

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen clinique

MIGALASTAT (GALAFOLD)

(Amicus Therapeutics)

Indication : la maladie de Fabry

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale
Date de publication :	Février 2018
Longueur du rapport :	14 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Médicament	Migalastat (Galafold)
Indication	Traitement à long terme de la maladie de Fabry (déficit en alpha-galactosidase [alpha-Gal A]), sur la foi d'un diagnostic établi, chez l'adulte porteur d'une mutation du gène codant l'alpha-Gal A considérée comme sensible d'après un essai in vitro.
Demande de remboursement	Selon l'indication
Forme pharmaceutique	Capsules à 123 mg à prise orale
Date de l'avis de conformité	5 septembre 2017
Fabricant	Amicus Therapeutics

Sommaire

Introduction

La maladie de Fabry, également appelée maladie d'Anderson-Fabry, est un trouble héréditaire du métabolisme des glycosphingolipides lié au chromosome X, dû au déficit ou à l'absence d'activité de l'enzyme lysosomale alpha-galactosidase A (alpha-Gal A), qui conduit à l'accumulation de globotriaosylcéramide (Gb3) et des glycosphingolipides apparentés dans les lysosomes des cellules de l'organisme¹⁻³. Débutant tôt dans la vie, l'accumulation de ces glycosphingolipides altère progressivement le fonctionnement des organes, causant des séquelles importantes et limitant l'espérance de vie, notamment la douleur neuropathique, les troubles cutanés, l'apparition progressive de problèmes rénaux menant à une insuffisance rénale, les manifestations pulmonaires, les problèmes cardiaques (arythmie et cardiomyopathie), l'atteinte du système nerveux central (événements cérébrovasculaires), et la mortalité précoce¹. Cette maladie a donc un effet dévastateur sur la qualité et la durée de vie des patients, qui souffrent d'une symptomatologie systémique et de lésions organiques évolutives. Selon le fabricant, les données extraites de la Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI) en mars 2017 indiquent qu'il y a actuellement 424 patients atteints de la maladie de Fabry au Canada, parmi lesquels 90 (21,2 %) présentent des mutations considérées comme sensibles au traitement par le migalastat. De ces patients, 44 ont de plus de 16 ans et reçoivent actuellement un traitement enzymatique substitutif (TES)⁴.

Santé Canada a autorisé l'usage du migalastat dans le traitement à long terme des adultes atteints de la maladie de Fabry dont le diagnostic est confirmé (déficit en alpha-Gal A) et qui sont porteurs d'une mutation de l'enzyme alpha-Gal A considérée comme sensible au migalastat d'après une analyse in vitro⁵. La posologie recommandée par Santé Canada chez l'adulte de 18 ans ou plus est de 123 mg (une capsule) tous les deux jours au même moment de la journée⁵. La monographie de Santé Canada indique que le génotype associé à l'alpha-Gal A détermine la nature et l'ampleur de la réponse clinique au migalastat des patients atteints de la maladie de Fabry. Lorsque la maladie est associée à un génotype défini comme étant sensible, l'accumulation de la protéine alpha-Gal A induite par le

migalastat peut varier de manière importante et la réponse au migalastat peut varier en fonction de la spécificité des mutations considérées comme sensibles. Lorsque la maladie est associée à un génotype défini comme étant non sensible, le migalastat peut causer une perte nette de l'activité de l'alpha-Gal A, et une aggravation de la maladie. La monographie indique également que les essais cliniques réalisés rapportent des variations importantes dans la réponse individuelle au traitement par le migalastat chez les patients porteurs de mutations sensibles. Il est donc important d'évaluer l'efficacité ou l'inefficacité du traitement dès son instauration, ainsi qu'à intervalles périodiques par la suite (tous les six mois ou plus souvent), et l'on peut difficilement prédire l'effet du migalastat sur les résultats cliniques des patients porteurs de mutations sensibles⁵.

Le présent rapport rend compte de la revue systématique des effets bénéfiques et néfastes du migalastat en capsules à 123 mg (équivalant à 150 mg de chlorhydrate de migalastat) dans le traitement à long terme des adultes atteints de la maladie de Fabry (déficit en alpha-Gal A), dont le diagnostic est confirmé, et qui sont porteurs d'une mutation de l'enzyme alpha-Gal A considérée comme sensible au migalastat d'après une analyse in vitro.

Résultats et interprétation

Études retenues

Deux essais cliniques, ATTRACT et FACETS, ont satisfait aux critères retenus dans le cadre de cette revue. Les deux études sont des essais comparatifs randomisés (ECR) multicentriques de phase III. Le premier est un essai clinique multinational, ouvert, comparatif avec traitement de référence et à répartition aléatoire qui compare le migalastat et le TES intraveineux (agalsidase alfa ou agalsidase bêta) sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité chez des patients atteints de la maladie de Fabry qui ont reçu un TES avant l'étude et qui sont porteurs de mutations du gène GLA sensibles au migalastat. Cet essai comprend deux périodes, une première de 18 mois de traitement en mode ouvert où les patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1,5:1 dans le groupe qui passe du TES au chlorhydrate de migalastat (150 mg tous les deux jours; n = 36) et dans le groupe qui poursuit le TES (n = 24) et une seconde de 12 mois de prolongation en mode ouvert où tous les patients sont traités par le migalastat. La répartition aléatoire des patients est stratifiée en fonction du genre et du taux de protéinurie (faible : < 100 mg/24 heures; élevée : ≥ 100 mg/24 heures). Tous les patients ayant été traités pendant 18 mois étaient admissibles à recevoir le migalastat pendant une période de prolongation ouverte de 12 mois. Le principal critère d'évaluation de l'essai ATTRACT est la variation annualisée de la fonction rénale en 18 mois évaluée par le débit de filtration glomérulaire (DFG) mesuré et estimé (mDFG_{iohexol} et eDFG_{CKD-EPI}).

L'étude FACETS est un ECR à double insu qui compare le migalastat et le placebo pendant six mois chez des patients atteints de la maladie de Fabry et porteurs de mutations sensibles qui n'ont pas reçu de TES dans les six mois de la sélection. Les patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 dans les groupes du chlorhydrate de migalastat oral (150 mg) et du placebo apparié à raison d'une dose tous les deux jours. La répartition aléatoire des patients est stratifiée en fonction du genre. Le principal critère d'évaluation de l'essai FACETS compare le pourcentage de patients des deux groupes d'intervention dont le nombre de dépôts de Gb3 dans les capillaires interstitiels de chaque rein diminue de plus de 50 % en six mois par rapport au nombre de référence.

Les principaux aspects qui limitent la portée des deux essais cliniques sont la taille des échantillons, l'absence d'ajustement pour tenir compte des analyses statistiques multiples et le déséquilibre entre les groupes d'intervention pour ce qui est des caractéristiques initiales des patients (particulièrement préoccupant dans l'essai clinique où les participants sont peu nombreux) et pour ce qui est de l'attrition, ce qui génère une incertitude quant aux principaux résultats obtenus. En outre, selon l'avis de l'expert clinique consulté dans le cadre de cette revue, les principaux critères d'efficacité des essais auraient dû évaluer des résultats cliniques objectifs et non des indicateurs de substitution. Par ailleurs, l'essai ATTRACT ne fournit qu'un nombre limité de données sur les différences entre les groupes de traitement par le migalastat et le TES et ne fait aucune analyse formelle de l'amplitude des effets. Il ne justifie pas non plus les critères retenus au préalable pour définir la comparabilité des résultats rapportés pour le DFG entre le traitement par le migalastat et le TES; et la pertinence de cette valeur en tant que différence acceptable pour la variation du DFG mesuré ou estimé ($2,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sur 18 mois est discutable. La phase à double insu de l'essai FACETS est de courte durée, et l'expert clinique indique qu'à l'exception de la douleur, cette durée est trop courte pour tirer des conclusions définitives sur la plupart des résultats observés.

Efficacité

Lors de l'essai ATTRACT, l'on a procédé à une analyse du critère clinique secondaire d'évaluation de l'efficacité composé des événements rénaux, cardiaques, cérébrovasculaires, ou des décès. Durant la période de traitement de 18 mois, le pourcentage de patients subissant un événement rénal, cardiaque ou vasculaire cérébral ou qui décèdent est de 29 % (10 patients sur 34) dans le groupe qui passe du TES au migalastat et de 44 % (8 patients sur 18) dans le groupe qui poursuit le TES. La valeur p associée à la comparaison statistique entre les groupes de traitement est de 0,36, ce qui indique qu'il n'existe aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement⁶. Dans l'ensemble, les événements rénaux sont plus fréquents, suivis par les événements cardiaques. Aucun décès ne survient durant l'essai. L'essai n'a d'ailleurs pas la puissance nécessaire pour comparer ces résultats cliniques entre les groupes de traitement. L'essai FACETS ne rapporte pas les événements composant les critères d'évaluation.

Les observations transmises par le groupe de patients consultés dans le cadre de l'examen du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS concernant la présente demande indiquent que l'amélioration de la qualité de vie, le soulagement de la douleur et des troubles gastro-intestinaux sont des résultats thérapeutiques importants pour les patients. Les deux essais, ATTRACT et FACETS, évaluent la qualité de vie liée à la santé (QVLS) à l'aide du questionnaire Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) et la douleur, à l'aide de la version abrégée du questionnaire Brief Pain Inventory (BPI). En outre, l'essai FACETS utilise l'échelle d'évaluation des symptômes gastro-intestinaux (Gastrointestinal Symptoms Rating Scale [GSRS]). Au début de l'essai ATTRACT, les scores de la composante sommaire de l'état physique du questionnaire SF-36 ainsi que les scores obtenus au questionnaire BPI indiquent que les patients traités par le migalastat ont, en moyenne, un meilleur niveau de fonctionnement et moins de douleur au début de l'étude, comparativement au groupe ayant reçu le TES. Ces différences sont supérieures à la différence minimale d'importance clinique pour ce qui est de la composante sommaire de l'état physique, mais il est impossible de déterminer avec précision si les différences dans les scores obtenus au questionnaire BPI sont assez importantes pour avoir une incidence sur l'interprétation des estimations de l'effet thérapeutique. Le score relatif à l'intensité de la

douleur du questionnaire BPI indique que les patients éprouvent seulement une légère douleur au début de l'essai ATTRACT. Au cours de la période d'étude de dix-huit mois, les scores moyens des composantes sommaires de l'état mental et physique du questionnaire SF-36, ainsi que les scores obtenus au questionnaire BPI ont augmenté légèrement en 18 mois dans le groupe traité par le migalastat, tandis qu'ils ont légèrement diminué dans le groupe ayant reçu le TES. Cependant, les différences sont faibles, et les intervalles de confiance incluent zéro dans tous les cas. En outre, aucun des changements survenus depuis le début de l'essai sur le plan des scores de la composante sommaire de l'état physique et de l'état mental du questionnaire SF-36 ne dépasse de 2 et 3 points, respectivement, la différence minimale d'importance clinique, et ils ne dépassent pas cette différence de 1 point, ou son écart type de 0,5 point, dans le cas du questionnaire BPI. Aucune comparaison statistique formelle des scores obtenus aux questionnaires SF-36 ou BPI n'est réalisée entre les groupes de traitement. L'essai FACETS rapporte les variations des scores du SF-36 après 18 à 24 mois de traitement par le migalastat chez les patients porteurs de mutations sensibles. On observe une importante amélioration dans les domaines de la vitalité (augmentation moyenne : 4,0) et de l'état de santé général (augmentation moyenne : 4,5) du questionnaire SF-36 par rapport aux valeurs de référence. Cependant, l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses statistiques ne permet pas de conclure à la signification statistique de ces résultats; les valeurs associées aux autres domaines de la santé du SF-36 semblent demeurer stables au cours de la période de 18 à 24 mois. Aucune différence statistiquement significative n'est observée entre le placebo et le migalastat dans les six premiers mois quant aux scores des volets du SF-36 et de l'intensité de la douleur d'après le BPI. Le GSRS n'est utilisé que dans le cadre de l'essai FACETS. Dans cet essai, le pourcentage de patients qui ont moins de diarrhées au terme de six mois est plus grand dans le groupe du migalastat (38 %) que dans le groupe du placebo (9 %), et il y a une différence statistiquement significative entre les deux groupes sur le plan des scores dans ce domaine (-0,3 pour le migalastat versus 0,2 pour le placebo, $p < 0,05$). En outre, l'atténuation des symptômes de diarrhée et de reflux est plus importante dans le groupe du migalastat que dans celui du placebo, comme le montrent les variations des scores du GSRS; en revanche, on ne note aucune différence entre les groupes de traitement pour ce qui est de l'indigestion, de la constipation ou de la douleur abdominale. La prudence est de mise dans l'interprétation des effets du migalastat sur la QVLS observés dans le cadre de l'essai FACETS et dans la portée des conclusions que l'on peut en tirer, car la taille des échantillons n'est pas indiquée, il n'y a pas d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses statistiques et la période à double insu est relativement brève. En outre, dans les deux essais les résultats obtenus au questionnaire BPI indiquent que le migalastat n'a pas d'effet bénéfique sur la douleur.

Dans l'essai ATTRACT, le critère de comparabilité du migalastat et du TES établi au préalable (la différence entre les variations annuelles moyennes du DFG pour le migalastat et le TES ne dépasse pas $2,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ et le chevauchement des intervalles de confiance [IC] à 95 % des moyennes dépasse 50 %) est satisfaisant tant pour le DFG mesuré par la clairance plasmatique de l'iohexol ($\text{mDFG}_{\text{iohexol}}$) que pour le DFG estimé à partir de l'équation Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ($\text{eDFG}_{\text{CKD-EPI}}$) dans l'analyse par intention de traiter modifiée. Cependant, les variations annuelles moyennes du $\text{eDFG}_{\text{CKD-EPI}}$ et du $\text{mDFG}_{\text{iohexol}}$ sont associées à de grands intervalles de confiance, signe d'incertitude. Comme le fabricant ne rapporte pas la différence de variation annuelle moyenne entre les groupes de traitement ni ne précise si le chevauchement des IC à 95 % des moyennes obtenues dans les analyses par intention de

traiter et par protocole dépasse 50 %, il est impossible de déterminer si ces analyses satisfont aux critères établis. L'essai ATTRACT rapporte une augmentation de la protéinurie sur 24 heures et du ratio albumine/créatinine, qui est plus faible dans le groupe du migalastat que dans celui du TES. Les changements observés suscitent toutefois des incertitudes.

L'essai FACETS évalue les modifications de la fonction rénale en tant que paramètre secondaire. Dans l'analyse par intention de traiter, la variation (\pm ET) du DFG mesuré moyen à six mois est de $-1,19 \pm 3,4$ ml/min/1,73 m² dans le groupe du migalastat (n = 34) et de $0,41 \pm 2,0$ ml/min/1,73 m² dans celui du placebo (n = 33)⁷, ce qui indique que ce paramètre est plus stable chez les patients ayant reçu le placebo que chez ceux traités par le migalastat. Il est toutefois difficile de tirer des conclusions sur les changements de la fonction rénale dans un délai aussi court, surtout si l'on tient compte de la taille de l'échantillon et de l'ampleur des erreurs types. L'essai ne réalise aucune comparaison statistique formelle des mesures du DFG entre les groupes de traitement. Il montre également une augmentation de la protéinurie de 24 heures dans le groupe du migalastat, mais une diminution dans le groupe du placebo.

