

## SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **GALAFOLD** (migalastat), molécule chaperon de mutations sensibles de l' $\alpha$ -galactosidase

#### **Progrès thérapeutique mineur dans le traitement de la maladie de Fabry, chez les patients porteurs d'une mutation sensible au traitement.**

### L'essentiel

- ▶ GALAFOLD a l'AMM dans le traitement au long cours des patients  $\geq 16$  ayant un diagnostic confirmé de maladie de Fabry (déficit en  $\alpha$ -galactosidase A), porteurs d'une mutation sensible.
- ▶ Son efficacité par rapport au placebo a été démontrée en termes de réduction du nombre moyen d'inclusions de GL-3 dans les capillaires de l'interstitium rénal par rapport à l'inclusion dans l'étude, après 6 mois de traitement. Il s'agit cependant d'un critère de jugement secondaire, issu d'un sous-groupe défini *a posteriori*. Ce résultat exploratoire est à considérer avec prudence.
- ▶ Les résultats d'une autre étude n'ont pas permis de conclure à une différence ou à une équivalence en termes de variation de débit de filtration glomérulaire entre GALAFOLD et l'enzymothérapie substitutive.
- ▶ GALAFOLD pourra être proposé en alternative à l'enzymothérapie substitutive uniquement chez les patients porteurs d'une mutation sensible.

### Stratégie thérapeutique

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

- l'enzymothérapie substitutive (TES) par alpha-galactosidase A recombinante (FABRAZYME, REPLAGAL). Ces médicaments 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 par l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine,
- le traitement antiarythmique, le pace-maker ou un défibrillateur implantable,
- la dialyse et la greffe rénale.

#### ■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

Compte tenu des données disponibles et du besoin identifié, GALAFOLD pourra être proposé en alternative au TES uniquement chez les patients porteurs d'une mutation sensible au traitement.

### Données cliniques

- Dans une étude randomisée en double aveugle versus placebo, après 6 mois de traitement, le pourcentage de patients répondeurs en termes de réduction de plus de 50% des inclusions de GL-3 dans les capillaires de l'interstitium rénal (critère de jugement principal) n'a pas été statistiquement différent entre les groupes migalastat et placebo : 40,6% versus 28,1%, différence 12,5% [-13,4 ; 37,3], non significatif. L'analyse en sous-groupes définis *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 une étude randomisée ouverte versus TES, après 18 mois, les variations annuelles du débit de filtration glomérulaire estimé (eDFG) ont rempli les critères de comparabilité prédéfinis (la variation annuelle moyenne du DFG du bras migalastat n'était pas  $< 2,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  en dessous de la variation annuelle moyenne du DFG du bras TES et le chevauchement des IC95% des taux de variation annuelle de DFG estimé a été  $> 50\%$ ). Les résultats dans les deux groupes ont été les suivants :  $-0,397 \text{ ml/min/1,73 m}^2$   $[-2,272 ; 1,478]$  dans le groupe migalastat et  $-1,031 \text{ ml/min/1,73 m}^2$   $[-3,636 ; 1,575]$  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.
- Les effets indésirables plus fréquents ( $>10\%$ ) ont été: rhinopharyngite, céphalées, étourdissements, syndrome pseudo grippal, douleurs abdominales, diarrhée, nausées, infection des voies respiratoires supérieures, infections urinaires et douleurs dorsales.

## Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par GALAFOLD est important uniquement chez les patients avec maladie de Fabry porteurs d'une mutation sensible au traitement.
- GALAFOLD apporte une amélioration du service médical rendu\*\* (ASMR IV, mineure) chez les patients précités.
- Avis favorable à la prise en charge en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 9 novembre 2016 (CT-15262) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »