

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTSomavéloxolone
SKYCLARYS 50 mg,
gélule
Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 11 septembre 2024

- Ataxie de Friedreich
- Adulte / Adolescent (≥ 16 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le « traitement de l'ataxie de Friedreich chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus »	
Place dans la stratégie thérapeutique	SKYCLARYS (omavéloxolone) 50 mg, gélule est la seule spécialité disposant actuellement d'une AMM dans l'ataxie de Friedreich.
Service médical rendu (SMR)	MODÉRÉ dans l'indication de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès thérapeutique dans la prise en charge. Compte tenu : – des réserves sur la pertinence clinique de l'effet observé versus placebo sur le score d'évaluation neurologique mFARS chez les patients sans déformation « pieds creux » de l'étude MOXIe partie 2 (-2,4 points, IC_{95%} [-4,31 ; -0,50]) 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, notamment aux patients ayant une cardiomyopathie avancée, un diabète non contrôlé ou une forme évoluée de la maladie, – des réserves émises sur le niveau de preuve et l'interprétation des résultats issus des données de comparaison indirecte, – de la fréquence des effets indésirables rapportés et la mise en évidence de risques de lésion hépatique et d'insuffisance cardiaque congestive, – et malgré un besoin médical majeur de disposer de médicaments efficaces et bien tolérés chez ces patients, la Commission considère que SKYCLARYS 50 mg (omavéloxolone), gélule n'apporte pas d'amélioration (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de l'ataxie de Friedreich.
Population cible	La population cible est estimée à environ 800 patients.

Recommandations particulières

La Commission souhaite la mise en place d'un registre national des patients ayant une ataxie de Friedreich à partir de la base BNDMR.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Données récentes sur l'histoire naturelle de la maladie	7
2.3	Prise en charge actuelle	8
2.4	Couverture du besoin médical	10
3.	Synthèse des données	10
3.1	Données disponibles	10
3.2	Synthèse des données d'efficacité	10
3.3	Profil de tolérance	21
3.4	Données d'utilisation	22
3.5	Modification du parcours de soins	23
3.6	Programme d'études	24
4.	Discussion	24
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	25
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	25
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	26
5.3	Service Médical Rendu	26
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	27
5.5	Population cible	27
5.6	Demande de données	28
5.7	Autres recommandations de la Commission	28
6.	Annexes	28
6.1	Échelle mFARS	28
6.2	Échelle SARA	29

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Septembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Skyclarys est indiqué dans le traitement de l'ataxie de Friedreich chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus. »
DCI (code ATC) Présentation concernée	Omavéloxolone (code ATC : non encore attribué) SKYCLARYS 50 mg, gélule – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 90 gélule(s) (CIP : 34009 302 851 0 7)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BIOGEN France SAS (Exploitant) - acquisition de Reata Pharmaceuticals par Biogen en septembre 2023 Reata Ireland Limited (Titulaire de l'AMM)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 09/02/2024 Date des rectificatifs et teneur : sans objet Engagement dans le cadre de l'AMM : – Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : en cours d'élaboration
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement – Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle – Médicament de prescription réservée aux spécialistes et services de GENETIQUE MEDICALE, aux spécialistes et services de NEUROLOGIE, aux spécialistes et services de NEUROPEDIATRIE Statut particulier – Médicament orphelin (27 juin 2018)
Posologie dans l'indication évaluée	Omavéloxolone doit être initié et surveillé par des médecins ayant l'expérience du traitement des patients atteints d'ataxie de Friedreich. La dose recommandée est de 150 mg d'omavéloxolone (3 gélules de 50 mg) une fois par jour. En cas de vomissements après la prise du médicament, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire. En cas d'oubli d'une dose, la dose suivante doit être prise au moment habituel le lendemain. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser une dose oubliée. <i>Modifications posologiques en cas de traitement concomitant</i> Les posologies recommandées en cas d'utilisation concomitante d'omavéloxolone et d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants ou modérés du cytochrome P450 (CYP) 3A4 sont présentées dans le tableau 1 (voir rubriques 4.4 et 4.5). [...]

	<i>Sujets âgés</i> Aucun ajustement de la posologie en fonction de l'âge n'est nécessaire (voir rubrique 5.2). <i>Insuffisance hépatique</i> Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh Class), la dose doit être réduite à 100 mg une fois par jour avec une surveillance étroite de l'apparition d'effets indésirables. Une réduction de la dose à 50 mg une fois par jour doit être envisagée en cas d'apparition d'effets indésirables. L'utilisation du médicament chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) doit être évitée (voir rubrique 5.2). <i>Insuffisance rénale</i> L'effet de l'insuffisance rénale modérée et sévère sur la pharmacocinétique de l'omavéloxolone n'a pas été étudié (voir rubrique 5.2). <i>Population pédiatrique</i> La sécurité et l'efficacité de Skylarys chez les enfants et adolescents âgés de moins de 16 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Classe pharmaco-thérapeutique	Il s'agit d'un analogue triterpénoïdes semi-synthétique (6 unités isopréniques, en C30). CPT non encore attribuée.
Mécanisme d'action	Le mécanisme précis par lequel l'omavéloxolone exercerait son effet thérapeutique chez les patients atteints de l'ataxie de Friedreich est inconnu. En se liant à la protéine Keap 1 (« Kelch-like ECH-associated protein 1 ») de manière sélective et réversible, l'omavéloxolone activerait in vitro et in vivo chez l'animal et chez l'homme le facteur de transcription NFE2L2 (« Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 ») ou Nrf2 qui module l'expression de gènes impliqués dans la fonction mitochondriale, l'équilibre redox et l'inflammation.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : AMM aux États-Unis : 28 février 2023 (traitement de l'ataxie de Friedreich (AF) chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus) Prise en charge dans l'Union européenne : – En Allemagne : à partir du 15 mars 2024 Dans les autres pays européens : dossiers de demande de prise en charge en cours de préparation
Rappel des évaluations précédentes	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 16/11/2023 dans l'indication suivante : « traitement de l'ataxie de Friedreich (AF) chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus » (indication de l'AMM).
Évaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 26 juin 2024. • Date d'adoption : 10 juillet 2024.

- Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 11 septembre 2024.
- Contributions de parties prenantes : AFAF (contribution écrite)
- Expertise externe : Oui

2. Environnement médical¹

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée²

L'ataxie de Friedreich (AF) est une maladie génétique rare neurodégénérative, lentement évolutive, liée à une atteinte du cervelet et des voies sensitives profondes. Elle est la plus fréquente des ataxies cérébelleuses autosomiques récessives (ACAR) au sein de la population européenne (prévalence estimée à 2/100 000).³ Le portage sain (ou hétérozygote) de l'anomalie génétique est de 1/85 chez les individus d'origine caucasienne.⁴

Les bases moléculaires de l'AF sont connues depuis 1996. L'AF est une maladie héréditaire multisystémique liée dans la très grande majorité des cas à une expansion biallélique de séquences répétées de triplets GAA (entre 70 et 1700 répétitions) dans le premier intron du gène codant pour la frataxine (FXN), localisé sur le chromosome 9. Cette anomalie provoque un déficit en frataxine, protéine mitochondriale impliquée dans la biosynthèse des clusters fer-soufre (cofacteurs protéiques), et conduit à un dysfonctionnement énergétique mitochondrial et une accumulation intra-mitochondriale de fer entraînant une augmentation des réactions de stress oxydatif.

Dans les formes typiques, une corrélation entre l'âge d'apparition de la maladie et l'anomalie génétique est observée : plus la taille de la plus petite des expansions du triplet GAA est grande, plus la maladie est précoce et sévère. Toutefois, il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de l'atteinte neurologique et la sévérité de l'atteinte cardiaque, cette dernière étant la première cause de décès.

L'AF touche le noyau dentelé du cervelet⁵, les ganglions rachidiens, la colonne de Clarke, ainsi que les faisceaux pyramidaux. Dans la grande majorité des cas, les premières manifestations de l'AF apparaissent avant l'âge de 25 ans, au cours de l'enfance ou de l'adolescence (formes « typiques »), mais un début plus tardif est possible.

La maladie se manifeste par des troubles de la marche et de l'équilibre, des troubles de la coordination des membres supérieurs avec maladresse, des difficultés à réaliser les gestes fins, une dysarthrie, une hypotonie. Les dysfonctionnements oculomoteurs incluent une instabilité de la fixation oculaire (dite « macro-ondes carrées ») et un nystagmus. Des troubles de la déglutition, initialement légers, peuvent provoquer des fausses routes dans les stades avancés. L'atteinte des voies postérieures médullaires et du nerf périphérique sensitif est responsable d'une abolition des réflexes tendineux et d'une diminution de la sensibilité vibratoire, à l'origine d'une scoliose (parfois inaugurale) et de déformations des pieds (pieds creux, varus équin). L'atteinte du faisceau pyramidal est responsable d'une spasticité des membres inférieurs qui peut conduire à des crampes, douleurs, contractures. Des troubles vésico-sphinctériens peuvent apparaître. L'atteinte cardiaque (généralement une cardiomyopathie hypertrophique) est fréquente ; elle peut être responsable de troubles du rythme et d'une insuffisance cardiaque. La fonction endocrine pancréatique peut être touchée ; un diabète sucré est observé dans 10

¹ Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDs) Ataxie de Friedreich - septembre 2021. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/argumentaire_pnds_frda.pdf

² https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/AtaxieDeFriedreich_FR_fr_HAN_ORPHA95.pdf

³ Les Cahiers d'Orphanet - Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques - Janvier 2022 - Numéro 2

⁴ Un conseil génétique doit être proposé aux familles concernées. Un diagnostic prénatal est possible pour les familles possédant une mutation connue.

⁵ IRM cérébrale : pas ou peu d'atrophie du cervelet

à 30% des cas. Une baisse de l'acuité visuelle ainsi qu'un déficit auditif peuvent survenir par atteinte des nerfs optiques et auditifs. La plupart des patients se plaignent d'une fatigabilité plus ou moins marquée. Par ailleurs, il existe souvent une légère anémie hyposidérémique.

Le diagnostic est le plus souvent posé devant une ataxie cérébelleuse et proprioceptive, chez un sujet jeune présentant des anomalies électrocardiographiques et échocardiographiques. L'identification d'une mutation génétique confirme le diagnostic. La progression de la maladie est plus ou moins lente, variable d'un patient à l'autre y compris au sein d'une même famille, en général plus sévère dans les formes précoces. Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et la dépendance à un fauteuil roulant serait d'environ 15,5 ans (entre 3 et 44 ans).

2.2 Données récentes sur l'histoire naturelle de la maladie

L'étude FACOMS (Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures Study, NCT03090789) est une étude observationnelle prospective sur l'évolution naturelle de l'ataxie de Friedreich (AF), qui inclut depuis 2003 des patients dont l'AF est génétiquement confirmée. Cette étude a pour objectif d'identifier les facteurs de progression de la maladie. La durée de suivi des patients n'est pas limitée.

Les patients inclus sont évalués annuellement dans 16 centres internationaux (États-Unis 12, Canada 2, Australie 1, Nouvelle-Zélande 1) à l'aide de l'échelle d'évaluation de l'ataxie de Friedreich (FARS et mFARS, cf. **Annexe 6.1**), de l'échelle d'activités de la vie quotidienne (AVQ), de mesures fonctionnelles directes (test de marche sur 25 pieds et test des 9 trous chronométrés) et d'échelles d'invalidité.