Le principal critère d'évaluation de l'essai FACETS est la proportion de patients dont le nombre de dépôts de globotriaosylcéramide (Gb3) dans les capillaires de l'interstitium rénal diminue de 50 % ou plus en six mois dans l'analyse par intention de traiter. Cette proportion est numériquement plus élevée dans le groupe traité par le migalastat (40,6 %; n = 34) que dans celui du placebo (28,1 %; n = 33), mais cette différence n'est pas statistiquement significative. En conséquence, le principal critère d'évaluation de l'essai n'est pas satisfait selon l'analyse par intention de traiter. Une analyse rétrospective au terme de la phase à double insu (six mois) porte sur les patients porteurs de mutations sensibles. La variation par rapport à l'analyse de référence montre que le traitement de six mois par le migalastat est associé à une réduction statistiquement plus importante du nombre moyen de dépôts de Gb3 dans les capillaires interstitiels comparativement au placebo : respectivement $-0,250 \pm 0,103$ et $+0,071 \pm 0,126$; $p = 0,008$. L'on n'observe aucune différence entre le migalastat et le placebo chez les patients porteurs de mutations non sensibles. L'Agence européenne des médicaments indique dans son rapport d'évaluation du migalastat que les inclusions de Gb3 dans le tissu rénal ne permettent pas de prédire l'avantage clinique du médicament, car l'on peut corrélérer ces paramètres sur le plan qualitatif, mais pas quantitatif⁸.

Dans l'essai ATTRACT, les analyses par intention de traiter modifiées ne portent que sur les événements cardiaques, et elles indiquent que le migalastat n'a pas d'effet sur la fraction d'éjection ventriculaire gauche, mais qu'il améliore la masse ventriculaire gauche dans la période de 18 mois. Chez les patients qui passent du TES au migalastat, l'indice de masse ventriculaire gauche (IMVG) diminue notablement (baisse significative sur le plan statistique) dans la période de 18 mois ($-6,6$ g/m²; IC à 95 % de $-11,0$ à $-2,2$); chez les patients qui poursuivent le TES, il n'y a pas de variation de l'IMVG au terme de 18 mois (-2 g/m²; IC à 95 % de $-11,0$ à $7,0$). Cependant, ces résultats sont teintés d'incertitude, car le nombre de patients (33 dans le groupe du migalastat et 16 dans le groupe du TES) inclus dans cette analyse est inférieur au nombre rapporté pour la population soumise à l'analyse par intention de traiter modifiée (34 patients dans le groupe du migalastat et 18 patients dans le groupe du TES), et cette incohérence n'est pas justifiée. En outre, l'essai ATTRACT recrute des patients qui présentent une hypertrophie ventriculaire gauche relativement légère (IMVG initial de $95,3$ g/m²), mais il ne renseigne pas sur l'effet du migalastat chez des patients atteints d'une maladie cardiaque à un stade avancé (lorsque

la fibrose est plus marquée). Il n'effectue pas non plus de comparaison statistique formelle de ces résultats entre les groupes de traitement.

L'essai FACETS ne révèle aucune modification de l'IMVG dans la période à double insu de six mois, ce qui est attendu compte tenu de la durée de cette phase. L'on y observe cependant des réductions statistiquement significatives de l'IMVG après 18 à 24 mois de traitement.

Les études principales et les phases de prolongation ouverte des essais ATTRACT et FACETS appliquent des critères comparables pour évaluer l'efficacité du traitement par le migalastat. Néanmoins, la courte durée du traitement et l'absence de groupes de comparaison ne permettent pas de tirer de conclusions claires quant à l'efficacité à long terme du migalastat chez les patients atteints de la maladie de Fabry.

Effets néfastes

Dans l'essai clinique ATTRACT, la majorité des patients (94 % à 95 %) des deux groupes, migalastat et TES, ont subi un événement indésirable apparu au traitement (EIAT). Les événements indésirables les plus fréquents sont la rhinopharyngite et la céphalée, et leur fréquence est semblable dans les deux groupes. Dans l'essai clinique FACETS, la majorité des patients (91 %) des deux groupes, migalastat et placebo, ont subi un EIAT. Les plus fréquents sont la céphalée et la rhinopharyngite, et ces deux effets sont plus fréquents dans le groupe du migalastat (respectivement 35 % et 18 %) que dans le groupe du placebo (21 % et 6 %).

Aucun décès ne survient durant les essais cliniques ni durant les études de prolongation en mode ouvert. Dans l'essai clinique ATTRACT, aucun patient ne cesse le traitement pour cause d'un EIAT durant la période de traitement à répartition aléatoire de 18 mois. Dans l'essai clinique FACETS, aucun patient ne cesse le traitement en raison d'un EIAT dans le groupe du migalastat durant la période à double insu (six mois) et un patient (3 %) abandonne le traitement pour cause d'un EIAT durant la période à double insu (six mois). Les événements indésirables graves (EIG) sont moins fréquents dans le groupe du migalastat que dans le groupe du TES (19 % versus 33 %) dans l'essai ATTRACT. L'EIG le plus courant est l'aggravation de l'insuffisance cardiaque chronique, à quatre reprises pour un patient en TES. Trois patients traités par le migalastat ont connu un épisode de douleur thoracique. L'on rapporte deux cas d'obésité morbide dans le groupe du migalastat. Dans l'étude de prolongation en mode ouvert de l'essai ATTRACT, 16 patients (31 %) dans le groupe poursuivant le traitement par le migalastat et trois patients (20 %) dans le groupe passant du TES au migalastat ont subi des EIG. Dans l'essai FACETS, les EIG sont moins fréquents dans le groupe du migalastat (6 %) que dans le groupe du placebo (12 %). Deux patients du groupe du migalastat ont subi un EIG durant la période à double insu (six mois), un hématome après une intervention pour l'un, une hydronéphrose pour l'autre, les deux événements étant jugés sans lien avec le médicament à l'étude. Dans l'étude de prolongation en mode ouvert de l'essai FACETS, des EIG sont survenus chez cinq patients (17 %) dans le groupe prenant uniquement le migalastat et chez six patients (21 %) dans le groupe passant du placebo au migalastat. Le traitement par le migalastat ne provoque pas de réactions à la perfusion, qui se produisent généralement avec le TES. En outre, comme le migalastat est administré par voie orale, il n'engendre pas de risque d'infections liées à l'accès vasculaire.

Place du médicament dans le traitement¹

Avant l'arrivée sur le marché du migalastat, le TES était la seule option de traitement pharmacologique offerte aux patients atteints de la maladie de Fabry. Le TES représente une importante avancée dans le traitement de ces patients, car il permet de stabiliser la fonction rénale et de limiter l'hypertrophie ventriculaire gauche progressive chez bon nombre d'entre eux. Le traitement de la maladie de Fabry continue malgré tout de poser de nombreux défis. Le TES requiert l'administration périodique (toutes les deux semaines) de perfusions intraveineuses. Même si les compagnies pharmaceutiques qui produisent le TES offrent aux patients un soutien qui leur permet de recevoir ces perfusions à domicile, cette modalité n'est pas offerte partout au Canada et l'administration de perfusions demeure un mode de traitement à effraction minimale peu commode. La plupart des patients reçoivent leurs perfusions par voie intraveineuse périphérique, mais au fil du temps certains d'entre eux perdent cet accès intraveineux et la pose d'un cathéter veineux central (CVC), avec les risques qui en découlent, devient nécessaire. L'administration d'un médicament efficace et bien toléré, par voie orale, comme le migalastat, fournit une option de traitement plus commode pour les patients qui tolèrent le TES, et permet de pallier les désavantages du port d'un CVC chez un petit nombre de patients adultes.

Les patients atteints de la maladie de Fabry qui reçoivent un TES présentent rarement des réactions allergiques graves, mais lorsqu'elles surviennent chez un nombre restreint d'entre eux, il faut interrompre le TES ou prendre en prémédication un médicament comme l'hydrocortisone, pouvant lui-même présenter des effets indésirables. L'offre d'un autre traitement efficace à prise orale serait donc très utile pour les patients qui ne tolèrent pas le TES, mais il est peu probable que le migalastat puisse remplir ce rôle vu que les graves réactions à la perfusion se produisent souvent chez des patients porteurs de mutations graves (p. ex., des mutations nulles), et qui sont généralement insensibles au traitement par des molécules chaperons. Ainsi, même avec l'avènement du migalastat, les patients qui ne tolèrent pas le TES auront sans doute encore besoin d'une autre option de traitement efficace. Ce besoin est encore plus crucial chez les enfants que chez les adultes, en raison des répercussions psychologiques liées à la répétition des ponctions veineuses, que l'on évite dans la plupart des cas en posant un CVC pour administrer les perfusions de TES. Ce besoin continuera d'exister dans cette population de patients, car le migalastat n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans. Le migalastat n'est pas non plus indiqué chez les patients dont le DFG est inférieur à 30 ml/min/1,73 m², qui devront poursuivre le TES même s'ils sont porteurs de mutations sensibles au migalastat.

Même si le TES s'avère bénéfique pour traiter certaines manifestations de la maladie de Fabry (p. ex., manifestations rénales, cardiaques, gastro-intestinales), il n'a pas d'effet sur d'autres manifestations, dont certaines (p. ex., la douleur, l'accident vasculaire cérébral) ont une incidence importante sur la qualité de vie des patients. En outre, même lorsque les patients présentent une réponse au TES, la maladie peut continuer à évoluer, et l'on peut expliquer cette évolution par certains des facteurs suivants :

- Moment de l'instauration du traitement. Si le TES est instauré à des stades tardifs de la maladie, la fibrose (qui n'est pas sensible au TES) devient la caractéristique pathologique dominante, à la place de l'accumulation des substrats glycolipidiques (qui est sensible au TES).

¹ Les renseignements présentés ici sont issus de résumés de données fournis par l'expert clinique consulté par les examinateurs du PCEM de l'ACMTS aux fins de la présente revue.

- Production d'anticorps. La plupart des hommes atteints de la maladie de Fabry produisent des anticorps dirigés contre les médicaments utilisés dans le cadre du TES. Malheureusement, comme il n'existe pas de normes internationales en matière de recherche d'anticorps, il est difficile de prédire les effets de ces anticorps sur la réponse au traitement, même si l'on associe la présence de taux élevés d'anticorps à des modifications défavorables des profils des biomarqueurs de substitution.
- Distribution tissulaire. Le TES ne traverse pas la barrière encéphalique, ce qui peut expliquer son manque d'efficacité sur les accidents vasculaires cérébraux, même si les mécanismes pouvant expliquer la survenue de ces accidents au cours de la maladie de Fabry ne sont pas connus.

Il existe vraisemblablement d'autres facteurs encore inconnus qui peuvent influencer la réponse au TES et l'on ne voit pas très bien comment le migalastat pourrait couvrir les besoins insatisfaits dans ce domaine. Il est encourageant de savoir que parmi les manifestations de la maladie sensibles au TES, la masse du ventricule gauche diminue chez les patients qui passent du TES au migalastat. Les auteurs expliquent ce résultat par la meilleure pénétration tissulaire du migalastat, qui est une petite molécule, mais au vu de la puissance insuffisante de l'étude en question, il n'est pas possible de conclure à la supériorité du migalastat par rapport au TES. En outre, lors de l'essai ATTRACT qui a évalué la substitution des traitements, les patients présentaient une hypertrophie ventriculaire gauche relativement légère (IMVG initial de 96,5 g/m²), ce qui ne permet pas de connaître les effets du médicament à des stades avancés de la maladie cardiaque (lorsque la fibrose est plus marquée). Les données des essais FACETS et ATTRACT semblent indiquer que le migalastat n'a pas d'effet bénéfique sur la douleur, et aucun essai conçu précisément pour répondre à cette question n'existe. Ni l'essai FACETS ni l'essai ATTRACT n'effectuent un suivi suffisant pour évaluer les effets du migalastat sur le risque d'accident vasculaire cérébral et déterminer s'il l'on peut réduire ce risque en présence d'une maladie de Fabry.

À l'heure actuelle, on prescrit le TES aux patients qui présentent des manifestations caractéristiques de la maladie de Fabry (dans le cadre d'une prévention secondaire), mais ce traitement n'est pas recommandé en l'absence de signes évocateurs de la maladie. Depuis 2006, tous les patients canadiens font l'objet d'un suivi par l'intermédiaire de la Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI), qui finance le TES (avec l'appui des provinces) et qui tient un registre de données sur les patients canadiens à l'intention des organismes payeurs. Les lignes directrices portant sur le TES sont révisées chaque année à partir des données probantes existantes et sont accessibles en ligne (www.garrod.ca). La dernière version des lignes directrices (2017) présente des recommandations sur le migalastat et mentionne que les indications d'usage et de surveillance du traitement par ce médicament sont semblables à celles du TES. L'admissibilité des patients au remboursement du traitement par les régimes d'assurance médicaments publics est déterminée par un groupe de cinq médecins et repose sur la conformité aux lignes directrices. Lorsque la conformité n'est pas respectée, les patients peuvent obtenir le remboursement du TES par le biais d'un régime privé. On prévoit que le migalastat, le cas échéant, sera soumis au même mécanisme d'approbation, du moins tant que la CFDI (dont le contrat a été prolongé jusqu'en septembre 2019) continuera à agir au nom des provinces. Même si la CFDI continue de gérer le processus d'approbation du traitement par le migalastat, on ne s'attend pas à ce que l'offre d'un médicament administré par voie orale influe sur le nombre de patients admissibles au traitement. Seul un petit nombre de patients admissibles au TES (trois dans les cinq premières années d'existence du registre de la CFDI selon les données publiées par Sirrs et coll., Mol Genet Metab 2014) ont refusé le traitement. Il est possible

que certains des patients qui refusent le TES consentent à prendre un traitement administré par voie orale s'ils sont porteurs d'une mutation qui y est sensible. Le cas échéant, l'accès à un traitement oral pourra accroître légèrement le nombre total de patients canadiens recevant un traitement. Dans l'éventualité où la politique des provinces n'est pas de centraliser les prescriptions de migalastat par l'entremise de la CFDI, il faudra alors mettre en place d'autres mécanismes de contrôle des prescriptions, car l'offre d'un médicament à prise orale donnera à plus de médecins le niveau de confiance nécessaire pour prescrire ce traitement, étant donné les difficultés logistiques associées à l'administration des perfusions de TES qui peuvent décourager les médecins moins expérimentés. Immédiatement avant la mise en œuvre du processus de contrôle centralisé des prescriptions de TES par la CFDI au Canada, plusieurs patients ne répondant pas aux critères de traitement se sont vus prescrire le TES par des médecins non spécialisés qui avaient subi des pressions de la part des patients eux-mêmes et des fabricants. Sans un contrôle de la délivrance des prescriptions et avec à leur disposition un traitement par voie orale bien toléré, les médecins qui n'ont pas l'expertise requise dans ce domaine pourraient subir des pressions les incitant à prescrire le migalastat aux patients qui ne répondent pas aux critères des lignes directrices thérapeutiques, même si les données n'appuient pas plus l'utilisation du TES que celle d'un traitement administré par voie orale dans le cadre de la prévention primaire.

La version 2017 des lignes directrices de la CFDI, qui est accessible en ligne à l'adresse www.garrod.ca, présente des recommandations sur la place du traitement chez les patients canadiens. Ces lignes directrices abordent plusieurs questions intéressant les patients porteurs de mutations sensibles :

- Les données sur le migalastat en tant que traitement de première intention (étude FACETS) concernent des patients qui présentent des manifestations relativement légères de la maladie (DFGe de 94, IMVG de 93 à 101 au départ). À ce stade peu avancé de la maladie, on peut envisager de prescrire le migalastat en première intention si les patients satisfont aux critères des lignes directrices canadiennes en matière de traitement.
- Les données sur le passage du TES au migalastat (étude ATTRACT) concernent également des patients atteints d'une forme très légère de la maladie (eDFG_{MDRD} de 85, IMVG de 95 au départ). On peut aussi envisager de remplacer le TES par le migalastat chez les patients dont la maladie est déjà stabilisée par ce traitement.
- Les données sur les effets du migalastat chez les patients atteints de manifestations plus marquées de la maladie sont insuffisantes. Certains cliniciens pourraient préférer traiter ces patients avec le TES pendant quelques années (car il est plus facile de prévoir ses effets sur les manifestations de la maladie) et attendre d'avoir plus d'expérience de l'emploi du traitement par le migalastat à des stades plus avancés de la maladie avant d'envisager de passer à ce médicament. Le niveau d'aisance des médecins à prescrire le migalastat dans ce contexte est susceptible de changer à l'échelle du pays.
 - Les données à cinq ans recueillies au Canada montrent que les patients canadiens qui viennent de commencer un TES⁹ sont atteints d'une maladie de stade plus avancé (DFGe de 79 et IMVG de 123 au départ) que ceux de l'étude ATTRACT.
- Il est possible que les médecins privilégient le migalastat comme option de traitement initiale chez les patients plus jeunes (même si leur maladie a atteint un stade plus avancé que celle des patients de la cohorte de l'étude FACETS). Toutefois, comme le migalastat n'est pas indiqué à l'heure actuelle chez les patients de moins de 18 ans, il ne peut être utilisé pour éviter les répercussions psychologiques indésirables des perfusions intraveineuses bimensuelles de TES.

- Il est aussi possible que les médecins hésitent à prescrire le migalastat chez les patients qu'ils considèrent comme étant de bons candidats au passage à ce traitement, compte tenu de la forte prévalence d'anxiété et de dépression parmi les patients atteints de la maladie de Fabry et de l'état d'anxiété accru que le changement de traitement pourrait causer chez certains d'entre eux. Cette situation pourra changer à mesure que les patients en sauront plus sur le migalastat.

La surveillance du traitement par le migalastat a de bonnes chances d'être semblable à celle recommandée dans le cas du TES. Le fabricant gère une base de données des mutations sensibles au migalastat et tous les patients doivent passer un test de dépistage des mutations dans le cadre du processus diagnostique. Toute nouvelle mutation dont on ignore le statut de sensibilité à des médicaments chaperons sera analysée à l'aide d'une lignée de cellules rénales embryonnaires humaines (HEK). Le coût de cette analyse sera vraisemblablement pris en charge par le fabricant. Il faut savoir que les essais utilisés pour détecter des mutations sensibles ont évolué avec le temps. À titre d'exemple, l'essai clinique mené chez des patients n'ayant pas d'antécédents thérapeutiques¹⁰ comprenait 17 patients porteurs de mutations que l'on croyait sensibles au migalastat initialement, et qui se sont avérées insensibles lors d'analyses ultérieures réalisées à partir d'essais plus récents. Il est possible que cette technologie continue d'évoluer avec le temps (même si le fabricant ne l'anticipe pas pour le moment) et l'on ne peut donc pas prédire la façon dont ces changements pourraient influencer sur le nombre de patients admissibles au traitement oral. Si une nouvelle classification des mutations sensibles au migalastat était établie, elle pourrait ne pas être applicable avant un délai de deux à quatre ans nécessaire à l'évaluation de l'efficacité du médicament, car certaines manifestations de la maladie de Fabry (comme l'hypertrophie cardiaque, qui est une caractéristique dominante) évoluent très lentement. L'on recommandera certainement une surveillance étroite des patients dont la maladie est stabilisée depuis longtemps par le TES après le passage au migalastat.

Conclusion

Deux essais cliniques (ATTRACT et FACETS) répondent aux critères retenus dans le cadre de la présente revue. Les deux essais sont des ECR multicentriques de phase III, menés auprès de patients atteints de la maladie de Fabry qui sont porteurs de mutations dans le gène *GLA* sensibles au migalastat. Bien que l'essai ATTRACT atteigne son objectif déterminé au préalable de démontrer la comparabilité du migalastat et du TES en fonction du eDFG_{CKD-EPI} et du mDFG_{miohexol} (principaux critères d'évaluation), l'efficacité clinique comparative du migalastat soulève des préoccupations tenant aux vastes intervalles de confiance associés aux critères d'évaluation de l'efficacité, ainsi qu'à la validité interne de l'essai, notamment les déséquilibres des groupes sur le plan des caractéristiques démographiques et de l'attrition. L'essai ATTRACT est une étude de comparabilité, dont les résultats ne sauraient être interprétés comme une démonstration de l'équivalence, de la non-infériorité ou de la supériorité du migalastat par rapport au TES. L'essai FACETS n'atteint pas son principal critère d'évaluation (modifications des dépôts de Gb3 dans les cellules interstitielles des capillaires) dans l'analyse de la population par intention de traiter. Dans les deux essais, l'effet du migalastat sur les résultats cliniques importants est incertain, principalement parce que tous les effets observés (p. ex., la QVLS, les résultats objectifs et les symptômes rapportés par les patients) sont d'ampleur minimale et comportent des faiblesses méthodologiques, notamment l'absence de présentation détaillée et de comparaison statistique entre les groupes. Le profil d'innocuité du migalastat est semblable à celui du TES et du placebo dans la phase contrôlée des essais. Bien que l'on ne note aucune différence apparente sur le plan de l'innocuité du migalastat entre les phases contrôlées des études et les phases de prolongation ouverte, la portée des conclusions

relatives à l'innocuité à long terme du migalastat chez les patients atteints de la maladie de Fabry est limitée par l'absence de groupe de comparaison et la brève durée du traitement.

Tableau 1 : Résumé des résultats

Paramètre	ATTRACT		FACETS	
	Migalastat	TES	Migalastat	Placébo
Évènements rénaux, cardiaques ou cérébrovasculaires, ou décès				
Rénal, n (%)	8 (24)	6 (33)	NR	NR
Cardiaque, n (%)	2 (6)	3 (17)	NR	NR
Cérébrovasculaire, n (%)	0 (0)	1 (6)	NR	NR
Décès, n (%)	0 (0)	0 (0)	NR	NR
Tout type, n (%)	10 (29)	8 (44)	NR	NR
SF-36v2				
Composante physique				
Moyenne initiale ± ET	47,8 ± 1,9	40,4 ± 2,7	NR	NR
Variation moyenne en 18 ^e mois (IC à 95 %)	0,96 (-1,0 à 2,9)	-1,92 (-6,7 à 2,8)	NR	NR
Différence entre les traitements	NR		NR ^a	
Composante mentale				
Moyenne initiale ± ET	49,3 ± 1,8	50,6 ± 2,6	NR	NR
Variation moyenne en 18 mois (IC à 95 %)	0,08 (-3,3 à 3,4)	-0,41 (-4,3 à 3,5)	NR	NR
Différence entre les traitements	NR		NR ^a	
BPI-SF (intensité de la douleur)				
Moyenne initiale ± ET	1,29 ± 0,31	2,12 ± 0,56	NR	NR
Variation moyenne en 18 mois (IC à 95 %)	0,15 (-0,56 à 0,88)	-0,19 (-0,98 à 0,59)	NR	NR
Différence entre les traitements	NR		NR ^a	
Changements sur l'échelle d'évaluation des symptômes gastro-intestinaux				
Diarrhée				
Valeur moyenne de départ (n)	NR	NR	2,3 (28)	2,1 (22)
Variation en 6 mois, période à double insu	NR	NR	-0,3 ^b	0,2
Reflux				
Valeur moyenne de départ (n)	NR	NR	1,4 (28)	1,4 (22)
Variation en 6 mois, période à double insu	NR	NR	-0,1	0,2
Indigestion				
Valeur moyenne de départ (n)	NR	NR	2,5 (28)	2,4 (22)
Variation en 6 mois, période à double insu	NR	NR	-0,1	-0,1
Constipation				
Valeur moyenne de départ (n)	NR	NR	1,9 (28)	2,0 (22)
Variation en 6 mois, période à double insu	NR	NR	0,1	0,2
Douleur abdominale				
Valeur moyenne de départ (n)	NR	NR	2,1 (28)	2,3 (22)

Paramètre	ATTRACT		FACETS	
	Migalastat	TES	Migalastat	Placébo
Variation en 6 mois, période à double insu	NR	NR	0	0
Patients avec > 0 EI				
N (%)	34 (94)	20 (95)	31 (91)	30 (91)
EIG				
(%)	19 %	33 %	2 (6)	4 (12)
AEI				
N (%)	0	0	0	1 (3)
Nombre de décès				
(%)	0	0	0	0

AEI = abandon du traitement pour cause d'évènements indésirables; BPI-SF = Brief Pain Inventory Short Form-Pain severity component; EI = évènement indésirable; EIG = évènement indésirable grave; ET = erreur type; IC = intervalle de confiance; NR = non rapporté; SF-36v2 = version 2 du Short Form 36-Item Health Survey; TES = traitement enzymatique substitutif.

^aDans l'essai clinique FACETS, on n'observe pas de différence statistiquement significative sur le plan des réponses aux questionnaires SF-36 et BPI-SF entre les groupes du placebo et du migalastat du début de l'étude au 6^e mois; l'on n'observe aucune aggravation des résultats rapportés par les patients après 6 à 24 mois de traitement par le migalastat.

^b $p = 0,03$ à l'aide d'un modèle d'analyse ANCOVA.