
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce

[Skyclarys®, omaveloxolone 50 mg gélule]

Rapport n° 1 - Période du 16/11/2023 au 16/06/2024

1- Introduction

Le 16/11/2023, la Haute Autorité de Santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), après avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) concernant le rapport bénéfice/risque présumé, pour le médicament Skyclarys®, omaveloxolone 50 mg gélule dans l'indication : traitement de l'ataxie de Friedreich (AF) chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus.

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 17/01/2024.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 09/02/2024.

Ce rapport est le premier du programme et il n'y a donc pas de données cumulées à présenter.

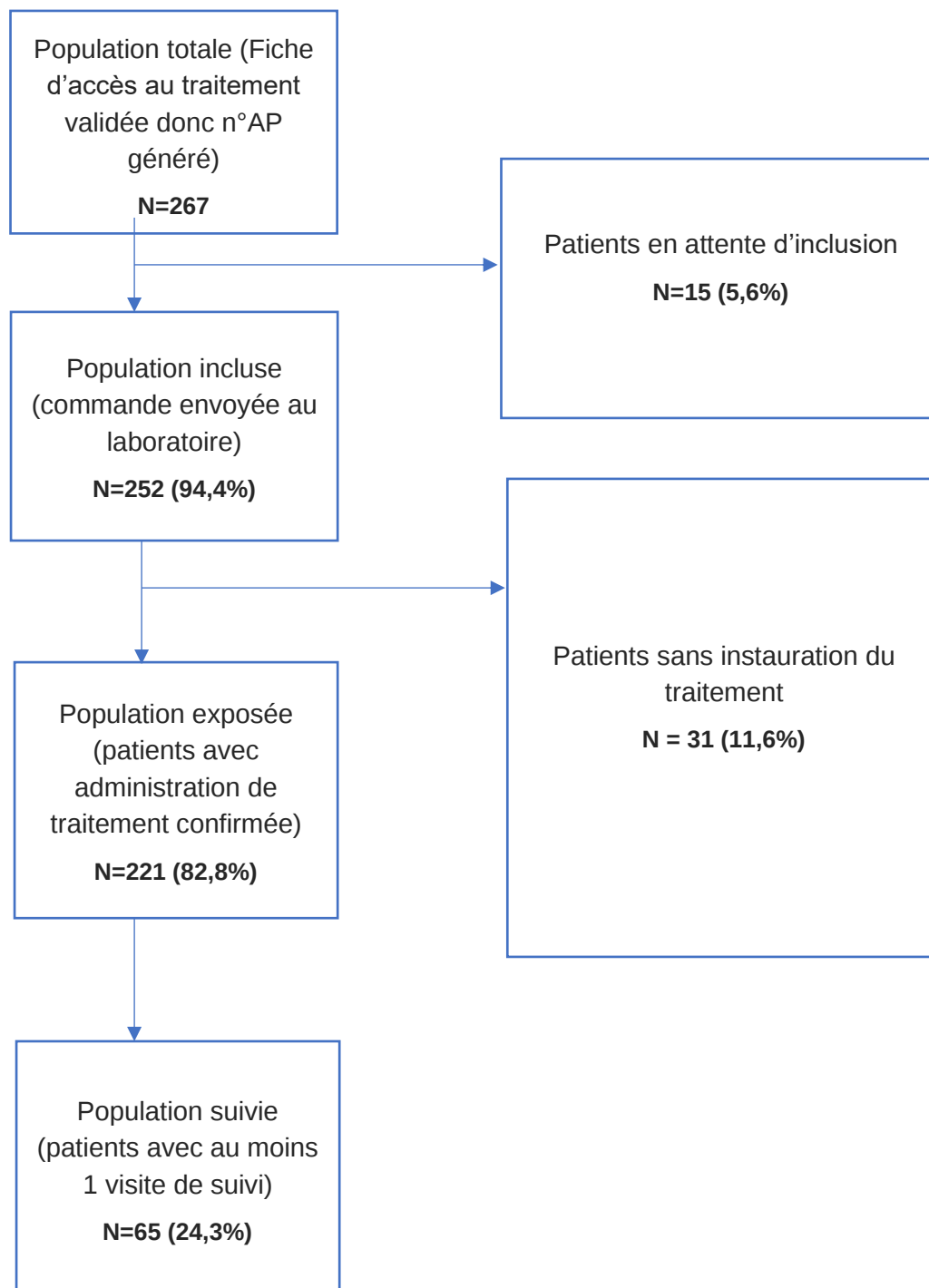
2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Sur la période concernée, aucun accès au traitement n'a été refusé.