La répartition des 1 115 patients de la cohorte FACOMS au 28 avril 2020⁶ selon l'âge d'apparition de l'AF est la suivante : AF précoce (0-7 ans, **29%**), AF typique (8-14 ans, **39%**), AF intermédiaire (15-24 ans, 21%), AF tardive (>24 ans, 11%). La durée médiane du suivi de 5 ans (Q1-Q3 : 3-10 ans) est relativement équilibrée dans les 4 groupes. Au sein de la cohorte FACOMS, 30% des patients étaient dans l'incapacité de marcher lors de l'inscription et 51% des patients étaient dans l'incapacité de marcher lors de la visite la plus récente.

Principales caractéristiques des patients	N = 1 115 [< 24 ans à l'inclusion : 89%]
Age à l'inclusion (années) Moy. (min-max)	21 (14 - 34)
Age à la dernière visite (années) Moy. (min-max)	27 (19 - 39)
Sexe (% H/F)	49% / 51%
Ataxie de Friedreich Moy. (min-max)	
Age à l'apparition de la maladie (années)	11 (7 - 16)
Années depuis l'apparition de la maladie	4,2 (1,1 - 11,5)
Taille de l'expansion GAA1 (nb de répétitions)	690 (500 - 800) *
Durée de suivi (années)	5 (3 - 10)
Patients sans suivi	23%

* excluant les patients porteurs d'une mutation ponctuelle (n=57), sans information sur la taille de l'expansion GAA1 (n=58)

Un suivi longitudinal de 812 patients atteints de l'AF dans 12 centres (États-Unis, Australie) avait été publié en 2016.⁷ Les changements de scores FARS sont significativement corrélés avec différentes mesures de la progression de la maladie : durée de la maladie, stadification fonctionnelle de l'ataxie,

⁶ Rummey C, Corben LA, Delatycki M, et al. Natural History of Friedreich Ataxia: Heterogeneity of Neurologic Progression and Consequences for Clinical Trial Design. *Neurology*. 2022 Oct 3;99(14):e1499-e1510.

⁷ Patel M, Isaacs CJ, Seyer L, et al. Progression of Friedreich ataxia: quantitative characterization over 5 years. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016 Jul 25;3(9):684-94.

scores AVQ. Les données de suivi des patients montraient que les scores mFARS (échelle cotée de 0 à 99 points) s'aggravaient en moyenne de 1,9 ($\pm 6,3$) points, 4,2 ($\pm 7,1$) points et 5,9 ($\pm 7,3$) points respectivement après 1 an (n=597), 2 ans (n=479) et 3 ans (n=405) de suivi.

2.3 Prise en charge actuelle

Les troubles et déficits de l'ataxie de Friedreich (AF) affectent la motricité, les déplacements, la communication, l'autonomie dans les actes de la vie quotidienne. À ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique de l'AF. Une prise en charge globale et précoce est essentielle pour préserver au maximum les capacités fonctionnelles, l'autonomie, prévenir et traiter certaines complications (neurologiques, ostéo-articulaires, cardiaques, diabétiques). Elle repose sur un suivi multidisciplinaire, coordonné par le médecin traitant, le neurologue/neuropédiatre ou le neurogénétiicien référent. L'évaluation fonctionnelle est coordonnée par un médecin de médecine physique et de réadaptation fonctionnelle en lien avec les rééducateurs paramédicaux (kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste, psychomotricien, psychologue, etc.).

La cardiopathie nécessite un suivi cardiologique annuel ou biannuel (ECG, échocardiographie) voire des examens plus poussés (IRM cardiaque) et des traitements spécifiques en cas de troubles du rythme ou d'insuffisance cardiaque. Un Holter systématique à la recherche d'une hyperexcitabilité supraventriculaire est conseillé.

L'anémie hyposidérémique n'est traitée que si elle est importante. L'activité physique doit être poursuivie en fonction des possibilités. La spasticité peut être réduite par des étirements et certains agents pharmacologiques (par voie orale ou injection locale de toxine botulique). Des aides techniques pour la mobilité (chaussures, orthèses, fauteuil roulant) peuvent s'avérer nécessaires. Le recours à la chirurgie peut être proposé, surtout dans l'enfance, pour corriger un varus équin ou une scoliose.

La prise en charge orthophonique est capitale pour l'élocution et la déglutition. Le bilan glucidique est à surveiller annuellement ; la survenue d'un diabète nécessite un suivi endocrinologique. La prise en charge des troubles visuels ou auditifs par l'ophtalmologiste ou l'ORL peut nécessiter des aides basse-vision ou des appareillages auditifs. Une prise en charge de troubles respiratoires et/ou du sommeil peut s'avérer nécessaire.

Afin de prévenir et limiter les situations de handicap, des aides et des accompagnements adaptés doivent être mis en place le plus tôt possible. Le suivi doit se faire de préférence en lien avec un Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) de neurogénétiique. Les professionnels médico-sociaux, les aides humaines (auxiliaire de vie scolaire, auxiliaire de vie, etc.) et les aides techniques (aides pour la marche, l'écriture, etc.) contribuent à améliorer la qualité de vie.

Des recommandations cliniques sur la prise en charge de l'AF ont été récemment actualisées.⁸

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

À ce jour, aucun traitement ne dispose d'indication dans les ataxies cérébelleuses d'origine génétique.

Dans l'Ataxie de Friedreich (AF), l'idébénone (analogue synthétique de la coenzyme Q10) peut actuellement être délivrée dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC).⁹ Cette prescription se fait au cas par cas par le centre de référence concerné avec un suivi longitudinal du patient.

⁸ Corben LA, Collins V, Milne S, et al. Clinical Management Guidelines Writing Group. Clinical management guidelines for Friedreich ataxia: best practice in rare diseases. Orphanet J Rare Dis. 2022 Nov 12;17(1):415.

⁹ AMIZAL 45 mg (idébénone), comprimé enrobé (Atral S.A.) : AAC octroyée le 30/06/2021

Une revue Cochrane publiée en 2016¹⁰ a examiné les études évaluant l'efficacité des traitements pharmacologiques dans l'ataxie de Friedreich. Le critère principal de jugement était la variation, à 12 mois de traitement, du score neurologique sur une échelle de l'AF validée (SARA, FARS, ICARS). L'évolution de mesures de l'état cardiaque par IRM ou échocardiographie figurait parmi les critères secondaires. Seules deux études randomisées avec des résultats publiés remplissaient les critères de sélection de la revue : Mariotti et al. 2003¹¹ (idébénone vs placebo, n=28), Cooper et al. 2008¹² (dose élevée vs faible dose de coenzyme Q10 et vitamine E, n=44). Le critère d'évaluation principal de ces deux études était la variation à 12 mois de traitement du score à l'échelle ICARS¹³ cotée de 0 à 100. Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre le groupe traité par antioxydants et le groupe placebo (diff. moy. 0,79 points, IC95% [-1,97 ; 3,55]). L'étude Mariotti a fourni des données de faible niveau de preuve, suggérant à l'échocardiographie une diminution de la masse ventriculaire gauche (dont la pertinence clinique est incertaine). L'état cardiologique des patients n'a pas été évalué par IRM. Deux études randomisées comparatives non publiées avaient par ailleurs été identifiées :

- une étude évaluant l'efficacité de la pioglitazone (NCT00811681, n=40) ;
- l'étude de phase III MICONOS (NCT00905268, n=232), randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo, réalisée entre 2005 et 2010, évaluant l'efficacité de l'idébénone sur 12 mois chez des patients adultes (6 sites européens). Un rapport intermédiaire indiquait des résultats non significatifs sur la variation du score à l'échelle ICARS, critère d'évaluation principal, et l'évaluation cardiologique ; les données n'étaient pas disponibles pour vérification et analyse.¹⁴

Le coenzyme Q10, l'idébénone et certaines vitamines sont actuellement prescrits dans l'ataxie de Friedreich ; ces traitements ne sont pas considérés actuellement comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation. Les produits en cours de développement visent : l'amélioration de la fonction mitochondriale et la réduction du stress oxydatif ; la modulation des voies métaboliques contrôlées par la frataxine ; la stabilisation ou l'augmentation du taux de frataxine ; l'augmentation de l'expression des gènes de l'AF ou l'édition du génome.¹⁵

➔ Traitements non-médicamenteux

La médecine physique et de réadaptation (MPR) constitue un élément essentiel de la prise en charge d'un patient atteint de maladie génétique à expression neurologique ; son objectif principal est de limiter les conséquences des troubles neurologiques dans la vie quotidienne, d'améliorer le confort et de préserver au maximum l'autonomie des patients. Le médecin MPR oriente le patient vers les différents thérapeutes (kinésithérapeute, orthophoniste, ergothérapeute), et vers d'autres professionnels selon les besoins (podo-orthésiste, pédicure-podologue, enseignant en activités physiques adaptées, orthoprothésiste...).

Le soutien psychologique permet de prévenir l'apparition d'éventuels troubles psychologiques en particulier des troubles dépressifs et anxieux.

¹⁰ Kearney M, Orrell RW, Fahey M, Brassington R, Pandolfo M. Pharmacological treatments for Friedreich ataxia. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 30;2016(8):CD007791.

¹¹ Mariotti C, Solari A, Torta D, Marano L, Fiorentini C, Di Donato S. Idebenone treatment in Friedreich patients: one-year-long randomized placebo-controlled trial. Neurology. 2003 May 27;60(10):1676-9.

¹² Cooper JM, Korlipara LV, Hart PE, Bradley JL, Schapira AH. Coenzyme Q10 and vitamin E deficiency in Friedreich's ataxia: predictor of efficacy of vitamin E and coenzyme Q10 therapy. Eur J Neurol. 2008 Dec;15(12):1371-9.

¹³ International Co-operative Ataxia Rating Scale

¹⁴ Weidemann F, Rummey C, Bijns B, et al. Mitochondrial Protection with Idebenone in Cardiac or Neurological Outcome (MICONOS) study group. The heart in Friedreich ataxia: definition of cardiomyopathy, disease severity, and correlation with neurological symptoms. Circulation. 2012 Apr 3;125(13):1626-34.

¹⁵ Friedreich's Ataxia Research Alliance - Friedreich's Ataxia Treatment Pipeline. <https://www.curefpa.org/pdf/research/pipeline-update-2024.pdf>

2.4 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement non couvert.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'efficacité de SKYCLARYS (omavéloxolone) 30 mg¹⁶, gélule repose sur :

- L'**étude MOXle (408-C-1402)** de phase II multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, réalisée chez des patients atteints de l'ataxie de Friedreich (NCT02255435, EudraCT Number 2015-002762-23) :
 - **partie 1** : étude réalisée chez 69 patients dont l'objectif principal était de déterminer la dose minimale efficace d'omavéloxolone sur une durée de traitement de 12 semaines
 - **partie 2** : étude réalisée chez 103 patients dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'omavéloxolone versus placebo sur une durée de traitement de 48 semaines
- Un suivi en ouvert de patients inclus dans l'étude MOXle (**étude MOXle Extension**) dont l'objectif principal est d'évaluer la tolérance à long terme de l'omavéloxolone (en cours).
- Une **comparaison externe** sur données individuelles de patients issus de l'extension de l'étude MOXle et de patients issus de la cohorte historique FACOMS, visant à estimer l'efficacité de l'omavéloxolone sur une durée de traitement de 3 ans.

Les données de tolérance sont issues de l'étude MOXle partie 1, partie 2 et Extension.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Étude MOXle (408-C-1402) - partie 1¹⁷

Objectif et schéma de l'étude

L'étude MOXle partie 1 (janvier 2015 - juin 2017) est une recherche de dose, multicentrique (8 centres : États-Unis (6), Australie, Autriche) comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'activité pharmacodynamique, la pharmacocinétique et la tolérance de l'omavéloxolone aux doses journalières de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg, 160 mg et 300 mg chez des patients atteints de l'ataxie de Friedreich.

