



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 juin 2024

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

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.

1. SKYCLARYS - Examen – Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à SKYCLARYS, qui va nous être présenté par notre chef de projet, avec une contribution de l'association AFAF et l'expertise de Monsieur Goizet, que nous faisons entrer.

(M. le Pr Cyril Goizet rejoint la séance.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Goizet en situation de conflit d'intérêts.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Goizet. Comme experts, nous aurons vous-même, et le Professeur Chevret pour la méthodologie.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il s'agit de l'inscription en droit commun de SKYCLARYS, 50 milligrammes, gélules. Le principe actif de cette spécialité est l'omévéloxolone. Il agirait en activant le facteur de transcription Nrf2. Il est administré par voie orale à la posologie de 150 milligrammes par jour. Il s'agit d'une inscription en ville et à l'hôpital dans le traitement de l'ataxie de Friedreich chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus.

C'est un médicament orphelin. Il a une AMM aux États-Unis depuis février 2023 et une AMM européenne depuis février 2024. Nous avons déjà vu cette spécialité en accès précoce pré-AMM en novembre 2023. Le laboratoire revendique pour cette spécialité un SMR important, une ASMR III dans la stratégie thérapeutique et un ISP.

Notre expert, Monsieur Goizet, nous parlera sûrement un peu plus de la maladie. C'est une maladie génétique rare neurodégénérative lentement évolutive qui nécessite une prise en charge globale et précoce avec une approche multidisciplinaire.

Les traitements pharmacologiques actuellement prescrits sont l'idébénone, la coenzyme Q10 et certaines vitamines.

SKYCLARYS est la seule spécialité disposant actuellement d'une AMM dans la maladie.

Le dossier déposé reposait essentiellement sur l'étude MOX1e partie 2. C'est une étude de supériorité randomisée 1 : 1 en double aveugle, comparative versus placebo, réalisée chez 103 patients ayant une ataxie de Friedreich. Le critère de jugement principal était la variation du score à l'échelle d'évaluation neurologique mFARS cotée de 0 à 99 points sur 48 semaines de traitement chez les patients sans déformation « pieds creux », c'est-à-dire 82 patients sur les 103 patients randomisés. La différence significative observée versus placebo a été de 2,4 points sur cette échelle.

Les critères secondaires étaient sept critères secondaires hiérarchisés. La séquence hiérarchisée a été interrompue après l'analyse du premier critère, qui était l'impression globale de changement clinique évaluée par le patient. L'analyse des six premiers critères secondaires n'a pas mis en évidence de différence versus placebo. Le septième critère

secondaire hiérarchisé était un score de qualité de vie, l'échelle SF-36. Il a été observé une différence de 1,3 point sur cette échelle cotée de 0 à 36 points.

Concernant la tolérance, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (et ici vous avez les pourcentages versus placebo) sont les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, les diarrhées, la fatigue, la diminution de l'appétit et les spasmes musculaires. Concernant la biologie, il s'agissait d'augmentation des transaminases de 3 fois la normale, ou 5 fois et même 10 fois, et Il existait également une légère augmentation du taux de de BNP sous omavéloxolone.

Concernant les événements indésirables graves, ils étaient de 10 % versus 6 % sous placebo, et les événements indésirables liés au traitement ont été observés à une fréquence de 73 % versus 37 % sous placebo. Ils étaient identiques aux événements indésirables que je vous ai cités précédemment.

Il y avait une étude d'extension. Il s'agissait du suivi en ouvert de 85 % des patients de cette étude MOXle. L'évolution du score mFARS est difficilement interprétable dans ce suivi en ouvert du fait simplement du biais d'attrition. Seuls 65 % des patients à 48 semaines et 47 % des patients à 96 semaines étaient évalués. Par ailleurs, les mesures mFARS étaient non comparables à celles de la période non contrôlée de l'étude, qui avaient été réalisées après test d'effort maximal.

Il y avait également une comparaison externe sur données individuelles qui avait été déposée. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité sur 3 ans de l'omavéloxolone en termes de progression de la maladie. Il a été effectué un appariement sur score de propension de 136 patients issus de l'extension de l'étude MOXle avec 136 patients issus de la cohorte historique FACOMS sur l'évolution naturelle de la maladie qui a débuté en 2003, essentiellement réalisée aux États-Unis et au Canada.

Les covariables incluses dans le modèle de régression étaient l'âge du patient, l'âge lors de l'apparition de la maladie, le sexe, le score de démarche initial et le score mFARS initial. Le critère principal était la variation du score mFARS par rapport à la valeur initiale à 3 ans. On a observé une aggravation avec une augmentation des points de 6,6 points dans le groupe FACOMS et de 2 points dans le groupe omavéloxolone.

Il faut noter qu'il s'agissait d'une évaluation chez 57 % des patients FACOMS et 61 % seulement des patients omavéloxolone.

Les points de discussion sont les suivants. Concernant l'étude de supériorité de SKYCLARYS versus placebo, on peut discuter la pertinence clinique de la quantité d'effet observée (2,4 points à l'échelle mFARS cotée de 0 à 99 points), le fait qu'il n'y ait pas eu de mise en évidence d'une différence versus placebo sur les six premiers critères secondaires hiérarchisés et que la séquence a été interrompue au premier critère secondaire.

Du point de vue de la tolérance, il y a au moins un effet indésirable relié au traitement chez 73 % des patients sous omavéloxolone versus 37 % sous placebo, avec notamment une augmentation fréquente des transaminases hépatiques.

Concernant la comparaison externe, nous avons mis en évidence plusieurs biais susceptibles d'affecter le niveau de preuve des résultats et d'en limiter l'interprétation, et je laisserai Sylvie vous expliciter ces biais. Il s'agit de biais de confusion, d'estimation, et notamment d'un biais d'attrition.

Le programme de développement dans l'indication comprend un plan d'investigation pédiatrique. Le protocole est en cours d'élaboration. J'avais récupéré quelques données sur le PUT-RD qui a débuté en janvier. Le rapport est attendu en août 2024, lors du renouvellement de l'accès précoce. Au 30 avril, nous avons 152 patients. Actuellement, je crois qu'on est à un peu plus de 250 patients inclus. Il y avait alors 48 événements indésirables rapportés chez 17 patients qui avaient été transmis au CRPV de Créteil, avec des événements indésirables les plus fréquents qui étaient la fatigue, la myalgie, l'augmentation des transaminases, et 9 événements indésirables graves.

Je crois que Pierre a présenté les experts, Monsieur Cyril Goizet du CHU de Bordeaux, et Sylvie Chevret pour la statistique et la méthodologie de ces études. Nous avons l'association française d'ataxie de Friedreich qui contribue à cet examen.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Nous allons commencer par l'association.

Mme BARKA, membre de la CT.- L'association française de l'ataxie de Friedreich est une association agréée au niveau national qui recense environ 900 adhérents. Pour renseigner la contribution, l'association s'appuie sur une enquête datant de 2023 avec 209 répondants, des patients âgés de 10 ans à 76 ans, ainsi que des accompagnants.

Concernant le fardeau de la maladie, ils indiquent que l'ataxie de Friedreich est une maladie neurogénétique rare, évolutive, avec de nombreuses atteintes telles que la perte progressive de la marche et de l'écriture, la fatigue très importante, des douleurs liées à la spasticité, les troubles d'élocution, chez 80 % des jeunes des cardiomyopathies et des scolioses souvent sévères et les pieds creux. Pour 95 %, il y a une perte d'acuité visuelle et auditive, et du diabète insulino-dépendant.

Il n'y a pas d'atteinte cognitive, d'où de nombreux impacts sur la vie sociale, affective, scolaire et professionnelle, une qualité de vie diminuée, des difficultés croissantes pour exercer les gestes essentiels de la vie quotidienne, et une perte d'autonomie jusqu'à la dépendance totale.

Le point majeur de la maladie est son caractère évolutif et incurable, avec une très grande dépendance et une espérance de vie réduite. Les moins de 20 ans évoluent en général beaucoup plus vite, avec des décès avant 30 ans.

Les médicaments symptomatiques ralentissent très légèrement et momentanément certaines complications, mais n'arrêtent pas la progression de la maladie.

Actuellement, la prise en charge globale, précoce, multidisciplinaire et symptomatique, aide à préserver au maximum l'autonomie et la capacité fonctionnelle.

Cependant, à ce jour, il n'existe pas de thérapie adéquate pour ralentir la progression de la maladie, donc les patients comprennent que SKYCLARYS n'est pas un traitement curatif, mais

un moyen de ralentir l'évolution de la pathologie. Ils espèrent des effets bénéfiques du traitement par rapport à la fatigue, à l'élocution et aux mouvements.

Ils concluent en indiquant qu'il est urgent de rendre SKYCLARYS accessible rapidement aux plus jeunes, qui évoluent vite, mais aussi à ceux qui ont une forme tardive qui évolue plus lentement, pour qu'ils gardent le plus longtemps possible leur autonomie et une vie sociale et professionnelle la plus longue possible.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Monsieur Goizet, c'est à vous.

M. le Pr GOIZET.- Bonjour à tous. La plupart des points importants ont déjà été abordés par mesdames.

Je confirme que l'ataxie de Friedreich est une maladie neurodégénérative. C'est la plus fréquente des formes génétiquement programmées des ataxies cérébelleuses. C'est une maladie qui n'est pas que neurologique, comme cela vient d'être rappelé. C'est une maladie multisystémique qui va concerner le cœur dans un tiers à deux tiers des cas, selon l'âge de début des symptômes neurologiques, avec une myocardiopathie hypertrophique qui va être l'élément principal du pronostic et de l'espérance de vie. C'est la présence de cette myocardiopathie. Plus elle est précoce, plus elle est importante, plus l'espérance de vie sera réduite.

Il y a une atteinte endocrinienne, avec une atteinte pancréatique qui aboutit à un diabète. C'est assez fréquent, ce sont deux tiers des cas. Dans les formes précoces, de début précoce, on voit des déformations musculosquelettiques sous forme d'une scoliose évolutive qui peut être gravissime et qui vient aggraver le tableau clinique.

Sinon, sur le plan neurologique, c'est bien l'atteinte du cervelet qui est au premier plan, associée à une atteinte cordonale postérieure qui va donner une ataxie proprioceptive en plus de l'ataxie cérébelleuse, ce qui vient renforcer les troubles de l'équilibre, les troubles de la coordination des gestes et des mouvements, et puis il y a une atteinte des nerfs auditifs et optiques. On est dans le cadre d'une maladie mitochondriale.

La mitochondrie est importante pour produire de l'énergie et souvent, il y a une atteinte sensorielle dans les maladies mitochondriales.

L'âge de début est plutôt précoce. Dans les années 1980, pour retenir l'hypothèse d'un diagnostic d'ataxie de Friedreich, il fallait que le syndrome cérébelleux ait commencé avant l'âge de 25 ans. Il y a une vraie dichotomie entre avant et après 25 ans. Après 25 ans, on considérait que c'est des late-onset et avant 25, jusque-là, on considérait que c'était les formes classiques de la maladie. Vous allez voir que les données récentes ont un peu évolué.

Un des maîtres mots est l'hétérogénéité clinique. En fonction de l'âge de début, la sévérité ne sera pas la même, et le pronostic des complications et des comorbidités ne sera pas non plus le même. De toute manière, au bout d'un certain temps, c'est-à-dire 5-10 ans dans les formes les plus précoces, qui peuvent être 20-30 ans dans les formes les plus tardives, il va y avoir une perte de l'autonomie qui va être caractérisée par d'abord une perte de la marche, qui est

systématique, avec un délai à la mise au fauteuil roulant qui dépend là encore de l'âge de début.

Nous avons des données qui sont parcellaires. Vous savez que dans les maladies rares, il est parfois compliqué d'avoir des idées très précises de l'histoire naturelle des maladies concernées. On est surtout sur des études de cohorte rétrospectives. Il y a eu très peu de données longitudinales prospectives, et aujourd'hui, il y a deux grandes études de suivi longitudinales qui existent, qui viennent d'être abordées pour certaines.

FACOMS est l'étude américaine, ou plutôt anglosaxonne, essentiellement dominée par les États-Unis, qui a commencé en 2003. On est en 2024 et elle est continue 21 ans après, avec forcément au cours du temps des modifications d'un certain nombre de nos connaissances et éventuellement des outils utilisés pour mesurer la sévérité des symptômes.

EFACT est la cohorte européenne, qui est relativement comparable, mais qui a un grand mérite qui est que les outils ne sont pas forcément les mêmes que FACOMS. C'est un mérite, mais cela a aussi un inconvénient puisque du coup, on ne peut pas forcément agréger les connaissances de ces deux études.

Sur le plan génétique, c'est assez simple. C'est une maladie de transmission récessive autosomique qui est liée essentiellement à des mutations par amplification de répétitions. C'est un GAA qui est amplifié dans le gène FXN. FXN code pour la protéine qui s'appelle frataxine, et cette frataxine a une localisation mitochondriale et est super importante pour réguler l'homéostasie du fer dans les mitochondries. Quand la frataxine manque, il va y avoir une perturbation de cette homéostasie du fer, avec une accumulation de fer intramitochondrial, une altération de la production des clusters soufre-fer, et au final, une altération de la fonction mitochondriale, donc une diminution de la consommation d'oxygène, une diminution de la production d'ATP, une augmentation du stress oxydant, et par la même, une activation de la peroxydation des lipides et de la ferroptose, qui va entraîner la mort cellulaire.

Sur la diapositive suivante, c'est pour vous représenter la notion historique de séparation de l'âge de début en fonction de l'âge à 25 ans. Vous voyez que très clairement, la sclérose, la cardiomyopathie, le diabète et les autres complications sont beaucoup plus fréquents dans les formes de début classiques avant l'âge de 25 ans, mais finalement, l'apport récent le plus important de FACOMS, cette étude longitudinale sur plus de 20 ans, de plus de 1 000 malades qui ont été inclus au cours du temps, c'est que cette dichotomie serait plutôt en faveur d'une stratification en quatre catégories d'âge, avec des profils d'évolution différents et corrélés non seulement à l'âge de début, mais aussi à la taille de la mutation. Puisque nous avons une maladie récessive, il faut deux mutations par amplification de triplet. Ce qui est important, c'est GAA1. C'est la plus petite des deux mutations qui est la plus étroitement corrélée avec l'âge de début, qui est lui-même corrélée à la survie et au pronostic global de la maladie.

Si je résume ce qui vous a déjà été dit, effectivement, aujourd'hui, il n'y a aucun traitement spécifique « disease-modifying » qui existe dans l'ataxie de Friedreich. C'est exclusivement une prise en charge purement symptomatique. C'est un besoin médical qui reste à couvrir. Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent, bien évidemment.

La prise en charge est multidisciplinaire, reposant sur un neuropédiatre pour les enfants et un neurologue ou un généticien — en général un neurogénéticien qui vient soit de la neurologie, soit de la génétique médicale — qui coordonne les soins à partir de l'âge adulte et qui prend en compte les différents atteints d'organe. Cardiologues, ophtalmologues, ORL, orthopédistes, endocrinologues, et évidemment, tout ce qui va tourner autour de la rééducation et la prise en charge du handicap, kinésithérapeutes, orthophonistes, médecins de rééducation fonctionnelle, vont être sollicités au cours du temps avec une prise en charge qui est individuelle et adaptée à la situation du malade. Cela veut dire que la prise en charge va globalement s'amplifier avec le temps.

Le délai de mise au fauteuil roulant pour les formes classiques avant l'âge de 25 ans est globalement de 10 à 15 ans. L'évolution vers une mise au fauteuil roulant va donc assez vite.

Le réseau des professionnels de la prise en charge de cette ataxie, ce sont des archi-spécialistes qui sont donc ici, dans des centres de référence, coordonnés à Paris par Alexandra Durr à la Salpêtrière, et avec des centres de référence qui sont localisés à Lille, Rouen, Strasbourg, Dijon, Angers, Bordeaux et Montpellier, qui maillent un peu le territoire et qui ont abouti à la production d'un PNDS, évidemment. Les centres de référence maladies mitochondriales et maladies neuromusculaires peuvent également être concernés en suivant quelques malades, mais avec une proportion beaucoup moins importante que ceux qui sont suivis dans les centres de référence neurogénétique.

Cette diapositive, c'était pour refaire le point sur les résultats de l'essai qui vient de vous être rappelé, avec le critère de jugement principal qui correspondait à la variation du score de sévérité d'une échelle largement utilisée dans les pays anglo-saxons, la mFARS, pour modified Friedreich's ataxia rating scale. En Europe, on n'utilise pas cette échelle, on utilise la SARA, qui est beaucoup plus simple d'utilisation et qui globalement, dans les études comparatives qui ont été menées, a la même efficacité et la même sensibilité à peu de choses près que la mFARS, et surtout, qui est passée en 15 minutes contre 45 minutes pour la mFARS.

Il y a effectivement une tendance à l'amélioration initiale de ce score puis à une stabilisation de ce score, alors que traditionnellement, évidemment, dans une maladie neurodégénérative, on s'attend plutôt à une augmentation graduelle du score de sévérité, ce que l'on constate habituellement en consultation. Vous voyez en dessous que les scores qui sont les plus améliorés dans la mFARS correspondent à la coordination des membres supérieurs et à l'instabilité. L'instabilité est la première cause de passage au fauteuil roulant et la coordination des membres, c'est ce qui permet, après le fauteuil roulant, à continuer à avoir des activités et une autonomie pour les malades. Ce sont donc les deux éléments les plus importants pour les malades, donc c'est pour cela qu'ils sont pertinents d'un point de vue clinique.

Ici, la seule chose que l'on peut noter, c'est l'effet maximal sur cette mFARS, mais je ne sais pas si les méthodologistes que vous êtes vont le retenir parce que c'est un tout petit groupe de 20 patients âgés de moins de 18 ans. C'est-à-dire qu'ils ont commencé avant l'âge de 18, mais ils avaient plus de 16 ans, donc ils ont été inclus dans l'essai, et ce sont forcément ceux qui ont la durée d'évolution la plus courte.

Or, dans le mécanisme d'action de l'omavéloxolone, c'est vraiment le stress oxydant préferroptotique, qui est visé. Cela veut dire que dans la cascade des événements

moléculaires, dans les neurones, dans les cellules de Purkinje, qui aboutit à cette ferroptose et donc à la disparition des cellules, c'est un mécanisme qui est en aval des défauts initiaux qui vont concerner l'altération de la fonction de frataxine, et la surcharge en fer intramitochondrial.

C'est donc dans une étape secondaire que doit être efficace cette molécule. C'est la raison pour laquelle on ne pense pas que cela puisse être une molécule miracle qui va permettre la guérison, mais que c'est plutôt une molécule qui aura un intérêt en termes de stabilisation longue de certains symptômes. Peut-être qu'il y aura pour nous une utilisation intéressante à long terme dans un espoir de cocktail de médicaments, avec des médicaments qui pourraient être utilisés contre différentes phases de la maladie en fonction de l'évolution des troubles.

La diapositive suivante, c'est pour reprendre ce qui a déjà été dit en tolérance. Vous avez des effets indésirables notables et fréquents au niveau hépatique qui, néanmoins, sont essentiellement transitoires, et qui la plupart du temps ne nécessitent pas ou n'ont pas nécessité d'interruption de traitement, sauf évidemment quand vous êtes à 5 fois ou 10 fois la normale, où l'on est obligé de faire une interruption transitoire du traitement.

Cette diapositive, c'était pour reprendre ce qui était extrapolé de toutes les données qui vous ont été proposées. Ces résultats sont susceptibles d'être applicables à toute la population de malades atteints de maladie de Friedreich dans la population française, à l'exception des cas qui ont moins de 16 ans, à l'exception aussi des cas qui ont une forme très avancée de la maladie et qui sont grabataires ou en voie de grabatisation, avec un score de sévérité des échelles utilisées supérieur à 80 pour la mFARS et, l'équivalent, 30 ou 32 pour la SARA. Par ailleurs, les patients atteints d'une insuffisance cardiaque avancée ou d'un diabète décompensé n'ont pas non plus été traités dans cet essai thérapeutique.

Le critère de jugement principal, pour moi, est plus que pertinent puisqu'il s'intéresse à la coordination du geste, qui est ce qui en pratique pourrit la vie au quotidien des malades. Les malades ne se plaignent pas d'une hypertrophie cardiaque. Par contre, ils se plaignent de ne pas pouvoir marcher, ils se plaignent de tomber, ils se plaignent de ne pas être compris quand ils parlent à cause de la dysarthrie, ils se plaignent de troubles de la déglutition et de fausses routes. Finalement, l'aspect cardiaque est évidemment secondaire pour eux parce qu'ils seraient sujets à une dyspnée d'effort, mais comme ils ne peuvent pas courir ni marcher la plupart du temps, c'est moins gênant au quotidien. C'est pour cela que c'est très axé, même si ce sont les complications cardiaques qui vont entraîner le décès la plupart du temps.

Concernant la quantité d'effet observée, c'est 2,4 points de score d'amélioration sur une échelle de 99. Vous l'avez résumée à 99, mais en fait, il y a eu plusieurs types de calculs de la mFARS dans l'histoire. Là, c'est celle qui est mesurée sur 99, mais dans l'histoire, il y en a une à 93, une à 96. C'est toujours un peu difficile de savoir. Globalement, 2,4 sur 100, cela fait une amélioration de 1 point sur 40 à la SARA. On ne peut pas dire que ce soit un effet extrêmement important.

Pour autant, 1 point de SARA, il faut savoir que cela peut être « je me tiens debout et je peux faire quelques pas, accompagné, avec une canne ou le bras de quelqu'un », ou « je suis en fauteuil roulant, je ne peux plus me lever du tout ». Cela peut être « j'ai une dysarthrie compréhensible » ou « j'ai une dysarthrie qui n'est plus compréhensible ». 1 point de SARA,

ce n'est pas beaucoup, mais à l'échelle individuelle, sur des fonctions qui sont préservées sur 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans de plus, cela peut faire beaucoup pour un malade.

Je crois que j'ai fini. Cette diapositive doit résumer tout ce que je viens de vous dire à l'oral. Je suis à votre disposition pour les questions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci à vous. Auparavant, nous allons laisser la parole à Sylvie Chevret.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne vais faire que reprendre ce que j'ai déjà dit au mois de novembre sur l'essai. Ce qui m'a gênée, c'est premièrement le fait que la population principale, c'est-à-dire les malades sans pieds creux, ait été sélectionnée par le laboratoire comme population principale 1 mois avant la fin des inclusions, alors qu'au départ, c'était la population entière des malades randomisés. Même si la randomisation était stratifiée, ce qui assure l'échangeabilité des groupes, la décision un peu tardive de privilégier cette population d'intérêt m'interpelle.

Vous avez dit que le critère de jugement, même sur une échelle de 99 points, était intéressant pour les malades. Moi, je suis quand même surprise de voir que sur les 100 points, il y en a plus d'un tiers lié uniquement à la coordination des membres supérieurs ou à la stabilité. Cela fait donc les deux tiers de cette échelle qui sont mesurés non pas sur des fonctions notamment bulbaires, alors qu'il me semble que vous m'avez dit que c'était effectivement le point le plus inquiétant pour ces malades.

Je m'interpelle quand même parce que quand on voit le résultat — puisque c'est un critère composite — sur les composantes de ce score, avec une variation de 1 point sur une échelle, même des membres supérieurs, qui en contient 36, je voulais quand même revoir avec vous la pertinence clinique, parce qu'on ne voit pas trop ce qu'il y a derrière. Je regrette que ce ne soit pas plus qualitatif dans cette maladie où somme toute, on imagine bien que des problèmes sur les membres supérieurs ou sur les fonctions bulbaires n'ont strictement rien à voir, en termes de gravité.

La deuxième chose, c'est qu'il y a eu une comparaison indirecte qui a comparé des malades de l'essai à des malades de cette cohorte nord-américaine qui est ancienne. C'est une cohorte historique. Sur les traités, ce qui m'a gênée, c'est qu'ils ont pris uniquement les malades au début de leur phase d'extension. C'est-à-dire qu'ils ont oublié le fait que la moitié d'entre eux avaient déjà eu un traitement pendant toute la durée de l'étude en double aveugle, pendant 48 semaines.

Il y a le fait qu'il y ait quand même une exclusion, une forme de sélection, puisque les malades qui n'ont pas voulu poursuivre l'extension ne sont pas pris en compte.

Pour les contrôles, c'est pareil. Le pourcentage de contrôles retenus, c'est plutôt positif puisqu'ils ont voulu équilibrer les critères d'inclusion par rapport à l'essai, mais il n'en demeure pas moins que c'est une cohorte historique avec des malades qui ont été pris en charge en 2003, et même s'il n'y a pas de traitement actif, ne peut-on pas considérer que la prise en charge standard a été modifiée sur vingt ans ?

La deuxième chose, c'est que la mesure du critère de jugement se faisait tous les 6 mois dans l'essai alors que dans la cohorte, elle est beaucoup moins précise puisqu'il y a des visites qui étaient, manifestement, des évaluations annuelles uniquement.

Enfin, ils ont disposé des données individuelles, donc ils ont pu faire un appariement sur score de propension pour mesurer l'effet du traitement chez ceux qui l'ont reçu, en prenant en compte comme facteurs pronostiques le sexe, l'âge de début de l'ataxie, l'âge et le score au début de l'inclusion.

J'ai oublié de dire que dans l'essai, il y a eu un déséquilibre sur le sexe, et là je m'aperçois que s'ils l'ont mis dans le score, cela veut dire que potentiellement, cela a un effet pronostique. Je me suis demandé s'il n'y avait pas aussi un biais de confusion dans les données de l'essai.

Enfin, sur les 136 paires qui ont été constituées, vous voyez que le critère de jugement n'est mesuré que sur 83 à 3 ans, puisque l'objectif de cette comparaison indirecte était de mesurer le bénéfice à long terme à 3 ans, et vous voyez qu'on en perd quand même un certain nombre. C'est ce que j'appelle le biais d'attrition. C'est un biais de sélection, puisqu'on perd les individus qui n'ont pas le suivi nécessaire, d'autant plus qu'il est important sur les deux sources de données.

Il y a un biais de confusion puisque la comparabilité des groupes a été basée sur un équilibre avec les différences standardisées moyennes sur les covariables qui étaient inférieures à 50 % sur l'échelle de leur écart-type, ce qui est énorme puisque généralement, on retient plutôt 10 %, actuellement, comme mesure de satisfaction d'avoir des groupes échangeables.

Pour toutes ces raisons, je vous avais dit que je pensais que cette comparaison indirecte n'apportait pas d'élément d'intérêt pour l'évaluation du bénéfice de ce traitement.

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

Un chef de projet, pour la HAS.- Je rectifie juste le pourcentage des patients évalués à 3 ans, Sylvie. C'est 61 % et 57 %.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais j'ai mis les pourcentages de données manquantes, donc cela fait 39 % et 43 %. Toi, tu as compté ceux qui l'ont. Moi, j'ai compté les données manquantes. C'était pour montrer que le volume de données manquantes était énorme.

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

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci pour votre présentation. Je voudrais revenir sur la pertinence de l'effet, sur le critère d'évaluation. Il y a un point que l'on n'a pas pris en compte également dans cette évaluation, pour essayer de comprendre quelle est l'intensité de l'effet.

C'est que les patients ont été inclus entre le niveau de 20 et le niveau de 80 sur l'échelle. Il est évident qu'ils sont donc pris à des moments différents dans l'évolution de la maladie. Il est clair que changer de 2 points au début de l'échelle, ce n'est pas la même chose que changer de 2 points à la fin de l'échelle. Elle ne mesure pas la même chose suivant toute la longueur de l'effet, donc finalement, que veulent dire ces 2 points, en pratique ? Vous avez vu ces

patients, vous les suivez. Il y en a pas mal qui ont été inclus. Est-ce que l'impression clinique est celle d'une petite amélioration ? On sait très bien, chez ces malades, avec l'idébénone, au départ, qu'on avait l'impression qu'ils s'amélioraient un peu, mais c'est une impression subjective de clinicien. Quel est votre sentiment de clinicien là-dessus ?

M. le Pr GOIZET.- Mon sentiment, c'est qu'il est très facile de se planter quand on suit des ataxiques en général et des Friedreich en particulier, parce qu'il y a plein de facteurs de confusion. Vous en avez mentionné certains sur ces études, mais au quotidien, ce qui va faire évoluer ces scores, c'est aussi ce qui a pu se passer dans la journée, la veille, l'avant-veille, ce qui influence le moral, les émotions, le stress, la fatigue, puisque ce sont des mouvements anormaux. La fluctuation d'un moment à l'autre dans la journée ou d'une journée à l'autre est très importante.

La prise en charge sous forme de kinésithérapie est diaboliquement importante, donc vous pouvez vous retrouver avec des patients qui peuvent passer d'un score SARA de 8 à 2 après 3 mois de kinésithérapie. Je n'utilise pas le terme de mFARS parce que ce n'est pas ce que j'utilise au quotidien, mais le score SARA, c'est à peu près la même chose, divisé par deux.

Il y a des facteurs qui influencent évidemment ces scores au quotidien, qui sont difficiles à appréhender et à contrôler. Dans MOXIe, ce qui était proposé, c'est que les malades ne devaient pas changer leur prise en charge paramédicale, à côté, et devaient rester sur un entraînement d'activité physique qui était le même avant et pendant l'essai thérapeutique. Au quotidien, avec les malades en vraie vie réelle, malheureusement, je ne peux pas contrôler cela et globalement, là, on a vu en début de semaine un jeune homme qui doit avoir 20 ans, qui a une forme de début précoce qui a débuté vers 7 ou 8 ans, donc pas loin des formes les plus sévères.

Il a gagné, en 3 mois, 3 points de SARA, mais est-ce lié au SKYCLARYS ? Est-ce lié au moral qui est remonté parce qu'il a un traitement ? Est-ce lié à la kinésithérapie qu'il a reprise en même temps ? Je ne peux pas vous le dire, mais ce qui est certain, c'est que 1 point ou 2 points de SARA, à l'échelle individuelle, pas forcément pour tous les malades, mais pour certains, oui, cela peut être très important.

Très clairement, je ne m'attends pas avec ce traitement à ce que cela permette de récupérer pendant très longtemps cette amélioration. Manifestement, sur ce que l'on voit quand même sur les extensions, avec toutes les limites qu'il faut prendre pour se prémunir d'interprétations malheureuses, on a l'impression que le score mFARS se réaggrave petit à petit, mais de façon parallèle, en conservant le gain qui a été obtenu au départ entre les patients qui ont été traités au début et ceux qui ont été traités par la suite.

C'est sûr que 2,4 % sur la mFARS, cela ne peut pas être qualifié d'effet important. Cela me paraît assez évident.

Pour répondre à Madame Chevret, je focalisais tout à l'heure sur les troubles de l'équilibre, et puis vous m'avez parlé de troubles bulbaires. Il se trouve que dans la mFARS, on mesure l'aspect bulbaire de la maladie avec plusieurs items qui donnent un score qui est non négligeable dans le calcul global du score. Par contre, dans la SARA, nous n'avons qu'un seul item qui intervient dans le calcul du score global et qui ne concerne pas la déglutition, qui

concerne exclusivement l'élocution, donc la partie bulbaire du score SARA est moins importante et moins détaillée que la partie mFARS. Vraiment, en France, on utilise la SARA donc il est difficile de répondre à votre commentaire.

Enfin, habituellement, la dégradation neurologique est très systématique et très reproductible entre les malades. Même si individuellement on ne peut pas prédire ce qu'il va se passer, on sait globalement que cela va commencer par une instabilité gênante. Cette instabilité va aboutir dans un premier temps à la perte de la marche et la perte de la marche est le premier cap du handicap sévère que vont connaître ces malades. Ils commencent tous par cela, la dysarthrie gênante, invalidante, et les troubles de la déglutition avec des fausses routes qui vont s'aggraver, cela survient clairement dans un deuxième temps de la maladie, beaucoup plus tard. La maladie dure en moyenne trois décennies. La mise au fauteuil roulant, c'est au bout d'une décennie, de 11 ans en moyenne.

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans le cadre de l'étude, le sous-score bulbaire était de 11 points sur 99 dans la mFARS.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai oublié de le dire, mais à l'inclusion, ils n'avaient pas la même valeur. Cela m'a interpellée. Quand on regarde les valeurs à S48, on a 39,2 d'un côté et 39,5 de l'autre, donc il y avait un déséquilibre initial qui se répercute sur les différences qu'on voit et qui m'interpelle sur le fait que ce soit effectivement lié au traitement.

La deuxième chose, c'est qu'on ne sait pas d'où viennent les 2 points. Ce que je voulais vous demander, c'est si cela a un sens d'utiliser un score composite qui va nous dire qu'il y a un bénéfice de 2 points sans que l'on sache vraiment où se situe cette amélioration.

M. le Pr GOIZET.- Le problème, c'est que c'est la réalité des outils que nous avons pour mesurer l'évolution naturelle de ces maladies.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Vous pourriez définir le fait de ne pas avoir d'aggravation sur la fonction bulbaire, par exemple, de ne pas avoir de troubles de la déglutition, que sais-je. Non ?

M. le Pr GOIZET.- Oui, mais pour les malades qui sont encore ambulatoires, puisqu'il y en avait quand même une proportion assez importante dans l'essai MOXIe, a priori, sur tous ceux-là, ce n'est pas cohérent ou pertinent d'aller mesurer des signes bulbaires qui n'ont pas lieu d'être. Peut-être qu'il y en a quelques-uns qui en ont, mais je pense que la majorité ne sont pas concernés par cela.

C'est la difficulté d'une maladie évolutive où la réalité de la première partie de la maladie n'est pas la même réalité que la phase intermédiaire, qui n'est pas la même réalité que la phase terminale de la maladie.

Un chef de projet, pour la HAS.- La grande majorité des patients, plus de 80 %, était ambulatoires.

M. le Pr GOIZET.- C'est pour cela qu'a priori, il n'y a pas de signes bulbaires ou peu de signes bulbaires. S'il y en a, c'est une dysarthrie. Il n'y a pas de raison d'avoir des fausses routes dans les 10 premières années de la maladie tant qu'ils sont encore ambulatoires.

Vraiment, le grand challenge des malades est de conserver leur capacité de mobilisation seuls le plus longtemps possible, et, quand ils ont perdu la marche, d'arriver à garder une coordination des bras pour pouvoir utiliser soit leur fauteuil roulant manuel, soit leur fauteuil roulant électrique, et arriver à se dépatouiller au quotidien sans être dépendants et nécessitant une assistance 24 heures sur 24 pour tous les gestes de la vie courante.

C'est vrai que chez ces patients, 6 mois, 1 an d'amélioration, de stabilisation, cela peut être important, parce qu'ils n'ont pas eu beaucoup de temps de vie où ils étaient bien.

Moi, je peux vous trouver d'autres biais dans MOXIe, en fait. Si on se base maintenant sur nos connaissances qui viennent de sortir du dernier papier FACOMS, il faut une stratification en fonction de l'âge de début. Ce n'est pas pareil pour un Friedreich qui commence à 5 ans ou qui commence à 10 ans.

Il y a 15 ans, c'était pareil parce que la stratification, c'était un âge de début avant ou après 25 ans. En fait, avant 25 ans, ce n'est pas la même chose. Je viens de vous montrer un tableau. Cela vient de sortir, cela a 2 ans. C'est issu de ces 21 années de suivi prospectif aux États-Unis. On peut faire toutes les critiques possibles sur des suivis aussi longs, évidemment, mais on est obligé puisqu'il a fallu 23 ans pour arriver à 1 000 malades.

Je suis tout à fait d'accord avec vous, le diagnostic a changé et en 23 ans, on doit normalement être amené à faire un diagnostic plus précoce, donc une prise en charge multidisciplinaire plus précoce, donc plus efficace, et on pourrait espérer logiquement retarder la mise au fauteuil roulant et les choses comme cela. Bien évidemment — je croise les doigts — pour qu'en vingt ans, on se soit amélioré. Je ne sais pas ce que l'avenir nous réserve, mais jusque-là, pour l'instant, nous continuons à progresser.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Le temps est terminé. Je vous remercie beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée.

M. le Pr GOIZET. - Merci. Au revoir, mesdames et messieurs. Bonne journée.

(M. le Pr Cyril Goizet quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président. - Désolé, Serge. Il y avait aussi Hugues, je crois. Si vous avez des questions ou commentaires résiduels, allez-y. Ensuite, nous voterons.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT. - Je voulais demander à l'expert ou à ceux qui ont vu le dossier si, dans les résultats, il y avait une ventilation entre le pourcentage de ceux qui seront passés de tel à tel stade, comme par exemple « debout » à « fauteuil » dans les deux bras, pour essayer de mieux affiner cette quantification de la taille de l'effet.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Non, justement, c'est ce que je disais. Il n'y a pas de données de ce type pour mieux comprendre ce que sont ces 2 points, qui me semblent quand même être une taille d'effet très modeste, sans qu'on sache vraiment bien la localiser. Manifestement, quand on voit le forest plot des composantes, c'est surtout sur les membres supérieurs. Quand tu regardes l'échelle, la différence est petite.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense que l'un des points qui auraient pu être intéressants, c'est de voir le moment où ils sont obligés de prendre le fauteuil, par exemple, et de les comparer. C'est ce que l'on fait dans d'autres maladies neurodégénératives. Je n'arrive même pas à voir, finalement, combien il y en avait qui étaient plutôt au début de l'échelle et plutôt à la fin de l'échelle. Je ne vois pas l'écart-type. Je n'arrive pas à le trouver dans le papier dans le Lancet Neurology, donc c'est compliqué. Cela n'a pas la même valeur pour les uns et pour les autres.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il aurait fallu prolonger l'étude beaucoup plus, alors.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Un an, dans une maladie dégénérative, ce n'est pas beaucoup.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- D'ailleurs, dans la comparaison indirecte, ils ont bien obtenu des données à 3 ans, donc de toute façon, les données existent.

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'avais deux questions qui étaient plutôt pour l'expert, mais la première était le rationnel d'exclure les patients avec un pied creux. La deuxième était que finalement, les critères d'évaluation secondaires sont des critères cliniques. Il n'y en a aucun qui sort ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Les critères secondaires n'étaient pas significatifs.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Donc il n'y en a aucun qui sort. On dit que l'augmentation du score peut éventuellement apporter un bénéfice clinique, mais finalement, ce n'est pas démontré.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, comme dit le laboratoire, c'est simplement numériquement supérieur.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pour les pieds creux, il peut y avoir deux explications. Premièrement, les pieds creux faisaient partie du tableau clinique classique de la maladie de Friedreich et puis, et il semblerait qu'avec les études prospectives qui ont été faites, ce serait une sous-catégorie de patients qui auraient peut-être une évolution un peu différente.

Le deuxième point beaucoup plus pratique est que quand les patients ont les pieds creux, ils marchent plus mal, ce qui peut avoir un impact sur l'évaluation et sur l'échelle, donc ils les ont sortis.

Un chef de projet, pour la HAS.- Par contre, Monsieur Goizet a répondu à votre question dans son rapport. Il ne voyait pas de rationnel à supprimer ces patients, en sachant qu'il y a une analyse qui a été faite avec ces patients qui mentionne une différence moins importante versus placebo. Il n'y a aucun rationnel.

Il y avait un rationnel pour le laboratoire dans la partie 1 de l'étude. Cela ne sortait pas avec ces patients, donc ils les ont supprimés de la partie 2.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, et puis ils les ont supprimés quand même très tardivement.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Si nous prenons le médicament, il faudra les exclure de l'indication, en fait.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il n'y a vraiment pas de rationnel à les exclure. C'est ce que dit l'expert.

Mme le Dr LOCHER, membre de la CT.- Pour changer la population d'analyse, ils ne l'ont pas justifié ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, ils ne l'ont pas justifié. Effectivement, j'ai vu que la différence était non significative dans la partie 1 quand on incluait ces patients là. C'est tout.

Par contre, l'EPAR mentionne bien qu'il n'y a pas de relation physiopathologique entre ces déformations pied creux et la sévérité de la maladie, par exemple. Par contre, on ne peut pas exclure un impact sur la mFARS, notamment sur la stabilité des patients. Si la déformation est importante, on ne peut pas exclure cet impact.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous avons pris un peu de retard, donc je propose que nous passions au vote. C'est un peu compliqué. Le Bureau attendait la rencontre avec l'expert et la discussion que nous aurions, donc je ne vous donne pas d'orientation et je vous laisse partir sur votre vote. Nous votons l'ISP, le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 42 votants. Il y a 12 voix pour une absence d'ISP, 12 voix pour un SMR faible, 9 voix pour un SMR insuffisant, 20 voix pour une ASMR de niveau V et 1 voix pour une ASMR de niveau IV.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok, c'est donc un SMR faible et une ASMR V. Merci bien.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je pense que c'est préférable, parce que nous l'avons donné en accès précoce, quand même.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, nous en parlons avec le chef de projet.