Les pourcentages indiqués sont exprimés en proportion de la population totale



Sur la période concernée par ce rapport, les données de suivi ont été recueillies pour 65 patients, les autres n'ayant pas encore atteint leur première visite de suivi. Pour ces 65 patients, le taux de complétion des fiches était élevé (96% en moyenne à l'instauration et 90% à la visite de suivi M3).

Le tableau ci-dessous présente le détail des données manquantes par variable.

Tableau 1: Pourcentage de données manquantes par variable (pour les variables dont le pourcentage est >0) ; N=221 patients exposés

Fiche concernée	Items	% de données manquantes
Fiche d'Accès au Traitement	Taille du patient (cm)	6,8%
Fiche d'instauration	Total SCORE SARA	5%
	Évaluation de la qualité de vie du patient	5,4%
	Survenue d'événement(s) indésirable(s) immédiat(s) ou d'une situation particulière à déclarer	0,9%
Visite M3	Modification du traitement	3,7%
	Survenue de modifications majeures (maladie ou biologie) depuis la dernière visite	3,7%
	Traitements concomitants modifiés depuis la dernière visite	3,7%
	Total SCORE SARA	6,2%
	Évaluation de la qualité de vie du patient	16,9%
	Survenue d'événement(s) indésirables(s) ou d'une situation particulière à déclarer	1,5%

Caractéristiques générales des patients

L'âge à l'initiation du traitement est en moyenne de 36 ans (n = 221), avec une médiane de 34 ans et un intervalle de 16 à 78 ans.

Le ratio femme/homme est de 119/102 soit 54% de femmes.

Le poids est en moyenne de 64 kg avec une médiane à 54 kg et un intervalle de 39 kg à 130 kg.

Caractéristiques générales de la maladie

Pour les 221 patients exposés sur la période de ce rapport, l'âge moyen au diagnostic était de 21 ± 13 ans, avec une médiane de 18 ans et un intervalle de 0 à 69 ans. Au sein de cette population, 67% des patients présentaient des comorbidités de type :

- 28% non ambulatoires (61 patients)
- 41% une cardiopathie (91 patients)
- 32% un pes cavus (70 patients)

Les critères d'efficacité : score SARA et score de qualité de vie du questionnaire SF12 auto-rapporté par le patient, ont été collectés pour les patients exposés (n= 221) au moment de la visite d'instauration :

- Le score SARA était en moyenne de $21,1 \pm 8,6$, avec une médiane de 22 (intervalle : 2 à 39).

SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) est une échelle clinique développée par Schmitz-Hübsch et al., qui évalue une série de troubles dans les ataxies cérébelleuses dont l'ataxie de Friedreich. L'échelle comporte huit sous-catégories avec un score cumulatif allant de 0 (aucune ataxie) à 40 (ataxie la plus sévère). Les scores des huit sous-catégories sont les suivants : 1. Démarche (0 à 8 points), 2. Equilibre (0 à 6 points), 3. Position assise (0 à 4 points) 4. Trouble de la parole (0 à 6 points) 5. Chasse aux doigts (0 à 4 points) 6. Test du doigt-nez (0 à 4 points) 7. Mouvements alternatifs rapides des mains (0 à 4 points) 8. Glissement talon-tibia (0 à 4 points). Une fois que chacune des 8 catégories a été évaluée, le total est calculé pour déterminer la gravité de l'ataxie.

- Le score de qualité de vie était mesuré sur 209 questionnaires SF12 complétés :
 - o Le score physique était en moyenne de $36,5 \pm 8,5$, avec une médiane de 36,5 et un intervalle de 16,4 et 57,7.
 - o Le score mental était en moyenne de $46,4 \pm 10,6$, avec une médiane de 48,6 et un intervalle de 21 à 65.

Le questionnaire SF-12 (Short Form 12) est un questionnaire général sur la qualité de vie (version courte de la SF-36) qui comprend 12 items et combine un score sur la dimension physique et un score sur la dimension mentale. Les scores physique et mental sont calculés sur une échelle de 0 à 100, où 50 représente la moyenne standardisée de la population générale (écart-type = 10). Un score supérieur à 50 indique une meilleure qualité de vie que la moyenne de la population générale. Pour calculer les scores SF-12 physique et psychique d'un patient, la somme de la pondération associée à chaque réponse d'item est effectuée, puis une constante est ajoutée. (Ware et al., 1996 ; Gandek et al., 1998).

Parmi les patients avec au moins 1 visite de suivi n=65 (24,3% de la population totale, 29,4% des patients exposés), les caractéristiques sont renseignées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2: Caractéristiques des patients avec suivi M3 (n=65)

Rapport 1	
Période du 16/11/23 au 17/06/24	
VS M3	
Âge à l'initiation du traitement (n=65 patients présentant des données disponibles)	
Âge à l'initiation, années {médiane [Q1-Q3] (min ; max)}	35,2 [23,8-46,0] (16,8 ; 73,0)
Âge à l'initiation, années [moyenne ± ET]	36,9 ± 15,2
Âge aux premiers signes (n=51 patients présentant des données disponibles)	
Âge aux premiers signes, années {médiane [Q1-Q3] (min ; max)}	16,0 [12,0-22,5] (3,0 ; 51,0)
Âge aux premiers signes, années [moyenne ± ET]	19,8 ± 12,1
Âge au diagnostic (n=48 patients présentant des données disponibles)	
Âge au diagnostic, années {médiane [Q1-Q3] (min ; max)}	19,8 [15,3-31,3] (5,8 ; 69,0)
Âge au diagnostic, années [moyenne ± ET]	25,0 ± 15,1
Sexe ratio (n=65 patients présentant des données disponibles)	
Femmes (n, % patients présentant des données disponibles)	40 (62%)
Hommes (n, % patients présentant des données disponibles)	25 (38%)
Taille (n=62 patients présentant des données disponibles)	
Taille, cm {médiane [Q1-Q3] (min ; max)}	164,0 [160,0-174,8] (146,0 ; 187,0)
Taille, cm [moyenne ± ET]	166,4 ± 10,0
Poids (n=65 patients présentant des données disponibles)	
Poids, kg {médiane [Q1-Q3] (min ; max)}	62,0 [52,0-72,0] (39,4 ; 130,0)
Poids, kg [moyenne ± ET]	63,7 ± 15,7
Focus Idébénone (n=65 patients présentant des données disponibles)	
Nombre de patient traités par Idébénone en traitement antérieur (n, % patients présentant des données disponibles)	22 (34%)
Nombre de patient traités par Idébénone en traitement concomitant (n, % patients présentant des données disponibles)	21 (32%)
Etat du patient à l'instauration (n=65 patients présentant des données disponibles)	
Score SARA* {médiane [Q1-Q3] (min ; max)}	21,5 [13,0 – 27,0] (3,0 ; 39,0)
Score SARA [moyenne ± ET]	20,8 ± 8,2
Qualité de vie à l'instauration (n=65 patients présentant des données disponibles)	
Score physique SF-12 ¹ {médiane [Q1-Q3] (min ; max)}	39,0 [31,5 – 44,9] (20,1 ; 57,7)
Score physique SF-12 [moyenne ± ET]	38,0 ± 8,6
Score psychique SF-12 ¹ {médiane [Q1-Q3] (min ; max)}	48,6 [37,4 – 54,1] (24,3 ; 61,2)
Score psychique SF-12 [moyenne ± ET]	45,6 ± 10,1

¹ Le questionnaire SF-12 (Short Form 12) est un questionnaire général sur la qualité de vie (version courte de la SF-36) qui comprend 12 items et combine un score sur la dimension physique et un score sur la dimension mentale. Les scores SF-12 (physique et mental) sont calculés sur une échelle de 0 à 100, où 50 représente la moyenne standardisée de la population générale (écart-type = 10). Un score supérieur à 50 indique une meilleure qualité de vie que la moyenne de la population générale. Pour calculer les scores SF-12 physique et psychique d'un patient, la somme de la pondération associée à chaque réponse d'item est effectuée, puis une constante est ajoutée. (Source : Ware et al., 1996 ; Gandek et al., 1998)

Les variables biologiques de la population exposée sont présentées ci-dessous.

Tableau 3: Caractéristiques de la maladie – variables biologiques (N=221 patients exposés)

	Rapport #1 Période du 16/11/23 au 16/06/24
Biologie	
ALAT (UI/L) [moyenne ± ET]	25 ± 14
ALAT (UI/L) {médiane (min ; max)}	20 (5 ; 101)
ASAT (UI/L) [moyenne ± ET]	22 ± 10
ASAT (UI/L) {médiane (min ; max)}	21 (8 ; 68)
Effectifs BNP (n, % patients exposés)	44 (20%)
BNP (pg/mL) [moyenne ± ET]	50 ± 97
BNP (pg/mL) {médiane (min ; max)}	13 (0 ; 516)
Effectifs ProBNP (n, % patients exposés)	177 (80%)
ProBNP (pg/mL) [moyenne ± ET]	96 ± 311
ProBNP (pg/mL) {médiane (min ; max)}	39 (0 ; 3905)

Caractéristiques des prescripteurs

Au cours de la période concernée par le présent rapport, 65 prescripteurs ont participé au programme.

La prescription est limitée aux spécialistes en neurologie, en neurologie pédiatrique ou en génétique médicale.

Les patients exposés sont répartis sur 12 zones géographiques avec une majorité en :

- Île-de-France (19% des patients exposés)
- Nouvelle-Aquitaine (15% des patients exposés)
- Provence-Alpes-Côte d'Azur (14% des patients exposés)
- Auvergne-Rhône-Alpes & Occitanie (13% des patients exposés chacune)

b. Conditions d'utilisation du médicament

Les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de l'accès précoce sont présentées dans le tableau ci-dessous, selon les données recueillies dans le PUT-RD.

Tableau 4: Conditions d'utilisation du médicament (N=221 patients exposés)

Rapport #1	
Période du 16/11/23 au 16/06/24	
Posologie à l'instauration	
150mg une fois par jour (3 gélules de 50 mg) (n, % patients exposés)	218 (99%)
Nombre de traitement(s) concomitant(s) par patient [moyenne $\pm$ ET]	1,3 $\pm$ 2,0
Nombre de traitement(s) concomitant(s) par patient {médiane [Q1-Q3] (min ; max)}	1,0 [0,0 ; 2,0] (0 ; 18)

Parmi les patients exposés ayant au moins une visite de suivi (N=65), la durée sous traitement était en moyenne de 56 ± 45 jours, avec une médiane de 76 jours [40 ; 82] et un intervalle de 7 à 88 jours.

Pour les patients (n = 65) ayant complété leur visite de suivi M3 :

- 2 patients (3% des patients ayant complété une visite de suivi M3) ont eu un changement de posologie, l'un en raison d'une « condition médicale » et l'autre patient en raison d'un « événement indésirable suspecté d'être lié au traitement » ;
- 7 patients (11% des patients ayant complété une visite de suivi M3) ont eu un arrêt temporaire dont 4 en raison d'un « événement indésirable suspecté d'être lié au médicament », 2 en raison d'une « condition médicale » et 3 pour raison « autre » ;
- 3 patients (5% ayant complété une visite de suivi M3) ont eu un arrêt définitif, 1 patient en raison d'un « événement indésirable suspecté d'être lié au traitement » ; 1 patient pour « décès » et dans le troisième cas, pour « souhait du patient ».

c. Données d'efficacité

Variable d'efficacité (Score SARA)

L'échelle SARA, qui permet une évaluation plus rapide de l'ataxie que la mFARS (modified Friedreich Ataxia Rating Scale) et qui est recommandée dans la pratique clinique actuelle par les spécialistes français et européens pour le suivi de leurs patients, a été choisie comme critère d'efficacité pour l'accès précoce. Par conséquent, il n'est pas possible d'établir de comparaison directe entre les données d'efficacité issues des essais cliniques (où la mFARS avait été utilisée) et celles provenant de l'accès précoce.

Au cours de la période concernée par ce rapport, 221 patients ont été exposés, et 65 patients ont réalisé la visite de suivi M3 (à noter que 5 patients n'ont pas la donnée du SARA disponible).

Le score SARA médian est resté stable entre l'initiation du traitement (21.5 [13-27,0]) et la visite de suivi à M3 (20,3 [13,8-26,9]), soit une évolution du score médian de 0 [-1.5 ; 0,7] sur un total de 60 patients (sur 65) ayant complété la visite et dont les données sont disponibles.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : 5 Résultats des données d'efficacité collectées : Score SARA - Période du 16 novembre 2023 au 16 juin 2024

	Au moment de l'initiation du traitement pour les patients avec au moins 1 visite de suivi n=65	Lors de la visite de suivi (M3) n = 65 (donnée manquante pour 5 patients)
Score SARA {médiane [Q1-Q3] (min ; max)}	21,5 [13,0 - 27,0] (3,0 ; 39,0)	20,3 [13,8 – 26,9] (4,5 ; 39,0)
Score SARA [moyenne ± ET]	20,8 ± 8,2	20,7 ± 8,4

Données sur la mortalité

Au cours de la période concernée par ce rapport, 221 patients ont été exposés, et 2 cas de décès ont été rapportés (1%).

Tableau 6 6: Données sur les patients décédés

Sexe	Age	Causes du décès	Durée de suivi sous traitement	Lien de causalité avec le traitement
F	38 ans	Choc hypovolémique	4 jours	Probablement lié (non certain)
F	30 ans	Choc cardiogénique	76 jours	Non lié

Le cas considéré comme probablement lié (non certain) est survenu chez une femme de 38 ans, qui a présenté un choc hypovolémique après avoir expérimenté les effets suivant « vomissements » et « diarrhée ». Ces effets sont mentionnés dans le RCP du produit et doivent être surveillés. Ce médicament ayant obtenu une AMM en France le 09/02/2024 les cas et signaux de pharmacovigilance sont suivis dans les procédures de PSUSA.

d. Données de qualité de vie

Au cours de la période concernée par ce rapport, 221 patients ont été exposés, et 65 patients ont eu une visite de suivi à M3 (à noter que 11 patients n'ont pas la donnée du SF12 disponible).

Chez les patients ayant un suivi à M3, le score physique SF-12 médian a légèrement augmenté entre l'initiation du traitement (39,0 [31,5 – 44,9]) et la visite de suivi à M3 (40,3 [33,3-43,8]), soit une évolution du score physique médian de 0,1 [-3,3 ; 4,7] sur un total de 54 patients ayant complété le questionnaire.

Chez les patients ayant un suivi à M3, le score mental SF-12 médian a légèrement diminué entre l'initiation du traitement (48,6 [37,4 – 54,1]) et la visite de suivi à M3 (47,8 [41,6 – 54,6]), soit une évolution du score mental médian de 1,6 [-3,0 ; 8,8].

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7 : 7Résultats des données de qualité de vie collectées (SF-12) - Période du 16 novembre 2023 au 16 juin 2024

	Au moment de l'initiation du traitement pour les patients avec au moins 1 visite de suivi n=65	Lors de la visite de suivi (M3) n=65 (11 questionnaires manquants)
Score physique SF-12 ¹ {médiane [Q1-Q3] (min ; max)}	39,0 [31,5 – 44,9] (20,1 ; 57,7)	40,3 [33,3 – 43,8] (24,3 ; 54,3)
Score mental SF-12 ¹ {médiane [Q1-Q3] (min ; max)}	48,6 [37,4 – 54,1] (24,3 ; 61,2)	47,8 [41,6 – 54,6] (24,4 ; 65,5)
Score physique SF-12 [moyenne ± ET]	38,0 ± 8,6	39,1 ± 7,6
Score mental SF-12 [moyenne ± ET]	45,6 ± 10,1	47,2 ± 9,4

¹ Les scores SF-12 (physique et mental) sont calculés sur une échelle de 0 à 100, où 50 représente la moyenne standardisée de la population générale (écart-type = 10). Un score supérieur à 50 indique une meilleure qualité de vie que la moyenne de la population générale. (Source : Ware et al., 1996)

e. Données nationales de pharmacovigilance

Les données présentées dans cette section concernent les effets indésirables définis comme étant liés à Skylarys ou dont la causalité est considérée comme non évaluable par le médecin prescripteur déclarant et/ou par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Au cours de la période concernée par le rapport, 60 cas ont été rapportés, faisant état de 149 effets indésirables. Sur ces 60 cas, 10 étaient graves (chez 10 patients) et 50 étaient non graves. Deux cas d'issue fatale ont été rapportés.

Dans l'ensemble, les effets indésirables attendus représentent 61 % du total des effets indésirables, soit 93 effets indésirables attendus (8 graves et 85 non graves).

Au total, 52 événements dans 33 cas (dont 6 cas graves) liés à des événements hépatiques ont été reçus et ont tous été considérés comme liés à Skylarys. L'examen des données reçues au cours de la période de référence n'a pas permis d'identifier de nouveaux résultats significatifs en matière de sécurité en ce qui concerne la tolérance hépatique.

Les PT des cas inattendus sont repris dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8 8: Liste des PT inattendus

« Preferred term » (PT) des cas inattendus <u>non graves</u>		« Preferred term » (PT) des cas inattendus <u>graves</u>
Alanine aminotransférase anormale	Hyperbilirubinémie	Acidose lactique
Alopécie	Infection dentaire	Asthénie
Angine de poitrine	Insomnie	Ataxie de Friedreich
Aspartate aminotransférase anormale	Myalgie	Choc
Asthénie	Neuropathie périphérique	Choc cardiogénique
Ataxie	Polyménorrhée	Cytolyse hépatique
Bilirubine conjuguée augmentée	Propeptide cérébral natriurétique N-terminal augmenté	Déshydratation
Cholestérol sanguin anormal	Reflux gastro-œsophagien	Gastroentérite
Chromaturie	Sensation vertigineuse	Hypovolémie
Durée du transit intestinal diminuée	Somnolence	Insuffisance rénale aiguë
Douleur	Sous-dosage ¹	Maladie de Crohn ²
Dysurie	Tremblement	Rash morbilliforme
Etat de transe	Triglycérides sanguins anormaux	Syndrome de défaillance multiviscérale
Extrémités douloureuses	Troubles de la démarche	
Gamma-glutamyl-transférase anormale	Trouble gastro-intestinal	
Gêne thoracique		
Hémorragie intermenstruelle		

¹ L'effet "Sous-dosage" a été invalidé après la période présentée dans ce rapport, se référant à un autre médicament concomitant du patient, et non à Skyclarys.

² L'effet "Maladie de Crohn" a été invalidé après la période présentée dans ce rapport, ayant été diagnostiquée avant le début du traitement par Skyclarys.

Sur la période concernée par le rapport, 1 effet indésirable (céphalée) a conduit à un changement de dose ; 4 effets indésirables ont conduit à une interruption temporaire de traitement (liés à une perturbation des transaminases) ; 1 effet indésirable a conduit à un arrêt définitif de traitement (cas fatal). Sur la période, un cas de sous-dosage a été identifié.

Aucun signal de sécurité n'a été identifié ou réévalué dans le cadre de l'AAP. Ce médicament ayant obtenu une AMM en France le 09/02/2024, les cas et signaux de sécurité sont suivis dans les procédures de PSUSA.

3- Conclusion

Le rapport concerne la première période du programme, les patients les plus avancés dans le programme ont eu la visite M3 correspondant au suivi à 3 mois de traitement.

La population exposée est alignée sur la population attendue souffrant d'Ataxie de Friedreich, ce qui confirme la pertinence des critères d'éligibilité définis pour le programme.

Les informations mises en évidence par ce rapport confirment l'adéquation entre les données collectées et les conditions d'utilisation du médicament définies dans le PUT-RD.

Les taux de collecte de données sur la période ont atteint les objectifs fixés (> 90 %) mais le recul demeure insuffisant pour analyser les données d'efficacité.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié au cours de cette période. Ce médicament ayant obtenu une AMM en France le 09/02/2024, les cas et signaux de sécurité sont suivis dans les procédures de PSUSA.

Les données de sécurité et d'efficacité issues du suivi des patients inclus dans l'AAP sur la période considérée ne remettent pas en cause le rapport bénéfices/risques de Skyclarys dans le traitement de l'ataxie de Friedreich (AF) chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus.