

Direction Europe et Innovation

Pôle accès précoces et compassionnels

N/Réf. : NL54846

CIS : 6 316 762 1

CIP : 34009 589 040 3 5

Saint Denis, le 24 octobre 2023

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT
SKYCLARYS 50 mg, gélule
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : le **3 juillet 2023**, complétée le **6 octobre 2023**

Nom du demandeur : **Reata Swiss International GmbH**

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : **SKYCLARYS 50 mg, gélule**

DCI/nom de code : **Omaveloxolone**

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) : Skyclarys est indiqué pour le traitement de l'ataxie de Friedreich (AF) chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus.

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament Skyclarys 50 mg, gélule dans l'indication thérapeutique suivante :**

Traitement de l'ataxie de Friedreich (AF) chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus.

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette (ces) indication(s) thérapeutique(s).

Annexes :

Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice (pièces jointes)

Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

La spécialité SKYCLARYS 50 mg, gélule composée d'omaveloxolone fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée en cours d'évaluation par l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans l'indication faisant l'objet de cette demande d'autorisation d'accès précoce (AAP).

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- **Au plan pharmaceutique :**

Le médicament a été préalablement évalué et autorisé en Italie et Autriche dans le cadre d'un essai clinique. La qualité du produit proposé pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce est identique à celle du produit utilisé en essai clinique. La qualité pharmaceutique de ce médicament est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- **Au plan toxicologique/préclinique :**

Le dossier versé fait référence à celui déposé et évalué dans le cadre de l'AMM. Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà validées.

- **Au plan clinique :**

L'ataxie de Friedreich. est une maladie génétique rare, autosomique récessive, se traduisant par des symptômes neurologiques et extra-neurologiques, incluant ataxie et perte de la déambulation, dysarthrie, troubles oculomoteurs et auditifs, atteintes cardiaques, atteintes squelettiques et atteinte de la fonction endocrine pancréatique. Lorsque la maladie progresse, elle devient extrêmement invalidante et ce handicap progressif et multi-organes a un effet marqué sur la qualité de vie des patients. L'âge moyen du décès chez les personnes atteintes d'ataxie de Friedreich se situe entre 30 et 40 ans, les problèmes cardiaques étant la cause sous-jacente la plus courante.

L'altération de la signalisation du facteur nucléaire érythroïde 2 like 2 (Nrf2), combinée à la carence en frataxine, protéine de la membrane mitochondriale, est un facteur clé du dysfonctionnement mitochondrial et de la pathogenèse et de la progression de l'ataxie de Friedreich.

L'omaveloxolone est un activateur de ce Nrf2, un facteur de transcription qui module l'expression des gènes impliqués dans la régulation de la fonction mitochondriale, du stress oxydatif et de l'inflammation.

La partie 2 de l'étude 1402 (l'étude pivot du dossier) était une étude randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle et en groupes parallèles, dont l'objectif était d'évaluer, chez les patients atteints d'ataxie de Friedreich, la tolérance et l'efficacité de l'omaveloxolone à la dose de 150 mg, qui était la dose retenue à l'issue de la partie 1 de l'étude 1402 (étude de recherche de dose), pendant une durée de 48 semaines .

Le critère d'évaluation principal, à savoir le mFARS (visant à évaluer la capacité des patients à parler/avaler [fonction bulbaire], évaluant la coordination des membres supérieurs, la coordination des membres inférieurs et la station debout sur une échelle de 93 points) est statistiquement et cliniquement significatif entre le groupe omaveloxolone et le groupe placebo avec une différence de -2,40 [-4,31 ; -0,50] points à la semaine 48 (p = 0,0141, population FAS, modèle mixte de mesures répétées). Bien que l'étude n'ait pas eu la puissance nécessaire pour détecter une différence entre les groupes de traitement sur les principaux critères secondaires, les scores PGIC et CGIC, respectivement Patients' Global Impression of Change et Clinical's Global Impression of Change ont été numériquement améliorés chez les patients traités par l'omaveloxolone alors qu'ils ont été

aggravés chez ceux traités par le placebo. De même, une amélioration fonctionnelle des scores du critère FA-ADL, relatif aux activités de la vie quotidienne, a également été notée chez les patients traités par l'omaveloxolone versus ceux traités par le placebo.

Les données supportives proviennent de l'étude d'extension de l'étude 1402 actuellement en cours et d'une comparaison avec une cohorte externe sur l'histoire naturelle de la maladie FA-COMS (FA Clinical Outcome Measures) dont les données ont été appariées en utilisant les scores de propension. En effet, dans une analyse post hoc de propension appariée, des scores mFARS inférieurs ont été observés chez les patients traités par l'omaveloxolone après 3 ans de traitement par rapport à un ensemble apparié de patients non traités issus d'une cohorte d'histoire naturelle. Ces analyses exploratoires permettent de suggérer le maintien de l'efficacité jusqu'à 3 ans. Il convient d'être prudent en raison des limites évidentes et des biais potentiels liés à l'étude de prolongation et à la comparaison externe.

Dans l'ensemble, les effets indésirables sous traitement étaient de gravité légère ou modérée et, pour la plupart, étaient résolus en deux mois. Les événements indésirables à noter sont les augmentations fréquentes des aminotransférases et donc un risque potentiel hépatique. Aucun des patients traités par l'omaveloxolone n'avait de valeurs maximales d'ALT (alanine aminotransférase), d'AST (aspartate aminotransférase) ou de bilirubine totale répondant aux critères potentiels de la loi de Hy. Cependant, en raison de la petite taille de l'échantillon, un risque potentiel ne peut être exclu. De plus, l'insuffisance cardiaque congestive est incluse dans le projet de plan de gestion des risques relatif à la future AMM en tant que risque potentiel important du fait de l'augmentation observée du BNP (Brain Natriuretic Peptid) et des observations d'insuffisance cardiaque congestive dans une étude avec un autre activateur NrF2 (bardoxolone méthyle).

Au total, l'omaveloxolone a montré comparativement au placebo des résultats statistiquement significatifs et considérés comme cliniquement pertinents sur le critère principal à savoir le mFARS dans l'étude pivot. Ces résultats positifs sur le critère principal sont soutenus en termes d'amélioration fonctionnelle sur les activités de la vie quotidienne (FA-ADL). L'étude d'extension en ouvert suggère le maintien de l'efficacité à plus long terme.

Les effets indésirables et notamment hépatiques et cardiovasculaires sont pris en compte dans la surveillance préconisée dans le RCP.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament de Skyclarys 50 mg, gélule dans l'indication thérapeutique suivante: « Traitement de l'ataxie de Friedreich chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus. »

Les RCP, les étiquetages et les notices proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice (pièces jointes)