La durée de la phase randomisée en double aveugle était de 12 semaines avec un suivi en ouvert post-traitement de 4 semaines.

Traitements reçus

Au total, 69 patients ont été randomisés :

- Omavéloxolone n=52 [n=6 pour chacune des doses 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg et 80 mg ; n=12 pour la dose 160 mg ; n=10 pour la dose 300 mg] ; une escalade de dose intra-patient a été utilisée pour évaluer les doses 2,5 mg et 5 mg ;
- Placebo n=17.

¹⁶ Lynch DR, Perlman S, Schadt K. Omaveloxolone for the treatment of Friedreich ataxia: clinical trial results and practical considerations. Expert Rev Neurother. 2024 Mar;24(3):251-258.

¹⁷ Lynch DR, Farmer J, Hauser L, et al. Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia. Ann Clin Transl Neurol. 2018 Nov 10;6(1):15-26.

L'âge moyen des patients randomisés était de 25,9 ans ($\pm 6,4$). L'âge de début de la maladie variait de 13,7 à 16,8 ans. L'ancienneté moyenne de la maladie variait de 3,6 à 8,5 années. Deux patients ont arrêté le traitement : Placebo n=1 (retrait volontaire) ; Omavéloxolone 40 mg n=1 (éruption cutanée généralisée).

Critères de jugement

Le critère principal d'efficacité était la variation du pic de puissance au cours d'un test d'effort maximal (watts/kg) évalué à la semaine 4 et la semaine 12 par rapport à la valeur initiale. La variation du score mFARS sur 12 semaines (S4, S8, S12) était un critère secondaire de l'étude.

Résultats

Chez les patients ayant reçu de l'omavéloxolone, le pic de puissance au cours d'un test d'effort maximal initial était de 1,08 W/kg ($\pm 0,66$) ; le score mFARS initial était de 41,3 points ($\pm 12,0$). À S12, les différences de variation du pic de puissance par rapport à la valeur initiale pour chaque groupe de dose d'omavéloxolone n'étaient pas statistiquement significatives versus placebo. La variation la plus importante (0,17 W/kg, IC_{95%} [-0,02 ; 0,34]) a été observée chez les patients sans déformation « pieds creux » ayant reçu 160 mg d'omavéloxolone (n=4). Les données suggèrent que le traitement par omavéloxolone a amélioré à S12 les scores mFARS moyens de manière dose-dépendante entre 10 et 160 mg, avec une différence versus placebo maximale observée à la dose 160 mg (-2,3 points, IC_{95%} [-4,68 ; 0,09], p=0,0587). Chez les patients sans déformation « pieds creux » (n=30), la différence versus placebo (n=7) des variations de score moyen mFARS à cette dose (n=4) a été de -4,39 points (IC_{95%} [-7,70, -1,07], p=0,0112). Chez les patients avec déformation « pieds creux » (n=22), les résultats ne diffèrent pas de ceux du groupe placebo (n=10).

Tolérance

Chez les patients traités par omavéloxolone, les EI reliés au traitement par l'investigateur les plus fréquents sont les suivants : diarrhées, augmentation des ALAT (n=6, 11,5%) et des ASAT (n=6, 11,5%), augmentation des GGT (n=4, 7,7%), fatigue (n=4, 7,7%). Une augmentation des ALAT ou des ASAT importante ($> 5 \times$ LSN) a été observée chez 5 patients traités par omavéloxolone [160 mg (n=3), 300 mg (n=2)].

3.2.2 Étude MOXle (408-C-1402) - partie 2¹⁸

Objectif et schéma de l'étude

L'étude MOXle partie 2 (octobre 2017 - octobre 2019) est une étude multicentrique (11 centres : États-Unis (7), Australie, Autriche, Italie, Royaume-Uni) comparative, randomisée, en double aveugle. L'objectif de l'étude était de démontrer la supériorité de l'omavéloxolone 150 mg/jour versus placebo à 48 semaines de traitement chez des patients adultes (≤ 40 ans) ou adolescents (≥ 16 ans) atteints de l'ataxie de Friedreich.

¹⁸ Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, et al. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXle Study). Ann Neurol. 2021 Feb;89(2):212-225.

À l'inclusion, les patients devaient avoir un score mFARS¹⁹ compris entre 20 et 80²⁰. Les critères d'inclusion incluaient : un programme d'exercices inchangé dans les 30 jours précédant l'inclusion, une fonction rénale normale (DFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m²), une fraction d'éjection ventriculaire supérieure ou égale à 40%. Les critères de non-inclusion incluaient notamment : un diabète non contrôlé (HbA1c $> 11\%$), un taux de BNP > 200 pg/mL, une cardiopathie cliniquement significative (à l'exception de la cardiomyopathie liée à l'AF légère à modérée), une atteinte hépatique cliniquement significative.

La durée de la phase randomisée en double aveugle était de 48 semaines avec un suivi de la tolérance en ouvert post-traitement de 4 semaines. La fréquence des visites était la suivante : toutes les semaines jusqu'à S4, toutes les 4 semaines jusqu'à S24, puis toutes les 6 semaines jusqu'à S48.

Traitements reçus

Au total, 103 patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) et recevaient par voie orale en une prise le matin à jeun :

- Groupe Omavéloxolone (n = 51) : 3 gélules de 50 mg d'omavéloxolone
- Groupe Placebo (n = 52) : 3 gélules de placebo

La randomisation était stratifiée selon l'existence ou non d'une déformation « pieds creux » (pes cavus²¹).

Les traitements concomitants non autorisés étaient les suivants :

- Antioxydants (dont idébénone, coenzyme Q10, nicotinamide, vitamine E à des dosages supérieurs à l'apport journalier recommandé)
- Antispastiques

Critères de jugement

Le critère principal d'efficacité était la variation du score mFARS à 48 semaines post-instauraton du traitement par rapport à l'état initial, analysée à l'aide d'un modèle linéaire à effets mixtes pour mesures répétées (MMRM) avec ajustement sur le centre et le score mFARS initial.

Score mFARS initial	Omavéloxolone (N = 51)	Placebo (N = 52)
Total (0 à 99 points) moy. (ET) médiane [min ; max]	40,84 (10,15) 39,50 [21,5 ; 59,3]	37,94 (10,77) 35,65 [19,8 ; 63,0]
Sous-scores mFARS initiaux	Omavéloxolone (N = 51)	Placebo (N = 52)
Bulbaire (0 à 11 points) moy. (ET) médiane [min ; max]	0,90 (0,59) 1,00 [0,00 ; 3,00]	0,76 (0,70) 0,50 [0,00 ; 3,00]
Coordination membres sup (0 à 36 points) moy. (ET) médiane [min ; max]	10,76 (3,71) 10,50 [3,50 ; 19,50]	9,90 (3,53) 10,00 [1,00 ; 19,50]
Coordination membres inf (0 à 16 points) moy. (ET) médiane [min ; max]	6,29 (2,58) 6,00 [2,00 ; 15,00]	6,25 (2,29) 6,50 [1,00 ; 10,50]

¹⁹ L'échelle mFARS utilisée dans l'étude MOXIe partie 2 est cotée de 0 à 99 points et comprend 4 domaines de l'échelle FARS (bulbaire, coordination des membres supérieurs, coordination des membres inférieurs et stabilité verticale) mais exclut l'évaluation du système nerveux périphérique. L'examen neurologique mFARS porte sur l'élocution/déglutition, atrophie faciale et atrophie de la langue (11 points), la coordination des membres supérieurs (36 points), la coordination des membres inférieurs (16 points), l'équilibre en position debout (36 points).

²⁰ La moyenne des deux scores mFARS recueillis lors de la visite de pré-inclusion et à J1 devait se situer dans l'intervalle autorisé, et ces deux scores devaient être séparés d'au plus 4,5 points.

²¹ déformation musculo-squelettique du pied caractérisée par une voûte plantaire élevée qui ne s'aplatit pas lors de la mise en charge. Un test à la lampe de poche était effectué (si de la lumière était visible sous la voûte plantaire en position debout, le patient était considéré comme ayant un pes cavus).

Stabilité verticale (0 à 36 points) moy. (ET)	22,89 (6,53)	21,02 (7,13)
médiane [min ; max]	22,00 [11,33 ; 33,00]	20,17 [4,33 ; 33,50]

Dans la version finale du protocole, la population d'analyse principale d'efficacité (« Full Analysis Set », FAS²²) est la population des patients randomisés de la strate « sans déformation pied creux » ayant eu au moins une évaluation postérieure à l'évaluation initiale (n=82) et non la population ITT (n=103). La justification par le laboratoire de cette modification du protocole repose sur les données d'analyse de l'étude MOXle - partie 1 qui n'avait pas mis en évidence d'amélioration sur le pic de puissance au cours d'un test d'effort maximal (critère principal) ni d'amélioration sur le score mFARS (critère secondaire) chez les patients ayant une déformation « pieds creux ».

Dans la version finale du protocole, les critères d'efficacité secondaires ont été hiérarchisés et testés avec contrôle du risque alpha dans l'ordre suivant :

1. Impression globale de changement évaluée par le patient (PGIC) à S48 [coté de 1 (amélioration très importante) à 7 (aggravation très importante)]
2. Impression clinique globale de changement évaluée par l'investigateur (CGIC) à S48 [coté de 1 (amélioration très importante) à 7 (aggravation très importante)]
3. Test des 9 trous²³ (9-HPT) chronométré, variation à S48
4. Test de marche sur 25 pieds chronométré, variation à S48
5. Fréquence des chutes sur 48 semaines
6. Puissance maximale mesurée lors d'un test à l'effort (watts/kg), variation à S48
7. Score à l'échelle d'activités de la vie quotidienne (AVQ)^{24,25}, variation à S48

PGIC et CGIC sont ainsi devenus des critères d'évaluation clés ; certains critères exploratoires (9-HPT, test de marche sur 25 pieds chronométré, fréquence des chutes et AVQ) sont redéfinis comme étant des critères secondaires hiérarchisés.

Les autres critères de jugement secondaires (dont le score à l'échelle de qualité de vie SF-36) sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des 103 patients randomisés (sur 156 patients éligibles) sont données ci-dessous :

Patients randomisés	Omaréloxolone (N = 51)	Placebo (N = 52)
Age (années)		
Moyenne (ET)	23,4 (6,1)	24,1 (7,9)
Médiane (min - max)	22,0 (16-39)	21,0 (16-40)
≥ 16 ans et < 18 ans	17,6%	28,8%
Sexe (Homme / Femme)	39,2% / 60,8%	67,3% / 32,7%
Indice de masse corporelle (kg/m²) Moyenne (ET)	23,2 (5,1)	22,8 (4,8)

²² Full Analysis Set

²³ Le « Nine Hole Peg Test » (9-HPT) est une mesure quantitative de la fonction des membres supérieurs (bras et main). Les mains dominante et non dominante sont testées deux fois (2 essais consécutifs de la main dominante, suivis immédiatement de 2 essais consécutifs de la main non dominante).

²⁴ Les patients ont été invités à répondre aux 9 questions sur le suivi des activités de la vie quotidienne (score 0 à 36) : (1) la parole, (2) la déglutition, (3) la coupe des aliments et la manipulation des ustensiles, (4) l'habillage, (5) l'hygiène personnelle, (6) les chutes, (7) la marche, (8) la qualité de la position assise, et (9) la fonction vésicale.

²⁵ Träschütz A, Fleszar Z, Hengel H, et al. FARS-ADL across Ataxias: Construct Validity, Sensitivity to Change, and Minimal Important Change. Mov Disord. 2024 Mar 20.

Ataxie de Friedreich :

Age à l'apparition de la maladie (années)		
Moyenne (ET)	14,8 (5,7)	15,3 (5,3)
Médiane (min-max)	13 (5-36)	15,5 (5-30)
Années depuis l'apparition de la maladie		
Moyenne (ET)	4,7 (3,8)	4,4 (4,4)
Médiane (min-max)	4,0 (0-16)	3,0 (0-17)
Expansion GAA1 (nombre de répétitions)		
Moyenne (ET)	736,8 (206,8) n=41	676,2 (267,9) n=43
Médiane (min-max)	700 (230-1160)	670 (170-1270)
Nb de répétitions ≥ 675, n (%)	26 (63,4%)	21 (48,8%)
Incapacité de marcher (nombre de patients)		
	5 (9,8%)	3 (5,8%)
Cardiomyopathie (nombre de patients)		
	25 (49,0%)	15 (28,8%)
Aréflexie (nombre de patients)		
	47 (92,2%)	51 (98,1%)
Scoliose (nombre de patients)		
	39 (76,5%)	37 (71,2%)

Neuf patients ont arrêté prématurément le traitement :

- événement indésirable [groupe Omavéloxolone n=4 ; groupe Placebo n=2] ;
- volonté du patient [groupe Omavéloxolone n=3 ; groupe Placebo n=0].

Au total, 585/618 (95%) scores mFARS ont été collectés : 278/306 (91%) dans le groupe Omavéloxolone ; 307/312 (98%) dans le groupe placebo.

Au moins une déviation majeure au protocole a été rapportée chez 37 patients [groupe omavéloxolone n=20 ; groupe placebo n=17] : procédure de l'étude (n=12 ; n=5), consentement (n=6 ; n=8), critères d'inclusion/de non-inclusion (n=3 ; n=7), traitement concomitant non autorisé (n=3 ; n=2), délivrance du médicament (n=1 ; n=0).

Au moins un traitement concomitant a été reçu chez 98,0% des patients du groupe Omavéloxolone (n=50) et 96,2% des patients du groupe Placebo (n=50). Les traitements concomitants les plus fréquents ont été l'ibuprofène (resp. 52,9% et 40,4%) et le paracétamol (resp. 35,3% et 28,8%).

L'analyse du critère principal mFARS a été réalisée sans imputation des données manquantes.²⁶ Sept valeurs de mFARS à S48 n'ont pas été recueillies : groupe Omavéloxolone n=6 patients [arrêts de traitement n=5 (pour EI 3, retrait volontaire 2), score mFARS à S48 non mesuré n=1], groupe Placebo n=1 patient [arrêt de traitement pour EI] ; un biais d'attrition ne peut être exclu.

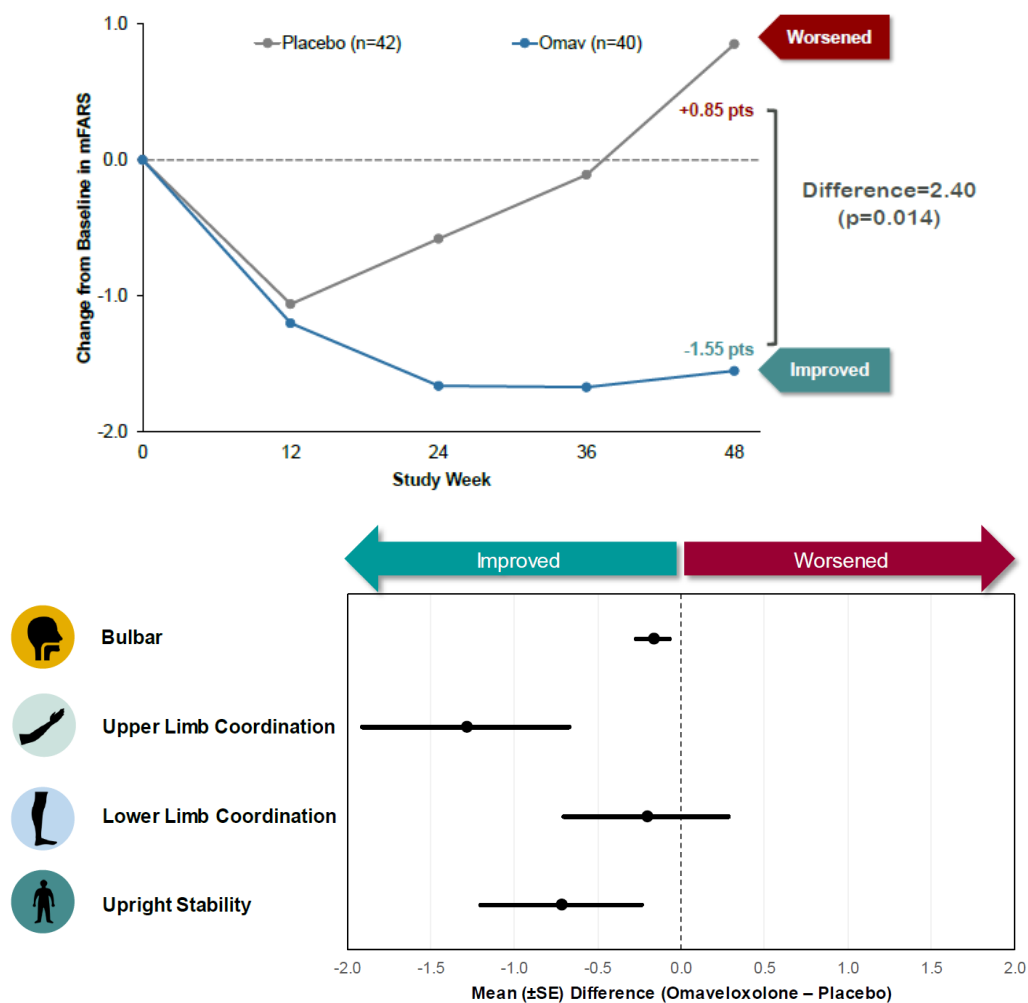
L'analyse des critères secondaires PGIC et CGIC a été réalisée avec un modèle d'imputation multiple (PROC MI SAS).

Résultats sur le critère de jugement principal

La supériorité de l'omavéloxolone a été démontrée versus placebo sur l'échelle **mFARS cotée de 0 à 99**, dans la population des patients sans déformation « pied creux » (n=82) avec une différence à S48 de **-2,40** (±0,96) IC_{95%} [-4,31 ; -0,50], p = 0,0141 (méthode des moindres carrés). Les variations

²⁶ L'analyse de sensibilité après imputation multiple des données manquantes mFARS à S48 (PROC MI SAS) a confirmé les résultats.

des sous-scores suggèrent un effet essentiellement porté sur la coordination des membres supérieurs :



Les résultats sur le critère principal mFARS et les critères secondaires hiérarchisés PGIC et CGIC sont donnés ci-dessous (population « Full Analysis Set », n=82) :

Critère de jugement	Omavéloxolone (N = 40)	Placebo (N = 42)
Score mFARS (critère principal)		
Valeur initiale moy. (ET)	40,94 (10,39)	38,77 (11,03)
médiane [min ; max]	39,15 [24,3 ; 59,3]	35,65 [19,8 ; 63,0]
Valeur à S48 moy. (ET)	39,17 (10,02), n=34	39,54 (11,57), n=41
Médiane [min ; max]	38,10 [26,0 ; 56,7]	38,70 [18,3 ; 64,5]
Moy. moindres carrés [IC95%] à S48	-1,55 (0,69) [-2,93, -0,18]	0,85 (0,64) [-0,43, 2,13]
Diff moy. moindres carrés [IC95%]	-2,40 (0,96) [-4,31 ; -0,50], p = 0,0141	
PGIC ²⁷ (1er critère secondaire)		
Moy. moindres carrés [IC95%] à S48	3,89 (0,21) [3,47 ; 4,31]	4,32 (0,21) [3,90 ; 4,74]
Diff moy. moindres carrés [IC95%]	-0,43 (0,28) [-0,99 ; 0,13], p = 0,13	
CGIC (2ème critère secondaire)		
Moy. moindres carrés [IC95%] à S48	3,92 (0,16) [3,61 ; 4,24]	4,06 (0,16) [3,75 ; 4,36]

²⁷ ANCOVA ajustée sur le groupe traitement et le centre

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le 1^{er} critère secondaire PGIC (interruption de la séquence hiérarchique). Les deux groupes ne diffèrent pas sur les autres critères secondaires hiérarchisés ou exploratoires, excepté sur le score à l'échelle AVQ (cotée de 0 à 36 points) avec une différence versus placebo de pertinence clinique discutable de -1,30 ($\pm 0,63$), IC_{95%} [-2,56 ; -0,05].

Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les scores mFARS (population FAS, n=82) afin de tester l'impact du déséquilibre entre les deux groupes sur la proportion de patients ayant une expansions GAA1 ≥ 675 [68% dans le groupe omavéloxolone (21/31) versus 50% dans le groupe placebo (18/36)] et la proportion de patients ayant une cardiomyopathie (48% versus 29%). Ces analyses post-hoc ont confirmé les résultats sur le critère mFARS. Chez les patients adolescents (< 18 ans) [placebo (n= 13), omavéloxolone (n=7)], la différence a été de -4,16 ($\pm 2,15$), IC_{95%} [-8,43 ; 0,12].

Dans la population des patients randomisés (n=103), les scores mFARS initiaux moyens étaient respectivement de 40,8 ($\pm 10,2$) et 37,9 ($\pm 10,8$) ; la différence versus placebo des variations de score mFARS a été de -1,93 ($\pm 0,90$), IC_{95%} [-3,70 ; -0,15]. Dans le sous-groupe des patients ayant une déformation « pieds creux » (n=20), la différence a été de -1,19 ($\pm 1,89$), IC_{95%} [-5,19 ; 2,82] ; un impact de la structure du pied sur l'évaluation mFARS et sur l'effet observé versus placebo ne peut être exclu.

Tolérance

La durée moyenne du traitement a été de 42,9 $\pm 13,4$ semaines (min. 2,4 ; max. 50,7) dans le groupe Omavéloxolone et de 46,7 $\pm 6,6$ semaines (min. 8,1 ; max. 49,0) dans le groupe placebo. Les fréquences des événements indésirables (EI) rapportés au cours de l'étude sont données ci-après :

Nombre de patients (%), nombre d'EI	Omavéloxolone (N = 51)	Placebo (N = 52)
Au moins un EI	51 (100%), 519	52 (100%), 420
EI considéré comme lié au traitement	37 (72,5%), 142	19 (36,5%), 59
EI grave	5 (9,8%), 10	3 (5,8%), 3
EI grave considéré comme lié au traitement	1 (2,0%), 4	0 (0%), 0
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	4 (7,8%), 6	2 (3,8%), 2

Les classes d'organes le plus souvent impliquées (différence versus placebo $\geq 10\%$) ont été les suivantes : Troubles gastro-intestinaux (groupe Omavéloxolone 66,7% vs groupe Placebo 40,4%) ; Troubles du système nerveux (52,9% vs 42,3%) ; Troubles respiratoires, thoracique, médiastinaux (39,2% vs 26,9%) ; Affections de la peau et du tissu sous-cutané (31,4% vs 13,5%) ; Troubles de la reproduction et affections du sein (13,7% vs 0%) ; Examens complémentaires (52,9% vs 15,4%).

Les EI les plus fréquemment rapportés (différence versus placebo $\geq 5\%$) ont été les suivants : céphalées (groupe Omavéloxolone 37,3% vs groupe Placebo 25,0%), nausées (33,3% vs 13,5%), vomissements (15,7% vs 11,5%), douleurs abdominales (21,6% vs 5,8%), fatigue (21,6% vs 13,5%), diarrhée (19,6% vs 9,6%), douleurs oropharyngées (17,6% vs 5,8%), spasmes musculaires (15,7% vs 5,8%), douleurs dorsales (13,7% vs 7,7%), diminution de l'appétit (11,8% vs 3,8%). Un évènement qualifié de sévère a été observé chez 5 patients : Omavéloxolone (5) versus placebo (0).

Les examens biologiques ont montré des EI hépatiques avec une augmentation des ALAT (groupe Omavéloxolone 37,3% vs groupe Placebo 1,9%), une augmentation des ASAT (21,6% vs 1,9%) et une augmentation des gamma-GT (5,9% vs 0%) : ALAT ou ASAT $> 3 \times \text{LSN}$ (31,4% vs 0%) ; ALAT ou ASAT $> 5 \times \text{LSN}$ (15,7% vs 0%), ALAT ou ASAT $> 10 \times \text{LSN}$ (3,9% vs 0%). Aucune des atteintes

hépatiques documentées de l'étude n'a satisfait aux critères de la loi Hy²⁸. Dans le groupe Omavéloxolone, les valeurs maximales ont été observées dans la majorité des cas au cours des 12 premières semaines de traitement. Ces augmentations initiales ont été suivies d'une diminution vers les valeurs de base jusqu'à la semaine 48. Ces augmentations semblent réversibles, les concentrations moyennes sériques diminuant vers les valeurs de base dans les 4 semaines suivant l'arrêt du médicament.

Une légère augmentation du taux moyen de peptide natriurétique de type B (BNP) a été observée chez les patients du groupe Omavéloxolone ; un taux moyen maximal a été observé à la semaine 24. Une augmentation du taux de BNP par rapport à la valeur initiale avec un taux supérieur à la LSN (100 pg/mL) a été observé chez 13,7% des patients (n=7) versus 3,8% dans le groupe placebo (n=2) ; un taux de BNP > 200 pg/mL (sans augmentation concomitante de la pression artérielle, sans événements liés à une surcharge hydrique ou une insuffisance cardiaque congestive) a été observé chez 3,9% (n=2) des patients traités par omavéloxolone.

Un intervalle QTcF²⁹ > 450 à 480 ms a été observé chez 3 patients (7,0%) du groupe Omavéloxolone (versus 0 patient du groupe Placebo) ; un intervalle QTcB³⁰ > 450 à 480 ms a été observé chez 5 patients (11,6%) du groupe Omavéloxolone (vs 3 patients) et > 480 à 500 ms chez 1 patient (2,3%) du groupe Omavéloxolone (vs 0 patient). Une étude sur l'intervalle QTc est en cours chez des volontaires sains.

Les valeurs de cholestérol total et de cholestérol LDL supérieures à la LSN sont plus fréquentes chez les patients du groupe Omavéloxolone [respectivement chez 33,3% des patients (vs 6,8%) et 19,0% des patients (vs 9,1%)] ; les valeurs de cholestérol HDL inférieures à la LIN sont plus fréquentes dans le groupe Omavéloxolone [6,0% des patients (vs 4,3%)].

Parmi les EI considérés comme liés au traitement (groupe Omavéloxolone 72,5% vs groupe placebo 36,5%), les plus souvent signalés ont été les suivants : augmentation des ALAT (37,3% vs 0%), des ASAT (21,6% vs 0%) et des gamma-GT (5,9% vs 0%), céphalées (17,6% vs 7,7%), nausées (17,6% vs 5,8%), vomissements (9,8% vs 0%), fatigue (13,7% vs 7,7%), douleurs abdominales (11,8% vs 3,8%), diarrhées (11,8% vs 0%), spasmes musculaires (11,8% vs 3,8%).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients mesurée à l'échelle SF-36 a été analysée dans l'étude MOXle partie 2. Ces données ne seront pas décrites du fait du caractère purement exploratoire de l'analyse de ce critère de jugement secondaire non hiérarchisé.

3.2.3 Étude MOXle (408-C-1402) - Extension

Les 149/172 (87%) patients inclus dans l'étude MOXle Extension (oct. 2018 - mars 2022) étaient issus :

- de l'étude MOXle partie 1 (57/69 patients),
- de l'étude MOXle partie 2 (92/103 patients ; placebo n=49/52, omavéloxolone n=43/51).

Vingt-six patients (17,2%) ont arrêté prématurément le traitement : volonté du patient (n=15 ; 10,1%) ; EI (n=10 ; 6,7%) ; autre (n=1 ; 0,7%).

²⁸ ALT $\geq 3 \times$ LSN et bilirubine totale $> 2 \times$ LSN. Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 Apr;15(4):241-3.

²⁹ QT corrigé par la formule de Fridericia

³⁰ QT corrigé par la formule de Bazett

La durée d'exposition au traitement par omavéloxolone (moy. 125 ±44 semaines) a été supérieure à 48 semaines chez 133 patients (89,3%), supérieure à 96 semaines chez 125 patients (83,9%) et supérieure à 144 semaines chez 69 patients (46,3%). L'observance moyenne a été de 86,9% (±14,9).

L'âge moyen des patients était de 26,2 ans (±7,15). L'âge moyen à l'apparition de la maladie était de 15,2 ans (±5,30) et variait de 5 à 36 ans. L'ancienneté moyenne de la maladie était de 11 ans (±5,35) et variait de 0 à 26 ans (incapacité de marcher 10,1% ; antécédent de cardiomyopathie 35,6% ; déformation « pieds creux » 30,2%).

Le score mFARS initial moyen des patients était de 42,66 (±12,51). Ce score initial était : le score mFARS à J1 de l'extension pour les patients issus de l'étude MOXle partie 1 ; le score mFARS à S52 (4 semaines après la dernière dose) pour les patients issus de l'étude MOXle partie 2.

Tous les patients inclus dans l'étude MOXle partie 1 ainsi que les patients randomisés pour recevoir un placebo dans l'étude MOXle partie 2 ont été considérés comme naïfs de traitement lors de l'inclusion dans l'extension et analysés dans un groupe Placebo-Omav (n=106). Les patients inclus dans l'étude MOXle partie 2 randomisés pour recevoir l'omavéloxolone ont été analysés dans un groupe Omav-Omav (n=43).

Au cours de cette extension, **la mesure du score mFARS n'est pas réalisée à l'issue d'un test d'effort maximal contrairement à l'étude MOXle. Par conséquent, les valeurs mFARS de l'extension ne peuvent être directement comparées avec celles de l'étude MOXle.**

Seuls 67% des patients du groupe Placebo-Omav et 60% des patients du groupe Omav-Omav ont eu une mesure mFARS à 48 semaines de suivi [resp. 43% et 56% à 96 semaines, resp. 51% et 47% à 144 semaines]. Les variations moyennes du score mFARS à 48, 96 et 144 semaines chez ces patients sont données ci-dessous :

Ensemble des patients (N=149)	Placebo-Omav (n=106)	Omav-Omav (n=43)
Score mFARS Initial Moy. ± ET (min - max)	43,28 ±12,72 (14,0 - 73,5)	41,12 ±11,99 (8,2 - 62,0)
Variation mFARS à S48	0,13 ±4,45 (-9,3 - 12,0), n=71	2,28 ±3,74 (-5,0 - 9,0), n=26
Variation mFARS à S96	1,64 ±4,53 (-9,5 - 12,6), n=46	1,25 ±5,55 (-18,8 - 9,4), n=24
Variation mFARS à S144	3,37 ±4,94 (-7,1 - 12,7), n=54	2,28 ±5,90 (-10,5 - 19,8), n=20

Parmi les patients sans déformation « pieds creux », seuls 63% des patients du groupe Placebo-Omav et 59% des patients du groupe Omav-Omav ont eu une mesure mFARS à 48 semaines de suivi (resp. 43% et 65% à 96 semaines, resp. 49% et 50% à 144 semaines). Les variations moyennes du score mFARS à 48, 96 et 144 semaines chez ces patients sont données ci-dessous :

Patients sans déformation pieds creux (N=104)	Placebo-Omav (n=70)	Omav-Omav (n=34)
Score mFARS Initial Moy. ± ET (min - max)	41,70 ±12,30 (14,0 - 68)	40,60 ±10,90 (22,3 - 57,0)
Variation mFARS à S48	-0,53 ±5,05 (-9,3 - 12,0), n=44	1,76 ±3,84 (-5,0 - 7,4), n=20
Variation mFARS à S96	1,54 ±4,95 (-9,5 - 12,6), n=30	1,05 ±5,76 (-18,8 - 9,4), n=22
Variation mFARS à S144	3,29 ±5,05 (-7,1 - 12,7), n=34	2,10 ±6,19 (-10,5 - 19,8), n=17

Parmi les 149 patients inclus dans l'extension, 143 patients (96,0%) ont rapporté au moins un EI. Les EI les plus fréquents ont été les suivants : nausées (16,1%), infections au corona virus (18,8%), augmentation des ALAT (18,8%), céphalées (18,1%), fatigue (13,4%), diarrhées (12,8%). Au total, 77 patients (51,7%) ont rapporté au moins un EI considéré comme lié au traitement ; les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquents ont été les suivants : augmentation des ALAT (17,4%), nausées (11,4%), céphalées (6,7%), augmentation des ASAT (6,7%), fatigue (6%), douleurs

abdominales (6%). Des EI graves ont été observés chez 13 patients (8,7%) ; des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été observés chez 10 patients (6,7%).

Analyse post-hoc

Une analyse post-hoc a porté sur 73 patients de l'étude MOXIe partie 2 suivis dans le cadre de l'extension : groupe Placebo-Omar (n=39) ; groupe Omar-Omar (n=34) ; 9/82 patients de la population FAS n'avaient pas été suivis dans le cadre de l'extension. Les scores initiaux mFARS étaient de 38,8 ±11,0 (32,5 - 47,0) dans le groupe Placebo-Omar et de 40,1 ±12,0 (8,2 - 62,0) dans le groupe Omar-Omar. Seuls 56% (n=22) des patients du groupe Placebo-Omar et 59% (n=20) des patients du groupe Omar-Omar ont eu une mesure mFARS à 48 semaines de suivi [resp. 36% (n=14) et 50% (n=17) à 72 semaines, resp. 38% (n=15) et 65% (n=22) à 96 semaines].

3.2.4 Comparaison externe³¹

Une comparaison externe sur données individuelles issues de l'étude MOXIe Extension et de la cohorte historique FACOMS (> 1400 patients) a été réalisée. L'objectif de cette comparaison avec appariement sur score de propension était d'évaluer l'efficacité de l'omavéloxolone sur une durée de traitement de 3 ans. La méthodologie de ces analyses post-hoc a été élaborée avec plusieurs experts de l'AF dont l'investigateur principal de la cohorte FACOMS et de l'étude MOXIe et la FARA (« FA Research Alliance »). Parmi les 11 centres de l'étude MOXIe Extension, 8 centres (États-Unis 7, Australie 1) représentant 84% des patients inclus dans l'étude MOXIe Extension participaient à la cohorte historique FACOMS. Les 3 autres centres (Autriche, Royaume-Uni, Italie) participaient à la cohorte historique EFACS (« European FA Consortium for Translational Studies », NCT02069509).³² Le critère principal d'efficacité était la variation de score mFARS à 3 ans³³. Les variations mFARS ont été analysées en utilisant un modèle mixte à mesures répétées (MMRM).

Les populations étudiées sont issues de l'étude MOXIe Extension (n=149)³⁴ et de la cohorte FACOMS (n=810)³⁵. Les patients sélectionnés devaient avoir un score mFARS de base, au moins un score mFARS dans les 3 ans suivant la valeur initiale ainsi que des valeurs pour toutes les covariables incluses dans le modèle de régression logistique PROC PSMATCH in SAS (âge du patient, âge lors de l'apparition de la maladie, sexe, score initial de la démarche³⁶, score mFARS initial). La similarité des deux groupes était jugée « satisfaisante » si la valeur des différences moyennes standardisées sur les covariables était inférieure à 0,5. Le facteur pronostique « taille de l'expansion » (nombre de répétitions GAA) et la déformation « pieds creux »³⁷, variables non disponibles ou mesurées de manière non standardisée, n'ont pas été inclus.

Une affection cardiaque cliniquement significative était un critère de non-inclusion des patients de l'étude MOXIe Extension mais n'était pas un critère de non-inclusion des patients de la cohorte FACOMS. L'utilisation concomitante d'antioxydants (quercétine, idébonone, coenzyme Q10, vitamines et minéraux tels que la vitamine D et le calcium) était autorisée à la fois dans l'étude MOXIe Extension et dans la cohorte FACOMS.

³¹ Lynch DR, Goldsberry A, Rummey C, et al. Propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024 Jan;11(1):4-16.

³² Reetz K, Dogan I, Hilgers RD, et al. Progression characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACS): a 4-year cohort study. *Lancet Neurol.* 2021 May;20(5):362-372.

³³ La fenêtre d'évaluation variait de 0 à 6 mois après un an de suivi.

³⁴ Gel intermédiaire de la base de données le 24 mars 2022

³⁵ Données à jour au 24 mars 2021

³⁶ item 7 de mFARS section E

³⁷ La « déformation pieds creux » (pes cavus) reposait sur un jugement clinique dans la cohorte FACOMS. Dans l'étude MOXIe Extension, un test à la lampe de poche était effectué (si de la lumière était visible sous la voûte plantaire en position debout, le patient était considéré comme ayant un pes cavus).

Au total, 136/149 patients issus de l'étude MOXle Extension (ayant fait l'objet d'une évaluation mFARS post évaluation initiale) ont été inclus dans l'analyse³⁸ ; 598/810 patients issus de la cohorte FACOMS respectaient les critères d'inclusion de la population sur l'histoire naturelle de la maladie.

Les caractéristiques des patients appariés (selon un ratio 1:1) inclus dans l'analyse sont décrites ci-dessous :

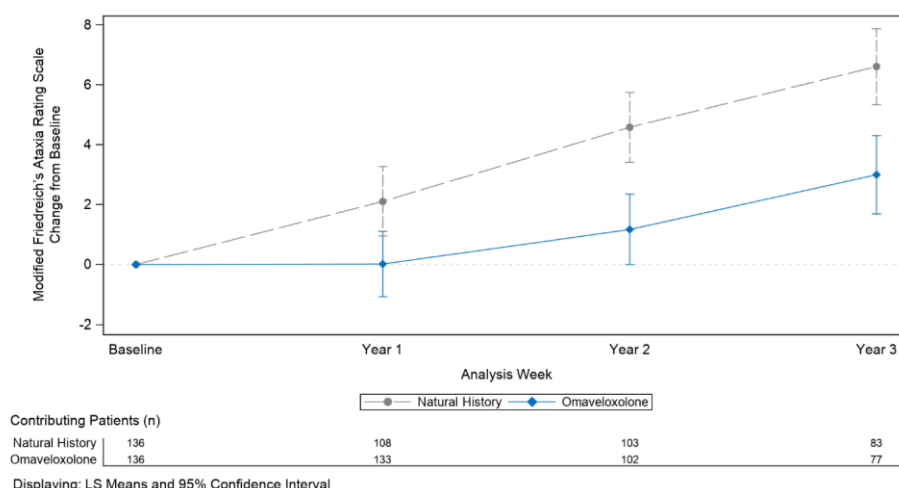
Patients appariés	FACOMS (N = 136)	MOXle Extension (N = 136)
Age (années) Moy. (ET)	26,2 (13,7)	26,6 (7,3)
Sexe n (% Hommes)	66 (48,5%)	66 (48,5%)
Indice de masse corporelle (kg/m2) Moy. (ET)	22,0 (5,7)	24,0 (5,2)
Ataxie de Friedreich :		
Age à l'apparition de la maladie (années) Moy. (ET)	15,2 (10,5)	15,5 (5,3)
Expansion GAA1 (nb répétitions)		
Moyenne (ET)	589,7 (245,5), n=129	720,9 (269,6), n=119
≥ 675 n (%)	54 (41,9%)	66 (55,5%)
Score mFARS initial Moy. (ET)	41,0 (16,1)	42,2 (12,6)
Score de la démarche (0 à 5) initial Moy. (ET)	2,7 (1,7)	2,8 (1,4)

La durée moyenne de suivi des patients appariés issus de la cohorte FACOMS (n=136) a été de 2,54 ±0,79 ans [médiane 2,9 ans ; min 0,6 ans ; max 3,5 ans] ; les périodes de suivi n'ont pas été renseignées mais avaient débuté à l'entrée du patient dans la cohorte FACOMS. La durée moyenne d'exposition des patients issus de la cohorte MOXle Extension a été de 2,60 ±0,52 ans [médiane 2,76 ans ; min 0,5 ans ; max 3,4 ans].

À 3 ans de suivi, les scores mFARS (moyenne des moindres carrés) s'étaient aggravés de +6,61 ±0,65 points pour les patients issus de la cohorte FACOMS (**n=77/136** ; 57%) et de +3,00 ±0,66 points pour les patients traités par omavéloxolone 150 mg/j issus de l'étude MOXle Extension (**n=83/136** ; 61%). La variation de score mFARS à 2 ans était respectivement de +4,58 ±0,59 points (n=103/136 ; 76%) et +1,18 ±0,59 points (n=102/136 ; 75%). La variation de score mFARS à 1 an était respectivement de +2,11 ±0,59 points (n=108/136 ; 79%) et +0,015 ±0,56 points (n=133/136 ; 98%). Les moyennes des variations de score mFARS au cours des 3 ans de suivi sont données ci-dessous.

Après une amélioration sur un an des patients traités par omavéloxolone, une aggravation est observée à deux et trois ans de traitement.

³⁸ patients considérés comme étant naïfs de traitement (n=95), patients considérés comme ayant été déjà traités par omavéloxolone (n=41)



3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Études clinique

La base de données de sécurité clinique repose sur l'étude MOXle (partie 1 et partie 2) réalisée chez des patients ayant une ataxie de Friedreich et sur les données de l'étude MOXle extension. Par ailleurs, la sécurité de l'omavéloxolone a été étudiée dans une étude de phase 2 chez des patients atteints de myopathie mitochondriale (étude 1403), dans quatre études de phase 1 chez des sujets sains ou des patients souffrant d'insuffisance hépatique (études 1703, 1804, 1805 et 1806) et dans deux études chez des patients atteints de tumeurs solides avancées (études 1303 (phase 1) et 1401 (phase 1b/2)).

Dans les essais cliniques réalisés dans l'AF, les critères de non-inclusion comportaient : les cardiopathies cliniquement significatives (à l'exception de la cardiomyopathie liée à l'AF légère à modérée), un taux de BNP > 200 pg/mL et un diabète non contrôlé (HbA1c > 11%). Les critères d'inclusion comportaient une fraction d'éjection ventriculaire supérieure ou égale à 40% et une fonction rénale normale (DFG $\geq$ 60 mL/min/1.73 m²). Aucune donnée n'est disponible chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 16 ans. Dans les études MOXle partie 1, MOXle partie 2 et MOXle extension, respectivement 9, 24 et 11 adolescents âgés de 16 ou 17 ans ont été inclus.

3.3.2 Plan de gestion des risques

Le résumé des risques du PGR de SKYCLARYS (version 1.0, 24/03/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Lésion hépatique induite par le médicament Insuffisance cardiaque congestive
Informations manquantes	Utilisation pendant la grossesse Tolérance à long terme

3.3.3 Periodic Adverse Drug Experience Report - USA

Trois rapports périodiques sur les effets indésirables du médicament sont disponibles : PADER 1 (28/02/2023 - 27/05/2023), PADER 2 (28/05/2023 - 27/08/2023) et PADER 3 (28/08/2023 - 27/11/2023).

SKYCLARYS a été autorisé par la FDA dans l'indication le 28 février 2023. Au 27 novembre 2023, la spécialité avait été prescrit à environ 787 patients, ce qui correspondait à une exposition de 136,96 années-personnes. Les dernières données de pharmacovigilance soumises à la FDA n'ont pas modifié le profil bénéfice-risque de la spécialité dans l'indication.

3.3.4 Données du RCP

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Élévation des taux d'aminotransférases : [...] Les taux d'ALAT, d'ASAT, et de bilirubine doivent être surveillés avant l'instauration du traitement par l'omavéloxolone 50mg, gélules, tous les mois pendant les 3 premiers mois de traitement, puis périodiquement par la suite selon les indications cliniques. [...]
- Élévation du taux de peptide natriurétique de type B (B-natriuretic peptide, BNP) : [...] La cardiomyopathie et le diabète sucré sont fréquents chez les patients atteints d'ataxie de Friedreich. Le taux de BNP doit être surveillé avant et périodiquement pendant le traitement. Les patients doivent être informés des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque congestive associée à la surcharge liquidienne [...]
- Anomalies lipidiques : Les paramètres lipidiques doivent être évalués avant l'instauration du traitement par l'omavéloxolone 50mg, gélules et surveillés de manière périodique pendant le traitement.

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (≥ 10 %) avec l'omavéloxolone 50 mg, gélule sont les suivants : élévation du taux d'ALAT et céphalées (37,3 % chacun), perte de poids (34,0%), nausées (33,3 %), élévation du taux d'ASAT et fatigue (21,6 % chacun), diarrhées (19,6 %), douleurs oropharyngées (17,6 %), douleurs dorsales, spasmes musculaires et grippe (13,7 % chacun), et diminution de l'appétit (11,8 %).

3.4 Données d'utilisation

➔ Données issues de la Banque Nationale Données Maladies Rares (BNDMR) de l'AP-HP³⁹

Au 31 janvier 2024, la cohorte de la BNDMR comportait 976 patients ayant une ataxie de Friedreich dont 6 porteurs sains, 86 patients non suivis par Brain-Team ou Filnemus et 33 patients ayant un diagnostic indéterminé ou en cours. Au total, 851 patients, non opposés au recueil de leurs données, avaient une ataxie de Friedreich (code ORPHA 95) confirmé ou probable et étaient pris en charge par les filières de Santé Maladies Rares Filnemus ou Brain-Team. Parmi ces patients, 767 patients étaient vivants au 31 décembre 2023. La répartition de ces patients par classe d'âge est la suivante : < 16 ans (n=62), [16 à 20[(n=57), [20 à 30[(n=137), [30 à 40[(n=171), [40 à 50[(n=129), [50 à 60[(n=97), ≥ 60 ans (n=114). La médiane [Q1-Q3] de l'âge aux premiers signes (n=505) est de 12 ans [7-17] ; la médiane de l'âge au diagnostic (n=518) est de 16 ans [11-24]. Plus de 60% des patients étaient pris en charge en Île-de-France, en Auvergne-Rhône-Alpes et à La Réunion.

³⁹ Rapport de la Banque Nationale des Données Maladies Rares daté du 8 mars 2024

→ PUT-RD

L'omavéloxolone a fait l'objet d'un accès précoce pré-AMM dans l'indication faisant l'objet de la demande d'inscription. Le premier rapport de synthèse du PUT-RD est attendu pour le mois d'août 2024, lors du renouvellement de cet accès précoce.

→ Pour information :

L'évaluation de l'évolution clinique de l'ataxie de Friedreich (AF) utilise des mesures de performance (test des 9 trous chronométré, test évaluant la sévérité de la dysarthrie, test de marche chronométré sur 25 pieds et test d'acuité visuelle à faible contraste), la mesure du stade fonctionnel de la maladie (0 à 6 points), une échelle des activités de la vie quotidienne (0 à 36 points) et une échelle évaluant les caractéristiques cliniques liées à l'ataxie cérébelleuse. Deux échelles d'évaluation sont devenues des références chez les patients atteints de l'AF⁴⁰ :

- l'échelle mFARS - « modified Friedreich Ataxia Rating Scale »⁴¹ (18 items), principalement utilisée aux Etats-Unis ;
- l'échelle SARA - « Scale for the Assessment and Rating of Ataxia »⁴² (8 items), recommandée par les spécialistes européens pour le suivi des patients en pratique clinique courante ; elle permet une évaluation rapide de la progression de la maladie.

Les experts français interrogés dans le cadre de la demande d'accès précoce de l'omavéloxolone recommandent l'échelle SARA comme critère de suivi dans le cadre du PUT-RD. Les huit sous-scores de l'échelle SARA seront également renseignés dans la fiche d'accès au traitement et lors du suivi du traitement. Les données de qualité de vie seront également collectées à l'aide de l'échelle d'auto-évaluation « Medical Outcome Study Short Form 12 » (MOS SF-12).

La commercialisation du médicament dans le cadre de l'autorisation d'accès précoce a débuté le 17/01/2024 (AAP délivrée le 16/11/2023). Au 16/06/2024, 221 patients ont été exposés au traitement dans le cadre du PUT-RD (65 prescripteurs). L'âge médian des patients est de 34 ans (min-max [16-78]). L'âge médian des patients au diagnostic est de 18 ans (min-max [0-69]). Le score SARA moyen (échelle cotée de 0 à 40 points) à l'instauration du traitement est de 21,2 ± 8,6 points (min-max [2-39]).

3.5 Modification du parcours de soins

Commodité d'emploi

Sans objet.

Autres impacts importants

Une surveillance sanguine des transaminases (ALAT, ASAT), du peptide natriurétique de type B et du taux de cholestérol s'avère nécessaire.

⁴⁰ Rummey, C. et al. Natural History of Friedreich's Ataxia: Heterogeneity of Neurological Progression and Consequences for Clinical Trial Design. *Neurology* 99, e1499-1510 (2022).

⁴¹ Rummey C, Corben LA, Delatycki MB, et al. Psychometric properties of the friedreich's ataxia rating scale. *Neurol Genet* 2019;5:e371.

⁴² Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006;66:171-20.

3.6 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

L'étude UNIFAI (Friedreich Ataxia Global Clinical Consortium UNIFIED Natural History Study)⁴³ est une étude observationnelle prospective évaluant la progression de la maladie chez des patients ayant une ataxie de Friedreich. Les principaux critères d'évaluation sont : les scores mFARS (0 à 93), SARA (0 à 40), FARS-AVQ (0 à 36) et le sous-score mFARS Stabilité en position debout ; ces critères seront comparés chaque année à ceux de l'année précédente pendant 25 ans maximum. Cette étude internationale inclut les participants des études FA-Clinical Outcome Measures (NCT03090789)⁴⁴ et European FA Consortium for Translational Studies (NCT02069509)⁴⁵ sur l'histoire naturelle de l'AF. Le premier patient a été inclus le 28 juin 2023. L'étude FA-COMS a recruté 1 370 participants sur 14 sites, dont neuf aux États-Unis. L'étude EFACTS a recruté 1 050 participants sur 15 sites, notamment en Allemagne, en France et en Italie.

Étude 408-C-2301 - RMP

Dans le cadre du plan de gestion des risques (RMP), le laboratoire Reata Pharmaceuticals a proposé une étude observationnelle sur 5 ans de 300 patients atteints d'AF traités par omavéloxolone et suivis dans le cadre des études sur l'histoire naturelle de la maladie du Consortium clinique international sur l'ataxie de Friedreich (FA-GCC).

Plan d'investigation pédiatrique

Un protocole d'étude visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de SKYCLARYS chez les patients atteints d'AF âgés de moins de 16 ans est en cours d'élaboration. Le plan d'investigation pédiatrique prévoit le début de cette étude d'ici fin 2026.

➔ Dans d'autres indications

Des études cliniques sont en cours aux États-Unis dans des pathologies variées (dermatite par irradiation, mélanome, tumeurs solides avancées, myopathies mitochondriales) et en chirurgie ophtalmologique.

4. Discussion

Les résultats de l'étude MOXle randomisée, en double aveugle, réalisée chez 103 patients atteints de l'ataxie de Friedreich ont montré une différence versus placebo sur le score à l'échelle d'évaluation neurologique mFARS mesuré à 48 semaines de traitement dans la population des patients sans déformation « pieds creux » (n=82). La pertinence clinique de l'effet observé chez ces patients à l'échelle mFARS cotée de 0 à 99 points (-2,4 points, IC_{95%} [-4,31 ; -0,50]) est discutable. L'analyse des résultats sur les critères secondaires hiérarchisés n'a pas mis en évidence de différence versus placebo. Notons que la plupart des patients inclus dans l'étude avaient la capacité de marcher.

⁴³ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06016946> - Dernière mise à jour publiée : 19 avril 2024. Promoteur de l'étude : Friedreich's Ataxia Research Alliance - Investigateurs principaux : David Lynch, MD, Children's Hospital of Philadelphia ; Jorg B Schulz, Prof, University Hospital, Aachen. Pays participants : États-Unis, Canada, Australie, Nouvelle-Zélande et Inde, Brésil, Europe (Autriche, Belgique, France, République tchèque, Allemagne, Grèce, Irlande, Italie, Pays-Bas, Espagne, Royaume-Uni)

⁴⁴ Étude FA-COMS, débutée en janvier 2001 (enfant > 4 ans et adulte < 80 ans), promoteur : Friedreich's Ataxia Research Alliance (Organisation américaine)

⁴⁵ Étude EFACTS débutée en mai 2010 (enfant et adulte), promoteur : European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies

Un biais d'attrition limite l'interprétation des résultats du **suivi en ouvert**. À noter que les valeurs mFARS de l'étude MOXle Extension ne peuvent être directement comparées avec celles de l'étude MOXle partie 2, les scores mFARS n'ayant pas été évalués dans les mêmes conditions.

Plusieurs sources de biais sont susceptibles d'affecter le niveau de preuve et l'interprétation des résultats de la **comparaison externe** avec appariement sur score de propension :

- La non prise en compte dans l'appariement de variables telles que la taille de la plus petite des expansions GAA (facteur pronostique connu) induit une incertitude sur l'équilibre des groupes de traitement ; l'échangeabilité des groupes n'est pas assurée ($DMS < 0,5$) - *biais de confusion*
- La prise en charge de l'ataxie de Friedreich et les méthodes de mesure du score FARS au cours du temps sont supposées semblables entre les 136 patients issus de la cohorte FACOMS débutée en 2003 et les 136 patients issus de l'étude MOXle Extension réalisée entre oct. 2018 et mars 2022 ; par ailleurs, l'antériorité du traitement par omavéloxolone des patients issus de l'extension MOXle est ignorée - *biais d'estimation*
- Les données manquantes notamment à 2 et 3 ans de suivi peuvent affecter les résultats - *biais d'attrition*.

Concernant la **tolérance** de l'omavéloxolone, la fréquence des effets indésirables rapportés est importante. Près des deux tiers des patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) considéré comme lié au traitement dans l'étude contrôlée versus placebo MOXle partie 2. Les EI suivants ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par omavéloxolone : céphalées, nausées, douleurs abdominales, fatigue, diarrhée, spasmes musculaires. Des augmentations notables des enzymes hépatiques et des augmentations du taux de BNP ont été observées chez les patients traités par omavéloxolone ; un risque de lésion hépatique et/ou d'insuffisance cardiaque congestive lié au produit ne peut être exclu.

La représentativité de la population étudiée au cours du développement clinique de cet activateur du NrF2 (validité externe) est limitée en raison du petit nombre de patients évalués et de l'exclusion (i) des patients ayant une cardiomyopathie avancée, un diabète non contrôlé ou une forme évoluée de la maladie et (ii) de la population pédiatrique âgée de moins de 16 ans.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

SKYCLARYS (omavéloxolone) est la seule spécialité disposant actuellement d'une AMM dans l'ataxie de Friedreich.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'ataxie de Friedreich est une maladie neurogénétique rare, grave et invalidante. Les manifestations de la maladie ont des répercussions importantes sur tous les aspects de la vie quotidienne, sur la vie familiale, sociale et professionnelle des patients.
- ➔ Il s'agit d'un traitement symptomatique qui vise à ralentir le processus évolutif de la maladie.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables apparaît limité à court terme et reste à préciser à plus long terme eu égard au faible niveau de preuve et/ou au manque de données sur l'évolution de la morbidité de la maladie, la qualité de vie et la survie des patients.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de première intention en l'absence de comparateur cliniquement pertinent.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du besoin médical majeur de disposer de médicaments efficaces et bien tolérés chez ces patients,
- de l'absence de réponse au besoin médical identifié en raison :
 - des incertitudes sur l'impact du médicament quant à la réduction de la morbidité à court terme, eu égard aux résultats versus placebo sur le score d'évaluation neurologique mFARS à 48 semaines de traitement,
 - de l'absence d'éléments permettant d'étayer un impact sur la qualité de vie, la morbidité à long terme et/ou la survie des patients⁴⁶,
 - de l'absence d'éléments permettant d'étayer un impact supplémentaire sur l'organisation des soins ou le parcours de soin et/ou de vie du patient et de son entourage ; un impact négatif (risques de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse et/ou d'insuffisance cardiaque congestive) ne peut être exclu,

SKYCLARYS 50 mg (omavéloxolone) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SKYCLARYS 50 mg (omavéloxolone), gélule est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de SKYCLARYS 50 mg (omavéloxolone), gélule sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

⁴⁶ La première cause de décès des patients est liée à une atteinte cardiaque, non corrélée à la sévérité de l'atteinte neurologique.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 35 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des réserves sur la pertinence clinique de l'effet observé versus placebo sur le score d'évaluation neurologique mFARS chez les patients sans déformation « pieds creux » de l'étude MOXIe partie 2 (-2,4 points, IC_{95%} [-4,31 ; -0,50]) 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, notamment aux patients ayant une cardiomyopathie avancée, un diabète non contrôlé ou une forme évoluée de la maladie,
- des réserves émises sur le niveau de preuve et l'interprétation des résultats issus des données de comparaison indirecte,
- de la fréquence des effets indésirables rapportés et la mise en évidence de risques de lésion hépatique et d'insuffisance cardiaque congestive,
- et malgré un besoin médical majeur de disposer de médicaments efficaces et bien tolérés chez ces patients,

la Commission considère que SKYCLARYS 50 mg (omavéloxolone), gélule n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de l'ataxie de Friedreich.

5.5 Population cible

La population cible de SKYCLARYS 50 mg (omavéloxolone), gélule correspond aux patients adultes et adolescents de 16 ans et plus ayant une ataxie de Friedreich.

La prévalence des patients ayant une ataxie de Friedreich est estimée à 2/100 000 au sein de la population européenne selon les données d'Orphanet⁴⁷ et à 1/30 000 chez les caucasiens selon le PNDS 2021⁴⁸. En appliquant ces prévalences au nombre d'habitants âgés de plus de 16 ans en France, soit 55 406 088 individus selon l'INSEE (janvier 2023), la population cible est estimée entre 1100 et 1850 patients.

Selon un rapport d'analyse descriptive de la BNDMR⁴⁹ des patients suivis et pris en charge dans les centres de référence maladies rares (CRMR) et les centres de compétences maladies rares (CCMR) en France, 976 cas d'ataxie de Friedreich sont recensés au 31 janvier 2024 dont 6 porteurs sains. Parmi les 884 patients suivis par les filières Brain-Teams ou Filnemus, 851 patients ont un diagnostic confirmé ou probable ; 767 patients sont vivants au 31 décembre 2023.

Le nombre de patients susceptibles de recevoir un traitement par SKYCLARYS en France peut être estimé à partir des données de la BNDMR disponibles. Au 31 janvier 2024, la BNDMR recensait environ 700 patients âgés de plus de 16 ans ayant un statut diagnostic confirmé ou probable d'ataxie de Friedreich, pris en charge dans les deux filières maladies rares Brain-Teams ou Filnemus. Au 16 juin

⁴⁷ Les Cahiers d'Orphanet - Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques - Numéro 1 / Novembre 2023.
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf

⁴⁸ PNDS Ataxie de Friedreich - septembre 2021. Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia - November 2014

⁴⁹ Rapport de la Banque Nationale des Données Maladies Rares daté du 8 mars 2024

2024, 221 patients ont été exposés à l'omavéloxolone dans le cadre du PUT-RD ; parmi eux, 33 patients (~15%) n'étaient pas initialement recensés dans la BNDMR d'après le laboratoire.

La population cible est estimée à environ 800 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Autres demandes

La Commission souhaite la mise en place d'un registre national des patients ayant une ataxie de Friedreich à partir de la base BNDMR. La Commission recommande que le recueil des données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence.

6. Annexes

6.1 Échelle mFARS

Un score élevé à l'échelle FARS est associé à une déficience physique importante.

La version initiale de la FARS (cotée de 0 à 117 points) couvre cinq domaines neurologiques associés à cinq sous-scores : fonction bulbaire (11), coordination des membres supérieurs (36), coordination des membres inférieurs (16), système nerveux périphérique (26 points) et stabilité verticale (28).⁵⁰

Par la suite, deux éléments relatifs à la stabilité en position debout sans aide visuelle ont été ajoutés au sous-score sur la stabilité verticale. Cette version FARSn (ou « FARS-neuro »), cotée de 0 à 125 points)⁵¹ a été utilisée comme critère principal dans de nombreux essais cliniques ainsi que dans l'étude prospective longitudinale FACOMS sur l'histoire naturelle de la maladie. La FARSn comprend les cinq sous-échelles suivantes : fonction bulbaire (FARS A, 11 points), coordination des membres supérieurs (FARS B, 36 points), coordination des membres inférieurs (FARS C, 16 points), système nerveux périphérique (FARS D, 26 points), stabilité en position debout (FARS E, 36 points).

L'échelle « mFARS » utilisée dans l'étude MOXIe partie 2, cotée de 0 à 99 points⁵² comprend les sous-échelles A, B, C et E de FARSn ; la sous-échelle du système nerveux périphérique D a été supprimée.

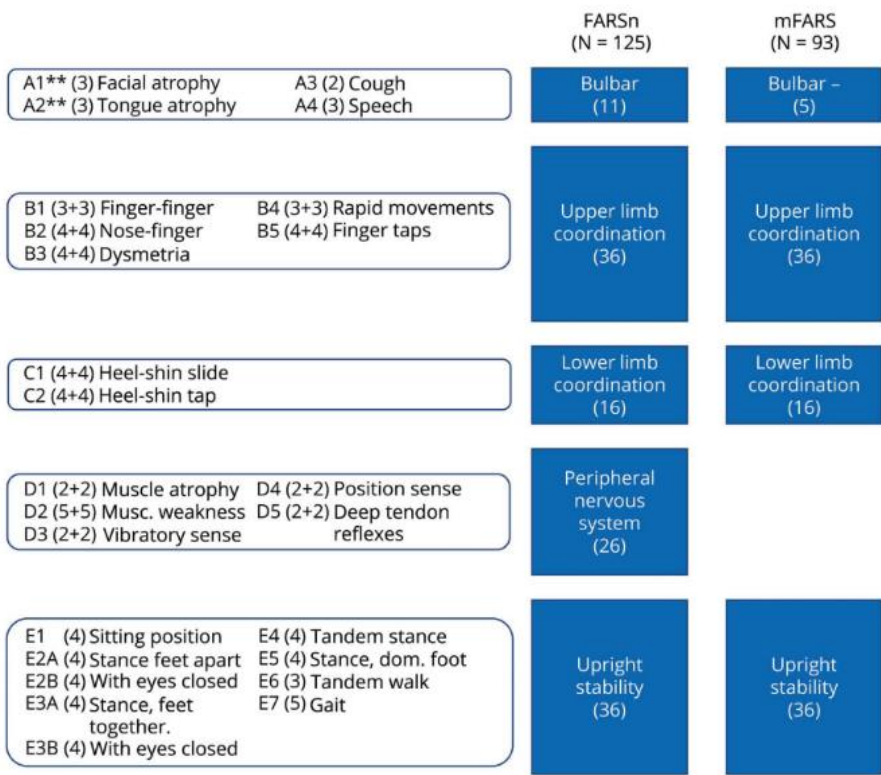
⁵⁰ Subramony SH, May W, Lynch D, et al. Measuring Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale. *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1261-2.

⁵¹ Lynch DR, Farmer JM, Tsou AY, et al. Measuring Friedreich ataxia: complementary features of examination and performance measures. *Neurology*. 2006 Jun 13;66(11):1711-6.

⁵² Lynch DR, chin MP, Delatycki MB, et al. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study). *Ann Neurol*. 2021 Feb;89(2):212-225.

La version mFARS (ou « FARS modifiée »), cotée de 0 à 93 points⁵³ comprend les sous-échelles A, B, C et E de FARSn ; la sous-échelle du système nerveux périphérique D a été supprimée. La sous-échelle bulbaire A a été modifiée (elle exclut désormais deux composantes : A1 « atrophie faciale » et A2 « atrophie de la langue »). Les autres sous-échelles sont inchangées. Elle est utilisée dans des essais cliniques en cours ou récemment terminés.

Figure 1 Measurement model of the neurologic examination of the FARSn and the modified FARS (mFARS)



Maximum score/subscale/item scores are shown in brackets. Items in subscales B, C, and D are conducted separately on lateral sides; ** items A1 and A2 are excluded in the mFARS examination. FARS = Friedreich Ataxia Rating Scale; mFARS = modified FARS.

6.2 Échelle SARA

L'échelle SARA (« Scale for the Assessment and Rating of Ataxia »), cotée de 0 à 40 points, comporte huit items. Un score élevé à l'échelle SARA est associé à une déficience physique importante.

⁵³ Rummey C, Corben LA, Delatycki MB, et al. Psychometric properties of the Friedreich Ataxia Rating Scale. Neurol Genet. 2019 Oct 29;5(6):371.

Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

1) Gait Proband is asked (1) to walk at a safe distance parallel to a wall including a half-turn (turn around to face the opposite direction of gait) and (2) to walk in tandem (heels to toes) without support. 0 Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed) 1 Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem 2 Clearly abnormal, tandem walking >10 steps not possible 3 Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support 4 Marked staggering, intermittent support of the wall required 5 Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required 6 Walking > 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person) 7 Walking < 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person) 8 Unable to walk, even supported	2) Stance Proband is asked to stand (1) in natural position, (2) with feet together in parallel (big toes touching each other) and (3) in tandem (both feet on one line, no space between heel and toe). Proband does not wear shoes, eyes are open. For each condition, three trials are allowed. Best trial is rated. 0 Normal, able to stand in tandem for > 10 s 1 Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for > 10s 2 Able to stand with feet together for > 10 s, but only with sway 3 Able to stand for > 10 s without support in natural position, but not with feet together 4 Able to stand for >10 s in natural position only with intermittent support 5 Able to stand >10 s in natural position only with constant support of one arm 6 Unable to stand for >10 s even with constant support of one arm
Score	Score
3) Sitting Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front. 0 Normal, no difficulties sitting >10 sec 1 Slight difficulties, intermittent sway 2 Constant sway, but able to sit > 10 s without support 3 Able to sit for > 10 s only with intermittent support 4 Unable to sit for >10 s without continuous support	4) Speech disturbance Speech is assessed during normal conversation. 0 Normal 1 Suggestion of speech disturbance 2 Impaired speech, but easy to understand 3 Occasional words difficult to understand 4 Many words difficult to understand 5 Only single words understandable 6 Speech unintelligible / anarthria
Score	Score

5) Finger chase Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Examiner sits in front of proband and performs 5 consecutive sudden and fast pointing movements in unpredictable directions in a frontal plane, at about 50 % of proband's reach. Movements have an amplitude of 30 cm and a frequency of 1 movement every 2 s. Proband is asked to follow the movements with his index finger, as fast and precisely as possible. Average performance of last 3 movements is rated.			6) Nose-finger test Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to point repeatedly with his index finger from his nose to examiner's finger which is in front of the proband at about 90 % of proband's reach. Movements are performed at moderate speed. Average performance of movements is rated according to the amplitude of the kinetic tremor.		
0 No dysmetria 1 Dysmetria, under/ overshooting target <5 cm 2 Dysmetria, under/ overshooting target < 15 cm 3 Dysmetria, under/ overshooting target > 15 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements			0 No tremor 1 Tremor with an amplitude < 2 cm 2 Tremor with an amplitude < 5 cm 3 Tremor with an amplitude > 5 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L)/2		
7) Fast alternating hand movements Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to perform 10 cycles of repetitive alternation of pro- and supinations of the hand on his/her thigh as fast and as precise as possible. Movement is demonstrated by examiner at a speed of approx. 10 cycles within 7 s. Exact times for movement execution have to be taken.			8) Heel-shin slide Rated separately for each side Proband lies on examination bed, without sight of his legs. Proband is asked to lift one leg, point with the heel to the opposite knee, slide down along the shin to the ankle, and lay the leg back on the examination bed. The task is performed 3 times. Slide-down movements should be performed within 1 s. If proband slides down without contact to shin in all three trials, rate 4.		
0 Normal, no irregularities (performs <10s) 1 Slightly irregular (performs <10s) 2 Clearly irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, but performs <10s 3 Very irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, performs >10s 4 Unable to complete 10 cycles			0 Normal 1 Slightly abnormal, contact to shin maintained 2 Clearly abnormal, goes off shin up to 3 times during 3 cycles 3 Severely abnormal, goes off shin 4 or more times during 3 cycles 4 Unable to perform the task		
Score	Right	Left	Score	Right	Left
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L) / 2		