

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

migalastat

GALAFOLD 123 mg,

gélule

Modification des conditions de l'inscription :
réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 15 avril 2026

- Maladie de Fabry
- Adulte / Adolescent (≥ 16 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement 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 ».

Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu : – des données initiales issues de 2 études de phase III ne permettant pas de conclure sur l'efficacité du migalastat versus le traitement enzymatique substitutif (TES) et générant des incertitudes sur la démonstration d'efficacité du migalastat, – des nouvelles données issues d'études observationnelles qui suggèrent tout au plus une stabilisation de la maladie, mais ne permettent pas de lever totalement les incertitudes sur l'efficacité du migalastat, sans preuve comparative robuste par rapport au TES, ni données spécifiques selon les formes à prédominance cardiaque ou rénale de la maladie de Fabry, – du profil de tolérance du migalastat qui apparaît, par ailleurs, favorable, la Commission considère que GALAFOLD (migalastat) administré par voie orale reste un médicament qui peut être envisagé en alternative au TES, administré en intraveineux en hospitalisation de jour ou à domicile, uniquement chez les patients porteurs d'une mutation sensible au traitement.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT uniquement 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. »
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service	Pas de progrès dans la prise en charge.

médical rendu (ASMR)	Compte tenu : – des résultats évalués par la Commission de la Transparence lors de la demande d'inscription en 2016, issus de 2 études de phase III, l'une négative versus placebo avec des résultats exploratoires sur un sous-groupe de patients défini a posteriori et l'autre ne permettant pas de conclure versus le traitement enzymatique substitutif, qui généraient des incertitudes sur la démonstration d'efficacité du migalastat, – des nouvelles données fournies ne permettant pas de lever totalement les incertitudes sur l'efficacité du migalastat car issues de 2 études observationnelles aux résultats de portée limitée compte tenu de la courte durée de suivi (avec une durée de suivi moyenne de 2,7 ans dans l'étude d'extension, de 16,9 mois en prospectif et une exposition moyenne au migalastat de 4 ans dans le registre) au regard de la disponibilité depuis 10 ans du migalastat, avec de plus une minorité de patients suivis sur la durée maximale des études, suggérant tout au plus une stabilisation de la maladie, – de l'absence de données comparatives robustes versus le TES ou versus une cohorte historique, et de données cliniques spécifiques selon la forme clinique de la maladie de Fabry qui permettraient de mieux préciser l'efficacité et la place du migalastat dans la stratégie thérapeutique, – du profil de tolérance du migalastat qui apparaît favorable, la Commission considère que GALAFOLD 123 mg (migalastat), gélule, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. paragraphe 5.2).
Population cible	La population cible est estimée au maximum à 225 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 16/11/2016)	9
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	10
3.3 Profil de tolérance	13
3.3.1 Données de tolérance issues de l'étude AT1001-042	13
3.4 Synthèse des données d'utilisation	14
3.4.1 Étude de cohorte MIGA-Fab, observationnelle, rétrospective et prospective, réalisée en France entre 2021 et 2023.	14
3.5 Modification du parcours de soins	17
3.6 Programme d'études	17
4. Discussion	18
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	20
5.3 Service Médical Rendu	20
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	21
5.5 Population cible	21
5.6 Demande de données	21
5.7 Autres recommandations de la Commission	22

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Avril 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT
Précisions	Dans son avis d'inscription du 9 novembre 2016, en raison des incertitudes sur la démonstration d'efficacité, la Commission avait souhaité avoir les données d'efficacité et de tolérance de l'ensemble des patients traités par ce médicament, dans un délai maximal de 5 ans.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « GALAFOLD est indiqué dans le traitement à long terme des adultes et des adolescents âgés de 12 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 (voir les tableaux dans la rubrique 5.1 du RCP). » Périmètre de l'indication concerné par la demande¹ : « 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. »
DCI (code ATC) Présentation concernée	migalastat (A16AX14) GALAFOLD 123 mg, gélule – plaquette(s) thermoformée(s) PVC polychlorotrifluoroéthylène PVC-Aluminium de 14 gélule(s) (CIP : 34009 300 608 2 7)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	AMICUS THERAPEUTICS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 26/05/2016 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : oui
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) – Statut particulier • Médicament orphelin (22/05/2016) • Médicament ayant fait l'objet d'ATU nominatives et de cohorte accordée le 29 février 2016.
Posologie dans l'indication évaluée	La posologie recommandée est de 123 mg de migalastat (une gélule) à prendre un jour sur deux à heure fixe. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un médicament des voies digestives et du métabolisme.
Mécanisme d'action	Le migalastat est un chaperon pharmacologique conçu pour se fixer de manière sélective et réversible avec une forte affinité sur les sites actifs de certaines formes mutantes de l' α Gal A, dont les génotypes sont définis comme étant des mutations sensibles.

¹ Le laboratoire a informé la HAS de sa demande de non remboursement dans l'indication « Traitement à long terme des adolescents âgés de 12 ans à 16 ans qui présentent un diagnostic confirmé de maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase A) et qui sont porteurs d'une mutation sensible ».

Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe, GALAFOLD (migalastat) est pris en charge en Allemagne, Espagne, Italie, Royaume-Uni et uniquement chez l'adulte en Belgique. – Aux États-Unis, GALAFOLD (migalastat) a l'AMM dans une indication restreinte aux adultes : « <i>GALAFOLD is indicated for the treatment of adults with a confirmed diagnosis of Fabry disease and an amenable galactosidase alpha gene (GLA) variant based on in vitro assay data</i> ».
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué GALAFOLD (migalastat) dans l'indication suivante « 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 » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV dans le traitement de la maladie de Fabry, chez les patients porteurs d'une mutation sensible au traitement (Avis du 9/11/2016).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 4 février 2026. • Date d'adoption : 18 février 2026. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 15 avril 2026. – Contribution de parties prenantes : non – Expertise externe : oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La maladie de Fabry est une maladie génétique de transmission liée au chromosome X due à des variants pathogènes du gène GLA responsables d'un déficit en alpha-galactosidase A lysosomale. Ce déficit enzymatique entraîne l'accumulation de glycosphingolipides : le globotriaosylcéramide (encore appelé Gb 3) et son dérivé déacylé le lyso-Gb3 (ou globotriaosylsphingosine) dans l'organisme résultant en une affection multisystémique avec manifestations algiques, dermatologiques, gastro-intestinales, cochléaires, rénales, cardiaques et neurologiques.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

On distingue deux principaux phénotypes :

- la forme classique, maladie systémique avec une atteinte multiviscérale, responsable de manifestations algiques, dermatologiques, gastro-intestinales, cochléaires dès l'enfance puis de lésions organiques rénales, cardio-vasculaires et neurologiques à l'âge adulte entraînant une diminution de la qualité de vie et une morbi-mortalité élevée.
- la forme de révélation plus tardive avec un tableau clinique incomplet (essentiellement cardiaque). Certains patients porteurs de cardiomyopathie hypertrophique (CMH) (y compris avec hypertension artérielle) peuvent ainsi être atteints de maladie de Fabry.

La maladie de Fabry est encore souvent diagnostiquée avec retard puisque l'âge moyen au diagnostic est de 29 ans². L'espérance de vie est estimée à 58 ans pour l'homme et 75 ans pour la femme³.

Épidémiologie

Les protocoles de dépistage récents intégrant les formes à révélation tardive de l'affection retrouvent des chiffres d'incidence proches de 1/10 000^{2,4}. Selon les données bibliographiques d'Orphanet, la prévalence de la maladie de Fabry est estimée à 6,6 /100 000 naissances en Europe⁵. Les patients porteurs d'une mutation sensible au migalastat représentent 30 à 50% des patients ayant une maladie de Fabry⁶.

2.2 Prise en charge actuelle

Un diagnostic précoce permet un suivi optimal des patients et peut conduire à l'instauration d'un traitement spécifique dans l'objectif d'éviter la survenue de complications et de lésions irréversibles.

L'objectif de la prise en charge est d'améliorer, stabiliser et ralentir l'évolution multisystémique de la maladie et d'améliorer la qualité de vie des patients. La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire, coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec le centre de référence coordonnateur de la maladie de Fabry ou un centre de compétence.

La prise en charge actuelle de la maladie de Fabry repose sur :

- la thérapie enzymatique substitutive (TES) à base d'agalsidase alpha⁷ ou d'agalsidase bêta⁸ est un traitement de première intention pour les patients dont le diagnostic de maladie de Fabry est confirmé,
- la molécule chaperon, le migalastat (GALAFOLD), qui peut être proposé en alternative au TES uniquement chez les patients porteurs d'une mutation sensible au traitement.

Les traitements spécifiques permettent une stabilisation ou un ralentissement de l'aggravation de la maladie notamment de la fonction rénale, cardiaque et digestive².

Par ailleurs, la prise en charge symptomatique inclut notamment 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 et/ou anticoagulant, les pacemakers ou un défibrillateur implantable et la dialyse ou la greffe rénale.

² Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Maladie de Fabry, Novembre 2021.

³ Stephen Waldek, FRCP, Manesh R. Patel, MD, Maryam Banikazemi, MD et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. Genetics IN Medicine, Volume 11, Number 11, November 2009. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181bb05bb

⁴ Gragnaniello V, Burlina AP, Polo G, Giuliani A, Salvati L, Duro G, et al., «Newborn Screening for Fabry Disease in Northeastern Italy: Results of Five Years of Experience. » Biomolecules, vol. 11, n° 1951, 2021.

⁵ Les cahiers d'Orphanet, Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques, Numéro 1 - Octobre 2024.

⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. GALAFOLD en date du 9 novembre 2016.

⁷ La sécurité et l'efficacité de REPLAGAL chez les enfants âgés de 0 à 6 ans n'ont pas encore été établies.

⁸ FABRAZYME est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 8 ans et plus.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Traitement enzymatique substitutif				
FABRAZYME (agalsidase bêta) GENZYME	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). Fabrazyme est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 8 ans et plus.	20/02/2002 Inscription	Important	ASMR II
REPLAGAL (agalsidase alpha) TAKEDA	Replagal est indiqué dans les enzymothérapies substitutives à long terme, lorsque le diagnostic médical a permis de confirmer la présence de la maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase A) chez les patients.	20/02/2002 Inscription	Important	ASMR II

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert de disposer de médicaments efficaces, bien tolérés et favorisant l'observance.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de GALAFOLD (migalastat) avait principalement reposé sur :

- une étude de phase 3 (AT1001-011-FACETS), dont l'objectif initial était de comparer chez des patients porteurs d'une mutation sensible, le migalastat au placebo en termes de réduction du pourcentage de patients répondeurs, i.e. avec une réduction de plus de 50% du nombre d'inclusions de GL-3 dans les capillaires péri-tubulaires rénaux, après 6 mois,
- une étude de phase 3 (AT1001-012-ATTRACT) dont l'objectif était de comparer chez des patients porteurs d'une mutation sensible, le migalastat à l'enzymothérapie substitutive (TES) en termes de variation du débit de filtration glomérulaire estimé et mesuré (co-critères principaux), après 6 mois,
- une étude de suivi ouvert (AT10001-041) des patients inclus dans les 2 études précitées et d'une étude de phase 2 (FAB-CL-205).

Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis du 9/11/2016 sont rappelés au paragraphe 3.2.1.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont l'actualisation des données de tolérance et les données cliniques suivantes :

- 2 études cliniques d’extension de phase 3, non comparatives, de suivi à long terme :
 - étude AT1001-041 permettant un suivi jusqu’à 3 ans des patients précédemment inclus dans les études pivots (AT1001-011, AT1001-012) ou d’extension de la phase 2 (FAB-CL-205). Toutefois, l’étude AT1001-041 ayant été arrêtée par le laboratoire pour des raisons logistiques, il a été proposé aux patients de participer à l’autre étude de suivi à long terme AT1001-042 et de nombreux patients ont été transférés dans l’étude AT1001-042 dans les 6 mois suivant l’inclusion ; les résultats de l’étude AT1001-041 ne sont donc pas présentés dans le présent avis.
 - étude AT1001-042 permettant un suivi jusqu’à 2 ans des patients précédemment inclus dans les études pivots (AT1001-012), d’accès compassionnel élargi (AT1001-188) ou d’extension (AT1001-041).
- 2 études de cohorte observationnelles, multicentriques, réalisées en France :
 - étude MIGA-Fab, rétrospective et prospective, entre 2021 et 2023 dont l’objectif était d’évaluer l’efficacité, la tolérance, l’observance et l’impact sur la qualité de vie à long terme du migalastat chez les patients français atteints de la maladie de Fabry.
 - étude de cohorte SATIS-Fab, prospective, entre 2019 et 2023, dont l’objectif était de catégoriser à l’inclusion les patients selon leurs besoins et attentes vis-à-vis de leur traitement puis lors de la période de suivi d’évaluer le bénéfice du traitement selon leurs attentes et besoins initiaux. La population de l’étude était hétérogène (42/69 (61 %) des patients avaient une forme tardive de la maladie de Fabry, 23/69 (33 %) une forme classique et 4/69 (6 %) un autre phénotype). La durée de suivi de 2 ans était courte dans le contexte d’une maladie chronique. Les résultats de cette étude portent sur la qualité de vie, mais étant exploratoires, ils ne seront pas présentés.

De plus, le laboratoire a fourni 3 publications :

- de 2 analyses post-hoc dont l’objectif était d’évaluer l’incidence des événements cliniques (cardiaques, cérébrovasculaires et rénaux) associés à la maladie de Fabry de patients traités par migalastat au cours des essais cliniques de phase 3⁹ pour l’une et d’évaluer l’évolution de la fonction rénale à long terme des patients traités par migalastat au cours des essais cliniques de phase 3¹⁰ pour l’autre. S’agissant d’analyses post-hoc, leurs résultats ne sont pas présentés.
- d’une analyse dont l’objectif était d’évaluer la fonction rénale et l’incidence des événements cliniques (cardiaques, cérébrovasculaires et rénaux) associés à la maladie de Fabry des patients traités par le migalastat dans le registre international FollowMe¹¹. Après une exposition moyenne de 3,9 ans, il a été observé une stabilisation du DFG estimé avec une variation annualisée par rapport à l’inclusion de -0,9 mL/min/1,73 m² / an (IC95% [-10,8 ; 9,9] ; n= 116). La majorité (80%) des patients traités par le migalastat n’a pas rapporté d’événements cliniques associés à la maladie de Fabry. L’incidence pour 1 000 patients-années de survenue d’un événement clinique était de 83,2 événements cardiaques, 4,1 événements cérébrovasculaires et 2,0 événements rénaux.

⁹ Hughes DA, Bichet DG, Giugliani R, et al. Long-term multisystemic efficacy of migalastat on Fabry-associated clinical events, including renal, cardiac and cerebrovascular outcomes., J Med Genet, vol. 60, n° 17, pp. 722-731, 2023 Jul.

¹⁰ Bichet DG, Torra R, Wallace E, et al. Long-term follow-up of renal function in patients treated with migalastat for Fabry disease. Mol Genet Metab Rep., vol. 28, 2021 Aug 4.

¹¹ Hughes DA, Sunder-Plassmann G, Jovanovic A, et al. Renal and multisystem effectiveness of 3.9 years of migalastat in a global real-world cohort: Results from the followME Fabry Pathfinders registry. J Inher Metab Dis., 2024 Jul 19.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 16/11/2016)

Principales données d'efficacité

Dans l'étude de phase 3 randomisée, en double aveugle versus placebo, qui a inclut 67 patients, le pourcentage de patients répondeurs, i.e. avec réduction de plus de 50% des inclusions de GL-3 dans les capillaires de l'interstitium rénal après 6 mois de traitement (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 3 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 : -0,4 ml/min/1,73 m² [-2,27;1,48] dans le groupe migalastat et -1,03ml/min/1,73m [-3,6;1,58] 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 : -4,35 ml/min/1,73 m [-7,65 ; -1,06] dans le groupe migalastat et -3,24 ml/min/1,73 m [-7,81 ; 1,33] 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 de 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 les plus fréquents (>10%) ont été : rhinopharyngite, céphalées, étourdissements, grippe, douleurs abdominales, diarrhée, nausées, infection des voies respiratoires supérieures, infections urinaires et douleurs dorsales.

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

3.2.2.1 Étude d'extension (AT1001-042)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, non comparative, ouverte, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance à long terme du migalastat permettant un suivi jusqu'à 3 ans des patients atteints de la maladie de Fabry ayant précédemment terminé l'une des études pivots (AT1001-012), d'accès compassionnel élargi (AT1001-188), ou de suivi (AT1001-041).

L'étude a débuté le 14 mars 2015 (1^{er} patient inclus) et le dernier patient (dernière visite) a été évalué le 23 octobre 2019.

Traitements reçus

Les patients recevaient 150 mg de chlorhydrate de migalastat (équivalent à 123 mg de migalastat) administré par voie orale un jour sur deux.

Population de l'étude

Un total de 84 patients a été inclus dans la population ITT. Une majorité de patients (75%) avaient terminé l'étude de suivi AT1001-041. Un total de 11 patients (13,1 %) a arrêté prématurément l'étude.

Les patients étaient âgés en moyenne de 51,9 ans (ET 12,27) et en majorité de sexe féminin (59,5%).

A l'inclusion, la quasi-totalité des patients (n=83/84) avaient une protéinurie dont la valeur moyenne était de 478,9 mg/24h. L'IMC moyen était de 27,2 kg/m². Le DFG estimé moyen était de 84,7 mL/min/1,73 m² selon l'équation CKD-EPI et 79,0 mL/min/1,73 m² selon l'équation MDRD. Un tiers des patients (32,1%) des patients étaient traités par un IEC, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou un inhibiteur du système rénine-angiotensine.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la tolérance à long terme.

Les critères de jugement secondaires sans contrôle du risque alpha étaient :

- débit de filtration glomérulaire estimé selon l'équation MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ou CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration),
- taux de protéines dans les urines de 24h,
- activité enzymatique de l'alpha-galactosidase A mesurée dans les leucocytes,
- taux plasmatique de lyso-Gb3 (ou globotriaosylsphingosine),
- fonction cardiaque évaluée par échocardiographie : mesure de la masse du ventricule gauche et de l'indice de masse du ventriculaire gauche (IMVG), de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, de la fraction de raccourcissement du ventricule gauche, des dimensions internes du ventricule gauche en systole et diastole, de la fraction de raccourcissement de la paroi médiane, l'épaisseur des parois,
- évaluation de la qualité de vie selon le questionnaire SF-36.

Résultats exploratoires sur les critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha

Fonction rénale

Débit de filtration glomérulaire

Après un suivi moyen de 2,7 ans, il a été observé une stabilisation du DFG estimé :

- DFG MDRD : la variation moyenne par rapport à l'inclusion a été de -1,4 mL/min/1,73 m² (n=72) et la variation annualisée moyenne de -1,61 mL/min/1,73 m² (N= 81 ; sur une durée moyenne de 2,8 ans),
- DFG CKD-EPI : la variation moyenne par rapport à l'inclusion a été de -0,93 mL/min/1,73 m² (n=72) et la variation annualisée moyenne de -1,35 mL/min/1,73 m² (N=81 ; sur une durée moyenne de 2,8 ans).

Tableau 2 : Débit de filtration glomérulaire – Population ITT - étude AT1001-042

	Patients (N=84)	Valeur moyenne (ET) (ml/min/1,73m ²)
MDRD		
Valeur de la DFG à l'inclusion	82	79,0 (22,56)
Variation de la DFG par rapport à l'inclusion		
Mois 6	77	-0,2 (10,65)
Mois 12	71	-1,5 (11,54)
Mois 18	73	-0,7 (11,69)
Mois 24	54	0,4 (12,81)
Mois 30	45	-1,2 (12,56)
Mois 36	43	0,6 (14,24)
Mois 42	16	-4,7 (18,57)
Variation de la DFG entre la fin de l'étude et l'inclusion	72	-1,4 (10,62)
Variation annualisée de la DFG	81	-1,61 (5,63)
CKD-EPI		
Valeur de la DFG à l'inclusion	82	84,70 (23,09)
Variation de la DFG par rapport à l'inclusion		
Mois 6	77	0,14 (9,09)
Mois 12	71	- 0,68 (8,51)
Mois 18	73	-0,85 (10,64)
Mois 24	54	0,67 (10,06)
Mois 30	45	0,39 (10,99)
Mois 36	43	1,09 (11,57)
Mois 42	16	-2,78 (14,89)
Variation de la DFG entre la fin de l'étude et l'inclusion	72	-0,93 (9,83)
Variation annualisée de la DFG	81	-1,35 (4,85)

Protéinurie

Le taux de protéines dans les urines de 24h, dont la valeur à l'inclusion était de 478,9 mg/jour, est resté stable au cours de la période de suivi de 2,7 ans avec une variation moyenne par rapport à l'inclusion de + 5,4 mg/jour (n=66).

Tableau 3 : Protéinurie – Population ITT - étude AT1001-042

	Patients (N=84)	Valeur moyenne (ET) (mg/jour)
Protéinurie		
Valeur à l'inclusion	83	478,9
Variation par rapport à l'inclusion		
Mois 6	75	21,5 (277,71)
Mois 12	76	17,0 (321,78)
Mois 18	75	- 45,2 (380,84)
Mois 24	57	30,3 (468,27)
Mois 30	46	204,6 (626,46)
Mois 36	44	66,6 (292,59)
Mois 42	16	160,9 (478,49)
Variation entre la fin de l'étude et l'inclusion	66	5,4 (233,49)

Fonction cardiaque

Après un suivi moyen de 2,7 ans, l'IMVG est restée stable avec une variation moyenne par rapport à l'inclusion de -0,81 g/m² (n=23) que ce soit chez les hommes (-0,74 g/m² ; n=8) ou chez les femmes (-0,85 g/m² ; n=15).

Tableau 4 : Indice de masse ventriculaire gauche – Population ITT - étude AT1001-042

	Patients (N=84)	Valeur moyenne (ET) (g/m ²)
IMVG		
Valeur à l'inclusion	68	96,51 (36,57)
Variation par rapport à l'inclusion		
Mois 12	42	0,74 (17,41)
Mois 24	39	5,75 (22,04)
Mois 36	24	1,03 (13,36)
Variation entre la fin de l'étude et l'inclusion	23	-0,81 (11,81)

Fraction d'éjection ventriculaire gauche

Après un suivi moyen de 2,7 ans, la fraction d'éjection ventriculaire gauche est restée stable avec une variation moyenne par rapport à l'inclusion de -0,40% (n=31).

Effet métabolique

Taux de Gb3 plasmatique

Après un suivi moyen de 2,7 ans, il a été observé une réduction du taux de Gb3 plasmatique avec une variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion de -4,79 (9,03) nmol/L (n=74).

Activité enzymatique de l'alpha-galactosidase A

Après un suivi moyen de 2,7 ans, l'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase A est restée stable avec une variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion de -1,33 (5,70) nmol/heure/mg (n=61).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude d'extension (AT1001-042) dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire SF-36. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

Le laboratoire a fourni le dernier PBRER (n°9 couvrant la période du 26 mai 2021 – 25 mai 2024) qui ne met pas en évidence de nouveau signal. Un nouveau signal d'hypersensibilité/réaction allergique était en cours d'évaluation à la date de clôture (25 mai 2024).

Le résumé des risques du PGR de GALAFOLD (migalastat) (du 16 juillet 2021 (version 7.0) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	-
Risques importants potentiels	Manque d'efficacité en cas d'utilisation chez les patients non porteurs de mutation Infertilité masculine (réversible)
Informations manquantes	Utilisation chez les femmes enceintes ou allaitantes Utilisation chez les personnes âgées de plus de 74 ans Utilisation chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min/1,73m2) Traitement à long terme (> 1 an) Utilisation dans la population pédiatrique âgée de 12 ans à moins de 16 ans

Selon le RCP, l'effet indésirable le plus fréquent était les céphalées, déclarés chez environ 10 % des patients ayant reçu GALAFOLD (migalastat).

3.3.1 Données de tolérance issues de l'étude AT1001-042

La tolérance a été évaluée dans la population ITT comprenant 84 patients.

L'exposition au migalastat a été de 2,7 ans en moyenne et a été supérieure à 36 mois pour 52,4% (44/84) des patients, supérieure à 48 mois pour 6,0% (5/84) des patients. Au cours de la période de suivi, 95,2% (80/84) des patients ont rapporté au moins un événement indésirable.

Un total de 24 patients (28,6%) a rapporté un EI considéré possiblement lié au traitement par l'investigateur. Les EI rapportés chez au moins 2 patients ont été : surdosage (6 patients (7,1%)), spasme musculaire (3 patients (3,6%)) ; palpitations (2 patients (2,4%)), sécheresse buccale (2 patients

(2,4%)), nausée (2 patients (2,4%)), douleurs aux extrémités (2 patients (2,4%)), maux de tête (2 patients (2,4%)) et dyspnée (2 patients (2,4%)).

La sévérité des EI a été légère (22,6%) ou modérée (54,8%). Un EI d'intensité sévère a été rapporté chez 15 (17,9%) patients dont uniquement deux EI (tinnitus et douleur abdominale) ont été considérés possiblement liés au traitement.

Au cours de la période de suivi, un total de 26 (31,0%) patients a rapporté au moins un événement indésirable grave (EIG). Seul 1 EIG (douleur abdominale) a été considéré comme possiblement lié au traitement de l'étude.

Seul 1 EI (protéinurie), considéré non lié au traitement, a entraîné l'arrêt du traitement.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

3.4.1 Étude de cohorte MIGA-Fab, observationnelle, rétrospective et prospective, réalisée en France entre 2021 et 2023.

Objectif et schéma de l'étude

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité, la tolérance, l'observance et l'impact sur la qualité de vie à long terme du migalastat chez les patients français atteints de la maladie de Fabry.

L'étude a inclus des patients ayant débuté le migalastat à l'inclusion dans l'étude, des patients ayant débuté le migalastat dans le cadre d'un essai clinique puis ont ensuite poursuivi le traitement avec le médicament commercialisé, et des patients ayant commencé le migalastat lors de la commercialisation et avant l'inclusion dans l'étude.

Il n'a pas été possible d'inclure l'ensemble des patients français traités par le migalastat dans cette étude compte tenu du retrait de la participation du centre coordinateur initial de l'étude MIGA-Fab et centre de référence coordonnateur national de la maladie de Fabry. Ce retrait de participation a limité grandement le potentiel d'inclusion ; ainsi que la conduite concomitante de l'étude de cohorte SATIS-Fab et la pandémie de Covid-19.

L'étude comportait 2 phases :

- rétrospective correspondant à la période comprise entre l'initiation du migalastat et la date d'inclusion du patient dans l'étude.
- prospective : le suivi prospectif se terminait en Q2 2023 soit une durée de suivi prospectif de 1 à 3 ans selon la date d'inclusion du patient dans l'étude.

Population de l'étude

Un total de 48 patients pris en charge dans 11 centres participants a été inclus dans l'étude entre le 15 février 2021 (date du 1^{er} patient, 1^{ère} visite) et le 29 juin 2022. La dernière visite de suivi prospective a eu lieu le 30 juin 2023.

L'ensemble des 48 patients ont été inclus dans la population de tolérance / efficacité et la plupart (93,8%) des patients étaient déjà traités par le migalastat préalablement à l'inclusion dans l'étude.

À l'inclusion, les patients étaient âgés en moyenne de 52,9 ans et l'âge de début du migalastat était de 50,4 ans.

La plupart des patients était de sexe masculin (62,5%) et l'IMC moyen était de 26,1 kg/m².

La plupart des patients (64,6%, 31/48) avait une forme tardive de la maladie de Fabry et 20,2% une forme classique (14/48). Le délai moyen entre le diagnostic et l'inclusion dans l'étude était de 6,3 ans et 81,3% des patients avaient au moins un signe clinique de la maladie à l'inclusion.

La grande majorité des patients (87,5%) n'avaient pas eu d'événements cliniques associés à la maladie de Fabry avant l'initiation du traitement par le migalastat. A l'inclusion, la fonction rénale était comprise dans les valeurs normales ($> 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) pour la plupart des patients ($n = 31$, 64,6%) avec un débit de filtration glomérulaire estimé selon l'équation CKD-EPI de $92,6 \pm 21,3 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ($n = 48$). Un total de 44 patients avaient effectué une échographie cardiaque et 38 une IRM cardiaque dont les résultats indiquaient une hypertrophie du ventricule gauche quel que soit le phénotype et le sexe. L'IMVG moyen à l'échographie à l'inclusion était de $134,82 \text{ g/m}^2$ ($n=32$).

Un tiers des patients souffraient d'hypertension et environ un quart de dyslipidémie. Un antécédent de traitement par inhibiteurs du système rénine-angiotensine était rapporté pour 31,3% des patients. Environ un tiers des patients (16/48) avaient reçu préalablement un traitement substitutif enzymatique dont la durée moyenne était de 39 mois.

Parmi les patients traités par le migalastat avant le début de l'étude ($n=45$), la durée moyenne de traitement était de 33,06 mois et 29 (64,4%) patients avaient reçu le migalastat pendant au moins 2 ans.

La durée du suivi prospectif était en moyenne de 17 mois et au maximum de 28 mois. La durée totale moyenne (rétrospective et prospective) de traitement était de 48 mois (4 ans) et allait jusqu'à 115 mois (9,5 ans).

Résultats d'efficacité

Depuis l'initiation du migalastat, un total de 7/48 patients (14,6 %) ont rapporté 8 événements cliniques associés à la maladie de Fabry (FACE) dont 6 événements cardiaques et 2 événements cérébrovasculaires. Une majorité des patients (85,4%) n'ont rapporté aucun FACE au cours du traitement par le migalastat.

Aucun événement rénal ou décès n'a été rapporté au cours de la période d'analyse.

Événements cardiaques

Le risque cumulé de survenue d'un 1^{er} événement cardiaque depuis l'initiation du migalastat était de 0,04 (IC95% [0,01, 0,13]) à 1, 2 et 3 ans, et de 0,15 (IC95% [0,05, 0,31]) à 4 et 5 ans.

Depuis l'initiation du migalastat, 5/48 (10,4 %) patients ont rapporté un total de 6 événements cardiaques :

- 2 (4,2%) patients : des palpitations comme symptôme d'arythmie ($n = 2$ événements),
- 2 (4,2%) patients : une intervention médicale cardiaque majeure ($n = 2$ événements),
- 1 (2,1%) patient : un infarctus du myocarde ($n = 1$ événement),
- 1 (2,1%) patient : une arythmie symptomatique nécessitant un traitement chirurgical ou médicamenteux ($n = 1$ événement).

Depuis l'initiation du migalastat, 4/48 patients ont rapporté 4 événements cardiaques en excluant les palpitations comme symptôme d'arythmie ; de même 4/48 patients ont rapporté 5 événements cardiaques en excluant les infarctus du myocarde.

L'incidence du 1^{er} événement cardiaque associé à la maladie de Fabry depuis l'initiation du migalastat était de 28,6 pour 1 000 patients-années (IC95% [12,9 ; 63,1]) :

- 22,3 (IC95% [10,5 ; 47,5]) pour 1 000 patients-années concernant la survenue des premiers événements cardiaques hors infarctus du myocarde,
- 22,8 pour 1 000 patients-années (IC95% [9,7 ; 53,7]) concernant la survenue des premiers événements cardiaques hors palpitation comme symptôme d'arythmie.

L'incidence des événements cardiaques depuis l'initiation du migalastat était de 34,3 pour 1 000 patients-années (IC95% [15,8 ; 74,3]) :

- 22,8 (IC95% [9,7, 53,7]) pour 1 000 patients-années concernant les événements cardiaques hors palpitations ;
- 27,9 (IC95% [13,3 ; 58,7]) pour 1 000 patients-années concernant les événements cardiaques hors infarctus du myocarde.

Événements cérébrovasculaires

Le risque cumulé de survenue d'un 1^{er} événement cérébrovasculaire depuis l'initiation du migalastat était de 0,03 (IC95% [0,00 ; 0,13]) à 3 et 4 ans et 0,08 (IC95% [0,01 - 0,24]) à 5 ans. Aucun événement n'est survenu dans les 2 premières années de traitement.

Depuis l'initiation du migalastat, 2/48 (10,4 %) patients ont rapporté un total de 2 événements cérébrovasculaires (1 accident vasculaire cérébral et 1 accident ischémique transitoire).

Ainsi, l'incidence combinée d'un 1^{er} événement cérébrovasculaire depuis l'initiation du migalastat était de 11,2 pour 1 000 patients-années (IC95% [5,3 ; 23,5]).

Survenue des événements associés à la maladie de Fabry

Depuis l'initiation du migalastat, l'incidence des événements cliniques associés à la maladie de Fabry était de 46,5 pour 1 000 patients-années (IC95% [23,1 ; 93,6]).

Fonction rénale

Au cours du suivi prospectif (suivi moyen de 16,9 mois), il a été observé une stabilisation du DFG estimé avec une variation moyenne par rapport à l'inclusion de +2,12 mL/min/1,73 m² après 6 mois (n=15), + 0,43 mL/min/1,73 m² après 1 an (n=23), +0,07 mL/min/1,73 m² après 1,5 an (n=9) et -2,33 mL/min/1,73 m² après 2 ans (n=6).

Dans le sous-groupe des patients ayant au moins deux années de suivi ou 3 mesures du DFG (N=19), il a été observé une stabilisation du DFG estimé avec une variation annualisée de -0,54 mL/min/1,73 m² (IC95% [-5,7 ; 4,7]). Les valeurs moyennes de DFG étaient les suivantes : 84,9 mL/min/1,73 m² à l'inclusion, 78,6 mL/min/1,73 m² à 6 mois (N=12), 82,2 mL/min/1,73 m² à 1 an (N=15), 81,6 mL/min/1,73 m² à 1,5 an (N=7) et 87,5 mL/min/1,73 m² à 2 ans (N=6).

Le faible nombre de patients ayant des données évaluables limite l'interprétation des résultats.

Fonction cardiaque

A l'inclusion, l'indice de masse ventriculaire gauche était en moyenne de 134,82 g/m² : 156,7 g/m² chez les hommes (n = 20) et 98,3 g/m² chez les femmes (n = 12).

Au cours du suivi prospectif (suivi moyen de 16,9 mois), l'IMVG est resté stable par rapport à l'inclusion avec une variation moyenne de +1,38 g/m² (n= 15).

A l'inclusion, la fraction d'éjection ventriculaire gauche était de 63,20% en moyenne (n=40) : 60,32% chez les hommes (n=25) et 67,99% chez les femmes (n=15). Au cours du suivi prospectif (suivi moyen

de 16,9 mois), la fraction d'éjection ventriculaire gauche est restée stable avec une variation moyenne par rapport à l'inclusion de +1,41% (n=25).

A l'inclusion, l'épaisseur du septum interventriculaire était en moyenne de 13,04 mm (n=42) : 14,17 mm chez les hommes (n = 27) et 11,0 mm chez les femmes (n = 15).

Au cours du suivi prospectif (suivi moyen de 16,9 mois), l'épaisseur du septum interventriculaire est restée stable avec une variation moyenne par rapport à l'inclusion de +0,34 mm (n=23).

A l'inclusion, l'épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche était en moyenne de 11,43 mm (n=34) : 11,56 mm chez les hommes (n = 20) et 11,25 mm chez les femmes (n = 14).

Au cours du suivi prospectif (suivi moyen de 16,9 mois), l'épaisseur de la paroi postérieure du ventricule gauche est restée stable avec une variation moyenne par rapport à l'inclusion de +0,21 mm (n=18).

Tolérance

L'exposition moyenne des patients au migalastat a été en moyenne de $47,84 \pm 22,6$ mois lors de la période d'observation de l'étude.

Au cours de la période de suivi, 3 patients ont rapporté un total de 7 événements indésirables graves soit une incidence annuelle de 51,1 (IC95% [26,7 ; 97,8]) pour 1 000 patients-années.

Parmi ceux-ci, deux EIG (insuffisance cardiaque et insuffisance rénale) rapportés par le même patient ont été considérés par l'investigateur comme lié au traitement par le migalastat.

Aucun patient n'a rapporté d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

3.5 Modification du parcours de soins

Dans son avis initial du 9 novembre 2016, la Commission avait relevé que la forme galénique de GALAFOLD (migalastat) en gélules administrées par voie orale pourrait avoir un impact sur l'organisation des soins dans la mesure où les traitements 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.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Adulte / Adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
FollowMe	Etude prospective, multicentrique, internationale, observationnelle, évaluant la tolérance, l'efficacité et les PROs chez environ 450 patients : environ 250 patients traités par le migalastat, 100 traités par TES et 100 non traités. Tous les patients seront suivis jusqu'à 5 ans après leur inclusion.	2028
AT1001-037	Etude prospective, observationnelle, des femmes atteintes de la maladie de Fabry et de leurs enfants pendant la grossesse et l'allaitement, réalisée aux Etats-Unis.	2030

→ Dans d'autres indications

Sans objet.

4. Discussion

Dans l'avis initial du 9 novembre 2016, la Commission avait relevé que 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, 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 ; le résultat sur le critère de jugement principal de l'étude était négatif. 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.

En raison des incertitudes sur la démonstration d'efficacité du migalastat, la Commission avait formulé une demande de disposer des données d'efficacité et de tolérance de l'ensemble des patients traités par ce médicament. Les nouvelles données fournies par le laboratoire afin de répondre à la demande de la Commission portent sur :

- une étude d'extension en ouvert (AT1001-042) permettant un suivi jusqu'à 2 ans des patients précédemment inclus dans les études pivots (AT1001-012), d'accès compassionnel élargi (AT1001-188) ou de suivi (AT1001-041).
- une étude de cohorte observationnelle, multicentrique, réalisée en France MIGA-Fab, rétrospective et prospective, entre 2021 et 2023 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, la tolérance, l'observance et l'impact sur la qualité de vie à long terme du migalastat chez les patients français atteints de la maladie de Fabry.

L'étude d'extension en ouvert a inclus 84 patients (population ITT), âgés en moyenne de 51,9 ans (SD 12,27). Après un suivi de 2,7 ans, il a été observé une stabilité des différents critères de jugement exploratoires analysés, à savoir l'évaluation du débit de filtration glomérulaire estimé selon l'équation MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) ou CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), le taux de protéines dans les urines de 24h, l'activité enzymatique de l'alpha-galactosidase A mesurée dans les leucocytes, le taux plasmatique de lyso-Gb3 (ou globotriaosylsphingosine), la fonction cardiaque évaluée par échocardiographie : mesure de la masse du ventricule gauche et de l'indice de masse ventriculaire gauche (IMVG), de la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Il a été observé une réduction du taux de Gb3 plasmatique avec une variation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion de -4,79 (9,03) nmol/L (n=74).

L'étude de cohorte observationnelle MIGA-Fab, réalisée en collaboration avec les centres de référence et de compétence prenant en charge les maladies lysosomales, a inclus 48 patients atteints de la maladie de Fabry et traités par le migalastat en pratique clinique courante. Environ un tiers des patients (16/48) avaient reçu préalablement un traitement substitutif enzymatique dont la durée moyenne était de 39 mois. A l'inclusion et parmi les patients traités par le migalastat avant l'initiation de l'étude (n=45), la durée moyenne de traitement était de 33 mois et 29 (64,4%) patients avaient reçu le migalastat pendant au moins 2 ans. La durée du suivi prospectif était en moyenne de 17 mois et au maximum de 28 mois. La durée totale moyenne (rétrospective et prospective) de traitement était de 48 mois (4 ans) et allait jusque 115 mois (9,5 ans).

Après une exposition moyenne au migalastat de 48 mois, et une observance au traitement comprise entre 96 et 100%, les résultats du suivi de la cohorte Miga-Fab ont mis en évidence que le risque cumulatif de survenue d'un 1^{er} événement clinique depuis l'initiation du migalastat était faible :

- événements cardiaques : 0,04 (IC95% [0,01 ; 0,13]) à 1, 2 et 3 ans et de 0,15 (IC95% [0,05, 0,31]) à 4 et 5 ans,
- événements cérébrovasculaires : 0,03 (IC95% [0,00 ; 0,13]) à 3 et 4 ans, et de 0,08 (IC95% [0,01 - 0,24]) à 5 ans.

L'incidence des événements depuis l'initiation du migalastat était de 34,3 pour 1 000 patients-années (IC95% [15,8 ; 74,3]) pour les événements cardiaques et 11,2 pour 1 000 patients-années (IC95% [5,3 ; 23,5]) pour les événements cérébrovasculaires.

Plus de 85% des patients n'ont pas rapporté d'événement clinique associé à la maladie de Fabry.

Au cours du suivi prospectif d'une durée moyenne de 16,9 mois, il a été suggéré une stabilisation de la fonction rénale mesurée par le DFG et de la fonction cardiaque.

Ces nouvelles données observationnelles, aux résultats exploratoires, suggèrent, tout au plus, une stabilisation de la maladie sous migalastat. La portée des résultats est atténuée par le fait qu'une minorité de patients ont été suivis sur la durée maximale des études ; laquelle apparaît courte au regard de la disponibilité du migalastat depuis au moins une décennie. On ne dispose pas de résultat robuste en termes de qualité de vie. La Commission regrette l'absence de donnée comparative robuste versus le TES et l'absence de donnée clinique spécifique selon la forme clinique de la maladie de Fabry, avec la forme à prédominance cardiaque et la forme classique, qui permettraient de mieux positionner le migalastat dans la stratégie thérapeutique.

Par ailleurs, le profil de tolérance du migalastat, qui ne met pas en évidence de nouveau signal, apparaît favorable.

Au total, les nouvelles données fournies à la demande de la Commission ne permettent pas de lever totalement les incertitudes soulevées lors de son évaluation initiale du migalastat en 2016.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie de GALAFOLD (migalastat) n'est, à ce jour, pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

- des données initiales issues de 2 études de phase III, ne permettant pas de conclure sur l'efficacité du migalastat versus le traitement enzymatique substitutif (TES) et générant des incertitudes sur la démonstration d'efficacité du migalastat,
- des nouvelles données issues d'études observationnelles qui suggèrent tout au plus une stabilisation de la maladie, mais ne permettent pas de lever totalement les incertitudes sur l'efficacité du migalastat, sans preuve comparative robuste par rapport au TES, ni données spécifiques selon les formes à prédominance cardiaque ou rénale de la maladie de Fabry,
- du profil de tolérance du migalastat qui apparaît, par ailleurs, favorable,

la Commission considère que GALAFOLD (migalastat) administré par voie orale reste un médicament qui peut être envisagé en alternative au TES, administré en intraveineux en hospitalisation de jour ou à domicile, uniquement chez les patients porteurs d'une mutation sensible au traitement.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 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.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité du migalastat constatées lors de l'évaluation initiale en 2016 et des nouvelles données cliniques observationnelles fournies à la demande de la Commission en vue de lever ces incertitudes, aux résultats de portée limitée ne permettant donc pas de lever totalement ces incertitudes, le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.
- ➔ Le migalastat reste un médicament qui peut être proposé en alternative au TES uniquement chez les patients porteurs d'une mutation sensible au traitement (cf. 5.1).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie, compte tenu des données initiales issues de 2 études de phase 3, l'une versus placebo et l'autre versus TES, comportant des incertitudes sur l'efficacité du migalastat et des nouvelles données cliniques issues de 2 études observationnelles fournies à la demande de la Commission, aux résultats de portée limitée ne permettant pas de lever totalement ces incertitudes,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins, le parcours de soin et de vie pour le patient,

GALAFOLD (migalastat) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GALAFOLD 123 mg (migalastat), gélule, reste important uniquement dans l'indication « 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 ».

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de GALAFOLD 123 mg (migalastat), gélule, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des résultats évalués par la Commission de la Transparence lors de la demande d'inscription en 2016, issus de 2 études de phase III, l'une négative versus placebo avec des résultats exploratoires sur un sous-groupe de patients défini a posteriori et l'autre ne permettant pas de conclure versus le traitement enzymatique substitutif, qui généraient des incertitudes sur la démonstration d'efficacité du migalastat,
- des nouvelles données fournies ne permettant pas de lever totalement les incertitudes sur l'efficacité du migalastat car issues de 2 études observationnelles aux résultats de portée limitée compte tenu de la courte durée de suivi (avec une durée de suivi moyenne de 2,7 ans dans l'étude d'extension, de 16,9 mois en prospectif et une exposition moyenne au migalastat de 4 ans dans le registre) au regard de la disponibilité depuis 10 ans du migalastat, avec de plus une minorité de patients suivis sur la durée maximale des études, suggérant tout au plus une stabilisation de la maladie,
- de l'absence de données comparatives robustes versus le TES ou versus une cohorte historique, et de données cliniques spécifiques selon la forme clinique de la maladie de Fabry qui permettraient de mieux préciser l'efficacité et la place du migalastat dans la stratégie thérapeutique,
- du profil de tolérance du migalastat qui apparaît favorable,

la Commission considère que GALAFOLD 123 mg (migalastat), gélule, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. paragraphe 5.2).

5.5 Population cible

La population cible de GALAFOLD (migalastat) correspond aux patients adultes et adolescents âgés de 16 ans et plus ayant un diagnostic confirmé de maladie de Fabry (déficit en α -galactosidase A) et qui sont porteurs d'une mutation sensible.

Dans l'avis initial du 9 novembre 2016, la Commission avait estimé la population cible à un maximum de 225 patients. Il n'a pas été identifié de donnée susceptible de modifier cette estimation.

La population cible est estimée au maximum à 225 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

La posologie recommandée est de 123 mg de migalastat (une gélule) à prendre un jour sur deux à heure fixe. GALAFOLD 123 mg (migalastat), gélules est disponible en conditionnement de 14 gélules.

Ce conditionnement n'est pas adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.