



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 septembre 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 — Audition – Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons passer à l'audition de SKYCLARYS. Nous avons contacté le laboratoire pour qu'il vienne un peu plus tôt puisque nous avançons. Nous pouvons les faire entrer.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

(Mme le Pr Alexandra Durr, M. le Pr Mathieu Anheim, Mme Elodie Wilmet et Mme Béatrice Baciotti rejoignent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs-dames de BIOGEN. Nous allons revoir ensemble le dossier de SKYCLARYS, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises pour votre présentation et il y aura ensuite 10 minutes précises de discussions avec la CT.

Je passe la parole au chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il s'agit donc de l'audition de la spécialité SKYCLARYS 50 milligrammes en gélules à la demande du laboratoire BIOGEN.

Le principe actif est l'omavéloxolone. Le produit est administré à la dose d'une prise par jour en une prise par jour par voie orale. Il s'agit d'une inscription en ville et à l'hôpital dans l'indication du traitement de l'ataxie de Friedreich chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus.

Il s'agit d'une AMM qui a été délivrée le 9 février 2024 avec une AAC pré-AMM délivrée récemment, le 16 novembre 2023.

Le laboratoire demande donc un SMR important et une ASMR IV pour ce produit.

La commission avait attribué à cette spécialité, le 10 juillet 2024, un SMR faible dans l'indication avec un rapport efficacité/effets indésirables limité à court terme et qui restait à préciser à plus long terme. L'ASMR attribuée avait été une ASMR V dans la stratégie thérapeutique de l'ataxie de Friedreich compte tenu :

- des réserves sur la pertinence clinique de l'effet observé versus placebo sur le score mFARS et de l'absence de mise en évidence de différence versus placebo sur les critères d'évaluation secondaires hiérarchisés ;
- des incertitudes sur la transposabilité des résultats à l'ensemble des patients ayant une ataxie de Friedreich ;
- des réserves émises sur le niveau de preuve et l'interprétation des résultats de la comparaison indirecte ;
- de la fréquence des effets indésirables rapportés et la mise en évidence du risque de lésions hépatiques et d'insuffisance cardiaque congestive.

Le dossier avait été expertisé par Sylvie Chevret et nous avons entendu l'association française Ataxie de Friedreich en commission.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. C'est à vous. Je ne sais pas si vous nous entendez, mais par rapport à la présentation qui vient d'être faite, on avait aussi un expert neurologue de Bordeaux. Il me semble que c'était le Professeur Goizet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait, c'était Cyril Goizet.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce n'était pas sur la diapositive. Nous laissons la parole au laboratoire.

Mme WILMET.- Bonjour à tous. Nous avons Béatrice Baciotti, Directrice médicale et moi-même, Elodie Wilmet, Directrice de l'accès au marché. Il y a également les experts cliniciens présents ce matin, le Professeur Alexandra Dur, Professeur des universités, praticienne hospitalière à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, le Professeur Mathieu Anheim, Professeur de Neurologie, praticien hospitalier au CHU de Strasbourg.

Pour ce qui est des liens d'intérêt, vous les avez reçus.

SKYCLARYS est le premier et le seul médicament indiqué dans le traitement de l'ataxie de Friedreich chez les adultes et les adolescents de plus de 16 ans. Comme cela vient d'être dit, le 16 novembre 2023, la commission de transparence, également confirmée par le Collège de la Haute Autorité de Santé, a autorisé l'AP1 de SKYCLARYS.

Le contexte, qui est toujours le même, était un besoin médical non couvert et une absence de traitement efficace disponible. Au-delà de l'acceptation des critères d'accès précoce, il était intéressant de retenir les qualifications que vous avez évoquées et que nous avons remis dans cette diapositive lors du Collège délibératif de la HAS, je cite, « méthodologie robuste », « une étude randomisée en double aveugle qui a montré une différence versus placebo, dont la quantité d'effet a été retenue pertinente par la CT au regard de la situation spécifique de la pathologie », mais également « le plan de développement qui a été jugé adapté ». L'ensemble de ces éléments ont confirmé la confiance que nous portons dans la valeur clinique de SKYCLARYS.

L'accès précoce a démarré, sur lequel il y a plus de 300 patients aujourd'hui, et lorsque nous avons soumis notre dossier, le rapport efficacité/tolérance mis en exergue après plusieurs mois de pratique d'accès précoce a appuyé le fait que nous avons soumis une demande de SMR important et d'ASMR III.

Pour autant, en juillet dernier, effectivement, la commission de transparence a octroyé une absence de progrès thérapeutique. Aujourd'hui, les experts qui disposent d'un recul et d'une expérience valide sur SKYCLARYS vont partager leur avis de praticien sur le progrès thérapeutique apporté au regard de la situation spécifique de cette pathologie. Vous le savez, nous sommes dans une maladie rare, une maladie neurodégénérative pour laquelle la quantité d'effet s'évalue sur le quotidien de ces patients lourdement atteints.

Les experts reviendront donc sur la pertinence clinique de l'effet observé versus placebo, la transposabilité à la population potentiellement éligible au traitement en France, le

ralentissement du déclin fonctionnel et neurologique des patients à 3 ans et le profil de tolérance acceptable. C'est l'ensemble de ces éléments qui soutiennent la demande de BIOGEN qui sollicite un SMR important et une ASMR IV en reflet du progrès thérapeutique.

Madame Durr, je vous passe la main.

Mme le Pr DURR.- Merci de me donner la parole. Je crois que nous devons d'abord définir de quelle maladie on parle. Il est vrai que l'ataxie de Friedreich est une maladie génétique multisystémique et elle est certes rare, mais elle est pour nous l'ataxie la plus fréquente dans les deux centres de référence ou les deux filières de neurologie et de neuromusculaires que nous animons en partie.

Cette maladie est invalidante parce qu'elle débute très souvent dans l'adolescence, ce qui est important parce que c'est là que l'on fait ses projets de vie, c'est là qu'on démarre et qu'on part généralement de la maison, ce qui n'est plus possible parce que la perte de la marche survient entre 20 et 30 ans pour ces jeunes. À ce moment-là, ils sont retournés à la maison, si je puis dire.

La deuxième chose qui est importante, c'est que c'est une maladie qui a une atteinte neurosensorielle importante, avec une difficulté de la communication, mais tout cela en pleine conscience, sans qu'il y ait une atteinte cognitive. Il y a donc un suivi de leur maladie dans le temps qui reste très bref.

Pour nous, pour cette maladie qui est la plus fréquente, il est très important d'avoir quelque chose qui ralentit l'évolution. Dans le centre de référence maladies neurogénétiques et dans celui des maladies neuromusculaires, nous avons été très contents quand nous avons vu que nous avions l'accès précoce pour SKYCLARYS parce que c'était la première fois que nous pouvions, avec enthousiasme, commencer à prescrire, et vous le voyez au recrutement qui a été fait lors de cet accès précoce avec 317 patients traités entre juillet et août. C'est vraiment exceptionnel, comme recrutement, ce qui prouve que nous, les experts, étions convaincus qu'il fallait mettre les gens sous traitement.

Les premiers retours que nous avons actuellement, c'est d'abord une adhérence qui est très forte, aussi de l'association des patients qui a fait un travail d'information très important, et des patients avec un retour sur la moindre fatigue et une meilleure communication et moins de dysarthrie.

Je vais maintenant laisser la parole à Mathieu Anheim pour donner les éléments qui nous semblent importants.

M. le Pr ANHEIM.- Je vous remercie de me permettre de montrer que le programme de développement clinique de l'omavéloxolone a été complet, robuste, ce qui est tout à fait exceptionnel pour une maladie qui est rare, progressive et très invalidante, comme vous l'avez entendu.

Plusieurs publications sont à votre disposition, d'une part l'étude MOXle Part 2, en phase 2, multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo et en double aveugle, à 48 semaines.

Concernant les caractéristiques de la population étudiée, c'est un âge entre 16 et 40 ans, un score mFARS entre 20 et 80. Le diabète était autorisé, même déséquilibré, mais il fallait que le HbA1c soit inférieur ou égal à 11 % et la cardiomyopathie était autorisée si elle était légère à modérée. D'ailleurs, 50 % des patients inclus avaient une cardiomyopathie.

Concernant la randomisation, il y avait 51 patients sous omavéloxolone, ce qui est très bien pour une maladie rare et 52 patients sous placebo. Le critère principal était la variation du score mFARS par rapport à la baseline, le score mFARS étant l'échelle pertinente, validée et utilisée usuellement pour ce type d'essai.

En ce qui concerne les pieds creux, y compris les pieds creux sévères, tous les patients étaient inclus dans l'étude, mais les pieds creux sévères n'ont pas fait partie de l'analyse. Il a été considéré, et je partage ce point de vue, que des patients avec des pieds creux et qui ont de grosses déformations du pied ne pouvaient pas être, de façon pertinente, explorés par l'échelle mFARS et notamment la partie de déambulation et de station debout.

Parallèlement, on a l'étude MOXle Extension, qui était en suivi en ouvert à 3 ans, avec comme objectif principal l'étude de la tolérance à long terme. Il a également été fait une comparaison externe sur les données individuelles des patients de MOXle Extension, avec des patients d'une cohorte, FACOMS, pour étudier l'efficacité de l'omavéloxolone à 3 ans.

Voici les résultats de l'étude MOXle Part 2, la randomisation, qui montrent pour la première fois un ralentissement dans le processus dégénératif dans la maladie de Friedreich. Vous avez en abscisse le temps qui passe, jusqu'à 48 semaines, et en ordonnée, la variation du score mFARS par rapport à la baseline. Vous voyez la courbe en gris qui est celle des patients sous placebo, avec une amélioration initiale, vraisemblablement du fait du placebo, puis une aggravation de la maladie, de sorte qu'à 48 semaines, il y a une perte de 0,85 point, en sachant que les études montrent qu'à 1 an, les patients qui ne sont pas sous placebo perdent 1 à 2 points sur mFARS.

Vous avez en bleu les patients traités par omavéloxolone avec une amélioration du score mFARS qui se maintient à 48 semaines, et finalement, un gain de 1,25 point. Il y a donc une différence de 2,4 points pour cette étude qui avait une puissance de 85 % pour tester une différence de 2 points et donc un effet en faveur de l'omavéloxolone statistiquement significatif sur le critère de jugement principal.

On note aussi que les patients sous omavéloxolone s'améliorent du double de ce que les patients traités par placebo s'aggravent. On a donc un effet tout à fait pertinent. On me demande parfois quel est le retentissement clinique de cette amélioration.

Ce qu'il faut bien garder en tête, au-delà du critère de jugement principal qui est atteint, c'est que l'on met à mal le processus neurodégénératif, et ce pour la première fois. Pour bien comprendre cela, il faut s'attarder sur l'échelle mFARS, qui va explorer différents items évaluant les capacités fonctionnelles et neurologiques qui ont tendance à s'aggraver de façon progressive au cours de l'évolution de la maladie.

On a notamment la fonction bulbaire qui « vise à étudier l'altération et la capacité à communiquer ». Je ne sais pas si vous m'avez bien compris. Cette fonction bulbaire explore « l'altération de la capacité à communiquer ».

La première version que je vous ai faite, c'est un score à 2 sur cette fonction bulbaire, avec un patient dont la plupart des mots sont incompréhensibles. La deuxième version, c'est un score à 1 avec la plupart des mots compréhensibles même s'il y a une dysarthrie. Nous avons là une différence de 1 point et vous avez vu à quel point cela peut avoir un impact dans la vie quotidienne des patients.

On a également l'item de la coordination des membres supérieurs et celui de la stabilité verticale, dont on va parler un peu. Là aussi, un patient avec un score à 1 et une ataxie légère n'a pas besoin d'aide pour marcher alors qu'un patient qui a un score à 2 va avoir besoin d'un soutien intermittent, voire constant quand on est à 3. Vous voyez donc qu'une différence de 1 point peut avoir un impact majeur dans la vie quotidienne, qui plus est quand il y a une différence de 2,4 points.

Des résultats d'efficacité supplémentaires sont cohérents et d'ailleurs tout à fait transposables avec la pratique clinique que l'on connaît dans le cadre de l'accès précoce, que ce soit les analyses en sous-groupes prédéfinies ou les analyses de sensibilité, qui montrent que quand on regarde certaines particularités de la maladie, notamment une maladie qui a tendance à être plus sévère — que ce soit un âge plus précoce, le caractère non ambulatoire des patients, un antécédent de cardiomyopathie ou même la taille de l'expansion GAA1 quand elle est plus grande — dans tous ces cas avec une maladie plus sévère, l'effet de l'omavéloxolone est en fait encore plus important. C'est extrêmement important.

En ce qui concerne les critères secondaires, notamment la qualité de vie, il n'y avait qu'une tendance mais en faveur de l'omavéloxolone, une tendance à l'amélioration de la qualité de vie pour les différents items en faveur de l'omavéloxolone et une tendance à l'aggravation sous placebo.

Voici maintenant des données concernant l'étude d'extension. Pendant 3 ans, on suit les patients et vous voyez qu'en 3 ans, SKYCLARYS permet d'épargner 1,7 an d'évolution sur le déclin neurologique et fonctionnel, ce qui est tout à fait majeur. L'objectif est de gagner 100 % d'aggravation à long terme et là, on a déjà 55 % de gain à au moins 3 ans.

Vous avez en abscisse, le temps qui passe et en ordonnée la moyenne des moindres carrés par rapport à la baseline. Vous avez en bleu la courbe des patients traités par omavéloxolone. En noir en pointillés, vous avez les patients de la cohorte FACOMS, qui concerne plus de 1000 patients.

