



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 novembre 2023

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

SKYCLARYS (CT AP-255) - Reata Swiss International GmbH- Examen - Pré-AMM - Première demande

M. le Pr COCHAT, Président.- On fait rentrer Madame Ewencyk et il y a une audition d'association de patients aussi.

(Claire Ewencyk rejoint la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Madame Ewencyk. Merci de nous consacrer un peu de temps pour l'évaluation de SKYCLARYS. Le dossier va nous être présenté par la cheffe de projet. Ensuite, on va entendre de la part de nos représentants des patients une contribution d'association, l'Association française de l'ataxie de Friedreich. Ensuite, on aura l'audition de l'association AFAF. Ensuite, on vous passera la parole. Ensuite, on passera la parole sur un plan méthodologique au Professeur Chevret. Ensuite, on discutera du dossier. L'idéal, c'est tout de même que l'on passe plus de temps à discuter qu'à présenter les choses, parce qu'on est tous censés avoir vu les dossiers. Je vais d'emblée passer la parole à la cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il s'agit de l'accès précoce pré-AMM de SKYCLARYS 50 milligrammes gélules. Le principe actif en est l'omaveloxolone. Ce produit est à administrer par voie orale à la posologie de 150 milligrammes en une prise par jour.

L'indication de l'ANSM, de BR positif est la même que celle revendiquée par le laboratoire, c'est-à-dire le traitement de l'ataxie de Friedreich chez les adultes et les adolescents âgés 16 ans et plus. C'est un médicament orphelin depuis juin 2018. Une demande d'AMM a été déposée en novembre 2022. Le produit a une AMM aux Etats-Unis depuis février 2023. L'avis de l'ANSM date du 24 octobre 2023.

Un petit mot sur l'ataxie de Friedreich rapide. C'est une maladie génétique rare, neurodégénérative, lentement évolutive. Elle est due à une expansion bi-allélique de séquence répétée de triplets nucléosidiques GAA dans le premier intron du gène codant pour la frataxine, qui est une protéine mitochondriale. Cette anomalie entraîne cette maladie multisystémique.

C'est une ataxie cérébelleuse autonome récessive. C'est la plus fréquente au sein de la population européenne, avec une prévalence estimée à 2 pour 100 000. A ce jour, il n'existe aucun traitement spécifique de la maladie. La prise en charge est symptomatique et repose sur un suivi multidisciplinaire.

Le dossier repose essentiellement sur une étude de supériorité comparative versus placebo et une comparaison externe sur données individuelles que je vous présenterai tout à l'heure. L'étude MOXIe, partie 2, puisque la partie 1 était juste une recherche de doses, est une étude de supériorité randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, réalisée chez des patients atteints de l'ataxie de Friedreich âgés de 16 ans et plus.

Le critère de jugement principal était la variation du score à l'échelle d'évaluation neurologique mFARS, coté de 0 à 99 points à 48 semaines chez des patients sans déformation

pieds creux, c'est-à-dire 82 patients sur les 103 randomisés au départ. La différence des moindres carrés versus placebo est de -2,4 points, avec un intervalle de confiance entre -4,3 et -0,5. A noter que 7 données étaient manquantes à S48 dans cette étude.

Il y avait sept critères secondaires hiérarchisés. L'impression globale de changement du patient, l'impression globale du changement du clinicien, le test des 9 trous chronométrés, un test de marche chronométrée, une fréquence des chutes, une puissance maximale mesurée lors d'un test à l'effort et un score à l'échelle d'activité de la vie quotidienne. La séquence hiérarchique a été interrompue après analyse de la PGIC et l'analyse des autres critères secondaires n'a pas mis en évidence de différence, à l'exception du score de l'échelle ACQ, coté de 0 à 36, avec une différence de -1,3 point.

Les résultats sont représentés sur ces deux figures, avec ici les changements de score mFARS, par rapport au score mFARS initial. Ici sont représentées les améliorations dans les deux groupes jusqu'à l'amélioration jusqu'à 24 et même 36 semaines, et la différence de 2,4 points à S48, en sachant qu'il faut noter que sept données étaient manquantes à S48 dans le groupe omaveloxolone chez 6 patients et placebo chez 20 patients.

Ici sont représentées des sous-scores de ce score mFARS : bulbaire, coordination des membres supérieurs, coordination des membres inférieurs et stabilité verticale, qui montrent un effet qui semble essentiellement porté par la coordination des membres supérieurs. La qualité de vie est un critère secondaire exploratoire, c'était la SF-36, qui n'a pas montré de différence entre les deux groupes.

Au niveau de la tolérance, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ici versus placebo : nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhée, fatigue, diminution d'appétit spasme musculaire et les événements indésirables hépatiques avec des transaminases trois fois au-dessus de la normale chez 31,4 % versus 0 % et plus de cinq fois la normale chez 16 % versus 0 % des patients. Des événements indésirables liés au traitement 72,5 % des patients versus 36,5 %. De même, céphalées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, spasmes musculaires, fatigue, augmentation des transaminases, ALAT, ASAT et gamma GT. Des événements indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement 8 % versus 4 %, des événements indésirables graves, 10 % versus 6 %.

Venons-en à la comparaison externe sur données individuelles. L'objectif était d'évaluer l'efficacité sur trois ans de l'omaveloxolone. Un appariement sur score de propension a été fait chez les patients issus de l'étude MOXle-Extension qui est un suivi en ouvert et de la cohorte historique FACOMS, qui est une cohorte américaine sur l'évolution naturelle de la maladie.

Les variables du modèle de régression logistique étaient l'âge du patient, l'âge lors de l'apparition de la maladie, le sexe, le score initial de démarche et le score mFARS initial. Le critère principal de jugement était la variation du score mFARS, qui va de 0 à 99 points, je vous le rappelle, à trois ans par rapport à la valeur initiale.

Dans le groupe des 136 patients issus de l'étude FACOMS, cette variation a été observée chez 57 % des patients, avec une aggravation de +6,6 points. Dans le groupe omaveloxolone, des

136 patients, cette variation a été observée chez 61 % des patients et représentait une amélioration de +3 points à un an respectivement, +2,1 points versus 0,015 point.

Les points de discussion concernant l'étude de MOXI-e de supériorité versus placebo, peut-être la pertinence clinique de l'effet observé, 2,4 points à l'échelle mFARS, coté de 0 à 99, l'absence de différences versus placebo, sur les six premiers critères secondaires hiérarchisés, avec une séquence interrompue au premier critère, et une tolérance qui mentionne tout de même au moins un événement indésirable considéré comme lié au traitement chez les 72,5 % des patients sous omaveloxolone versus 36,5 % sous placebo, avec notamment des augmentations fréquentes des transaminases hépatiques.

Un petit mot sur l'extension de cette étude qui est une étude à part. C'est un suivi en ouvert sur 125 semaines en moyenne chez 149 patients, avec des résultats sur l'évolution des scores mFARS qui sont difficilement interprétables puisqu'il existe un biais d'attrition avec 65 % des patients à 48 semaines et 47 % à 96 semaines, et des mesures mFARS non comparables à celles de l'étude contrôlée MOXIe, effectuées post-épreuve d'effort.

Du point de vue de la tolérance des événements indésirables considérés comme liés au traitement chez 52 % des patients, des événements indésirables graves chez 9 % des patients et des événements indésirables entraînaient l'arrêt du traitement chez 7 % des patients.

Concernant la comparaison externe sur données individuelles avec appariement sur score de propension : plusieurs limites sont susceptibles d'affecter le niveau de preuve et d'interprétation des résultats : un biais de confusion avec la non-prise en compte dans l'appariement de l'expansion GAA, qui est un facteur de pronostic connu, un biais d'attrition puisque l'évaluation sur le score mFARS à trois ans n'a été réalisée que chez 61 % et 57 % des patients, et des hypothèses fortes de méthodes de mesure mFARS et de prise en charge des patients supposés identiques entre les 136 patients issus de la cohorte FACOMS qui a débuté en 2003, et les 136 patients issus de la MOXIe-Extension réalisée entre octobre 2018 et octobre 2019.

Concernant le programme de développement dans l'indication, il s'agit du plan d'investigation pédiatrique, dont la finalisation est prévue pour juin 2027.

Un petit mot sur le PUTRD avec les critères d'éligibilité qui sont bien sûr les patients âgés de 16 ans et plus, l'ataxie de Friedreich. Les critères de non-éligibilité, que je vous ai, pour l'essentiel, mentionnés sur la diapositive. Concernant les variables, il s'agit d'une échelle SARA qui est l'échelle européenne validée et pratiquée, qui est cotée de 0 à 40 points, l'ASL 12 0.10.45 enregistrement 4, qui est une échelle de qualité de vie non spécifique, cotée de 0 à 56 points.

C'est le Docteur Claire Ewencyk qui nous a gentiment fait l'expertise de ce dossier, qui est PH de neurologie dans le service de génétique médicale à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, qui est un centre de référence maladies rares de neurogénétique. Madame Ewencyk a coordonné le PNDS ataxie de Friedreich de septembre 2021. C'est Sylvie Chevret qui a expertisé ce dossier du point de vue de la méthodologie et de la statistique. Nous allons écouter l'Association française de l'ataxie de Friedreich qui est en audition.

M. le Pr COCHAT, Président.- On commence peut-être par la contribution écrite, Jean-Pierre, c'est toi.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- En général, quand il y a l'audition on ne fait pas la contribution écrite.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas la même association.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- .- Si c'est la même.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je croyais que ce n'était pas la même. AFAF pour les deux, tout à fait. On va faire rentrer Madame Dieusaert.

(Juliette Dieusaert rejoint la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Madame Dieusaert. On vous laisse la parole pour cinq minutes maximum et on aura éventuellement des questions.

M^{me} DIEUSAERT.- Bonjour. Je vous remercie déjà de nous auditionner. Je suis au Conseil d'administration de l'AFAF depuis 25 ans, et j'ai été Présidente 20 ans jusqu'à ce mois de juin, où j'ai passé le relais à Stéphane Rouillant. Je suis maman d'un fils qui a commencé la maladie vers l'âge de 10 ans et deux de nos filles sont porteuses. Notre fils est très atteint.

Vous connaissez la maladie, je ne vais pas détailler la symptomatologie. L'association a une grande croissance depuis quelques années. Nous touchons à peu près 450 personnes Friedreich dans l'association et nous sommes souvent interpellés par d'autres familles. Nous travaillons depuis toujours avec tout ce qui concerne les maladies rares, en particulier Alliance Maladies rares, et Brain Team et NeuroGène.

La maladie, vous la connaissez, elle commence tout de même souvent entre 5 et 15 ans, parfois beaucoup plus tard. L'âge moyen de décès est de 35 ans, à notre connaissance et dans ce que l'on vit. Je connais une famille qui a perdu ses trois enfants entre 17 et 35 ans. Il y a souvent plusieurs malades par fratrie. Sachant que dans un exemple, dans notre Conseil d'administration, il y a trois parents qui ont deux ados malades. On a un jeune ou moins jeune qui commence à tituber, qui va de plus en plus chuter, qui va devoir au bout d'un moment prendre un fauteuil roulant manuel, puis un fauteuil roulant électrique. Puis on a un jeune dont l'écriture va se dégrader et elle va devenir illisible et qui parle de plus en plus mal. Il y a une constante aussi, c'est la fatigabilité qui existe dès le début. On sait maintenant, parce qu'on a décortiqué les mécanismes qu'il s'agit d'une atteinte mitochondriale. Et d'autres problèmes, scoliose importante chez les jeunes avec intervention, etc., vont arriver les uns auprès des autres, mais il y a une très grande variation individuelle, même au sein d'une fratrie, et il y a une grande variation au niveau de la rapidité et de l'évolution.

Tout cela a des impacts très lourds sur la vie dans tous ces aspects, et la personne est de plus en plus enfermée. J'ai marqué en toute conscience, parce que le QI n'est pas affecté.

Les traitements, pour l'instant, sont symptomatiques. Heureusement, la prise en charge commence à être meilleure et d'ailleurs est aidée par le premier PNDS récemment sorti, mais

c'est encore largement insuffisant. Beaucoup n'ont pas accès à des consultations pluridisciplinaires.

Pour l'instant, rien pour ralentir, rien pour guérir. Il est évident, que comme dans une maladie de Charcot ou des maladies autres, le rien médicamenteux est très difficile à vivre, pour la personne et pour les parents ou le conjoint, quand il y a un conjoint.

Evidemment, le SKYCLARYS, vous devinez que c'est très attendu, d'avoir une molécule qui, enfin ralentisse la progression de la maladie. Pour nous ce serait vraiment un pas de géant, on n'a pas d'autres mots. Par rapport à la qualité de vie d'après ce qu'on a compris dans l'étude, et vous le savez mieux que moi, on a surtout étudié la neurologie, les troubles de coordination, les troubles d'équilibre. On se dit tous : *quid* dans la vraie vie, dans la vie réelle, c'est-à-dire chez soi, dans son travail, etc.

Les retours que l'on a des forums américains, parce qu'évidemment on travaille à l'international, c'est que beaucoup signalent une amélioration au niveau de l'élocution. Quand on peut mieux parler, on peut mieux communiquer, ce n'est pas rien, c'est vivre. Beaucoup signalent aussi qu'ils sont moins fatigués. Il y a toujours les questions de comment mesurer la fatigabilité, mais quand vous êtes moins fatigué, chacun le sait, on fait beaucoup plus de choses dans sa vie, et surtout, on fait des projets. C'est capital.

Pourquoi tous attendent quelque chose de cette molécule ? Ce n'est pas compliqué. Les jeunes évoluent beaucoup plus rapidement que les autres dans l'ensemble. Depuis un an, on a connaissance de douze décès entre 17 et 25 ans. C'est énorme. Les parents mettent la pression en disant quand ils ont des enfants de 12, 13, 14 ou 15 ans. Il y a urgence d'un essai pédiatrique. Pour les jeunes adultes, 20 ans ou 25 ans vont se trouver tous à des stades différents de la maladie selon qu'elle a commencé tôt ou pas. Qu'ils soient en fauteuil ou pas en fauteuil, ils ont tous besoin de construire des projets familiaux, des projets affectifs, des projets vie professionnelle. Si l'on peut retarder de deux ans, trois ans ou quatre ans l'évolution, vous pensez bien que c'est capital. Cela va les aider.

Ensuite, pour les malades plus évolués, vous pourriez penser qu'il n'y a rien à faire. On n'en sait rien. Ce que je peux vous dire, c'est que pour la plupart, malgré la lourdeur de la maladie, ils aimeraient encore vivre un peu, le plus longtemps possible.

Il y a une autre catégorie, qui sont les malades, à débuts tardifs, au-dessus de 30 ans, 40 ans, 50 ans, qui en général évolue beaucoup moins vite que les autres, n'ont pas d'atteinte cardiaque marchent beaucoup plus longtemps. Ils ont construit une vie familiale, une vie professionnelle. Eux, ce qu'ils voudraient bien sûr, c'est que l'on arrive à préserver l'autonomie le plus tard possible.

Vous voyez qu'au niveau de maladie, toutes les personnes sont demandeuses.

Je le répète souvent, mais si vous êtes là, si nous sommes là, c'est parce qu'il y a une maladie, c'est parce qu'il y a des malades et des familles. Nous avons ensemble à essayer d'améliorer cette vie avec la maladie. Si, vous jugez le SKYCLARYS bien sûr possible et bien, et qu'il peut aider à ralentir la progression de la maladie, comme je vous l'ai dit, c'est un pas de géant pour

tous, si possible. L'urgence d'un essai pédiatrique, on l'a vu. Ce que nous, en tant qu'AFAF, on connaît en ce moment, c'est la forte pression des personnes qui nous interpellent, qu'ils soient adhérents ou pas, qui parfois aussi nous agressent en disant : vous comprenez que la maladie n'attend pas ? Je ne peux plus attendre. On peut le comprendre de toute maladie évolutive. Les questions qui reviennent sont toujours les mêmes : où en est le dossier ? Qui aura accès pour commencer à cette molécule ? Les notions d'accès précoce pour eux, c'est très compliqué à comprendre. Quand pourrais-je y accéder ? Comment et où ? Si vous pouviez nous aider à leur répondre le plus vite possible. Je vous remercie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci Madame. Oui, je pense qu'on pourra répondre à toutes ces questions. Je ne sais pas s'il y a des questions dans la commission. J'en ai une : si vous deviez donner, vous, en tant que maman et en tant que membre de l'association, un critère sur lequel vous attendez une amélioration, lequel vous choisiriez ?

M^{me} DIEUSAERT.- Je choisirais celui qui est le moins objectif, la fatigabilité, mais le plus concret.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord, c'est important.

M^{me} DIEUSAERT.- Je sais que les échelles sont complexes, mais c'est quelque chose de commun à tout stade de maladie. Le deuxième, ce serait tout de même l'élocution, peut-être.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Sylvie Viaux.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVEY, membre de la CT.- Bonjour Merci de votre intervention. J'avais une petite question par rapport aux effets secondaires, parce qu'on a vu qu'il y avait énormément d'effets secondaires de cette molécule. Qu'en disent un peu les patients sur le côté bénéfice-risque aussi ?

M^{me} DIEUSAERT.- Nous, les patients, personne n'a testé la molécule, donc c'est difficile à dire. Ce qu'on voit sur les forums américains, ils parlent très peu des effets secondaires, parfois, l'augmentation des transaminases. J'étais médecin généraliste avant. Comme nous l'avons mis dans le document que vous nous avez envoyé, nous aimerions avoir plus de précisions. L'élévation des transaminases va inquiéter tout le monde. J'ai compris personnellement que c'était peut-être transitoire. Après, il y a la cardio, mais c'est de votre domaine. On a vu aussi une perte de poids de plus de 5 ou 10 %, c'est tout de même une maladie qui est difficile à vivre, et parfois il y a des creux, soit psychologiques, soit une plus grande lenteur à manger, ce qui fait qu'il peut y avoir une perte de poids momentanée pendant quelques mois. J'ai vu ça dans les surveillances que j'ai pu lire, c'est à peu près tout, je pense, pour ma part.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK, très bien.

M^{me} DIEUSAERT.- J'aimerais bien, excusez-moi, qu'il y ait un questionnaire de suivi en vie réelle justement, pour savoir quels sont les gestes quotidiens qu'ils font davantage. Cela donnerait du contenu.

M. le Pr COCHAT, Président.- Dans les accès précoces, il y a toujours un questionnaire en vie réelle qui suit, qui est associé à l'accès précoce. On vous remercie beaucoup pour votre présentation, Madame. Merci à vous et bonne fin de journée.

(Juliette Dieusaert quitte la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Madame Ewencyk, c'est à vous.

M^{me} EWENCYK.- Merci de m'auditionner également dans ce dossier. Je travaille au sein du centre de référence des maladies neurogénétiques.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, vous n'êtes pas auditionnée, vous êtes là comme expert. Ce n'est pas tout à fait le même statut.

M^{me} EWENCYK.- Oui, pardon, vous avez raison. Je coordonne avec le Professeur Dur le centre de référence des maladies neurogénétiques national. En ce qui concerne le caractère grave, rare, invalidant, je crois qu'il n'y a pas vraiment de doute sur cette question. C'est à la fois une maladie très grave, multi systémique qui diminue l'espérance de vie, avec un décès en moyen-âge de 37 ans, à l'adolescence ou dans l'enfance.

C'est une maladie rare. On a une prévalence estimée à 1 sur 30 000, ce qui ferait en France 2 000 cas. J'ai mis le chiffre de 1 000 cas actuellement répertoriés dans le registre de la BNDMR, la Banque nationale de données maladies rares. Tous les patients ne sont probablement pas répertoriés. On a tout de même 1 000 cas déjà répertoriés dans le registre national.

Bien sûr, c'est une maladie extrêmement invalidante, multisystémique avec perte de marche, de la motricité grossière et fine, des troubles majeurs de la communication, oculomoteurs, sphinctériens, des formations squelettiques, une atteinte sensorielle, auditive et visuelle qui va se rajouter et aggraver les troubles de communication, et les signes extra-neurologiques, dans 20 % des cas qui sont symptomatiques à peu près, comme la cardiopathie qui peut aller vers l'insuffisance cardiaque, et qui est d'ailleurs la principale cause de décès prématuré, ainsi que le diabète.

Pour ce qui est des cas évolués à partir de l'âge de 30 ou 40 ans, on est face à des patients quand ils ont survécu, qui sont dans un état de dépendance totale, tétraplégique, avec troubles majeurs de la communication et effectivement, comme le disait Juliette Dieusaert, une cognition préservée.

La question existence de traitements appropriés. Là, c'est assez facile de répondre également. Il n'y a pas de traitement approprié, au sens pas de traitement ni curatif ni susceptible de modifier l'évolution de cette maladie. Il y a une prise en charge effectivement multidisciplinaire et uniquement symptomatique. Il n'y a pas de molécules qui modifient l'évolution de la maladie depuis la découverte du gène en 1987.

Sur le caractère présumé innovant de la molécule, effectivement, c'est là qu'on pourra certainement plus discuter. J'ai suivi un peu le masque qui était demandé. La première question était celle de la représentativité de la population étudiée. Dans ces études, où l'on

inclut des patients Friedreich qui étaient jeunes avec une maladie débutante. Ces patients avaient un âge médian de 21 ans, pour une maladie qui débute en moyenne à l'âge de 15 ans, et avec à peu près cinq ans d'évolution de la maladie. On peut vraiment dire que ce sont des patients jeunes débutants. Par ailleurs, ils étaient ambulatoires. La cardiopathie, dite cliniquement significative, était un critère d'exclusion. Effectivement, on est sur une population débutante de patients Friedreich.

Pour autant, on peut tout de même extrapoler aux formes un peu plus évoluées pour plusieurs raisons. Notamment, on en parlera tout à l'heure, il y a un effet du médicament aux membres supérieurs et sur la communication. C'est un point assez fort pour les patients notamment, qui sont non ambulatoires.

J'ai été intéressée de voir qu'il y avait aussi un sous-groupe de patients qui tiraient un bénéfice. Cela permettrait éventuellement d'imaginer, d'extrapoler un bénéfice également chez des patients inaudible 0.28.26 rapides ou une cardiopathie. On est sur une sous-population débutante des patients Friedreich.

Le comparateur de l'étude était le placebo, logique en l'absence de traitement.

Pour ce qui est de la pertinence clinique des critères de jugement principal et secondaire, je ne vais pas non plus m'étendre, puisqu'en mFARS, c'est l'échelle de référence, notamment dans les études et publications américaines, l'échelle de motricité.

Pour ce qui est des critères secondaires, ce sont des critères très classiquement étudiés dans l'ataxie de Friedreich, notamment la PGIC, qui est l'impression globale du changement par le patient. C'était le premier critère secondaire retenu et analysé, sachant que les autres critères secondaires ne sortaient pas.

Dans l'ensemble, tous ces critères étaient pertinents.

Ensuite, par rapport à la quantité d'effets observés à un an de traitement, je reprends ce qui a déjà été dit, c'est-à-dire un gain de 2,4 points de mFARS par rapport à l'absence de traitement à 48 semaines d'évolution, ce qui correspond sur les études d'histoire naturelle, à un an d'évolution de la maladie. Il y avait des sous-groupes qui étaient plus répondeurs, les 16-18 ans, les patients les plus jeunes. C'était à la limite de la significativité, cela ne sortait pas, mais juste, avec un sous-effectif de 20 patients. Peut-être que la puissance n'était pas assez importante.

Un autre sous-groupe était plus répondeur, ceux qui avaient une répétition GAA à plus 175. Là, une différence du score mFARS à 4,27 points. On voit ici qu'on a à peu près le double d'effet chez ces patients.

En ce qui concerne la tolérance, je trouve qu'elle est globalement bonne, puisqu'effectivement, bien sûr, l'élévation des transaminases est significative, qui était tout de même légère. Ces effets secondaires étaient transitoires, tels que nausées, céphalées, fatigue et douleurs abdominales. Le point d'interrogation c'est que nous n'avons pas de données sur la tolérance cardiaque, notamment chez les patients qui auraient une atteinte

cardiaque clinique significative, puisque ces patients étaient exclus de l'étude. Pour ce qui est de la tolérance cardiaque chez les patients inclus dans l'étude, il n'y avait pas d'effet significatif.

Pour ce qui est du cas d'un caractère présumé innovant toujours, il y avait ces trois critères distincts. Le plan de développement, le besoin médical insuffisamment couvert et le changement substantiel, nouvelles modalités de prise en charge. Je les ai prises dans cet ordre. Pour moi, le plan de développement est adapté, avec des études qui ont été tout de même globalement bien menées. Un besoin médical non ou insuffisamment couvert, c'est clair. Nouvelles modalités de prise en charge, oui aussi parce que ce sera la première molécule depuis la découverte du gène qui apportera un bénéfice démontré chez ces patients Friedreich.

Après, la dernière question qui est plus complète et que l'on va discuter tous ensemble, c'est le changement substantiel, c'est-à-dire la quantité d'effets cliniques apportés. J'ai tout de même fini par trancher que oui, c'était un changement substantiel, en raison d'un effet qui est sensible dès douze semaines de traitement, dès la fin de l'effet placebo, qui est très important chez ces patients. Ils ont un effet placebo assez massif. Mais les courbes se séparent entre les patients traités et ceux qui ne le sont pas à partir de douze semaines.

Je considère tout de même que c'est une amélioration globale puisqu'on a un effet sur la stabilité posturale, la coordination des membres supérieurs, les fonctions bulbaires. Certes à chaque fois, on n'est pas sur des effets très importants en quantité, entre 1,8 point de mieux ou 1 point de mieux sur l'échelle de 99. On est d'accord. Sur les sous-scores, c'est moins, mais dans l'ensemble, ce sont des effets qui sont légers, mais qui sont globaux et qui sont significatifs.

Ce qui me convainc également, c'est que bien que la PGIC, l'impression globale de changement, il n'y a pas de différence significative entre le groupe traité et le groupement non traité, mais c'est aussi parce que c'est un critère qui ne peut pas sortir, qui n'est pas *designé* pour pouvoir sortir sur une étude avec ce nombre de patients. Par contre, il y a tout de même une corrélation significative avec un facteur R à 0.4 entre la PGIC et la mFARS. Je trouvais que c'était un point tout de même en faveur également d'un effet du médicament qui apporte globalement une impression d'amélioration aux patients.

Enfin, on pourra aussi en discuter sur ces études, il y a ce comparateur externe qui montre un ralentissement de l'évolution de la maladie estimé à 50 %. Je trouve que ce comparateur externe est intéressant. Déjà, c'est le *gold standard* pour les maladies rares, les études de cohorte et d'histoire naturelle. On ne peut pas réellement faire autrement pour ces malades rares. Aujourd'hui, c'est le *gold standard* et c'est aussi ce qu'on fait encore aujourd'hui au sein des centres de référence, de continuer à faire des études de cohorte pour pouvoir démontrer, aller dans le sens de la démonstration d'effets thérapeutiques.

Cette cohorte FACOMS, ce n'était certes pas totalement apparié, notamment sur les critères tels que le GAA. Pour autant, elle était tout de même appariée sur des critères vraiment importants d'évolutivité qui étaient l'âge de début de la maladie, la sévérité clinique... Je ne les ai pas tous sous les yeux.

Autre point qui m'avait rassurée sur la pertinence de ce comparateur externe, c'était l'aggravation de l'histoire naturelle chez ces patients appariés FACOMS qui était de 2 points, ou quelque chose comme ça, et qui était la même que celle qui était retrouvée dans le groupe placebo de MOXle 2, cette étude contre placebo dont on a parlé tout à l'heure. Je trouvais que c'était tout de même assez rassurant pour dire que ce comparateur externe était assez bon comparateur par rapport à la population de MOXle.

J'en ai donc conclu que oui, ce médicament est présumé innovant à mon sens.

Pour ce qui est de la mise en œuvre du traitement, dans un contexte d'une maladie aussi grave que l'ataxie de Friedreich, dégénérative qui évolue inexorablement, quel que soit le stade de la maladie, vers une perte d'autonomie majeure et un décès prématuré, je considère tout de même qu'un délai à l'initiation du traitement représente une perte de chance en termes de motricité globale, qui ne sera pas rattrapée ultérieurement. Dans ce contexte, ça me semble complexe, et ce, quel que soit le degré de sévérité de la maladie, d'attendre pour leur proposer ce traitement.

Merci beaucoup.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup à vous. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Merci. Je vais essayer d'aller rapidement. D'abord je voulais vous remercier déjà de votre intervention. Je voulais revenir sur l'effet clinique qui est démontré sur le critère de jugement principal à 48 semaines, la variation de ce score modifié. J'ai bien compris que c'était un score de motricité. On voit qu'il y a une différence entre les deux groupes, traités et placebo, d'environ deux points à un peu moins d'un an. D'ailleurs, il y a un critère secondaire qui calcule même la proportion de jeunes qui ont eu une variation d'un point uniquement sur cette échelle. Ce que je voulais vous demander comme question, c'est l'échelle un peu modifiée, c'est de l'ordre de presque 100 points, 90, 93 ou 99 je ne me souviens plus. Bref, cela me semble tout de même une variation très minime sur une échelle de 90 points, d'avoir une variation d'un ou deux points, on va dire que c'est quasiment 1 % ou 2 % par an. Cela me semble extrêmement faible.

Je me suis interrogée sur la reproductibilité de la mesure de ce score, dans la mesure où on a entendu tout à l'heure que c'était une maladie où la fatigabilité était importante, etc. Je me suis demandé si on n'est pas dans la marge aussi potentiellement de difficultés, de reproductibilité de la mesure. Est-ce si pertinent que cela, cliniquement, une variation d'un ou deux points sur une échelle qui en compte quasiment 100 ? C'était ma première question.

La deuxième chose que je voulais noter sur un plan de méthode, bien sûr, parce que je ne suis pas compétente sur la maladie, c'est le fait que l'analyse a été faite sur l'évolution de ce score sur les 48 semaines et non pas sur le point transversal à 48 semaines. Ce qui fait que pour moi, c'est quelque part modifier un peu le critère de jugement, parce qu'on n'est pas sur une variation, mais on est sur l'évolution de ce score sur les 48 semaines. Il y a des données incomplètes, donc il y a un possible biais d'attrition dont on a parlé.

Une autre question que j'avais pour vous, c'est qu'il y a tout de même un déséquilibre, ce qui est possible dans les essais randomisés, on aboutit à un équilibre moyen des deux groupes, mais quand ils sont sur des essais de petite taille, c'est possible d'observer des déséquilibres. Là, j'ai noté un fort déséquilibre sur le sexe. Je me demandais si le sexe a une valeur pronostique dans cette maladie.

Je ne sais pas si vous voulez répondre déjà à ces questions sur l'essai. Si j'embraye sur la comparaison indirecte, Monsieur le Président ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Peut-être répondre maintenant, cela me paraît plus important.

M^{me} EWENCZYK.- Je vais essayer de répondre. Sachez que toutes ces questions, je me les suis posées également. Nous allons discuter sur le cœur de la difficulté à interpréter cette étude. Pour ce qui est de la pertinence, vous avez raison, 2,4 points sur 99, c'est faible. C'est ce que je disais dans mon rapport...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Surtout que je voulais vous dire que les 2,4 points, j'insistais sur la modélisation qui a été faite. C'est par la méthode des moindres carrés. C'est un truc un peu compliqué pour dire qu'en fait, on a utilisé toutes les données répétées, observées au cours du temps dans un modèle. Mais si l'on regarde la différence à S48, elle est moindre, elle est de 1,55 point, je crois, de mémoire dans ce groupe.

M^{me} EWENCZYK.- Vous voulez dire par rapport à la *baseline* des patients traités entre eux-mêmes à 48 semaines et à la *baseline*. Oui, vous avez raison, elle est moindre, mais ils sont un peu améliorés. Ce sont des signaux faibles, mais qui vont tous dans le même sens, qui est celui d'une réelle efficacité pour ce traitement avec d'une part les deux...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Une différence d'un point ne peut pas être mise sur le compte de la difficulté, de l'imprécision de la mesure ou de son manque de reproductibilité ? C'était ça ma question. Si, on est deux à faire la cotation de cette échelle, on va trouver exactement la même chose.

M^{me} EWENCZYK.- Non, on ne trouvera pas exactement la même chose. Les patients sont fatigables. Les expérimentateurs sont fatigables aussi. Pour autant, il y a une bonne reproductibilité. Je n'ai pas les chiffres à vous donner, mais il y a tout de même une bonne reproductibilité de ces deux échelles qui sont d'un côté la mFARS et la SARA, parce qu'on en utilise une autre, mais qui sont comparables.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- La deuxième chose, c'était sur le rôle du sexe dans cette maladie. Est-ce un facteur pronostic ou non ?

M^{me} EWENCZYK.- Pas du tout, c'est plus facile de répondre. Il n'y a aucun effet du sexe.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Enfin, c'était un critère qui était privilégié dans cette maladie. Pourtant, à entendre la personne qui est responsable de cette association, on avait le sentiment que ce n'était pas le facteur le plus important pour elle dans cette maladie, puisqu'elle a mis en avant beaucoup. Elle a dit que ce qui l'intéressait plutôt, c'est d'obtenir

une amélioration sur la fatigabilité plus que sur échelle motrice. Je me suis demandé s'il y a des alternatives de critères, de mesures qui seraient un peu plus centrées sur cette mesure.

M^{me} EWENCZYK.- Difficile. Il y a certainement des échelles de fatigue, mais elles ne sont pas très sensibles au changement, et surtout la sensibilité au changement n'est pas bien connue, contrairement aux autres échelles qui sont utilisées dans l'étude par exemple, telle que la mFARS qui est le critère principal.

Je pense qu'elle dit ça aussi parce qu'ils ont compris que les patients qui seraient en fauteuil ne sortiraient pas du fauteuil aussi. Pour eux, ce deuil étant en quelque sorte fait, l'association de patients se focalise sur ce qui pourrait être gagné, qui n'est pas la reprise de la marche. Je l'interprète comme ça.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- OK. Merci.

Sur la comparaison indirecte qui a été faite, elle était bien faite. Il y a une préoccupation importante dans cette étude qui est rarement possible. Mais là, je ne sais pas si ça a été bien clair pour tout le monde, mais ils ont choisi les témoins dans la cohorte, sur les mêmes centres et avec les mêmes investigateurs que ceux de l'essai. Cela suggère que par rapport aux critères de Cocox 0.43.52 enregistrement 4, c'est-à-dire sur le fait que quand on fait une comparaison entre groupes externes, on a affaire à des mêmes prises en charge, etc. Là, on est content de voir qu'il y a eu un effort de fait sur l'échangeabilité des groupes, sur ces variables qui ne sont pas mesurables au niveau individuel.

Sur les variables mesurées dans le score, vous l'avez dit, cela m'a un peu gêné, le fait que l'on n'a pas du tout de mesure du score GAA, ni de la présence de ces pieds creux, alors que j'ai cru comprendre que c'étaient des facteurs pronostics, voire des modificateurs d'effets du traitement. Cela me semblait un peu dommage de ne pas du tout les avoir intégrés dans le score. Cela suppose que ces groupes constitués sont complètement échangeables sur ces caractéristiques, alors qu'on ne le sait pas.

La deuxième chose qui m'a gênée sur un plan méthodologique, c'est le fait que le J1, puisqu'on travaille sur des variations par rapport à une inclusion. D'abord sur les traités, ils sont partis sur l'étude d'extension. Cela veut dire que tout de même, il y a une sélection qui est faite d'enfants, d'adolescents ou d'adultes qui, je pense, ont été possiblement sélectionnés. On a enlevé ceux qui n'ont pas atteint ce moment-là.

C'est moins clair pour moi sur les témoins, quel est le choix de la date index ? Pourtant, c'est un peu comme dans les études cas témoins. La difficulté des études cas témoins, ce n'est pas la sélection des cas, c'est la sélection des témoins. Dans ces études de comparaison indirecte, la difficulté, dès lors que l'on mesure un critère ou il y a une variation par rapport à un point d'entrée, quel est ce point d'entrée ? J'ai trouvé que ce n'était pas clair pour moi que l'on avait vraiment utilisé le point d'entrée optimal pour ces patients.

Sinon, le reste est bien rapporté et que le modèle limite de ces études de comparaison indirecte, tout le monde les connaît. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci Sylvie. On a une autre question, Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup à nos experts. J'avais deux questions. Sylvie, c'est vrai que tu as raison, cliniquement, on aimerait savoir à la fin du suivi ce que deviennent les patients plutôt que l'évolution sur l'ensemble du suivi. Le final statistique 0.46.32 enregistrement 4 sur mesures répétées est-il associé à une puissance « déraisonnable » quant à la pertinence clinique ? A priori pas

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, déraisonnable non. Je ne pense pas.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Cela ne modifie pas la capacité de détection des études. Merci de m'avoir rassuré.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si cela augmente la puissance, c'est pour cela que c'est fait, mais ce n'est pas démesuré.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- OK, entendu.

Une question pour notre experte clinicienne, mais je crois avoir entendu la réponse en creux. Malheureusement, pour les patients exposés au traitement, même si les données ne sont pas forcément produites, on comprend qu'il n'y a pas eu d'évolution, dont le terme serait : significative, évidente, perceptible. Vous disiez que personne n'a pu se passer du fauteuil, par exemple. Il n'y a pas de super-répondeurs. On n'a pas de données pour dire qu'il y a de très grands répondeurs. C'est un effet petit et moyen.

M^{me} EWENCZYK.- Je parlais en général. Effectivement en général, le sentiment qu'ont les associations de patients, est qu'ils ont un peu fait le deuil de la marche pour ceux qui ne marchent plus. Mais pour ce qui est de l'étude, il y avait ces deux sous-groupes plus répondeurs qui étaient les plus jeunes, les 16-18 ans, qui avaient un bénéfice en moyenne de 4 points de mieux par rapport à l'absence de traitement, c'est-à-dire un bénéfice deux fois plus grand. Et ceux qui ont une répétition plus grande également, 4 points de mieux, ce qui correspond, sur les études de FACOMS par exemple, à deux ans d'évolution de la baced 0.48.07 enregistrement 4. Il y avait tout de même deux sous-groupes plus répondeurs.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Deux ans d'évolution de la maladie, je ne sais pas bien à quoi cela correspond, n'étant pas un spécialiste, ce n'est pas facile.

M^{me} EWENCZYK.- Non, ce n'est pas facile sur une maladie qui évolue 20 ou 30 ans. Bien sûr que ce n'est pas facile. Comme je le disais, si c'était si clair et net, on ne serait pas encore là, tous à en discuter. Ce qui me fait pencher tout de même vers cette molécule, c'est la congruence de l'ensemble de ces signaux, de ces petits signaux qui vont tous dans le même sens, je trouve, dans toutes ces études.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En même temps, le premier critère secondaire et hiérarchisé ne montre pas de différence.

M^{me} EWENCZYK.- Non, mais la PGIC, je ne sais pas combien de patients il faudrait pour avoir un effet. Ou quel effet faudrait-il ? Certainement un effet très important. On n'est pas du tout

dans la gamme d'effets de cette molécule. Effectivement, ce critère secondaire n'est pas du tout *designé* pour pouvoir montrer un effet dans le cadre de l'effet de l'omaveloxolone.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'aimerais revenir sur ce qu'avait dit l'association, c'est que tout de même, ils attendent un effet. Elle a utilisé un terme très important. Parce qu'on ne va pas donner un faux espoir sur l'efficacité d'un médicament, qui n'a pas l'air tout de même si énorme. C'est ça qui m'a gênée aussi, parce qu'il y a une vraie attente.

M^{me} EWENCZYK.- Je comprends.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce qu'a dit la dame tout à l'heure en attendant un pas de géant, quand je vois une différence de 1 ou 2 points sur une échelle de 100, je me demande si le mot pas de géant... Peut-être que c'est le début d'un pas de géant, mais c'est juste le début.

M. le Pr COCHAT, Président.- Elle a dit que ce serait un pas de géant. Elle a été prudente.

M^{me} EWENCZYK.- Les espoirs des adhérents sont importants, et il y a un travail très important à faire pour leur faire comprendre qu'effectivement, il s'agit d'un effet qui sera modeste. Je suis tout à fait tout à fait d'accord avec vous. Il ne faut pas passer de mauvais messages aux patients. Elle a essayé de défendre au maximum l'accès précoce. Mais je connais cette personne, c'est quelqu'un qui est elle-même médecin. Pour le coup, c'est une association de patients qui est vraiment les pieds sur terre, et qui est capable de faire ce travail éducatif auprès de ses adhérents. J'en suis convaincue, parce que, vous le savez sûrement, on travaille ensemble. Le centre de référence neurogénétique et l'AFAP sont des partenaires en quelque sorte. On connaît cette association de patients, et bien qu'on ait la même restriction que vous par rapport à la quantité d'effets qui est faible, j'ai confiance dans la capacité de l'association à faire un travail éducatif auprès des malades pour qu'il n'y ait pas de mauvais messages qui passent auprès des patients.

Comme vous le savez, les associations de patients sont confrontées tout de même à de très grosses pressions de la part de leurs adhérents. Sur les réseaux sociaux, c'est même parfois un peu violent ce qui se passe. Ils sont dans une sorte de rempart, de bouclier devant la pression des patients. Ce sont tout de même des personnes qui ont les pieds sur terre. Autant Juliette que son successeur, Stéphane.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais féliciter le laboratoire, parce que dans une maladie rare d'avoir conduit dans cette situation sur une maladie dégénérative qui touche la vie des jeunes, en essai randomisé, on ne voit pas ça tous les jours.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. On a dépassé le temps, mais j'ai bien compris l'importance des sujets et des questions. Il reste trois questions, Patrick, Michel et Jean-Claude. Je vous demande d'être bref dans vos questions et Madame, d'être brève dans vos réponses, s'il vous plaît. Patrick.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- J'ai noté que l'efficacité semblait plus importante dans la tranche d'âge où le traitement était débuté, plutôt 16 - 18 ans. Ma question, c'est : quel est

l'âge aux premiers symptômes, c'est-à-dire l'âge au diagnostic en moyenne, dans les familles où il n'y a pas d'enfants atteints précédemment ?

M^{me} EWENCZYK.- L'âge diagnostique doit être un peu après 15 - 16 ans. Les premiers symptômes vont débiter de façon très insidieuse vers l'âge de 10 ans.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- D'accord. Il y a donc des enfants qui sont diagnostiqués entre 10 et 15 ans. Le laboratoire envisage-t-il un essai chez des patients plus jeunes ?

M^{me} EWENCZYK.- Oui, c'est ce qu'a dit la cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est ce que je disais dans la présentation. Il est prévu une finalisation du plan d'investigation pédiatrique en 2027.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- D'accord. J'ai tout de même noté que vous êtes assez rassurante sur les transaminases et dans l'essai, il y a eu tout de même 16 % des patients qui ont des taux de transaminases qui sont cinq fois les valeurs normales. Cela veut dire que pour certains patients, ils vont diminuer la dose ou arrêter le traitement.

M^{me} EWENCZYK.- Si je ne me trompe pas, c'est réversible à l'arrêt du traitement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Michel.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Y a-t-il eu d'autres antioxydants essayés dans cette pathologie ? J'ai bien compris que l'effet, c'était essentiellement un antioxydant.

M^{me} EWENCZYK.- Oui, c'est un activateur d'une voie antioxydante. On a eu bien sûr l'idebenone, qui est le coenzyme Q10. Il y a eu pas mal de choses essayées, sur les métabolismes du fer également. Je ne voudrais pas vous dire de bêtises sur les antioxydants. Je pense que l'idebenone elle-même a également un effet antioxydant, mais ce n'était pas le même mécanisme d'action, pas la même voie. J'aurais tendance à dire que oui, de façon générale, les médicaments testés ont un effet antioxydant, mais peut-être pas de la même façon, pas de façon aussi directe que cette voie NRF2.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Michel.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- A ma connaissance, c'est l'idebenone qui a été la plus largement utilisée et qui a un effet antioxydant. Ma question sera courte, et je commenterai après tout à l'heure. Je n'avais pas la notion de différence phénotypique dans l'évolution des patients qui ont les pieds creux et les patients qui n'ont pas les pieds creux, puisque les pieds creux c'est tout de même dans la maladie de Friedreich en général, un élément qui est assez courant. Y avait-il une notion de différence phénotypique d'évolution chez les gens qui ont les pieds creux et les gens qui n'ont pas les pieds creux ? Comment peut-on expliquer cette différence d'effet ? Ça me paraît très curieux.

M^{me} EWENCZYK.- Je me suis dit que peut-être ceux qui ont des pieds creux ont une évolution plus lente ou un début plus précoce, plus insidieux, avec des effets, un retentissement des formations squelettiques un peu plus marquées. Mais c'est vrai que pour moi, ce n'était pas

une sous-population particulièrement non identifiée jusque-là. Ce n'est pas très clair. D'ailleurs, les auteurs eux-mêmes ont du mal à l'interpréter.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Claude.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Je n'ai pas vu dans le dossier, y compris dans la phase d'extension d'arguments solides qui démontrent un impact sur l'histoire naturelle de la maladie et en particulier les atteintes d'organes. Vous avez parlé d'atteinte cardiaque. On sait qu'elle est quasi constante, si on la recherche convenablement et que surtout qu'elle conditionne le pronostic. C'est la première cause de décès, essentiellement par des troubles du rythme. Ce qui m'inquiète, c'est que quand je regarde le plan de développement, je ne trouve rien qui permette de répondre a priori à ces questions sur l'influence sur l'histoire naturelle, question sur les complications d'organes et en particulier l'atteinte cardiaque.

M^{me} EWENCZYK.- Pour l'atteinte cardiaque, je suis assez d'accord. Des échographies cardiaques étaient faites, il me semble, dans MOXle 2, et qui n'ont pas montré de différences. Ceci dit, dans cette étude, les patients n'avaient pas de cardiopathie cliniquement significative. Effectivement, il y avait peut-être des petites hypertrophies septales.

Pour le reste, effectivement, on n'a pas de données d'efficacité du tout sur l'atteinte cardiaque. Pour ce qui est de l'histoire naturelle, on est surtout sur l'histoire naturelle neurologique et ça se rapporte aux comparateurs externes de l'étude FACOMS, que je trouvais tout de même assez intéressant, si tant est qu'on croit à ce comparateur externe. Il semble y avoir une évolution un peu moins rapide, deux fois moins rapide dans le groupe traité, sur le plan neurologique.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK, très bien. Merci. Nous vous remercions pour votre présentation et vos réponses à nos multiples questions. On vous souhaite une bonne fin d'après-midi.

Michel, tu voulais faire sur un dernier commentaire avant que Madame Ewencyk s'en aille ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Non, c'est après que je veux parler.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci et bon après-midi, Madame.

(Claire Ewencyk quitte la séance)

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Michel.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- La question que nous avons tous, c'est effectivement celle de savoir quelle est la pertinence de cet effet clinique. Je voudrais simplement à ce sujet, rappeler la difficulté, dans les maladies neurodégénératives, quelles qu'elles soient, à démontrer un effet sur l'évolution. On se trouve dans la situation, c'est ce que je rappelais souvent à des patients, c'est le médecin qui, en regardant les courbes, dit que la maladie évolue moins vite, alors que le patient ne s'en rend pas compte. Ça, on l'a vécu tout particulièrement au début où on a commencé à traiter la sclérose en plaques par exemple. On a une évolution progressive, et où on avait des tendances et des confirmations, il a fallu

plusieurs années, pour démontrer que les courbes s'infléchissaient quand on commençait à traiter les patients avec des médicaments dont l'effet est un petit et pas spectaculaire. C'est toujours pareil dans ces situations.

Je pense qu'on aura la même chose peut-être dans pas longtemps, si on discute la maladie d'Alzheimer et les traitements de la maladie d'Alzheimer, où la pertinence d'un effet clinique sur une maladie évolutive lentement est compliquée à mettre en évidence.

Bien sûr, on se trouve à la limite dans ce contexte, mais comme l'a dit l'expert. Dans cette étude, qui se fait rare, c'est rare que l'on ait des études comparatives, comme a pu l'apporter ce laboratoire, il me semble qu'il y a une petite tendance. Mais je reconnais volontiers que cette tendance, que la pertinence de cet effet est à la limite.

M. le Pr COCHAT, Président. - On est d'accord. Le bureau attendait l'avis de l'experte. Je crois que Michel vient de résumer ce que l'on peut en penser. Personnellement, je ne suis pas très favorable à un SMRI.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - C'est un accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président. - Oui, excusez-moi, je ne suis pas très enclin à ne pas le prendre, mais je vous laisse voir. On peut y aller, Stéphanie. On vote globalement oui ou non et on reviendra sur les critères, s'il le faut.

M^{me} LUZIO, pour la HAS. - Juste une précision. Sur ce dossier il n'y avait pas de déports et il n'avait pas été identifié de liens susceptibles de placer le Docteur Ewencyk en situation de conflit d'intérêts.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS. - Vous étiez 22 votants et vous êtes 22 pour l'autorisation d'accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président. - Je suis content de ce résultat parce que finalement, c'est typiquement un dossier d'accès précoce, malgré mon lapsus. Le fait que l'on ait une étude de qualité à ce stade avec les éléments dont on disposait, c'est tout de même bien.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Ça a compté dans le vote.

M. le Pr COCHAT, Président. - Oui, absolument, bien sûr. J'en suis heureusement convaincu.

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

bacned	15	l'ASL 12.....	5
final statistique.....	15	Professeur Dur	9