

## Décision n°2023.0410/DC/SEM du 16 novembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité SKYCLARYS

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 16 novembre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;  
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;  
Vu le règlement intérieur du collège ;  
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;  
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire Reata Swiss International GmbH pour la spécialité SKYCLARYS, reçue le 3 juillet 2023 ;  
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;  
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 11, 13 et 25 juillet 2023, puis les 4 et 7 août 2023 au demandeur ;  
Vu les éléments reçus les 12, 25 et 27 juillet 2023, puis les 3 et 7 août 2023 ;  
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 10 août 2023 au demandeur ;  
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 26 septembre 2023 au demandeur ;  
Vu les informations complémentaires reçues les 27 et 29 septembre, puis les 3 et 6 octobre 2023 ;  
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 25 octobre 2023 ;  
Vu l'avis de la commission de la transparence du 8 novembre 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1<sup>er</sup>

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament SKYCLARYS, dans l'indication « traitement de l'ataxie de Friedreich (AF) chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus ».

Le laboratoire Reata Swiss International GmbH a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. L'ataxie de Friedreich (AF) est une maladie neurogénétique évolutive. Elle est la plus fréquente des ataxies cérébelleuses autosomiques récessives (prévalence estimée en Europe de 2/100 000). L'espérance de vie moyenne des personnes atteintes de l'ataxie de Friedreich serait d'environ 40 ans. 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 n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où aucune alternative thérapeutique médicamenteuse spécifique de la pathologie ne dispose de données d'efficacité satisfaisantes à la date de l'évaluation ni n'est prise en charge par la solidarité nationale.

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.
- SKYCLARYS (omaveloxolone) est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de traitement de l'ataxie de Friedreich susceptible d'apporter un changement substantiel à la prise en charge des patients en matière d'efficacité. L'étude MOXIe partie 2 randomisée en double-aveugle a montré une différence versus placebo de -2,40 ( $\pm 0,96$ ) points (IC95% [-4,31 ; -0,50]) sur la variation de score à l'échelle mFARS (cotée de 0 à 99 points) mesurée à 48 semaines de traitement, dans la sous-population des patients « sans déformation pieds creux ». Le plan de développement du médicament est adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Le médicament apporte une réponse partielle à un besoin médical non couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT ; le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

**SKYCLARYS (omaveloxolone)  
50 mg - Boite de 90 gélules**

du laboratoire Reata Swiss International GmbH

dans l'indication « traitement de l'ataxie de Friedreich (AF) chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé par intérim est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 16 novembre 2023.

Pour le collège :  
*Le président de la Haute Autorité de santé,*  
Pr Lionel COLLET  
*Signé*

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

omaveloxolone

**SKYCLARYS 50 mg,**

gélule

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 8 novembre 2023

- Ataxie de Friedreich
- Adulte / Adolescent (≥ 16 ans)

## Synthèse

**Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « traitement de l'ataxie de Friedreich (AF) chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus »**

**Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique**

L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. L'ataxie de Friedreich (AF) est une maladie neurogénétique évolutive. Elle est la plus fréquente des ataxies cérébelleuses autosomiques récessives (prévalence estimée en Europe de 2/100 000). L'espérance de vie moyenne des personnes atteintes de l'ataxie de Friedreich serait d'environ 40 ans. 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 n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où aucune alternative thérapeutique médicamenteuse spécifique de la pathologie ne dispose de données d'efficacité satisfaisantes à la date de l'évaluation et n'est prise en charge par la solidarité nationale.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

SKYCLARYS 50 mg (omaveloxolone), gélule est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de traitement de l'ataxie de Friedreich susceptible d'apporter un changement substantiel à la prise en charge des patients en matière d'efficacité. L'étude MOXle partie 2 randomisée en double-aveugle a montré une différence versus placebo de -2,40 (±0,96) points (IC95% [-4,31 ; -0,50]) sur la variation de score à l'échelle mFARS (cotée de 0 à 99 points) mesurée à 48 semaines de traitement, dans la sous-population des patients « sans déformation pieds creux ». Le plan de développement du médicament est adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Le médicament apporte une réponse partielle à un besoin médical non couvert.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>3</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>4</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	4
2.2 Données récentes sur l'histoire naturelle de la maladie	5
2.3 Prise en charge actuelle	6
2.4 Couverture du besoin médical	8
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>8</b>
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude MOXle (408-C-1402) - partie 1	9
3.2.2 Etude MOXle (408-C-1402) - partie 2	10
3.2.3 Etude MOXle (408-C-1402) - Extension	15
3.2.4 Comparaison externe	17
3.3 Profil de tolérance (cf. RCP)	18
3.4 Données d'utilisation	19
3.5 Modification du parcours de soins	19
3.6 Programme d'études	19
<b>4. Discussion</b>	<b>19</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence :</b>	<b>20</b>
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	20
5.2 Absence de traitement approprié	20
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	20
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	21
5.5 Recommandations	21
<b>6. Annexes</b>	<b>21</b>
6.1 PUT-RD	21
6.2 Échelle mFARS	21
6.3 Echelle SARA	23

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM</b>
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentations concernées</b>	omaveloxolone (code ATC : en cours d'attribution) SKYCLARYS 50 mg, gélule – Boîte de 1 flacon de 90 gélules (CIP : 34009 589 040 3 5)
<b>Laboratoire</b>	<b>CEVIDRA</b> (Exploitant) Reata Swiss International GmbH (Mandataire)
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication sollicitée par le laboratoire : « traitement de l'ataxie de Friedreich (AF) chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus »</b> <b>L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 24/10/2023) : « traitement de l'ataxie de Friedreich (AF) chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus »</b>
<b>AMM</b>	<b>SKYCLARYS ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.</b> <b>Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes le 23 novembre 2022.</b>
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance (cf. RCP)</b> – Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière – Prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement <b>Statut particulier (cf. RCP)</b> – Médicament orphelin (27 juin 2018)
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	<i>Posologie (cf. RCP ANSM)</i> « La dose recommandée de l'omaveloxolone 50mg, gélules est de 150 mg (3 gélules de 50 mg chacune) une fois par jour. En cas de vomissement, l'omaveloxolone 50mg, gélules ne doit pas être remplacée par une dose supplémentaire. Si une dose est oubliée, la prochaine dose doit être prise à l'heure habituelle le jour suivant. Ne pas prendre deux doses le même jour pour compenser une dose oubliée. <i>Modifications de la dose en cas de traitement concomitant</i> Les doses recommandées pour l'administration concomitante de l'omaveloxolone avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants ou modérés du cytochrome P450 (CYP) 3A4 sont décrites dans le tableau 1 (voir rubriques 4.4 et 4.5). Tableau 1 [...] <i>Population âgée</i> Aucun ajustement posologique n'est requis pour la population âgée (section 5.2). <i>Insuffisance hépatique</i>

	<p>Des modifications de la dose sont requises pour les patients présentant une insuffisance hépatique (voir section 5.2) : Tableau 2 [...]</p> <p><i>Insuffisance rénale</i></p> <p>Aucun ajustement posologique n'est requis en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).</p> <p><i>Population pédiatrique</i></p> <p>La sécurité et l'efficacité de l'omaveloxolone 50mg, gélules chez les enfants et adolescents âgés de moins de 16 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.</p> <p>« Pour plus de précision, se référer au RCP »</p>
<b>Classe pharmaco-thérapeutique</b>	<p>Il s'agit d'un analogue triterpénoïdes (6 unités isopréniques, en C30)</p> <p><b>CPT non encore attribuée</b></p>
<b>Mécanisme d'action</b>	<p>Le mécanisme précis par lequel l'omaveloxolone 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 »), l'omaveloxolone 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 impliqué dans la réponse cellulaire au stress oxydatif.</p>
<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>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)</p>
<b>Autres indications de l'AMM</b>	<p>Sans objet</p>
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen et d'adoption : 8 novembre 2023</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite et audition)</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

## 2. Environnement médical<sup>1</sup>

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée<sup>2</sup>

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).<sup>3</sup> Le portage sain (ou hétérozygote) de l'anomalie génétique est de 1/85 chez les individus d'origine caucasienne.<sup>4</sup>

Les bases moléculaires de l'AF sont connues depuis 1996. L'AF est liée dans la très grande majorité des cas à une expansion biallélique de séquences répétées de triplets GAA (entre 70 et 1700

<sup>1</sup> 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/argumentaire_pnds_frda.pdf)

<sup>2</sup> [https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/AtaxieDeFriedreich\\_FR\\_fr\\_HAN\\_ORPHA95.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/AtaxieDeFriedreich_FR_fr_HAN_ORPHA95.pdf)

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

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

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, 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 l'expansion 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 cervelet<sup>5</sup>, 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 équins). 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 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.

<sup>5</sup> IRM cérébrale : pas ou peu d'atrophie du cervelet

La répartition des 1 115 patients de la cohorte FACOMS au 28 avril 2020<sup>6</sup> 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%]
<b>Age à l'inclusion (ans)</b> Moy. (min-max)	21 (14 - 34)
<b>Age à la dernière visite (ans)</b> Moy. (min-max)	27 (19 - 39)
<b>Sexe (% H/F)</b>	49% / 51%
<b>Ataxie de Friedreich</b> Moy. (min-max)	
<b>Age au diagnostic (ans)</b>	11 (7 - 16)
<b>Ancienneté du diagnostic (années)</b>	4,2 (1,1 - 11,5)
<b>Taille de l'expansion GAA1 (nb de répétitions)</b>	690 (500 - 800)*
<b>Durée de suivi (années)</b>	5 (3 - 10)
<b>Patients sans suivi</b>	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.<sup>7</sup> 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, 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 ( $\pm 7,3$ ) 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, diabétologiques). Elle repose sur un suivi multidisciplinaire, coordonné par le médecin traitant, le neurologue/neuropédiatre ou le neurogénéticien 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 biennuel (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.

<sup>6</sup> Rummey C et al. Natural History of Friedreich Ataxia. *Neurology*. 2022 Oct 4; 99(14): e1499–e1510

<sup>7</sup> Patel, M. Isaacs CJ, Seyer L, et al. Progression of Friedreich ataxia: quantitative characterization over 5 years. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 3,684–694 (2016).

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 neurogénétique. 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.<sup>8</sup>

## 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<sup>9</sup> peut actuellement être délivrée dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC).<sup>10</sup> Cette prescription se fait au cas par cas par le centre de référence concerné avec un suivi longitudinal du patient.

Une revue Cochrane publiée en 2016<sup>11</sup> 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. 2003<sup>12</sup> (idébénone vs placebo, n=28), Cooper et al. 2008<sup>13</sup> (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 ICARS<sup>14</sup> 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 :

<sup>8</sup> Corben LA et al. Clinical management guidelines for Friedreich ataxia : best practice in rare diseases. Orphanet Journal of Rare Diseases (2022) 17:415. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-022-02568-3>

<sup>9</sup> L'idébénone est un analogue synthétique de la coenzyme Q10.

<sup>10</sup> AMIZAL 45 mg (idébénone), comprimé enrobé (Atral S.A.) : AAC octroyée le 30/06/2021

<sup>11</sup> Kearney M, Orrell RW, Fahey M, Brassington R, Pandolfo M. Pharmacological treatments for Friedreich ataxia. Cochrane Database Syst Rev 2016 Aug 30 ;(8) :CD007791.

<sup>12</sup> Mariotti, C., A. Solari, D. Torta, L. Marano, C. Fiorentini, et S. Di Donato. « Idebenone Treatment in Friedreich Patients: One-Year Long Randomized Placebo-Controlled Trial ». Neurology 60, no 10 (27 mai 2003): 1676-79.

<sup>13</sup> Cooper JM, Korlipara LVP, Hart PE, Bradley JL, AHV Schapira. « Coenzyme Q10 and vitamin E deficiency in Friedreich's ataxia: predictor of efficacy of vitamin E and coenzyme Q10 therapy ». Eur J Neurol 15, n°12 (décembre 2008) :1371-9.

<sup>14</sup> International Co-operative Ataxia Rating Scale

- 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.<sup>15</sup>

Les traitements en cours de développement listés ci-après ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation : pioglitazone, déféprone, érythropoïétine, inhibiteurs de l'histone désacétylase, coenzyme Q10, vitamine E

#### → 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.

## 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 (omaveloxolone) 30 mg, 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'omaveloxolone 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'omaveloxolone 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'omaveloxolone (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'omaveloxolone sur une durée de traitement de 3 ans.

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

<sup>15</sup> Weidemann F, Rummey C, Bijmens B, Störk S, Jasaitye R, Dhooge J, et al. The heart in Friedreich ataxia: definition of cardiomyopathy, disease severity, and correlation with neurological symptoms. *Circulation* 2012;125(13):1626-34.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Etude MOXle (408-C-1402) - partie 1<sup>16</sup>

#### 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'omaveloxolone 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 :

- Omaveloxolone 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.

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) ; Omaveloxolone 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'omaveloxolone, 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'omaveloxolone n'étaient pas statistiquement significatives versus placebo. La variation la plus importante (0,17 W/kg, IC<sub>95%</sub> [-0,02 ; 0,34]) a été observée chez les patients sans déformation « pieds creux » ayant reçu 160 mg d'omaveloxolone (n=4). Les données suggèrent que le traitement par omaveloxolone 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<sub>95%</sub> [-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<sub>95%</sub> [-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 omaveloxolone, 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

<sup>16</sup> Lynch DR, Farmer J, Hauser L, et al. Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;6:15–26.

ASAT importante (> 5 x LSN) a été observée chez 5 patients traités par omaveloxolone [160 mg (n=3), 300 mg (n=2)].

### 3.2.2 Etude MOXle (408-C-1402) - partie 2<sup>17</sup>

#### Objectif et schéma de l'étude

L'étude MOXle partie 2 (octobre 2017 - octobre 2019) est une étude de phase II 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'omaveloxolone 150 mg/jour versus placebo à 48 semaines de traitement chez des patients adultes ( $\leq 40$  ans) ou adolescents ( $\geq 16$  ans) atteints de l'ataxie de Friedreich.

À l'inclusion, les patients devaient avoir un score mFARS<sup>18</sup> compris entre 20 et 80<sup>19</sup>. Les critères d'inclusion incluaient : un programme d'exercices inchangé dans les 30 jours précédant l'inclusion, une fonction rénale normale (GFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), une fraction d'éjection ventriculaire supérieure ou égale à 40%. Les critères de non-inclusion incluaient : un diabète non contrôlé (HbA1c > 11%) et un taux de BNP > 200 pg/mL.

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

La randomisation était stratifiée selon l'existence ou non d'une déformation « pieds creux » (pes cavus<sup>20</sup>).

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 instauration 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.

<sup>17</sup> Lynch DR, chin MP, Delatycki MB, et al. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXle Study). Ann Neurol. 2021 ;89:212-25.

<sup>18</sup> L'échelle mFARS utilisée dans l'étude MOXle 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).

<sup>19</sup> 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.

<sup>20</sup> déformation musculo-squelettique du pied caractérisée par une voûte plantaire élevée qui ne s'aplatit pas lors de la mise en charge

Score mFARS initial	Omaveloxolone (N = 51)	Placebo (N = 52)
<b>Total (0 à 99 points)</b> moy. (ET)	40,84 (10,15)	37,94 (10,77)
médiane [min ; max]	39,50 [21,5 ; 59,3]	35,65 [19,8 ; 63,0]
Sous-scores mFARS initiaux	Omaveloxolone (N = 51)	Placebo (N = 52)
<b>Bulbaire (0 à 5 points)</b> moy. (ET)	0,90 (0,59)	0,76 (0,70)
médiane [min ; max]	1,00 [0,00 ; 3,00]	0,50 [0,00 ; 3,00]
<b>Coordination membres sup (0 à 36 points)</b> moy. (ET)	10,76 (3,71)	9,90 (3,53)
médiane [min ; max]	10,50 [3,50 ; 19,50]	10,00 [1,00 ; 19,50]
<b>Coordination membres inf (0 à 16 points)</b> moy. (ET)	6,29 (2,58)	6,25 (2,29)
médiane [min ; max]	6,00 [2,00 ; 15,00]	6,50 [1,00 ; 10,50]
<b>Stabilité verticale (0 à 36 points)</b> moy. (ET)	22,89 (6,53)	20,02 (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 », FAS<sup>21</sup>) 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 trous<sup>22</sup> (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)<sup>23</sup>, 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.

<sup>21</sup> Full Analysis Set

<sup>22</sup> 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).

<sup>23</sup> 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'habillement, (5) l'hygiène personnelle, (6) les chutes, (7) la marche, (8) la qualité de la position assise, et (9) la fonction vésicale

## Population de l'étude

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

Patients randomisés	Omaveloxolone (N = 51)	Placebo (N = 52)
<b>Age (années)</b>		
Moyenne (ET)	23,4 (6,1)	24,1 (7,9)
Médiane (min - max)	21,0 (16-39)	22,0 (16-40)
≥ 16 ans et < 18 ans	17,6%	28,8%
<b>Sexe (Homme / Femme)</b>		
	39,2% / 60,8%	67,3% / 32,7%
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>) Moyenne (ET)</b>		
	23,2 (5,1)	22,8 (4,8)
<b>Ataxie de Friedreich :</b>		
<b>Age au diagnostic (années)</b>		
Moyenne (ET)	14,8 (5,7)	15,3 (5,3)
Médiane (min-max)	13 (5-36)	15,5 (5-30)
<b>Ancienneté du diagnostic (années)</b>		
Moyenne (ET)	4,7 (3,8)	4,4 (4,4)
Médiane (min-max)	4,0 (0-16)	3,0 (0-17)
<b>Expansion GAA1 (nombre de répétitions)</b>		
Moyenne (ET)	736,8 (206,8)	676,2 (267,8)
Médiane (min-max)	700 (230-1160)	670 (170-1270)
Nb de répétitions ≥ 675, n (%)	15 (29,4%)	22 (42,3%)
<b>Incapacité de marcher (nombre de patients)</b>		
	5 (9,8%)	3 (5,8%)
<b>Cardiomyopathie (nombre de patients)</b>		
	25 (49,0%)	15 (28,8%)
<b>Aréflexie (nombre de patients)</b>		
	47 (92,2%)	51 (98,1%)
<b>Scoliose (nombre de patients)</b>		
	39 (76,5%)	37 (71,2%)

Neuf patients ont arrêté prématurément le traitement :

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

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

Au moins une déviation majeure au protocole a été rapportée chez 37 patients [groupe omaveloxolone 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).

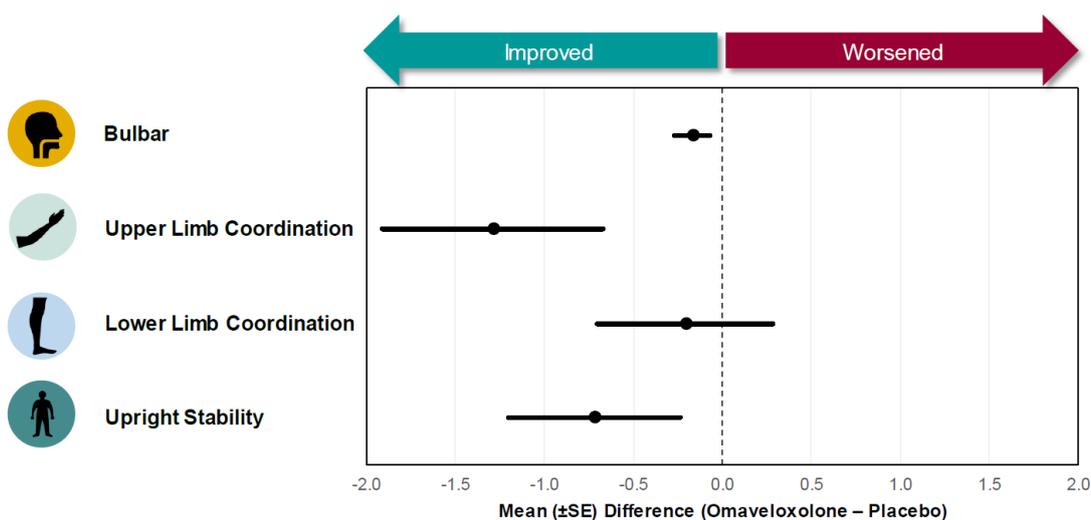
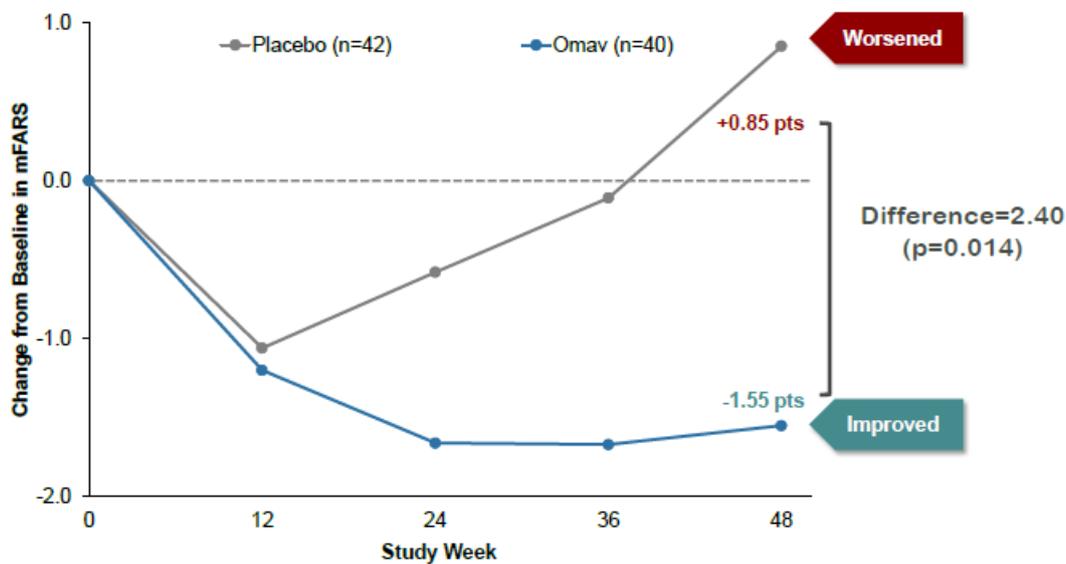
Au moins un traitement concomitant a été reçu chez 98,0% des patients du groupe Omaveloxolone (n=50) et 96,2% des patients du groupe Placebo (n=50). Les traitements concomitants les plus fréquents ont été l'ibuprofène (resp. 52,9% et 40,4%) et le paracétamol (resp. 35,3% et 28,8%).

L'analyse du critère principal mFARS a été réalisée sans imputation des données manquantes.<sup>24</sup> Sept valeurs de mFARS à S48 n'ont pas été recueillies : groupe Omaveloxolone 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'omaveloxolone a été démontrée versus placebo sur l'échelle mFARS cotée de 0 à 99, pour la population des patients randomisés « sans déformation pied creux » (n=82) avec une différence à S48 de **-2,40** ( $\pm 0,96$ ) IC<sub>95%</sub> [-4,31 ; -0,50], p = 0,0141 (méthode des moindres carrés). Les variations 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) :

<sup>24</sup> L'analyse de sensibilité après imputation multiple des données manquantes mFARS à S48 (PROC MI SAS) a confirmé les résultats.

Critère de jugement	Omaveloxolone (N = 40)	Placebo (N = 42)
<b>Score mFARS (critère principal)</b>		
<b>Valeur initiale</b> 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]
<b>Valeur à S48</b> moy. (ET)	39,17 (10,02), <b>n=34</b>	39,54 (11,57), <b>n=41</b>
Médiane [min ; max]	38,10 [26,0 ; 56,7]	38,70 [18,3 ; 64,5]
Moy. moindres carrés [IC <sub>95%</sub> ] à S48	-1,55 (0,69) [-2,93, -0,18]	0,85 (0,64) [-0,43, 2,13]
Diff moy. moindres carrés [IC <sub>95%</sub> ]	-2,40 (0,96) [-4,31 ; -0,50], p = 0,0141	
<b>PGIC<sup>25</sup> (1<sup>er</sup> critère secondaire)</b>		
Moy. moindres carrés [IC <sub>95%</sub> ] à S48	3,89 (0,21) [3,47 ; 4,31]	4,32 (0,21) [3,90 ; 4,74]
Diff moy. moindres carrés [IC <sub>95%</sub> ]	-0,43 (0,28) [-0,99 ; 0,13], p = 0,13	
<b>CGIC (2<sup>ème</sup> critère secondaire)</b>		
Moy. moindres carrés [IC <sub>95%</sub> ] à S48	3,92 (0,16) [3,61 ; 4,24]	4,06 (0,16) [3,75 ; 4,36]
Diff moy. moindres carrés [IC <sub>95%</sub> ]	-0,13 (0,21) [-0,55 ; 0,28], p = 0,53	

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur le 1<sup>er</sup> critère secondaire PGIC (interruption de la séquence hiérarchique). Les deux groupes ne diffèrent pas sur les autres critères secondaires hiérarchisés ou exploratoires, à l'exception du score à l'échelle des activités de la vie quotidienne (AVQ) cotée de 0 à 36 points à S48, avec une différence versus placebo de -1,30 ( $\pm 0,63$ ), IC<sub>95%</sub> [-2,56 ; -0,05].

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<sub>95%</sub> [-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<sub>95%</sub> [-5,19 ; 2,82]. Dans le sous-groupe des patients adolescents (< 18 ans) sans déformation « pieds creux » [n=20 : placebo (n= 13), omaveloxolone (n=7)], la différence a été de -4,16 ( $\pm 2,15$ ), IC<sub>95%</sub> [-8,43 ; 0,12].

Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les scores mFARS (population « Full Analysis Set », n=82) afin de tester l'impact du déséquilibre entre les deux groupes sur le nombre de répétitions GAA1 [moy. 739,2 ( $\pm 214,9$ ) groupe omaveloxolone versus 693,8 ( $\pm 277,2$ ) groupe placebo] et la proportion de patients ayant une cardiomyopathie (48% versus 29%). Ces analyses post-hoc ont confirmé les résultats sur le critère mFARS.

## Tolérance

La durée moyenne du traitement a été de 42,9 $\pm$ 13,4 semaines (min. 2,4 ; max. 50,7) dans le groupe Omaveloxolone 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	Omaveloxolone (N = 51)	Placebo (N = 52)
<b>Au moins un EI</b>	51 (100%), 519	52 (100%), 420
EI considéré comme lié au traitement	37 (72,5%), 142	19 (36,5%), 59
<b>EI grave</b>	5 (9,8%), 10	3 (5,8%), 3
EI grave considéré comme lié au traitement	1 (2,0%), 4	0 (0%), 0

<sup>25</sup> ANCOVA ajustée sur le groupe traitement et le centre

Les classes d'organes le plus souvent impliquées (différence versus placebo  $\geq 10\%$ ) ont été les suivantes : Troubles gastro-intestinaux (groupe Omaveloxolone 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 Omaveloxolone 37,3% vs groupe Placebo 25,0%), nausées (33,3% vs 13,5%), 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%).

Les examens biologiques ont montré des EI hépatiques avec une augmentation des ALAT (groupe Omaveloxolone 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  $> 3 \times$  LSN (31,4% vs 0%) ; ALAT ou ASAT  $> 5 \times$  LSN (15,7% vs 0%), ALAT ou ASAT  $> 10 \times$  LSN (3,9% vs 0%). Aucune des atteintes hépatiques documentées de l'étude n'a satisfait aux critères de la loi Hy<sup>26</sup>. Une légère augmentation du taux moyen de peptide natriurétique de type B a été observée. Une augmentation du cholestérol LDL a été rapportée chez 3,9% (vs 0% groupe placebo).

Parmi les EI considérés comme liés au traitement (groupe Omaveloxolone 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 à l'échelle SF-36 a été analysée dans l'étude MOXle. 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 Etude 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, omaveloxolone 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%).

La durée d'exposition au traitement par omaveloxolone (moy. 125 $\pm$ 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% ( $\pm$ 14,9).

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

<sup>26</sup> Temple, R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 15, 241–243 (2006).

Le score mFARS initial moyen des patients était de 42,66 ( $\pm 12,51$ ). 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'omaveloxolone 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.**

Les variations moyennes du score mFARS à 48, 96 et 144 semaines sont données ci-après :

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

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).

Patients sans déformation pieds creux (N=104)	Placebo-Omav (n=70)	Omav-Omav (n=34)
<b>Score mFARS Initial</b> Moy. $\pm$ ET (min - max)	43,28 $\pm$ 12,72 (14,0 - 73,5)	41,12 $\pm$ 11,99 (8,2 - 62,0)
<b>Variation mFARS à S48</b>	-0,53 $\pm$ 5,05 (-9,3 - 12,0), n=44	1,76 $\pm$ 3,84 (-5,0 - 7,4), n=20
<b>Variation mFARS à S96</b>	1,54 $\pm$ 4,95 (-9,5 - 12,6), n=30	1,05 $\pm$ 5,76 (-18,8 - 9,4), n=22
<b>Variation mFARS à S144</b>	3,29 $\pm$ 5,05 (-7,1 - 12,7), n=34	2,10 $\pm$ 6,19 (-10,5 - 19,8), n=17

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).

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 MOXle partie 2 suivis dans le cadre de l'extension : groupe Placebo-Omav (n=39) ; groupe Omav-Omav (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  $\pm$  11,0 (32,5 - 47,0) dans le groupe Placebo-Omav et de 40,1  $\pm$  12,0 (8,2 - 62,0) dans le groupe Omav-Omav. Seuls 56% (n=22) des patients du groupe Placebo-Omav et 59% (n=20) des patients du groupe Omav-Omav 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 externe

Une comparaison externe sur données individuelles issues de l'étude MOXle 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'omaveloxolone 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 MOXle et la FARA (« FA Research Alliance »). Parmi les 11 centres de l'étude MOXle Extension, 8 centres (États-Unis 7, Australie 1) représentant 84% des patients inclus dans l'étude MOXle Extension participaient à la cohorte historique FACOMS. Les 3 autres centres (Autriche, Royaume-Uni, Italie) participaient à la cohorte historique EFACT (« European FA Consortium for Translational Studies », NCT02069509).<sup>27</sup>

Le critère principal d'efficacité était la variation de score mFARS à 3 ans<sup>28</sup>. Les variations mFARS ont été analysées en utilisant un modèle mixte à mesures répétées (MMRM).

Les populations étudiées sont issues de l'étude MOXle Extension (n=149)<sup>29</sup> et de la cohorte FACOMS (n=810)<sup>30</sup>. Les patients sélectionnés devaient avoir un score mFARS de base, au moins un score mFARS dans les 3 ans suivant la valeur initiale, et des valeurs pour toutes les variables (âge du patient, âge lors de l'apparition de la maladie, sexe, score initial de la démarche<sup>31</sup>, score mFARS initial) incluses dans le modèle de régression logistique (PROC PSMATCH in SAS). Le facteur pronostique « taille de l'expansion » (nombre de répétitions GAA1) et la « déformation pieds creux »<sup>32</sup>, 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 MOXle Extension mais n'était pas un critère de non-inclusion des patients de la cohorte FACOMS. L'utilisation concomitante d'antioxydants (quercétine, idébénone, coenzyme Q10, vitamines et minéraux tels que la vitamine D et le calcium) était autorisée à la fois dans l'étude MOXle Extension et dans la cohorte FACOMS.

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'analyse<sup>33</sup> ; 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)
<b>Age (années)</b> Moy. (ET)	26,2 (13,7)	26,6 (7,3)
<b>Sexe</b> n (% Hommes)	66 (48,5%)	66 (48,5%)
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b> Moy. (ET)	22,0 (5,7)	24,0 (5,2)
<b>Ataxie de Friedreich :</b>		
<b>Age au diagnostic (ans)</b> Moy. (ET)	15,2 (10,5)	15,5 (5,3)

<sup>27</sup> Reetz K., Imis Dogan I., Hilgers RD. et al. Progression characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS): a 4-year cohort study. *Lancet Neurol* 2021; 20(5): 362-72.

<sup>28</sup> La fenêtre d'évaluation variait de 0 à 6 mois après un an de suivi.

<sup>29</sup> Gel intermédiaire de la base de données le 24 mars 2022

<sup>30</sup> Données à jour au 24 mars 2021

<sup>31</sup> item 7 de mFARS section E

<sup>32</sup> La « déformation pieds creux » (pes cavus) reposait sur un jugement clinique dans la cohorte FACOMS. Dans l'étude MOXle 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).

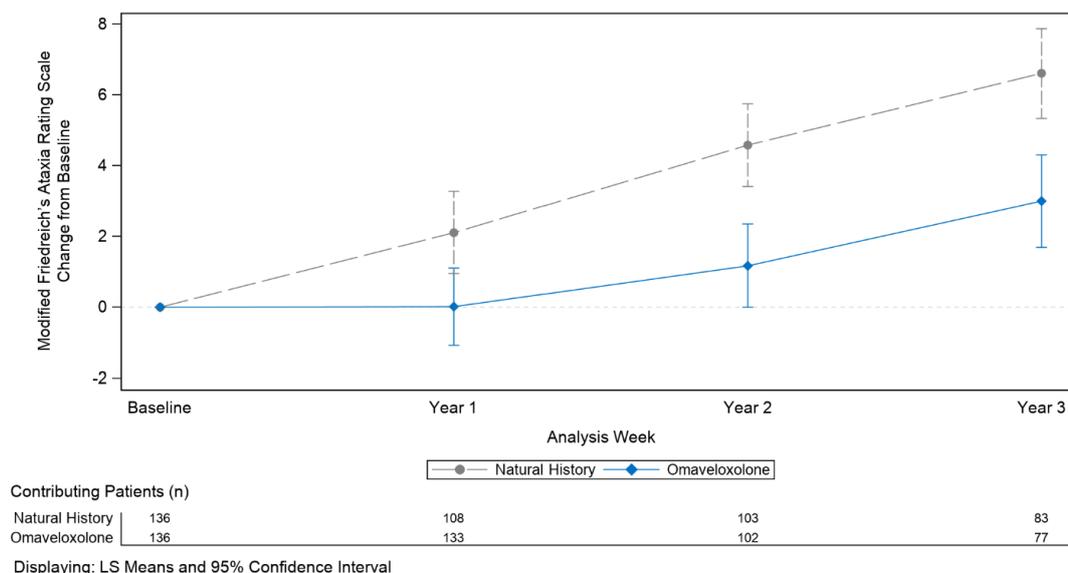
<sup>33</sup> patients considérés comme étant naïfs de traitement (n=95), patients considérés comme ayant été déjà traités par omaveloxolone (n=41)

### Taille de l'expansion/ GAA1 (nb répétitions)

Moyenne (ET)	<b>589,7</b> (245,5)	<b>720,9</b> (269,6)
<b>≥ 675</b> n (%)	54 (41,9%)	66 (55,5%)
<b>Score mFARS initial</b> Moy. (ET)	41,0 (16,1)	42,2 (12,6)
<b>Score de la démarche (0 à 5) initial</b> 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 omaveloxolone 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.



### 3.3 Profil de tolérance (cf. 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'omaveloxolone 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'omaveloxolone 50mg, gélules et surveillés de manière périodique pendant le traitement.

## Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ( $\geq 10\%$ ) avec l'omaveloxolone 50mg, gélules sont les suivants : élévation du taux d'ALAT et maux de tête (37,3 % chacun), 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

L'omaveloxolone n'a fait l'objet ni d'un accès compassionnel ni d'une ATU nominative préalable dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

## 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.

## 3.6 Programme d'études

### → Dans l'indication évaluée

#### Plan d'investigation pédiatrique (finalisation prévue pour juin 2027)

Essai mono-bras, en ouvert, ayant pour objectif d'évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la sécurité, l'activité et l'acceptabilité/la palatabilité de l'omaveloxolone chez des enfants et adolescents âgés de 2 à 16 ans atteints de l'ataxie de Friedreich.

### → 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 dans le traitement post-chirurgical de la cataracte.

## 4. Discussion

L'**étude MOXle** randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, réalisée chez 103 patients atteints de l'ataxie de Friedreich a montré la supériorité de SKYCLARYS (omaveloxolone) sur le score à l'échelle d'évaluation neurologique mFARS mesuré à 48 semaines de traitement dans la sous-population des patients « sans déformation pieds creux » (n=82). La pertinence clinique de l'effet observé chez ces patients sur l'échelle mFARS cotée de 0 à 99 points (+2,4 points) est discutable. L'analyse des principaux critères secondaires hiérarchisés évalués n'a pas mis en évidence de différence versus placebo.

Les biais d'attrition limitent 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.

Dans la **comparaison externe** avec appariement sur score de propension, plusieurs limites sont susceptibles d'affecter le niveau de preuve et l'interprétation des résultats :

- La non prise en compte dans l'appariement de variables telles que l'expansion GAA (facteur pronostique connu) et la déformation « pieds creux » induit une incertitude sur l'équilibre des groupes de traitement (biais de confusion).
- Les données manquantes notamment à 2 et 3 ans de suivi peuvent affecter les résultats (biais d'attrition).
- Par ailleurs, la prise en charge de l'ataxie de Friedreich et les méthodes de mesure du score FARS au cours du temps sont supposées identiques 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).

Concernant la **tolérance** de l'omaveloxolone, 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 omaveloxolone : céphalées, nausées, douleurs abdominales, fatigue, diarrhée, spasmes musculaires et augmentations notables des enzymes hépatiques. Un risque d'hépatotoxicité du produit ne peut être exclu.

**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 :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de SKYCLARYS 50 mg (omaveloxolone), gélule dans l'indication concernée.

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. L'ataxie de Friedreich (AF) est une maladie neurogénétique évolutive. Elle est la plus fréquente des ataxies cérébelleuses autosomiques récessives (prévalence estimée en Europe de 2/100 000). L'espérance de vie moyenne des personnes atteintes de l'ataxie de Friedreich serait d'environ 40 ans. 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.

### 5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où aucune alternative thérapeutique médicamenteuse spécifique de la pathologie ne dispose de données d'efficacité satisfaisantes à la date de l'évaluation et n'est prise en charge par la solidarité nationale.

### 5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

## 5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

SKYCLARYS (omaveloxolone) est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de traitement de l'ataxie de Friedreich susceptible d'apporter un changement substantiel à la prise en charge des patients en matière d'efficacité. L'étude MOXle partie 2 randomisée en double-aveugle a montré une différence versus placebo de -2,40 ( $\pm 0,96$ ) points (IC95% [-4,31 ; -0,50]) sur la variation de score à l'échelle mFARS (cotée de 0 à 99 points) mesurée à 48 semaines de traitement, dans la sous-population des patients « sans déformation pieds creux ». Le plan de développement du médicament est adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Le médicament apporte une réponse partielle à un besoin médical non couvert.

## 5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de SKYCLARYS 50 mg (omaveloxolone), gélule dans l'indication « traitement de l'ataxie de Friedreich chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 16 ans ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

→ La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

## 6. Annexes

### 6.1 PUT-RD

L'évaluation de l'ataxie de Friedreich (AF) utilise des mesures de performance [test des 9 trous chronométré, test évaluant la sévérité de la dysarthrie (PRT), 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 (AVQ, 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'AF<sup>34</sup> :

- l'échelle mFARS – « modified Friedreich Ataxia Rating Scale »<sup>35</sup> (18 items), principalement utilisée aux Etats-Unis ;
- l'échelle SARA – « Scale for the Assessment and Rating of Ataxia »<sup>36</sup> (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'omaveloxolone recommandent l'échelle SARA comme critère de suivi dans le PUT-RD.

### 6.2 Échelle mFARS

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

<sup>34</sup> 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).

<sup>35</sup> Rummey C, Corben LA, Delatycki MB, et al. Psychometric properties of the friedreich's ataxia rating scale. *Neurol Genet* 2019;5:e371.

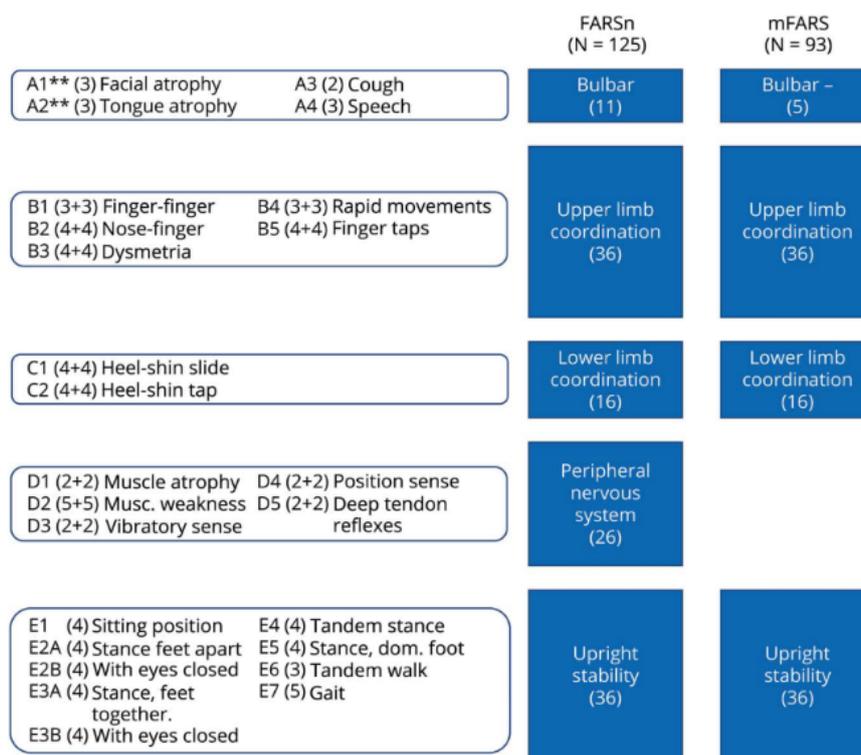
<sup>36</sup> Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006;66:171-20.

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).<sup>37</sup>

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)<sup>38</sup> 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).

La version mFARS (ou « FARS modifiée », cotée de 0 à 93 points) comprend les sous-échelles A, B, C et E de FARSn. La sous-échelle bulbaire A a été modifiée (elle exclut désormais deux composantes : A1 « atrophie faciale » et A2 « atrophie de la langue ») et la sous-échelle du système nerveux périphérique D a été supprimée.<sup>39</sup> Les autres sous-échelles sont inchangées. La mFARS 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.

<sup>37</sup> Subramony SH, May W, Lynch D, et al. Measuring Friedreich ataxia: interrater reliability of a neurologic rating scale. *Neurology* 2005;64:1261-1266.

<sup>38</sup> Lynch DR, Farmer JM, Tsou AY, et al. Measuring Friedreich ataxia: Complementary features of examination and performance measures. *Neurology* 2006;66:1711-1716.

<sup>39</sup> Rummey C, Corben LA, Delatycki MB, et al. Psychometric properties of the Friedreich ataxia rating scale. *NeuroGenet.* 2019;5(6):371.

## 6.3 Echelle 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.

### Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)

<p><b>1) Gait</b></p> <p>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.</p> <p><b>0 Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed)</b></p> <p><b>1 Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem</b></p> <p><b>2 Clearly abnormal, tandem walking &gt;10 steps not possible</b></p> <p><b>3 Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support</b></p> <p><b>4 Marked staggering, intermittent support of the wall required</b></p> <p><b>5 Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required</b></p> <p><b>6 Walking &gt; 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</b></p> <p><b>7 Walking &lt; 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</b></p> <p><b>8 Unable to walk, even supported</b></p>	<p><b>2) Stance</b></p> <p>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.</p> <p><b>0 Normal, able to stand in tandem for &gt; 10s</b></p> <p><b>1 Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for &gt; 10s</b></p> <p><b>2 Able to stand with feet together for &gt; 10 s, but only with sway</b></p> <p><b>3 Able to stand for &gt; 10 s without support in natural position, but not with feet together</b></p> <p><b>4 Able to stand for &gt;10 s in natural position only with intermittent support</b></p> <p><b>5 Able to stand &gt;10 s in natural position only with constant support of one arm</b></p> <p><b>6 Unable to stand for &gt;10 s even with constant support of one arm</b></p>		
<p><b>Score</b></p>		<p><b>Score</b></p>	
<p><b>3) Sitting</b></p> <p>Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front.</p> <p><b>0 Normal, no difficulties sitting &gt;10 sec</b></p> <p><b>1 Slight difficulties, intermittent sway</b></p> <p><b>2 Constant sway, but able to sit &gt; 10 s without support</b></p> <p><b>3 Able to sit for &gt; 10 s only with intermittent support</b></p> <p><b>4 Unable to sit for &gt;10 s without continuous support</b></p>	<p><b>4) Speech disturbance</b></p> <p>Speech is assessed during normal conversation.</p> <p><b>0 Normal</b></p> <p><b>1 Suggestion of speech disturbance</b></p> <p><b>2 Impaired speech, but easy to understand</b></p> <p><b>3 Occasional words difficult to understand</b></p> <p><b>4 Many words difficult to understand</b></p> <p><b>5 Only single words understandable</b></p> <p><b>6 Speech unintelligible / anarthria</b></p>		
<p><b>Score</b></p>		<p><b>Score</b></p>	

<b>5) Finger chase</b> <b>Rated separately for each side</b> 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.			<b>6) Nose-finger test</b> <b>Rated separately for each side</b> 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.		
<b>0 No dysmetria</b> <b>1 Dysmetria, under/ overshooting target &lt;5 cm</b> <b>2 Dysmetria, under/ overshooting target &lt; 15 cm</b> <b>3 Dysmetria, under/ overshooting target &gt; 15 cm</b> <b>4 Unable to perform 5 pointing movements</b>			<b>0 No tremor</b> <b>1 Tremor with an amplitude &lt; 2 cm</b> <b>2 Tremor with an amplitude &lt; 5 cm</b> <b>3 Tremor with an amplitude &gt; 5 cm</b> <b>4 Unable to perform 5 pointing movements</b>		
<b>Score</b>	<b>Right</b>	<b>Left</b>	<b>Score</b>	<b>Right</b>	<b>Left</b>
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L)/2		
<b>7) Fast alternating hand movements</b> <b>Rated separately for each side</b> 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.			<b>8) Heel-shin slide</b> <b>Rated separately for each side</b> 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.		
<b>0 Normal, no irregularities (performs &lt;10s)</b> <b>1 Slightly irregular (performs &lt;10s)</b> <b>2 Clearly irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, but performs &lt;10s</b> <b>3 Very irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, performs &gt;10s</b> <b>4 Unable to complete 10 cycles</b>			<b>0 Normal</b> <b>1 Slightly abnormal, contact to shin maintained</b> <b>2 Clearly abnormal, goes off shin up to 3 times during 3 cycles</b> <b>3 Severely abnormal, goes off shin 4 or more times during 3 cycles</b> <b>4 Unable to perform the task</b>		
<b>Score</b>	<b>Right</b>	<b>Left</b>	<b>Score</b>	<b>Right</b>	<b>Left</b>
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L) / 2		