Je dois dire que c'est une donnée tout à fait précieuse et exceptionnelle que nous avons à disposition que cette histoire naturelle de la maladie qui repose aussi sur le score mFARS et dont les investigateurs ont, pour 85 % des cas, également inclus les patients dans l'étude de l'omavéloxolone. On a donc une reproductibilité des données obtenues par des investigateurs qui sont des experts.

FACOMS a été faite de 2003 à 2020. L'extension a été planifiée en 2014 jusqu'à 2022. On a donc globalement deux études qui sont contemporaines, et en tout cas sans aucune modification dans la prise en charge des patients sur cette période. Les covariables qui étaient incluses dans le modèle de régression concernaient notamment l'âge au début de la maladie, le score initial de la démarche, le score initial mFARS, donc c'est très bien fait. Il manque la taille d'expansion GAA1, mais qui en fait n'est pas indépendante de l'âge au début de la maladie et de la sévérité au début de la maladie, donc on a des données qui sont pertinentes et fiables.

Je vais dire un mot important sur le profil de tolérance qu'on peut considérer comme satisfaisant, ce qui, encore une fois, est confirmé par notre pratique clinique dans l'accès précoce. C'est MOXle Part 2 qui indique qu'une plus grande fréquence d'effets indésirables est identifiée avec l'omavéloxolone, mais limitée aux 12 premières semaines avec 1 seul patient qui a un effet indésirable grave lié au traitement dans le groupe omavéloxolone. Il faut s'intéresser aux enzymes hépatiques, qui sont plus souvent augmentées sous omavéloxolone, mais qui ne sont pas associées à des augmentations concomitantes de la bilirubine totale et qui correspondent vraisemblablement à une réponse physiologique à l'activation de la voie Nrf2.

Les augmentations des transaminases sont transitoires et sont réversibles, habituellement après 4 semaines d'arrêt et permettent volontiers de reprendre le traitement par la suite. Point important, il n'y a pas d'élément en faveur d'un risque de lésions hépatiques.

Concernant l'atteinte cardiaque, il y a davantage d'augmentations du biomarqueur BNP chez les patients traités par omavéloxolone, mais à nouveau, il n'y a pas d'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque. Les patients qui avaient des antécédents de cardiomyopathie, qui correspondent à 50 % des patients inclus dans MOXle Part 2 et avec une encore meilleure efficacité de l'omavéloxolone, n'avaient pas d'augmentation cliniquement significative du BNP.

Finalement, la RCP permet de donner des conditions qui encadrent bien la mise sous traitement et définissent très clairement les modalités d'arrêt en cas de modification transitoire du bilan hépatique et cardiaque.

Finalement, SKYCLARYS est un progrès thérapeutique qui est indéniable, tout à fait inédit pour les patients atteints de cette maladie très sévère. Le SKYCLARYS répond très bien au besoin médical qui est majeur et non couvert, avec des données d'efficacité robustes, convaincantes, un effet cliniquement pertinent et la mise à mal, une entrave — ce qui est fondamental, un ralentissement du processus neurodégénératif et un profil de tolérance qui est satisfaisant et bien cadré par les recommandations, avec une forme orale pour ces patients atteints de maladie neurodégénérative qui est appropriée et qui facilite la coordination des centres.

Mme WILMET. - C'est donc pour toutes ces raisons extrêmement étayées que nous sollicitons, comme nous l'avons vu tout à l'heure, un SMR important et une ASMR IV reflétant ce progrès thérapeutique. Nous vous remercions.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci à vous pour ce respect parfait du timing. La discussion est ouverte. Je passe la parole à Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup pour votre présentation. Je suis interniste et thérapeute par ailleurs. Vous avez parlé d'un plan de développement complet pour votre molécule. Or, sauf erreur de ma part, vous présentez une phase 2. Un plan de développement complet, c'est une phase 3, et même à la grande époque avant la crise du VIH on avait deux phases 3 pour assurer la robustesse des résultats. Est-ce que je me trompe en considérant que le plan de développement est incomplet, et pourquoi, alors que vous avez des centaines de patients traités qui pourraient facilement réaliser un essai de phase 3 ?

Mme BACIOTTI.- Nous sommes dans le cadre d'une maladie rare. Il arrive dans les maladies rares que l'on ait l'accès sur les phases 2. Encore une fois, nous avons eu l'accord de l'EMA donc les autorités européennes ont reconnu cette phase 2.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Est-ce que vous comprenez que pour des experts de l'évaluation des médicaments dans le cadre d'un raisonnement complet, la phase 2 va permettre d'émettre des hypothèses qui vont être vérifiées par la phase 3 — puisqu'on n'a plus maintenant qu'une seule phase 3 — nous considérons que les données ne sont pas aussi robustes, comparativement à votre présentation qui est très laudative pour votre molécule ?

Mme BACIOTTI.- Je vais laisser les experts s'exprimer, mais clairement, vous avez vu les données d'efficacité et de tolérance, elles sont robustes.

M. le Pr ANHEIM.- C'est ce que je considère également. Là, nous avons des données que je considère fiables, pertinentes, bien menées sur le plan méthodologique et surtout tout à fait concordantes avec l'expérience que nous avons maintenant dans le cadre de l'accès précoce où l'on a pu inclure plus de 300 patients en 6 mois avec le même type de tolérance satisfaisante.

Sur la base de ce que disent les patients, puisqu'on est dans le cadre de l'impression clinique, il y a très souvent une amélioration de la parole et de la fatigue.

Mme le Pr DURR.- Si je peux ajouter quelque chose, nos collègues américains, qui sont un peu plus avancés avec cette molécule qui a l'AMM, nous rapportent la même chose. C'est-à-dire que dans leur quotidien actuel, il y a cette amélioration que nous avons vue dans MOXle Part 1 et MOXle Part 2.

Dans les maladies rares, c'est vrai que nous sommes tous très connectés sur ce qu'il se passe dans les autres pays, donc une deuxième phase 3 pour d'autres molécules me surprend un peu. Je parle pour les maladies rares, mais je ne suis que là-dedans.

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

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Bonjour. Je suis cardiologue, je vais donc revenir sur l'atteinte cardiaque dont on sait qu'elle est quasi constante quand on la recherche et qu'à terme, c'est la principale cause de mortalité par insuffisance cardiaque ou par trouble du rythme. Là-dessus, je pense qu'il n'y a pas de discussion.

Je voulais poser deux questions, l'une sur les critères d'inclusion dans votre étude et l'autre sur le suivi de l'atteinte cardiaque. Concernant les critères d'inclusion, vous nous avez dit que vous acceptiez l'inclusion de patients avec une atteinte cardiaque légère ou modérée, ce qui

implique que vous recherchez systématiquement l'atteinte cardiaque avant l'inclusion des patients.

Comment expliquer, dans ces conditions, qu'il y ait une forte dissymétrie entre les deux groupes, puisqu'il y a 49 % de patients avec atteinte cardiaque authentifiée dans le groupe expérimental et seulement 21 % dans le groupe contrôle ? Comment expliquez-vous cette dissymétrie ?

M. le Pr ANHEIM.- Le critère pour l'inclusion est une fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure à 40 % et, comme critère de non-inclusion, les patients qui ont une coronaropathie, une insuffisance cardiaque NYHA avec supérieur à 2, un trouble de la conduction, une fibrillation auriculaire. Ça, c'était pour les critères d'inclusion. Je suis tout à fait d'accord avec vous, quand on recherche la cardiomyopathie, elle est présente chez tous les patients.

Je ne peux que rappeler les critères d'inclusion et dire que je suis d'accord avec vous sur le fait que tous les patients ont en fait une cardiomyopathie et insister sur le fait que l'omavéloxolone a donc été exploré chez des patients ayant une cardiomyopathie et qu'il est montré que quand on faisait la distinction entre ceux qui avaient une cardiomyopathie sur la base des critères d'inclusion et ceux qui n'en avaient pas, l'omavéloxolone marchait d'autant mieux chez les patients avec une cardiomyopathie.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Cela ne répond pas tout à fait à la dissymétrie entre les deux groupes, mais effectivement, si ce n'était pas une exigence diagnostique très précise, on peut se retrouver avec une certaine dissymétrie.

Ma deuxième question est sur le suivi. Vous disposez, dans le groupe expérimental, d'un suivi en extension de 3 ans qui vous permettrait donc d'avoir des informations assez précises sur le devenir de l'atteinte cardiaque.

Vous nous parlez de taux de BNP. Sur un recul relativement limité, ce n'est pas étonnant qu'il ne varie pas trop et qu'il n'y ait pas d'élévation significative. Par contre, on n'a aucune information sur les événements cliniques éventuels, l'insuffisance cardiaque, les morts subites, les taux de fibrillation atriale. En tout cas, je n'ai pas retrouvé cela dans l'étude. Sur une durée de suivi de 3 ans, je pense que nous aurions pu avoir des informations plus précises.

M. le Pr ANHEIM.- Oui. Nous avons des informations précises dans la première étude qui montre qu'il n'y a pas de surrisque cardiaque chez les patients traités par omavéloxolone par rapport aux patients qui ne sont pas traités par omavéloxolone, et on n'a pas de données particulières dans le cadre du suivi.

Mme le Pr DURR.- Je voulais dire quand même que nous avons fait une étude avec Françoise Poussat pour comprendre lesquelles des cardiomyopathies allaient décompenser dans le temps et nous nous sommes rendu compte qu'il n'y avait aucun facteur, même cardiaque intrinsèque, qui pouvait prédire la décompensation assez rapide à un moment donné du cœur chez ces patients, et nous avons quand même suivi des centaines de patients avec elle.

La seule chose qui finalement allait mettre les gens sur une pente qui allait décompenser le cœur, c'était les très grandes expansions génétiques, donc avoir une maladie plus sévère sur le plan génétique en général. Nous n'avons pas d'information sur ce qu'il s'est passé dans le temps, il n'y avait aucun événement, mais on ne s'y attendrait pas non plus sur 3 ans en principe puisque c'était des gens qui étaient relativement avec des cardiomyopathies comme on les voit. Souvent, pendant 20 ans, il ne se passe pas grand-chose au moment où la décompensation va arriver plus tard. Je ne sais pas si cela répond à vos questions.

M. le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Partiellement. En tout cas, merci pour vos réponses.

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

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour, Alexandra et Mathieu. Il n'y a aucune doute sur le fait que ce médicament joue un rôle et semble infléchir quelque chose dans l'évolution de la maladie Friedreich. La question qui se pose pour nous, ce n'est pas de dire que le médicament présente une certaine efficacité, mais aussi de mesurer l'intensité de l'effet. Quand on regarde le dossier, l'intensité de l'effet, c'est 2,4 points sur une échelle supérieure à 90 points, donc il est évident que cela pose la question de savoir, surtout sur une durée courte, quelle est la pertinence clinique de cet effet.

Il est évident également que 2 points sur l'échelle, cela ne veut pas dire la même chose quand on est au début de l'échelle et quand on est à la fin de l'échelle. On a l'habitude de cela dans les maladies neurodégénératives, par ailleurs. La question qui nous est posée est de savoir quelle est l'importance de l'effet, sa pertinence, et finalement quels sont les malades qui, selon vous, pourraient plus bénéficier de ce traitement, en sachant que quand on regarde les résultats, la variation est essentiellement sur l'échelle de stabilité et sur l'échelle de coordination, pas tellement sur la dysarthrie et pas non plus tellement sur les autres éléments de l'échelle. C'est le premier point.

Le deuxième point, c'est que j'ai découvert à ce moment-là qu'il y avait une forme clinique un peu particulière qui était la forme clinique avec les pieds creux. Je ne savais pas que les pieds creux étaient une forme clinique, je pensais que cela rentrait dans le cadre général de la maladie de Friedreich. Est-ce que chez les patients qui ont des pieds creux, même si je comprends qu'ils ont des difficultés à marcher en plus, il peut y avoir une différence ? Y a-t-il une forme clinique particulière, comme c'est suggéré dans certains éléments du dossier et de l'AMM en particulier ? Voilà mes questions.

M. le Pr ANHEIM.- Je vais déjà répondre à la deuxième question, celle des pieds creux. Je pense qu'Alexandra sera d'accord avec moi pour dire que pour nous, c'est une question qui n'est pas complètement pertinente en pratique quotidienne. Il y a quelques patients qui ont des pieds creux, il y a quelques patients qui ont ce que l'on appelle des pseudo-pieds creux. C'est très important que vous me posiez cette question.

Cela me permet de rajouter quelque chose que je n'avais pas dit dans mon exposé, que l'analyse qui a inclus les patients y compris avec pieds creux sévères sur la base du test à la lampe montre toujours un résultat statistiquement significatif avec un gain de 1,93, donc on est près des 2 points. On revient sur le fait que même avec les pieds creux, il y a un gain. C'est vraiment important.

Ensuite, je reviens sur la pertinence clinique. Pour moi, encore une fois, la pertinence clinique est triple. On a d'abord pour la première fois un résultat positif sur le critère de jugement principal sur une étude bien menée, à 1 an, sur plus de 50 patients qui ont été inclus avec le traitement et 50 % sur placebo. C'est tout à fait satisfaisant et c'est un point qu'il ne faut pas négliger. Le résultat est positif.

Le deuxième élément, c'est qu'on a un gain de 2,40 points et encore une fois, on obtient déjà en 48 semaines que les patients traités s'améliorent deux fois plus que les autres patients ne s'aggravent. Il ne faut pas le négliger. On voit les patients et en 1 an, ils perdent 1 à 2 points. On peut considérer que 1 à 2 points en un an, ce n'est pas grand-chose, mais en 8 à 10 ans ils perdent la marche et en 20 ans ils meurent.

