait plus appropriée et plus robuste au motif du très faible taux initial de GL3 chez certains patients susceptible d'entraîner une réponse « faussement positive ».

RÉSULTATS :

A l'inclusion les groupes étaient globalement comparables. Néanmoins, les patients du groupe placebo par rapport au groupe GALAFOLD avaient :

- une maladie plus ancienne (7,1 ans versus 5,7 ans),
- un ratio albumine/créatinine plus élevé (26,71 mg/mmol versus 18,83 mg/mmol),
- utilisaient plus fréquemment des IEC / ARA II (39% versus 6%),
- avaient été traités précédemment par TES (36% versus 15%).

	Migalastat 123 mg, 1 jour sur 2	Placebo	Différence IC 95% p
Critère principal de jugement :	N=34	N=33	
Taux de répondeurs à 6 mois : n(%) (pourcentage de patients avec inclusions de GL-3 réduites de 50% ou plus à 6 mois)	13 (40,6%)	9 (28,1%)	12,5 [-13,4 ; 37,3] NS
<u>Sous-groupe <i>a posteriori</i> (patients avec mutation sensible au migalastat)</u>	N=25	N=20	
Variation du nombre moyen d'inclusions de GL-3 à 6 mois (n)	-0,250	+0,071	-0,3 [-0,6 ; -0,1] 0,0078

Après 6 mois de traitement, le pourcentage de patients répondeurs (critère principal de jugement) n'a pas été statistiquement différents entre les groupes migalastat et placebo : 40,6% versus 28,1%, différence 12,5% [-13,4 ; 37,3], NS.

L'analyse en sous-groupe défini *a posteriori* (uniquement les patients sensibles au migalastat : 50/67 patients) qui a comparé les traitements en termes de variation du nombre d'inclusions de GL-3 dans les capillaires de l'interstitium rénal par rapport à l'inclusion (critère secondaire) montre une réduction significative dans le groupe migalastat versus placebo : différence -0,3, IC 95% [-0,6 ; -0,1], p=0,0078. Ces résultats ont été maintenus après 6 mois de suivi ouvert. Compte tenu de la méthodologie de cette analyse, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

8.1.2 Etude AT1001-012-ATTRACT

Méthode : Etude de phase III, comparative GALAFOLD 123 mg, 1 jour sur 2 versus TES, randomisée (1,5 : 1) ouverte, réalisée chez 60 patients avec maladie de Fabry, prétraités par TES et présentant des mutations de GLA sensibles au migalastat, suivis pendant 18 mois. L'étude était stratifiée en fonction du sexe des patients et de la protéinurie.

Une période de suivi en ouvert avec GALAFOLD était proposée à tous les patients à l'issue de cette première période ; 48 patients ont été finalement inclus dans cette seconde période de 12 mois.

Critères d'inclusion : patients de 16 à 74 ans avec maladie de Fabry diagnostiquée, avec :

- une mutation du gène codant pour l'alpha-galactosidase sensible au migalastat définie *in vitro* par un test de transfection des gènes dans des cellules HEK (Human Embryonic Kidney),
- traités depuis au moins 12 mois par TES à une posologie stable depuis au moins 3 mois,
- DFG ≥ 30 ml/min/1,73 m²,
- sous traitement stable depuis 4 semaines si traités par IEC ou sartans.

Traitements :

GALAFOLD 123 mg, 1 jour sur 2, n=36,

TES (agalsidase alpha ou bêta), n=24.

La taille de l'échantillon a été estimée sur la base des éléments suivants : chevauchement des IC95% des taux de variation annuels de DFG modifié des groupes migalastat et TES. Environ 50 patients devaient être inclus dans l'étude (30 dans le bras migalastat et 20 dans le bras TES). La réduction annuelle du DFG modifié du bras TES était estimée entre 2 et 4 mL/min/1,73m² avec un écart-type d'environ 7,5 à 8,5 mL/min/1,73m².

Sur la base de ces hypothèses, un échantillon de 50 patients devait permettre un chevauchement des IC des taux de variation annuels de DFG modifié des 2 bras de traitement.

Critère principal de jugement : variation annuelle entre l'inclusion et 18 mois de 2 co-critères principaux :

- Débit de filtration glomérulaire estimé (eDFG_{CKD-EPI})
- Débit de filtration glomérulaire mesuré (mDFG_{iohéxol})

Selon le laboratoire, du fait du caractère orphelin de la maladie de Fabry, la mise en place d'une étude de non-infériorité sur la base des IC95% de la différence entre les 2 bras de traitement, n'était pas réalisable compte tenu de la taille de l'échantillon disponible. Ainsi, sur la base des discussions avec l'EMA, des critères pré-définis de comparabilité entre les 2 bras de traitement ont été retenus.

La mesure de la comparabilité des variations annuelles du mDFG_{iohéxol} et eDFG_{CKD-EPI} entre les bras migalastat et TES a été évaluée de 2 manières :

- *Le pourcentage de la largeur de l'IC95% du bras migalastat au-dessus de la borne inférieure de l'IC95% du bras TES a été calculé. Si ce pourcentage était > 50%, le migalastat était comparable au TES ;*
- *Si la variation annuelle moyenne du DFG (calculé par la méthode des moindres carrés) du bras migalastat n'était pas < 2,2 mL/min/1,73m² en dessous de la variation annuelle moyenne du DFG du bras TES, le migalastat était comparable au TES. La différence de 2,2 mL/min/1,73m² était basée sur la plus petite diminution attendue de DFG chez les patients traités par agalsidase alpha pendant 18 mois, supportée par les études sur les TES de la littérature.*

Limites de cette approche : La comparaison de deux intervalles de confiance entre eux revient à la réalisation d'un test statistique. Lorsque cette comparaison montre une différence non significative, elle ne permet pas de conclure à l'absence de différence ou à une équivalence. De plus, la largeur des intervalles de confiance est dépendante du nombre de sujets (différent dans le cas présent entre les deux groupes) et des caractéristiques des distributions statistiques (ne suivant pas une loi normale dans le cas présent).

RÉSULTATS :

A l'inclusion les groupes étaient globalement comparables. Néanmoins, les patients du groupe TES par rapport au groupe GALAFOLD avaient :

- une maladie plus ancienne (13,4 ans versus 10,2 ans),
- une protéinurie plus élevée (360 mg/24h versus 267 mg/24h),
- utilisaient plus fréquemment des IEC / ARA II (52% versus 44%),
- un eDFG plus élevé (95,78 versus 89,58 ml/min/1,73 m²).
- un mDFG plus élevé (83,58 versus 82,37 ml/min/1,73 m²).

	Migalastat 123 mg, 1 jour sur 2 N=34	TES N=18
Variation annuelle du eDFG (ml/min/1,73 m²)	-0,397 [-2,272 ; 1,478]	-1,031 [-3,636 ; 1,575]
Variation annuelle du mDFG (ml/min/1,73 m²)	-4,354 [-7,651 ; -1,056]	-3,238 [-7,809 ; 1,334]

Après 18 mois, comme les variations annuelles du eDFG ont rempli les critères de comparabilité prédéfinis, les résultats entre les deux groupes ont été les suivants : -0,397 ml/min/1,73 m² [-2,272 ; 1,478] dans le groupe migalastat et -1,031 ml/min/1,73 m² [-3,636 ; 1,575] dans le groupe TES.

Après 18 mois, comme les variations annuelles du mDFG ont rempli les critères de comparabilité prédéfinis, les résultats entre les deux groupes ont été les suivants : -4,354 ml/min/1,73 m² [-7,651 ; -1,056] dans le groupe migalastat et -3,238 ml/min/1,73 m² [-7,809 ; 1,334] dans le groupe TES.

Au cours de la phase de suivi de 12 mois, dans laquelle 48/60 patients ont été inclus et traités par migalastat, le DFG est resté stable.

La méthodologie choisie dans cette étude (comparaison de deux intervalles de confiance) ne permet pas de conclure à l'absence de différence ou à une équivalence en termes de DFG des traitements comparés.

8.1.3 Etude AT1001-041-FACETS

Il s'agit d'un essai d'extension ouvert ayant inclus les patients ayant terminé les études FAB-CL-205, AT1001-011 et AT1001-012. L'objectif de cet essai était d'évaluer la tolérance et l'efficacité de migalastat à long terme.

L'étude AT1001-041 a été arrêtée sur décision du sponsor au motif d'un changement de CRO, l'ensemble des patients a ensuite été transféré dans l'étude AT1001-042 actuellement en cours.

Une analyse intermédiaire de cette étude 041 a été réalisée à partir d'un gel de base effectué en octobre 2014 ; 67 patients ont été inclus dans l'étude AT1001-041, dont 48 initialement inclus dans l'étude AT1001-011.

Au cours de cet essai d'extension, il a été observé chez les patients initialement inclus dans l'étude AT1001-011, une stabilisation de la fonction rénale (variation annuelle du eDFG) sur une période moyenne de 36 mois (entre 18 et 54 mois) : -0,81 IC95% [-2,00 ; 0,37] mL/min/1,73m².

8.1.4 Données issues des ATU

Le laboratoire a déposé un dossier de demande d'ATU de cohorte le 25 décembre 2015, qui a été approuvé par l'ANSM le 29 février 2016, dans l'indication suivante : « GALAFOLD est indiqué chez les patients présentant un diagnostic de maladie de Fabry et porteurs de mutations sensibles au migalastat, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance au traitement enzymatique substitutif actuellement disponible ».

Au 27 avril 2016, cinq patients sont inclus dans cette ATU de cohorte. Aucune donnée d'utilisation n'est disponible à ce jour compte tenu de la date récente d'inclusion des patients dans l'ATU.

Le premier rapport de synthèse ne sera disponible qu'en fin d'année 2016, soit 6 mois après l'inclusion du premier patient dans l'ATU de cohorte le 1^{er} avril 2016.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Etude AT1001-011-FACETS

Au cours de cette étude, 91% des patients au cours de la période en double-aveugle et 79% des patients au cours de la phase de suivi ouverte ont présenté des effets indésirables. Les plus fréquents ont été (>10%) : céphalées, nasopharyngites, asthénie, paresthésie, nausée, fièvre.

Etude AT1001-012-ATTRACT

Au cours de cette étude, 39% des patients du groupe migalastat et 14% des patients du groupe TES ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables plus fréquents ont été (>10%) : rhinopharyngite, céphalées, étourdissements, grippe, douleur abdominale, diarrhées, nausées, infection des voies respiratoires supérieures, infection urinaire et douleur dorsale. L'ensemble des EI rapportés avec une fréquence ≥ 10% dans le bras migalastat a également été rapporté avec une fréquence ≥ 10% dans le bras TES à l'exception des infections des voies respiratoires supérieures et des douleurs dorsales (5% chacun dans le bras TES).

8.2.2 Données issues du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents (>10%) ont été les céphalées.

8.2.3 Données issues du PGR

Un Plan de Gestion des Risques (PGR) a été soumis au CMUH (Comité des médicaments à usage humain) dans le cadre de la demande d'AMM de GALAFOLD, il comporte les risques suivants :

Risques importants identifiés	Aucun risque important identifié
Risques importants potentiels	Manque d'efficacité en cas d'utilisation chez des patients présentant des mutations non sensibles au traitement
Informations manquantes	Utilisation durant la grossesse ou l'allaitement Utilisation en population pédiatrique < 16 ans Utilisation en population âgée > 74 ans Utilisation chez des patients avec une atteinte rénale sévère (DFG < 30mL/min/m ²)

08.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de GALAFOLD repose principalement sur une étude de phase III versus placebo, une étude de phase III versus traitement d'enzymothérapie substitutive et les résultats intermédiaires d'une étude de suivi ouverte ayant inclus les patients ayant terminé les études de phase II et III.

Principales données d'efficacité

Dans l'étude de phase III, randomisée en double aveugle versus placebo, après 6 mois de traitement, le pourcentage de patients répondeurs en terme de réduction de plus de 50% des inclusions de GL-3 dans les capillaires de l'interstitium rénal (critère principal de jugement) n'a pas été statistiquement différent entre les groupes migalastat et placebo : 40,6% versus 28,1%, différence 12,5% [-13,4 ; 37,3], NS.

L'analyse en sous-groupe défini *a posteriori* (uniquement les patients sensibles au migalastat : 50/67 patients) a montré une réduction significative du nombre d'inclusions de GL-3 dans les capillaires péri-tubulaires par rapport à l'inclusion (critère de jugement secondaire) entre le groupe migalastat et le groupe placebo : différence -0,3, IC 95% [-0,6 ; -0,1], p=0,0078. Ces résultats ont été maintenus après 6 mois de suivi en ouvert. Compte tenu de la méthodologie de cette analyse (sous-groupe *défini a posteriori*), du choix du comparateur (placebo) et de la nature du critère de jugement (critère intermédiaire), ces résultats sont exploratoires et doivent être interprétés avec prudence.

Dans l'étude de phase III, randomisée ouverte versus traitement enzymatique substitutif (TES), après 18 mois, les variations annuelles du débit de filtration glomérulaire estimé (eDFG) ont rempli les critères de comparabilité prédéfinis (chevauchement des IC95% des taux de variation annuels de DFG estimé). Les résultats entre les deux groupes ont été les suivants : -0,397 ml/min/1,73 m² [-2,272 ; 1,478] dans le groupe migalastat et -1,031 ml/min/1,73 m² [-3,636 ; 1,575] dans le groupe TES.

De même, les variations annuelles du mDFG ont rempli les critères de comparabilité prédéfinis (chevauchement des IC95% des taux de variation annuels de DFG modifié), les résultats entre les deux groupes ont été les suivants : -4,354 ml/min/1,73 m² [-7,651 ; -1,056] dans le groupe migalastat et -3,238 ml/min/1,73 m² [-7,809 ; 1,334] dans le groupe TES.

Au cours de la phase de suivi de 12 mois, dans laquelle 48/60 patients ont été inclus, le DFG est resté stable.

La méthodologie choisie dans cette étude (comparaison de deux intervalles de confiance) ne permet pas de conclure à l'absence de différence ou à une équivalence en termes de DFG des traitements comparés.

Suite à l'analyse intermédiaire (gel de base effectué en octobre 2014) de l'étude de suivi ouvert toujours en cours, une stabilisation de la fonction rénale (variation annuelle du eDFG) a été observée chez les patients initialement inclus dans l'étude de phase III versus placebo, sur une période moyenne de 36 mois (entre 18 et 54 mois) : -0,81 IC95% [-2,00 ; 0,37] mL/min/1,73m².

Principales données de tolérance

Les effets indésirables plus fréquents ont été (>10%) : rhinopharyngite, céphalées, étourdissements, grippe, douleurs abdominales, diarrhée, nausées, infection des voies respiratoires supérieures, infections urinaires et douleurs dorsales.

Discussion

L'efficacité du migalastat par rapport au placebo repose sur la démonstration de la réduction du nombre moyen d'inclusions de GL-3 dans les capillaires de l'interstitium rénal par rapport à l'inclusion, après 6 mois par rapport à l'inclusion. Il s'agit cependant d'un critère de jugement secondaire, issu d'un sous-groupe défini *a posteriori*. De plus, un critère permettant d'évaluer le déclin de la fonction rénale aurait été plus cliniquement pertinent.

La méthodologie choisie dans l'étude qui a comparé migalastat au TES (comparaison de deux intervalles de confiance) ne permet pas de conclure à l'absence de différence ou à une équivalence en termes de DFG des traitements comparés.

Compte tenu des données disponibles et des limites méthodologiques précitées, il n'est pas attendu d'impact de cette spécialité sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie.

La forme galénique proposée pour GALAFOLD (gélules, voie orale) pourrait avoir un impact sur l'organisation des soins dans la mesure où les traitements actuellement disponibles, représentés par les TES sont administrés en intraveineux, en hospitalisation de jour ou à domicile. Néanmoins, en l'absence de donnée, cet impact ne peut être établi.

08.4 Programme d'études

Dans le cadre du Plan de Gestion de Risque approuvé pour GALAFOLD par le CMUH, les études listées dans le tableau ci-dessous sont en cours ou à venir.

Etude/type d'activité, titre et catégorie (1-3)	Objectifs	Problème de tolérance évalué	Statut	Date de soumission du rapport intermédiaire ou final
Catégorie 3: AT1001-012: étude randomisée en ouvert comparant l'efficacité et la tolérance de migalastat et des TES chez les patients atteints d'une maladie de Fabry et présentant une mutation sensible au traitement précédemment traités par TES	Evaluer la tolérance et l'efficacité à long terme de migalastat	Pas de problème de tolérance spécifique, cette étude fournira des données additionnelles de tolérance à long terme	Clôturée	Prévu pour Q2 2016
Catégorie 3: AT1001-041: Etude d'extension de phase III en ouvert pour évaluer la tolérance et l'efficacité de migalastat HCl 150 mg un jour sur deux chez les patients atteints de la maladie de Fabry ayant terminé les études AT1001-011, AT1001-012 or FAB-CL-205	Traitement à long terme par migalastat	Pas de problème de tolérance spécifique, cette étude fournira des données additionnelles de tolérance à long terme	Clôturée	Prévu pour Q2 2017
Catégorie 3: AT1001-042: Etude d'extension à long terme en ouvert pour évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme de migalastat en monothérapie chez les patients atteints de la maladie de Fabry	Traitement à long terme par migalastat	Pas de problème de tolérance spécifique, cette étude fournira des données additionnelles de tolérance à long terme	En cours	Prévu pour Q4 2020
Catégorie 3: Registre patient	Evaluer l'utilisation en vie réelle	Tolérance et efficacité à long terme de migalastat en vie réelle	Planifiée	Prévu pour Q2 2025

Dans le cas des études AT1001-012 et AT1001-041, la totalité des patients a maintenant terminé ces études ; la rédaction des rapports finaux d'étude clinique est en cours.

L'étude d'extension en ouvert AT1001-042, qui a succédé à l'étude AT1001-041, a pour objectif d'évaluer sur le long terme la tolérance et l'efficacité de GALAFOLD sur les fonctions rénale et cardiaque. Au total, 77 patients (10 issus de l'étude 205, 30 issus de l'étude 011 et 37 issus de l'étude 012) sont actuellement suivis dans cette étude et traités par migalastat un jour sur deux, dont 4 patients français.

Par ailleurs, dans le cadre du Plan d'Investigation Pédiatrique, un essai clinique dans la population pédiatrique de 2 à 18 ans atteinte de la maladie de Fabry est prévu et pourra donner lieu à une extension d'indication. La mise en place de cette étude nécessite le développement d'une nouvelle forme pharmaceutique orale (poudre en sachet) permettant l'administration per os chez des enfants de moins de 6 ans. Le Plan d'Investigation Pédiatrique mentionne un démarrage de cet essai vers fin 2016.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

La prise en charge actuelle des patients avec maladie de Fabry repose actuellement sur :

- l'enzymothérapie substitutive (TES) par alpha-galactosidase A recombinante (FABRAZYME, REPLAGAL). Ces spécialités ont démontré leur efficacité en termes de réduction du nombre d'inclusions de GL-3 dans l'endothélium vasculaire rénal (capillaires péri-tubulaires) et de diminution de la douleur.
- le traitement de la douleur par des analgésiques,
- la néphroprotection via l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine,
- le traitement antiarythmique, les pace-makers ou un défibrillateur implantable,
- la dialyse et la greffe rénale.

Place de GALAFOLD (migalastat) dans la stratégie thérapeutique :

L'efficacité du migalastat par rapport au placebo repose sur la démonstration de la réduction du nombre moyen d'inclusions de GL-3 dans les capillaires de l'interstitium rénal, à 6 mois par rapport à l'inclusion, dans le groupe traité comparativement au groupe placebo et ce, uniquement dans le sous-groupe de patients, défini *a posteriori*, sensibles au migalastat.

La méthodologie choisie dans l'étude qui a comparé migalastat au TES (comparaison de deux intervalles de confiance) ne permet pas de conclure à l'absence de différence ou à une équivalence en termes de DFG des traitements comparés.

Dans ce contexte, et compte tenu du besoin identifié, le migalastat est un médicament qui pourra être proposé en alternative au TES uniquement chez les patients porteurs d'une mutation sensible au traitement.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► La maladie de Fabry est une maladie génétique rare, progressive, multisystémique, grave et extrêmement invalidante, pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients par suite des complications.

► GALAFOLD est un médicament à visée curative.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► Il existe des alternatives thérapeutiques représentées actuellement par les enzymothérapies substitutives (FABRAZYME, REPLAGAL).

► Il s'agit d'un médicament qui pourra être proposé en alternative au TES uniquement chez les patients porteurs d'une mutation sensible au traitement

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie de Fabry,
- sa faible prévalence, estimée à 1/40 000 naissances,
- du besoin médical, partiellement couvert par les TES,
- l'absence d'impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie démontré à ce jour,
- l'impact potentiel, mais non démontré à ce jour, sur l'organisation des soins de cette forme gélule administrée par voie orale par rapport aux traitements actuellement disponibles (TES) administrés en intraveineux, en hospitalisation de jour ou à domicile, GALAFOLD n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GALAFOLD est important uniquement chez les patients avec maladie de Fabry, porteurs d'une mutation sensible au traitement.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement chez les patients avec une maladie de Fabry porteurs d'une mutation sensible au traitement.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du faible niveau de preuve des résultats issus d'un sous-groupe de patients répondeurs défini *a posteriori* issus de l'étude versus placebo,
- de la méthodologie d'analyse des résultats choisie dans l'étude versus traitement enzymatique substitutif (comparaison de deux intervalles de confiance) qui ne permet pas de conclure à l'absence de différence ou à une équivalence des traitements comparés en termes de débit de filtration glomérulaire,
- du profil de tolérance,
- mais de l'absence d'alternative disponible au traitement enzymatique substitutif,

GALAFOLD (migalastat) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement de la maladie de Fabry, uniquement chez les patients porteurs d'une mutation sensible au traitement.

010.3 Population cible^{5,6,7}

La population cible de GALAFOLD correspond aux patients avec maladie de Fabry porteurs d'une mutation sensible au traitement. Elle peut être estimée à partir des éléments suivants :

Au niveau international la prévalence à la naissance est estimée entre 1/40 000 à 1/70 000.

L'incidence en France est d'environ 1 cas pour 80 000 naissances, ce qui correspond à environ 10 nouveaux cas par an.

En France, la population totale des patients diagnostiqués est estimée à 500 patients. Environ 90% de ces patients est traité ou relève d'un traitement selon les recommandations actuelles de la HAS soit 450 patients.

Les patients porteurs d'une mutation sensible représentent 30 à 50% des patients ayant une maladie de Fabry soient 135 à 225 patients.

► Conclusion

La population cible de GALAFOLD serait donc au maximum de 225 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il n'est pas adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande, pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

► Demande de données

En raison des incertitudes sur la démonstration d'efficacité, la Commission souhaite avoir, dans un délai maximal de 5 ans, les données d'efficacité et de tolérance de l'ensemble des patients traités par ce médicament.

⁵ Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Maladie de Fabry, HAS, novembre 2010

⁶ Lidove O. Maladie de Fabry [en ligne]. Rouen : Société Nationale Française de Médecine Interne ; 2014 [consulté le 22/04/2016]. Disponible sur : <http://www.snfmi.org/content/fabry-maladie-de>

⁷ Biegstraaten M et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet journal of rare diseases*. 2015;10:36.