



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 janvier 2025

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. Examen - Post-AMM – Renouvellement SKYCLARYS (traitement de l'ataxie de Friedreich (AF)) (omavéloxolone) (CT AP-424) BIOGEN FRANCE SAS

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à SKYCLARYS qui va nous être présentée par la chef de projet qui est à distance, avec une contribution de l'Association Française de l'Ataxie de Friedreich (AFAF), Sylvie comme rapporteur. C'est un renouvellement d'AP.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il s'agit du renouvellement d'un accès précoce pré-AMM de SKYCLARYS, omavéloxolone, 50 mg en gélule. L'indication du produit, c'est le traitement de l'ataxie de Friedreich chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans ou plus. C'est un médicament orphelin depuis 2018. Il a une AMM centralisée européenne depuis le 9 février 2024. Ce produit a eu une autorisation d'accès précoce pré-AMM délivré le 16 novembre 2023. Ce produit a eu un avis de la commission d'inscription en ville et à hôpital le 11 septembre 2024.

Un mot sur la stratégie thérapeutique. SKYCLARYS est la seule spécialité disposant actuellement d'une AMM dans la maladie. La prise en charge peut être globale et précoce dans cette maladie avec un suivi multidisciplinaire et les traitements pharmacologiques actuellement prescrits sont l'idébénone, la coenzyme Q10 et certaines vitamines.

Lors de cet avis d'inscription du 10 juillet 2024, post-audition, la commission a attribué à la spécialité un SMR modéré dans l'indication, avec un rapport efficacité/effets indésirables limité à court terme, qui restait à préciser à plus long terme. La commission a attribué également 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 d'évaluation neurologique mFARS et l'absence de mise en évidence de l'effet observé versus placebo sur les critères d'évaluation secondaire 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 ;
- de l'interprétation des résultats issus des données de comparaison directes, de la fréquence des effets indésirables rapportés et la mise en évidence de risques de lésion hépatique et de lésion cardiaque congestive.

Le laboratoire pour ce renouvellement a déposé les données collectées du 17 janvier au 16 juin 2024, six mois, au cours du PUT-RD de ce produit via la plateforme BaMaRa. 221 patients ont été exposés au traitement. Vous avez d'ailleurs le pourcentage de cardiopathie et de patients n'ayant plus la capacité de marcher dans cette petite cohorte. 37 % des patients ont un traitement concomitant par idébénone. 65 patients ont complété la première visite de suivi à M3. Les variables d'efficacité au cours de ce PUT-RD sont le score neurologique SARA qui va

de 0 à 40 points, et le score de qualité de vie SF-12.

Au cours du suivi, 149 effets indésirables ont été rapportés chez 60 patients. Les effets indésirables les plus fréquents sont des augmentations de transaminases, de la fatigue, de l'asthénie, des myalgies, des diarrhées et des douleurs abdominales. 28 événements indésirables ont été considérés comme graves chez 10 patients, dont deux événements d'issues fatales. Un autre événement a été qualifié le probablement lié au traitement, un choc hypovolémique après quatre jours de traitement secondaire à une déshydratation causée par une diarrhée et des vomissements.

Nous vous proposons de discuter le libellé de ce renouvellement d'AAC pour cette spécialité. L'indication visée dans la demande est une maladie grave, rare et invalidante. Il n'existe pas de traitement approprié dans la pathologie, dans la mesure où aucune thérapeutique médicamenteuse spécifique de la pathologie ne dispose de données satisfaisantes d'efficacité. En l'absence de traitement approprié, la mise en œuvre de traitement innovant dans l'indication ne pourrait être différée compte tenu de la gravité de cette maladie évolutive.

Ce que nous vous proposons de discuter, c'est surtout la présomption du caractère innovant de la spécialité. Compte tenu du caractère non comparatif des nouvelles données recueillies dans le cadre du PUT-RD et des conclusions précédemment émises sur la pertinence clinique de l'effet observé versus placebo à 48 semaines de traitement, les données déposées dans le cadre du dossier de renouvellement d'AP permettent ou ne permettent pas, vous en jugerez, de maintenir la présomption de caractère innovant de la spécialité, dont le rapport efficacité/effets indésirables apparaît désormais limité dans l'indication en référence à l'avis d'inscription du produit.

Le traitement SKYCLARYS reste une nouvelle modalité de prise en charge thérapeutique chez les patients ayant une ataxie de Friedreich et est susceptible d'apporter un bénéfice important chez ces patients.

Je passe la parole à l'association de patients.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Madame. La parole est à vous. Si vous pouvez nous présenter votre position par rapport à SKYCLARYS en cinq minutes maximum, ce serait parfait.

M^{me} DIEUSAERT.- Bonjour. Juliette Dieusaert, vous m'avez déjà auditionné une fois et on vous remercie de le faire une deuxième fois. Je suis membre du conseil d'administration depuis 26 ans et présidente pendant 20 ans, maman d'un fils Friedreich, ex-généraliste.

Nous avons voulu recueillir les ressentis des patients et des proches en vie réelle après trois à neuf mois de traitement. On a déjà fait des premiers entretiens qualitatifs qu'on a dû vous transmettre il y a quelques jours avec 9 patients qui avaient accepté de témoigner entre trois et six mois de traitement. Sur ces personnes, une ne ressentait rien, mais ce qui était étonnant, c'est que les autres nous parlaient toujours des mêmes choses : l'équilibre, la motricité, la coordination, mais aussi la fatigabilité et l'élocution.

Aussi, nous avons relancé en novembre un questionnaire par e-mailing en ciblant ces aspects, mais aussi en mettant des questions ouvertes. Je rappelle que la prescription en France est

faite chez des personnes qui marchent avec ou sans appui et chez des personnes en fauteuil roulant, manuel ou électrique. Pour nous, c'est quelque chose d'important. Nous avons eu 109 répondants. Sur les 109, 41 n'en prennent pas, 10 n'ont pas 16 ans. Certains cherchent encore des rendez-vous chez les neurologues, des contre-indications habituelles, des neurologues sceptiques, dubitatifs et attentistes, et des patients attentistes aussi ou qui ont peur des effets secondaires. Sur les 68 des 109 répondants qui ont commencé le SKYCLARYS, 6 ont arrêté 3 autres dont les posologies ont été diminuées. Pour quelles raisons ? Ce sont toujours les mêmes raisons que dans l'essai MOXIe, à savoir nausées, problèmes digestifs, augmentations des transaminases, etc. Soit le SKYCLARYS a été arrêté, soit il a été repris, soit il a été diminué dans sa posologie.

Nous avons décidé de nous centrer sur les 58 personnes qui prenaient trois gélules depuis le début. Sur ces 58 personnes, on a eu des retours de 26 personnes qui marchent avec ou sans appui, et 32 en fauteuil. Ensuite, vous avez les résultats positifs et les ressentis les plus importants des 58 patients en question. Chez les personnes qui marchent, le numéro un attendu, c'est l'équilibre et le nombre de pas. En deuxième position, la fatigabilité, élément qui va revenir aussi en deuxième position chez les personnes en fauteuil. Et chez les personnes en fauteuil, la première chose qui vient, c'est l'élocution. L'élocution, je vous le dirai après en fonction de la durée de traitement. La fatigabilité est en deuxième position pour tout le monde, puis motricité et coordination, notamment chez les personnes en fauteuil roulant qui peuvent davantage manipuler le fauteuil ou faire davantage de choses au niveau des bras. Il a été constaté aussi, pour quatre personnes, moins de fausse route. Et une personne, c'était flagrant parce que je l'ai vu en visio, n'avait plus du tout de nystagmus alors qu'avant, il était tellement important que ça la gênait beaucoup dans le quotidien.

On reprend à peu près le même tableau, sauf qu'entre deux, vous avez reçu un document plus complet en fonction de la durée du traitement, en fonction du nombre d'années de maladie. Chez les personnes qui marchent avec ou sans appui, le SKYCLARYS a amélioré l'équilibre dès le quatrième mois de traitement. En deux, la fatigabilité, en trois, la motricité et l'élocution. Les personnes en fauteuil, nettement en premier, 72 %, c'est l'élocution, quel que soit l'âge des personnes, quelle que soit l'évolution de la maladie, parfois très atteinte, mais après six mois de traitement. C'est ça qui est marquant dans ce qu'on a observé. La fatigabilité est diminuée chez toutes les personnes en fauteuil roulant de tous âges. La coordination, la motricité, même chose après six mois de traitement.

Qu'est-ce que ça change dans votre vie ? Ça change beaucoup quand on se fait mieux comprendre, qu'on est plus intelligible, qu'on peut davantage parler parce qu'on a plus de souffle et qu'on est moins fatigué. Ce sont quelques verbatims parmi tout ce qu'on a reçu : moins de fatigue, plus de moral, plus de motivation pour le travail, les stages, etc. L'élocution est un élément social capital qui fait que beaucoup ou les parents nous disent : « *Il participe à la vie familiale, il a retrouvé des amis, il sort, etc.* ».

On a aussi demandé aux personnes qui ne sentaient rien, qui n'avaient aucun effet. On a demandé les effets positifs, mais aussi aucun ressenti. Les personnes nous ont expliqué qu'il était trop tôt pour ressentir l'effet du traitement parce qu'elles l'avaient depuis peu de temps. L'état de la maladie ne leur permettait pas encore de ressentir parce que ce sont des personnes en début de maladie, qui titubent et des pertes d'équilibre. Certaines nous disent

aussi : « J'ai l'impression que ma maladie n'évolue plus », mais les neurologues avec les échelles SARA sauront mieux parler que nous.

Pour terminer, je voudrais insister sur quelques éléments, à savoir que la fatigabilité chez tous les patients, en fauteuil ou pas, est une constante. L'élocution, c'est chez tout le monde, mais encore plus chez ceux qui sont plus atteints parce que les troubles d'élocution ne commencent pas tout à fait en début de maladie, mais après. Après six mois de traitement, l'équilibre, c'est surtout chez ceux qui marchent, mais aussi ceux qui sont en fauteuil, pour le tonus du tronc. Malgré quelques effets secondaires négatifs que l'on connaît, souvent transitoires, 6 sur 68 seulement ont arrêté de prendre le SKYCLARYS.

Dans la vie réelle, nous avons une amélioration de la qualité de vie. 88 % espèrent continuer à en bénéficier. Nous demandons de prendre en compte les éléments importants de qualité de vie, notamment la fatigabilité et l'élocution qui transforment leur vie. Nous demandons comment étudier plus en détail les effets sur l'élocution et peut-être voir le questionnaire de qualité de vie qui nous semble peu adapté à notre pathologie car on leur demande combien d'étages ils montent ou s'ils savent jouer aux boules. On rappelle, mais ce n'est pas votre rôle, l'urgence d'un essai pédiatrique avec tous les décès en dessous de 25 ans. Merci de votre attention.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup parce que votre contribution est exemplaire, extrêmement contributive, je vous en remercie beaucoup.

J'ai une petite question sur les critères que vous avez indiqués de fatigabilité, d'élocution, etc. Vous avez utilisé quel type de méthode ? C'est un questionnaire ouvert ou est-ce que vous avez utilisé une échelle de type oui/non ou quelque chose de plus nuancé ?

M^{me} DIEUSAERT.- Oui, on a utilisé oui/non pour les cinq critères dont je vous ai parlé tout à l'heure, puisque c'est ce qui revenait toujours (élocution, motricité, etc.). Après, il y avait toujours une réponse ouverte. Ils pouvaient faire des commentaires. Pour la durée de la maladie, on a posé comme question l'âge de début, leur âge, s'ils étaient en fauteuil, etc. Tous les diagrammes sont dans le document que nous vous avons envoyé vendredi soir. Je n'ai pas le temps de les passer, il manque effectivement tous ces diagrammes sur l'équilibre, etc.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Michel Clanet.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci, Madame, de votre présentation très intéressante et très claire. On sait quelle est la variabilité des symptômes chez les personnes qui ont des maladies de Friedreich dans le temps. Vous dites qu'il y a une amélioration de l'élocution et vous souhaitez la documenter d'après ce que j'ai compris dans ce que vous disiez en commentaire. Est-ce que ces modifications de l'élocution ont été constatées par les aidants ou par l'environnement ? Est-ce qu'on a des éléments qui permettent d'aller un peu plus avant dans l'importance de l'amélioration de l'élocution ? Comme vous le disiez, chez les personnes en fauteuil et qui ont des troubles de l'élocution importants, c'est un sujet majeur.

M^{me} DIEUSAERT.- Soit ce sont les personnes elles-mêmes qui disent qu'elles peuvent parler plus longtemps, qu'elles ont plus de souffle, etc., soit c'est l'entourage. C'est aussi

l'orthophoniste, le kinésithérapeute, la grand-mère qui téléphone de temps en temps qui dit « tu parles beaucoup mieux, je te comprends mieux ». La question qu'on pose, je l'avais déjà signalée l'hiver dernier à la HAS, sur le forum américain, je voyais qu'ils parlaient très souvent de l'élocution et de son amélioration, mais il n'y a pas d'enregistrement, rien n'est fait. J'ai demandé à quelques-uns d'enregistrer leur voix, je trouve tellement ça essentiel. Ce qui est étonnant, je peux le constater chez le fils du président ou chez notre fils, qui est très évolué, en ce moment, tout le monde lui demande ce qu'il a. Un effet placebo, au bout de six ou huit mois, je veux bien, mais notre fils ne parlait quasiment plus parce qu'il n'était plus intelligible, il n'avait plus de souffle. C'est la même chose pour le jeune fils du président, qui est très jeune, il a moins de 20 ans. Tous les deux sont à six mois de traitement, c'est ça qui est un peu surprenant. Et d'autres aussi.

Nous, on constate, on est la voix des patients, il faut en tenir compte. Ils nous le disent quasiment tous pour la fatigabilité : « J'ai du courage le matin pour me lever. J'emmène même ma fille à l'école, je ne le faisais plus avant. J'ai repris un temps plein ». Il faudrait vraiment tenir plus en compte dans le suivi à venir. On n'est qu'à neuf mois de traitement maximum pour ceux qui le prenaient depuis le début. Je pense que ce serait intéressant de continuer cette analyse, c'est tellement important.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revoir les résultats, je voulais aussi vous féliciter pour votre étude puisqu'on a rarement des données aussi détaillées. Sur la diapositive 3, vous dites que tout le monde a amélioré son élocution et la fatigabilité. J'ai l'impression que tout le monde, non. C'est peut-être parce que la perception des difficultés est liée à l'évolution différente de la maladie chez les marchant et les non-marchant, comment expliquez-vous autrement que l'amélioration de l'élocution n'est pas notée chez les enfants qui marchent ?

M^{me} DIEUSAERT.- Pour la simple raison que les problèmes d'élocution, la dysarthrie, arrivent un peu plus tard.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Par ailleurs sur la fatigabilité, vous êtes d'accord avec moi qu'il y a moins d'un enfant sur deux qui dit que ça s'est amélioré ?

M^{me} DIEUSAERT.- Oui. Ce sont des adultes au-dessus de 16 ans. Oui, je suis d'accord avec vous, mais en même temps, ce n'est pas loin d'un sur deux. Pour nous, c'est énorme. C'est une pathologie où il y a une grande fatigabilité due à l'atteinte mitochondriale. La fatigabilité est majeure chez ces personnes-là.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais ça reste des petits effectifs manifestement.

M^{me} DIEUSAERT.- Oui, mais c'est une maladie rare.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie, on a affaire à une association de patients et pas un essai clinique. Il faut qu'on adapte notre appréciation. Je trouve que c'est très bien qu'on ait ces données-là.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Oui, surtout que dans les maladies non rares, il est rare

d'avoir des données aussi détaillées.

M^{me} DIEUSAERT.- Si vous pouvez regarder le document avec les cinq, six slides complémentaires sur les résultats qui affinent les choses, selon l'âge, etc., vous comprendrez.

M. le P^r COCHAT, Président.- Céline.

M^{me} le D^r EIDEN, membre de la CT.- Bonjour. Je voulais vous remercier aussi parce que c'est très intéressant d'avoir le ressenti du terrain. Je voulais vous demander, dans le questionnaire, vous avez mis les ressentis positifs. Est-ce que vous aviez prévu les effets indésirables ? Au quotidien, qu'est-ce qui n'était pas positif de prendre ce traitement ?

M^{me} DIEUSAERT.- Oui, je vous ai dit tout à l'heure que ceux qui ont arrêté ou dont les posologies ont été diminuées, sont des personnes qui ont des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleur abdominale, augmentation des transaminases). Certains aussi, c'était marquant – c'est une minorité – une augmentation de la fatigabilité pendant les trois premiers mois. Après, ça allait mieux. Le reste, il y a eu trois épistaxis. Deux jeunes femmes ont signalé des troubles des règles, mais elles n'ont pas compris qu'il y avait une interaction entre le SKYCLARYS et la contraception. Il faut qu'on soit clair là-dessus, c'est indiqué, la contraception hormonale. Après, ça s'est arrangé. C'était surtout ça.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Madame la chef de projet.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je voulais préciser concernant la tolérance, nous avons regardé la tolérance lors de l'essai randomisé avec ce produit, tous les effets indésirables cités étaient beaucoup plus fréquents que sous placebo : céphalée, nausées, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, diarrhées. Ce sont des effets indésirables qui étaient bien plus importants en pourcentage par rapport au groupe placebo.

M^{me} DIEUSAERT.- Et qui, assez souvent, au moins chez une personne sur deux, sont transitoires. Après trois mois, ça va mieux, y compris la diminution par la suite des transaminases.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'était pour préciser qu'on a fait des données comparatives. Par exemple, les données du PUT-RD sont non comparatives, il ne faut pas l'oublier.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci, Madame. Je crois qu'on n'a jamais eu autant de questions suite à une audition d'association, c'est tout à votre honneur. Merci beaucoup et bonne fin d'après-midi. Au revoir, Madame.

M^{me} DIEUSAERT.- Merci beaucoup. Bon après-midi.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur ce que l'on vient de voir. C'est une étude non comparative et un biais de réponse qui, à mon avis, n'est pas négligeable. Dans cette étude, c'est basé, j'imagine, sur un volontariat de réponse. Elle n'a gardé que ceux qui ont gardé le traitement pendant un certain temps. Forcément, on a une vision biaisée de la

réalité. Il ne faut pas oublier que l'absence de groupe contrôle ne nous permet pas de quantifier le ressenti évolué des patients sous placebo.

Cela dit, je voulais aussi parler des données du PUT-RD qui partagent le même problème d'absence de comparaison, la chef de projet l'a dit. Et il y a un biais d'attrition. Je ne suis pas sûre qu'il n'y ait pas un biais de sélection non plus, est-ce qu'on est assuré que les 221 sont vraiment les seuls qui ont été inclus dans l'accès précoce. Je n'en étais pas sûre.

La deuxième chose, c'est qu'il y a un biais d'attrition énorme. Je ne sais pas si vous avez remarqué, un malade sur quatre est inclus dans le suivi. Là encore, on a une vision extrêmement parcellaire et possiblement biaisée. Elle n'est pas comparative, donc il y a un biais de sélection potentiel. Surtout, on mesure l'effet de l'évolution spontanée du traitement, mais que sur un quart des sujets. On a réfléchi avec la chef de projet sur la conclusion. Ça me rappelle la question qu'on doit avoir globalement ensemble sur ce qu'on attend des PUT-RD et dans quelle mesure les données d'un PUT-RD peuvent nous conduire ou pas à dire que c'est insuffisant pour pouvoir poursuivre. Cela s'intègre dans une réflexion plus générale.

Une chef de projet, pour la HAS.- Avec une échelle différente de celle qui a été évaluée dans l'essai randomisé, une échelle peut-être moins sensible que celle que nous avons vue en essai randomisé.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Il y avait une taille d'effet qui était très minime, on avait deux points d'évolution.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce que je voulais dire de manière candide, c'est une pathologie où il n'y a pas de traitement et où il y a une évolution défavorable inéluctable des patients. Quand on a, même chez très peu de patients, une amélioration des symptômes, je trouve que ça a beaucoup de valeur. C'est peu biostatistique, ce que je dis. C'est la particularité de ces maladies dont on connaît le profil évolutif.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je ne suis pas tout à fait d'accord et la chef de projet l'a rappelé. La dame de l'association avait l'air assez d'accord sur le fait que c'est une évolution très hétérogène. Quand 27 % sont satisfaits, se disent améliorés sur beaucoup de symptômes, je trouve qu'il y a une cassure sur les *barplot* qu'elle nous a montrés. Les améliorations, c'est au mieux un sur deux, plus sur l'élocution pour ceux qui sont en fauteuil, mais pour le reste, ce n'est pas du tout la majorité.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Sylvie, je voudrais quand même rappeler qu'un certain nombre de symptômes – en particulier les troubles de l'élocution, mais pas que – ont été soulignés par l'association de patients, ainsi que par les experts, en particulier lorsqu'on avait eu l'audition. La raison en disant qu'il faudrait qu'on puisse faire des enregistrements et démontrer de manière plus objective, il n'invente pas tout. Moi aussi, j'ai suivi pendant des années des maladies de Friedreich, c'est pour cela que j'ai parlé de la variabilité des symptômes. Il y a des sujets, en particulier les problèmes d'élocution, quand on dit que les enfants sont mieux compris et mieux entendus au téléphone, il ne faut pas le négliger non plus.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je n'ai pas dit que je le négligeais, je dis juste que ce qui m'a frappée chez les personnes qui n'étaient pas en fauteuil, c'était moins d'un répondant sur deux qui se disait amélioré.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Oui, mais attention, l'élocution, quand tu es au début de la maladie, ce n'est pas le sujet, c'est l'équilibre et la coordination. Ensuite, quand tu es en fauteuil, il y a des personnes que tu ne peux plus comprendre quand ils essayent de s'exprimer. Si ça l'améliore, cela veut dire qu'il y a un impact.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il faut rappeler que lors de ce renouvellement d'accès précoces, là en l'occurrence, on discute du caractère présumé innovant avec un bénéfice important d'un traitement. La commission n'a absolument pas remis en cause la prise en charge des patients par ce traitement, elle a attribué un SMR suffisant, modéré à ce produit. C'est là, la différence.

M. le P^r COCHAT, Président.- Patricia.

M^{me} le D^r ÉTIENNE, membre de la CT.- Oui, beaucoup d'entre vous le savent, mais je fais partie de l'association AFAF. Pour répondre à une première question, c'est une anecdote, j'ai fait un de ces entretiens qualitatifs. Cela n'a aucune valeur, mais j'entendais mieux la personne la deuxième fois puisque la méthodologie qu'on avait utilisée pour l'entretien qualitatif, on a fait un entretien semi-dirigé une première fois, puis à six mois. Sur les neuf, j'en ai fait un et je l'entendais mieux.

Cela n'a pas beaucoup de valeur, mais l'association se pose la même question que celle posée ici. On a conscience que sur l'étude pivotale, la quantité d'effets était modérée, donc la question était qu'est-ce que peut apporter la voix des patients, parce que la population étudiée dans l'étude pivotale n'est pas la même que celle qui est exposée depuis l'accès précoce. Dans l'étude pivotale, ce ne sont que des patients ambulatoires à 95 %, qui avaient une maladie peu évoluée, alors que depuis l'exposition avec l'accès précoce, tout le monde a pu être traité à partir du moment où ils avaient 16 ans. Ces données sur l'élocution n'étaient pas visibles dans l'étude MOXIe et MOXIe Extension, ou peu. D'abord, c'est mal évalué par l'échelle mFARS et l'échelle SARA. Ensuite, parce que ce sont des patients qui n'avaient pas ou peu de troubles de l'élocution.

Sur les effets secondaires, c'est le même problème. Quand on a une maladie peu évoluée, on n'a pas la même sévérité de maladie, donc on risque moins de mourir, ce qui s'est passé pendant les trois ans de l'étude MOXIe, alors que les patients atteints d'une ataxie de Friedrich dans la vraie vie meurent. En 2022, dans l'association, on a eu 12 décès de jeunes de moins de 25 ans. Donc oui, sur les décès, j'ai été attentive quand j'ai reçu le dossier à ces décès rapportés. Effectivement, une dame est décédée d'un choc hypovolémique sur une diarrhée, c'est regrettable. Je me demande pourquoi, quand on met une patiente sous traitement, si c'est une patiente visiblement qui a une cardiopathie évoluée avec une maladie évoluée, elle n'a probablement pas accès à l'eau par elle-même. Pourquoi elle n'a pas été suivie à ce moment-là pour être correctement réhydratée, c'est une vraie question. Mais la base, c'est qu'elle n'arrivait pas bien à prendre l'eau. Et sur l'élocution, quand on est en fauteuil roulant, qu'on ne peut pas marcher, qu'on ne peut pas bouger, pouvoir parler, c'est important.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est important.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- On est entièrement d'accord, mais ce qui me gêne, je le répète, c'est dans quelle mesure les données qu'on nous présente ne sont pas biaisées par le fait que ceux qui ont répondu étaient ceux qui étaient satisfaits.

M^{me} le D^r ÉTIENNE, membre de la CT.- On ne présente pas que ça a un bon niveau de preuve. On s'est posé la question quand on s'est dit comment faire ressortir la voix des patients par rapport à ce qui était censé remonter. Aujourd'hui, ce qu'on reçoit de BaMaRa n'est pas satisfaisant. Ils étaient censés enregistrer l'échelle SARA et enregistrer une échelle de qualité de vie. On ne voulait pas être redondant par rapport à des données qui étaient censées être plus robustes. Mais aujourd'hui, on ne les a pas de façon complète puisqu'on ne les a eues qu'à M0 et M3. Peut-être un jour, nous les aurons. On voulait faire autre chose de qualitatif et censé faire ressortir des informations. Ça a énormément de biais, je suis tout à fait d'accord, ça apporte une vision. La première question qu'on peut se poser, c'est quelle est la quantité d'effets qui restent aujourd'hui non résolus ? Il n'y a pas de modification, à mon sens, dans les données apportées qui iraient contre le fait de renouveler.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci, Patricia. Dernière intervention de Catherine.

M^{me} le D^r SIMONIN, membre de la CT.- Merci. Effectivement, c'était une bonne présentation et elle a surtout dit que les échelles de qualité de vie n'étaient pas adaptées à ces enfants, il faut en tenir compte. Je souscris pleinement à ce qui vient d'être dit. Quand on est en fauteuil, qu'on ne peut pas bouger et qu'on ne peut pas parler, c'est un handicap lourd. L'accès précoce doit être reconduit. Chacun votera en son âme et conscience. Un sur deux d'efficacité dans ce type de maladie, on peut être content d'avoir un sur deux qui répondent.

M. le P^r COCHAT, Président.- On va passer à l'âme et conscience entre les mains de Stéphanie. On va voter sur le maintien ou pas de l'accès précoce.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Pour ou contre le maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et 21 voix pour et une voix contre.

M. le P^r COCHAT, Président.- Très bien.