Quand on fait l'inverse, il ne faut pas le négliger non plus. Quand on gagne, en 1 an, 2,4 points et quand on combine les formes plus sévères — puisque vous le dites, dans les formes plus sévères on associe cardiomyopathie et GAA1 —, on va même gagner 4 points. C'est tout à fait majeur pour moi. Un ralentissement de 55 % à trois ans, c'est inédit et un effet majeur. Il faut imaginer le Titanic qui fonce sur l'iceberg. Si on arrive à ralentir le moteur de 100 % et que le Titanic s'arrête avant d'avoir cogné l'iceberg, on a gagné. On est exactement dans la même situation.

Quand on commence tôt, c'est d'autant plus efficace. Quand on a une maladie sévère, le Titanic qui va vite, on est d'autant plus efficace. Quand il y a une cardiomyopathie, on est d'autant plus efficace, mais même dans les formes tardives, on a encore un gain. Vous dites « pas grand-chose sur la dysarthrie ». Moi, je vois qu'on a un résultat statistiquement significatif sur la dysarthrie et pour parler aux patients et aux aidants, il est fondamental de ralentir l'évolution de la dysarthrie ou même de gagner un point de dysarthrie, même chez ces patients qui sont en fauteuil roulant, qui parlent mal, qui ne voient plus très bien, n'entendent plus très bien. S'ils peuvent parler un peu mieux ou un peu plus longtemps, c'est un gain qui est fondamental pour moi.

Pour moi, au contraire, nous avons là une pertinence clinique dans le cadre d'une maladie rare qui est extrêmement sévère, une pertinence clinique avérée et tout à fait nette et inédite.

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

Mme le Pr DURR. - Merci pour l'écoute.

(Mme le Pr Alexandra Durr, M. le Pr Mathieu Anheim, Mme Elodie Wilmet et Mme Béatrice Raciotti quittent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président. - Je suis désolé, je sais qu'il y avait d'autres questions. Sylvie, tu voulais intervenir.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - C'était pour parler de la taille de l'effet comme l'a fait Michel, notamment sur les résultats qu'ils nous donnaient. On voit qu'en moyenne, la différence entre les deux groupes sur les aspects bulbares, ce n'est même pas un 0,5 point,

cela va être 0,2 point en moyenne, ce qui veut dire qu'il n'y a pas beaucoup d'enfants qui se sont améliorés de façon différentielle entre les deux groupes.

Je rappelle que nous avons beaucoup insisté sur la taille de l'effet dans notre évaluation et sur le fait que 2 points sur 99, ce n'est pas beaucoup, et qu'en plus, la part bulbaire sur l'échelle ne compte que pour 5 % du total et que la plupart des points — d'ailleurs c'est ce que l'on retrouve dans leur forest plot — étaient apportés par la coordination des membres supérieurs, même pas inférieurs.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Quand il dit que les patients en fauteuil roulant améliorent leur dysarthrie, il n'a pas répondu à ma question de savoir quels sont les patients qui bénéficieraient de ce traitement. Je ne suis pas du tout convaincu que les patients en fauteuil roulant, comme dans toutes les maladies dégénératives avec de grands symptômes neurologiques, bénéficient de ce type de traitement. Ils sont enthousiastes mais c'est tout.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - L'exclusion des pieds creux est une décision du laboratoire. On imagine que c'est parce que cela devait augmenter la taille de l'effet, mais cela n'a pas introduit de biais de confusion puisque pour une fois, la randomisation était stratifiée sur l'existence des pieds creux, mais bon, personnellement, je n'ai pas changé d'avis.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Dans l'EPAR, même à cause des pieds creux ils avaient soulevé l'idée qu'ils identifiaient une nouvelle forme clinique de maladie qui peut-être ne répondait pas autant au traitement, etc.

M. le Pr COCHAT, Président. - Patrick Niaudet.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT. - Je voulais revenir sur la période d'extension entre l'année 1 et l'année 3 sur leur diapositive 11. On a un peu l'impression qu'il y a une amélioration éventuelle tout à fait nette pendant la première année, mais qu'ensuite, il y a une aggravation progressive, que ce soit avec le placebo ou que ce soit avec le traitement. Est-ce que je me trompe ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Oui, c'est cela, mais cela veut dire qu'après, à partir de là, ils disent « on gagne 1 an ou on gagne 1,5 an sur l'évolution de la maladie par rapport aux contrôles ». On sait que les contrôles avaient été discutés dans l'analyse méthodologique qu'avait faite Sylvie.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Surtout que dans le dossier nous n'avions aucun élément pour nous assurer que les contrôles ressemblaient aux traités. C'est un point majeur pour pouvoir interpréter des différences si on ne sait pas si au départ ils sont pareils ou pas.

Un intervenant. - Les malades continuent donc de s'aggraver ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Oui.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Si vous voulez, en tant que neurologue, on s'est posé beaucoup de questions en particulier avec d'autres types de traitement et c'est la première fois qu'on montre qu'il y a un effet sur l'évolution globale de la maladie. À partir de là, quelle est l'intensité ? Quelle est l'importance de l'effet ? Comment pouvons-nous la caractériser

nous-mêmes ? Nous avons reconnu que ce médicament avait un intérêt, mais dans le dossier tel qu'il est présenté à l'heure actuelle, il est compliqué d'évaluer cette intensité.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je suis moi aussi frustré sur le fait de savoir si derrière un score de 2 sur 90 il n'y a pas des sous-groupes qui peuvent en bénéficier. Ce sont des questions que je voulais leur poser.

Sinon, je voudrais revenir sur cette courbe qui est très bien. Je voudrais plaider pour une ASMR IV pour la raison suivante. On est dans une maladie qui a zéro traitement. On est donc à la première étape. Il y a toujours eu cette démarche thérapeutique dans l'histoire thérapeutique des maladies. On a des premiers médicaments qui influencent. Bien sûr, on ne sait pas très bien quel est le degré d'influence derrière cette divergence de courbe, mais le fait que cela influence — et cela reprend son parallèle —, c'est quelque chose de positif, c'est une première étape d'efficience médicamenteuse, et moi je plaiderais pour une ASMR IV.

Par exemple, si nous faisons le parallèle avec la fibrose pulmonaire, si on remplace cela par le VEMS, c'est un peu le même type d'évolution que l'on a. On a une freination temporaire et après, cela reprend son parallèle.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je serais assez favorable à ce que tu dis, et je me poserais la question d'un SMR modéré et d'une ASMR IV.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec ce que tu dis. Il y a quand même une petite avancée dans un domaine où il n'y avait absolument rien. Même si la quantité d'effet nous déçoit tous un peu, je suis assez favorable pour upgrader les deux. Nous étions sur un SMR faible et une ASMR V, pour mémoire, et ils demandent un SMR important et une ASMR IV.

Un chef de projet, pour la HAS.- Sur cette diapositive, il s'agissait des points de discussion sur la comparaison externe que nous venons de voir. Sylvie, je pense que tu peux en dire un mot. Ce sont les biais que nous avons mis en lumière pour cette comparaison.

Mme le Pr CHEVREY, membre de la CT.- Oui, parce que ce que vous semblez croire, c'est que ces données viennent de l'essai comparatif, mais non, cela provient d'une comparaison indirecte pour lesquelles ils ont dû appairer les traités à des contrôles.

Simplement, l'appariement a inclus un nombre de variables limité et on n'est pas assuré d'un biais de confusion résiduel, d'autant plus que même sur les facteurs qui ont été pris en compte dans le score, je vous rappelle qu'ils utilisaient comme mesure d'équilibre une différence moyenne standardisée de moins de 50 %, ce qui est énorme. Dans la littérature, on retient moins de 10 %.

C'est ce qui conduit à penser qu'il y a un biais de confusion dans l'estimation de l'effet, d'autant plus qu'il y avait un biais d'attrition avec des données manquantes importantes puisqu'il y a eu 61 % des malades traités qui avaient une évaluation à 3 ans, et 57 %, un peu moins des deux tiers, qui étaient évalués. Je pense qu'il est un peu trompeur de penser que la comparaison que l'on voit est issue d'un essai propre, contrôlé, randomisé.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y avait également éventuellement une différence de prise en charge puisque les patients issus de l'étude FACOM — une cohorte qui avait débuté en 2003 — ont peut-être été suivis beaucoup plus anciennement.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- J'arrête là, parce que la prise en charge en 2004 n'était pas très différente de ce qu'elle est aujourd'hui et de ce qu'elle était il y a quelque temps. En réadaptation fonctionnelle, cela fait longtemps qu'on sait prendre en charge les Friedreich.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que nous passions au vote. Plutôt que de voter le maintien ou le non-maintien, je propose que vous redonniez d'emblée l'évaluation que vous proposez.

Mme MASIA, pour la HAS.- Peux-tu projeter ta slide sur les éléments ? Je ne sais pas si vous avez tous les éléments en tête.

Un chef de projet, pour la HAS.- Effectivement.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Concernant le SMR, il y a 13 voix pour un SMR modéré et 8 voix pour un SMR faible. Concernant le niveau d'ASMR, nous avons 11 voix pour une ASMR V et 10 voix pour une ASMR IV. C'est donc un SMR modéré et une ASMR V.

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

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