

COMMUNICATION À DESTINATION DE L'AFAP CONCERNANT LE SKYCLARYS

Skyclarys sera disponible en France à partir de janvier 2024, sous réserve d'une prescription hospitalière par un neurologue ou neuropédiatre, et d'un suivi spécifique.

I. Qu'est-ce que Skyclarys (Omaveloxone) ? Comment est-il toléré?

Skyclarys protège du stress oxydatif et favorise la production énergétique. Chez des patients atteints d'ataxie de Friedreich de plus de 16 ans, ayant une maladie débutante, les études ont montré un bénéfice, avec une différence de l'échelle neurologique mFARS de 2,4 points (c'est à dire environ 2,4%) chez les patients traités pendant un an par rapport au groupe non traité. Une étude de suivi à plus long terme a montré que la maladie progresse malgré tout chez tous les patients, mais elle suggère que cette aggravation est moins rapide chez les patients traités.

Les effets secondaires étaient : 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 %). La majorité des événements s'est produite au cours des 12 premières semaines de traitement et était généralement transitoire et réversible.

II. Que signifie une prescription en accès précoce ?

L'accès précoce est une autorisation exceptionnelle accordée en dehors des règles habituelles qui s'appliquent aux médicaments en général. Il permet de prescrire un traitement, sans attendre la fin des étapes qui vont jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché (AMM). L'accès précoce pour le Skyckarys a été autorisé par la Haute Autorité de Santé, car c'est le premier médicament ayant montré un bénéfice dans l'Ataxie de Friedreich. L'accès précoce va de pair avec le recueil obligatoire de données pour s'assurer que le médicament est sûr et efficace en conditions réelles d'utilisation. Le laboratoire déclare sans délai tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament.

En effet, dans un contexte d'accès précoce, on n'a pas encore de données sur l'efficacité du médicament et ses effets indésirables "en vie réelle". Les objectifs de cette phase d'accès précoce, en particulier lors de sa phase initiale, sont d'organiser la délivrance du médicament et la surveillance des patients, et recueillir des données d'efficacité et de tolérance en vie réelle, et ce afin d'évaluer en continu les critères qui permettront de maintenir l'autorisation d'accès précoce.

III. Est-ce que tous les patients peuvent bénéficier de ce traitement?

Il existe des contre-indications de prescription dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) émis par les autorités de santé, qui sont relatives au foie, au cœur, à une grossesse en cours (voir plus bas)

Par ailleurs, deux points d'attention sont soulevés par le Centre de Référence de Neurogénétique et la filière FILNEMUS :

- Il n'y a aucune donnée d'efficacité, ou de tolérance chez les patients avec diabète déséquilibré, avec antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'arythmie qui étaient exclus des études.
- L'effet bénéfique a été démontré chez les patients avec une ataxie de Friedreich modérée. Ainsi, chez les patients avec une atteinte neurologique plus avancée, les effets ne seront pas détectables avec les outils de suivi utilisés pendant cette phase d'accès précoce.

Outre les contre-indications émises dans le Résumé des Caractéristiques du Produit*, des réserves de prescription **dans la première année d'accès précoce ainsi que des préconisations de surveillance accrue** ont été émises par le Centre de Référence Neurogénétique et la filière FILNEMUS. **Cela fera l'objet de discussions collégiales régulières.**

- Non introduction (ou interruption) : atteinte sévère (selon le score neurologique), diabète décompensé, insuffisance hépatique sévère*, élévation importante des transaminases et/ou de la bilirubine*, insuffisance cardiaque congestive*, grossesse en cours*, association à la vatiquinone.
- Réserve : atteinte neurologique évoluée (selon le score neurologique), diminution de la fraction d'éjection (FE<50%), antécédent récent d'insuffisance cardiaque, arythmie/flutter non contrôlée, greffe cardiaque.
- Surveillance accrue : élévation isolée des transaminases; arythmie cardiaque contrôlée; association thérapeutique avec l'idebenone à fortes doses.

IV. Comment savoir si je peux bénéficier du traitement, qui va pouvoir le délivrer?

La décision de délivrance du traitement est **strictement individuelle**, prise avec le neurologue ou neuropédiatre référent, en fonction de critères cliniques (en particulier neurologiques et cardiologiques) et biologiques (en particulier hépatiques).

Seuls les sites des filières Maladies Rares BRAIN-TEAM et FILNEMUS pourront assurer cette délivrance. Les cliniciens prescripteurs de ces sites auront une formation pour réaliser le suivi clinique et biologique (saisie des données dans une application spécifique, qualification à la passation de l'échelle clinique SARA). Ils vont devoir organiser localement le circuit de prescription et de délivrance, en lien avec leur pharmacie hospitalière. Cette organisation **va se mettre en place dans le courant du premier trimestre 2024.**

Les patients peuvent contacter leur médecin référent BRAIN-TEAM ou FILNEMUS pour prendre connaissance de l'organisation locale. Les patients n'ayant aucun suivi à l'heure actuelle peuvent s'adresser à l'un de ces centres, le plus proche de leur domicile (voir annexes).

V. Comment vont se dérouler les visites?

Une consultation doit d'abord avoir lieu avec un neurologue ou neuropédiatre du réseau BRAIN-TEAM ou FILNEMUS.

Il sera effectué un examen neurologique, demandé une prise de sang - idéalement faite avant cette consultation (ASAT, ALAT, Bilirubine totale, Bilirubine libre, BNP ou Pro-BNP, bilan lipidique, glycémie, HbA1c et β -HCG pour les femmes), et le dernier bilan cardiologique (échographie cardiaque, ECG, compte-rendu de la dernière consultation). Skyclarys diminuant l'effet des contraceptifs hormonaux, il est conseillé aux femmes d'avoir une contraception efficace ne reposant pas uniquement sur des hormones (association à un stérilet non hormonal ou préservatif).

Si les critères d'éligibilité sont respectés, une 2^{ème} consultation est programmée, comprenant un examen neurologique, une prise de sang et un questionnaire sur la qualité de vie qui permettront la délivrance du traitement.

Un bilan biologique tous les mois pendant les trois premiers mois puis à 6 et 12 mois sera demandé.

Le suivi clinique aura lieu lors des consultations à 3 mois, 6 mois, puis tous les 6 mois, comprenant un examen neurologique, vérification des résultats de la prise de sang, et le remplissage du questionnaire sur la qualité de vie.

VI. En résumé :

- L'objectif de cette phase d'accès précoce, en particulier lors de sa phase initiale, est: i/ d'organiser la délivrance du médicament et la surveillance des patients, ii/ de recueillir des données d'efficacité et de tolérance en vie réelle afin d'évaluer en continu les critères qui permettront de maintenir l'autorisation d'accès précoce.
- La décision de délivrance du traitement est strictement individuelle, prise avec le neurologue ou neuropédiatre référent, en fonction de critères cliniques et biologiques.
- Les patients peuvent se rapprocher de leur neurologue/neuropédiatre référent ou du centre Neurogénétique ou FILNEMUS le plus proche, en précisant qu'il s'agit d'une demande pour le Skyclarys. **La logistique de délivrance va se mettre progressivement en place dans les hôpitaux concernés.**

CRMN NEUROGENETIQUE : Pr A DURR, Dr C EWENCZYK

Filière des maladies neuromusculaires rares (FILNEMUS) : Pr S ATTARIAN

Sites du CRMN neurogénétique et maladies génétiques rares du système nerveux

CHU Rouen, site Charles Nicolle

**Centre de Référence Maladies
génétiques rares du système nerveux**
Pr Gaël Nicolas
Génétique
02 32 88 87 47
Secretariat.genetique-clinique@chu-rouen.fr
Réfèrent enfant : Dr Ivana Dabaj

CHU Martinique

**Centre de Référence Maladies
génétiques rares du système nerveux**
Dr Aïssatou Signate
CERCA
05 96 55 22 64
cerca.secretariat@chu-martinique.fr
Réfèrent enfant : Dr Elisabeth Sarrazin

CHU Dijon-Bourgogne, site François Mitterrand

**Centre de Référence Maladies
génétiques rares du système nerveux**
Pr Christel Thauvin
Neurologie
03 80 29 53 13
neurogenetique@chu-dijon.fr
Réfèrent adulte : Dr Quentin Thomas

CHU Strasbourg, site Hautepierre

**Centre de Référence Maladies
génétiques rares du système nerveux**
Pr Mathieu Anheim
Neurologie
03 88 12 87 11
marion.zumstein@chru-strasbourg.fr
Réfèrent enfant : Dr Marie-Aude Spitz

AP-HP, site Trousseau

**Centre de Référence Maladies
génétiques rares du système nerveux**
Pr Diana Rodriguez
Service de Neuropédiatrie et pathologie
du développement
01 44 73 61 41 ou 01 44 73 65 75
secretariat.neurobillette@aphp.fr

CHU Montpellier, site Gui de Chauliac

**Centre de Référence Maladies
génétiques rares du système nerveux**
Dr Cécilia Marelli
Neurologie
04 67 33 60 29
cmrr@chu-montpellier.fr
Réfèrent enfant : Pr Agathe Roubertie

CHRU Lille

**Centre de Référence Maladies
génétiques rares du système nerveux**
Dr Eugénie Mutez
Neurologie et Pathologies du mouvement
03 20 44 62 43
consultation.neurogenetique@chu-lille.fr
Réfèrent enfant : Dr Jean-Baptiste Davion

CHU Bordeaux, site Pellegrin

**Centre de Référence Maladies
génétiques rares du système nerveux**
Pr Cyril Goizet
Génétique médicale
05 56 79 59 52
sec-genetique@chu-bordeaux.fr
Réfèrent adulte : Dr Louise Deberge

CHU Angers

**Centre de Référence Maladies
génétiques rares du système nerveux**
Pr Christophe Verny
Neurologie
02 41 35 78 56
neurogenet@chu-angers.fr

AP-HP, site Pitié-Salpêtrière

**Centre de Référence Maladies
génétiques rares du système nerveux**
Pr Alexandra Durr
Génétique
01 42 16 13 95
rendezvous.genetique@aphp.fr

CHU Toulouse, site Purpan

Centre de compétence Maladies
génétiques rares du système nerveux
Dr Fabienne Ory Magne
Neurologie
05 61 77 25 35
parkinson.sec@chu-toulouse.fr
Réfèrent enfant : Dr Claude Cancès

CHU Rennes, site Hôpital sud

Centre de compétence Maladies
génétiques rares du système nerveux
Dr Audrey Riou
Génétique clinique
02 99 26 67 44
secretariat.genetique.medicale@chu-rennes.fr
Réfèrent enfant : Dr Lena Damaj

CHU Poitiers

Centre de compétence Maladies
généétiques rares du système nerveux
Dr Isabelle Benatru
Neurologie
05 49 44 48 75
sec.neurologie@chu-poitiers.fr
Réfèrent enfant : Dr Gwenaël Le Guyader

Fondation Ophthalmologique Rothschild

Centre de compétence Maladies
généétiques rares du système nerveux
Dr Nathalie Dorison
Neurochirurgie pédiatrique
01 48 03 68 17
dyspa@for.paris

Hospices Civils de Lyon, site hôpital Est

Centre de compétence Maladies
généétiques rares du système nerveux
Pr Gaetan Lesca
Génétique
04 72 12 96 39
alexandra.rabeyrin@chu-lyon.fr
Réfèrent adulte : Pr Stéphane Thobois

AP-HP, site hôpital Marin

Centre de compétence Maladies
généétiques rares du système nerveux
Dr Brigitte Soudrie
SSR Neurologique, affections du système
nerveux
05 59 48 08 20
nathalie.fernandes@aphp.fr

CHU Clermont-Ferrand, site Gabriel Montpied

Centre de compétence Maladies
généétiques rares du système nerveux
Dr Elsa Besse-Pinot
Neurologie
04 73 75 22 00
cmr_neurogenetique@chu-clermontferrand.fr
Réfèrent enfant : Pr Catherine Sarret

CHU Caen, site Côte de Nacre

Centre de compétence Maladies
généétiques rares du système nerveux
Dr Sacha Weber
Neurologie
02 31 06 46 24
weber-s@chu-caen.fr

CH côte Basque

Centre de compétence Maladies
généétiques rares du système nerveux
Dr Leila Lazaro
Pédiatrie
05 59 44 38 74
llazaro@ch-cotebasque.fr
Réfèrent adulte : Dr Olivier Flabeau

CHRU Tours, site Bretonneau

Centre de compétence Maladies
généétiques rares du système nerveux
Dr Stéphanie Arpin
Génétique médicale
02 47 47 47 99
genetique.clinique@chu-tours.fr
Réfèrent adulte : Dr Jérémie Belin

CHU Limoges

Centre de compétence Maladies
généétiques rares du système nerveux
Pr Jean-Luc Houeto
Neurologie
05 55 05 65 00
secretariat.neurologie@chu-limoges.fr

CHU Nice, site Pasteur

Centre de compétence Maladies
généétiques rares du système nerveux
Pr Sabrina Sacconi
Système nerveux périphérique et muscle
04 92 03 57 57
consultations.neuromusculaires@chu-nice.fr

CHU Nantes, site Nord Laennec

Centre de compétence Maladies
généétiques rares du système nerveux
Pr Philippe Damier
Neurologie
02 40 16 52 12
bp-ceppl@chu-nantes.fr
Réfèrent enfant : Pr Sandra Mercier

CHU Nancy, site Hôpital Central

Centre de compétence Maladies
généétiques rares du système nerveux
Dr Mathilde Renaud
Neurologie
03 83 85 17 80
m.renaud2@chru-nancy.fr
Réfèrent enfant : Dr Calina Todosi
c.todosi@chru-nancy.fr

AP-HM, site de la Timone

Centre de compétence Maladies
génétiqes rares du système nerveux
Pr Karine Nguyen
Génétiqes médicale
04 91 38 67 49
rdv.genetiquemedicale@ap-hm.fr
Référent enfant : Dr Béatrice Desnous

CHU Grenoble-Alpes, site La Tronche

Centre de compétence Maladies
génétiqes rares du système nerveux
Pr Elena Moro
Neurologie
04 76 76 57 91
secretariatUTM@chu-grenoble.fr
Référent enfant : Dr Marie-Ange Nguyen-
Morel

CHRU Besançon

Centre de compétence Maladies
génétiqes rares du système nerveux
Dr Daniel Amsallem
Pédiatrie
03 81 21 91 20
ccmr-neuropediatrie@chu-besancon.fr
Référent adulte : Dr Juliette Piard

CHU Réunion, site Sud

Centre de compétence Maladies
génétiqes rares du système nerveux
Dr Valérie Trommsdorff
Maladies neurologiques rares
02 62 71 98 67
cs.neuromuscul.ghsr@chu-reunion.fr
Référent adulte : Dr Ariane Choumert

Sites FILNEMUS

Centre de référence des maladies neuromusculaires PACA-Réunion-Rhône Alpes

Site coordonnateur : AP-HM Hôpital de La Timone Marseille (Pr Shahram Attarian)

Sites constitutifs CRMR :

- 1) CHU de La Réunion (Dr Ariane Choumert)
- 2) HCL Lyon (Pr Carole Vuillerot)
- 3) CHU de Saint-Etienne (Pr Léonard Féasson)
- 4) CHU de Nice (Pr Sabrina Sacconi)
- 5) CHU de Clermont-Ferrand (Dr Catherine Sarret)
- 6) CHU de Grenoble Alpes (Dr Klaus Dieterich)

Centres de compétences CCMR :

- 1) Hôpital d'Enfants de St Denis La Réunion (Dr Anne Pervillé)
- 2) AVODD Toulon – Site Hôpital d'Instruction des Armées (HIA) Ste Anne (Pr Anthony Faivre)
- 3) CH de Grasse (Dr Pierre-Yves Dides)
- 4) CHI Toulon La Seyne-sur-mer (Dr Anke Marguery Rietveld)

Centre de référence des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France

Site coordonnateur : APHP- GHU Saclay- Site Raymond Poincaré Garches (Pr Pascal Laforêt)

Sites constitutifs CRMR :

- 1) APHP- GHU Sorbonne - Site Trousseau Paris 12 (Dr Arnaud Isapof)
- 2) APHP- GHU Sorbonne - Site Pitié Salpêtrière Paris 13 (Dr Tanya Stojkovic)
- 3) APHP- GHU Centre – Site Necker Enfants malades Paris 15 (Pr Isabelle Desguerres)
- 4) APHP- GHU Centre – Site Cochin Paris 14 (Pr Karim Wahbi)
- 5) APHP- GHU Mondor – Site Henri Mondor Créteil (Pr François Jérôme Authier)
- 6) CHU de Lille (Dr Céline Tard)
- 7) Hôp. Universit. de Strasbourg (Dr Aleksandra Nadaj-Pakleza)
- 8) CHU de Nancy (Dr Maud Michaud)
- 9) CHU de Reims (Pr François Constant Boyer)
- 10) CHU de Rouen- Hôpital Charles Nicolle (Dr Ivana Dabaj)

Centres de compétences CCMR :

- 1) APHP- GHU Sorbonne – Site Rothschild Paris 12 (Dr Michèle Mane)
- 2) APHP- Hôpital Marin de Hendaye (Dr Brigitte Soudrie)
- 3) CH Sud Seine et Marne (Pr Marc Sorel)
- 4) Fondation Adolphe de Rothchild (Dr Antoine Gueguen)
- 5) CHRU de Tours (Dr Sybille Pellieux)
- 6) CHU de Caen Normandie (Dr Nathalie Bach)
- 7) CHU d'Amiens Picardie (Dr Philippe-Edouard Merle)
- 8) CHU de Dijon Bourgogne (Dr Agnès Jacquin-Piques)
- 9) CHU de Besançon (Pr Laurent Tatu)

Centre de référence des maladies neuromusculaires Atlantique Occitanie Caraïbe (AOC)

Site coordonnateur : CHU de Bordeaux (Dr Guilhem Solé)

Sites constitutifs CRMR :

- 1) CHU de Toulouse (Dr Claude Cancès)
- 2) CHU de Montpellier (Dr Ulrike Walther Louvier)
- 3) CHU de Nantes (Pr Yann Péréon)
- 4) CHU d'Angers (Dr Marco Spinazzi)
- 5) CHRU de Brest (Dr Juliette Ropars)
- 6) CHU de la Martinique (Dr Elisabeth Sarrazin)
- 7) CHU de Limoges (Pr Laurent Magy)

Centres de compétences CCMR :

- 1) CHU de la Guadeloupe Pointe à Pitre/ Abymes (Dr Hugo Chaumont)
- 2) CH de la Côte Basque Bayonne (Dr Olivier Flabeau)
- 3) ESEAN_établissement de santé pour enfants et adolescents de la région nantaise (Dr Capucine de Lattre)
- 4) CHU de Nîmes (Dr Dimitri Renard)
- 5) CHU de Rennes (Dr Mélanie Fradin)
- 6) CH Bretagne Atlantique – Vannes (Dr Florence Demurger)
- 7) CHU de Poitiers (Dr Mathilde Devaluez-Peyret)

Centre de référence pour les maladies mitochondriales de l'enfant à l'adulte (CALISSON)

Site coordonnateur : CHU de Nice (Dr Cécile Rouzier)

Site constitutif CRMR :

- 1) AP-HM Marseille (Pr Brigitte Chabrol)

Centres de compétences CCMR :

- 1) CHU de Toulouse (Dr Olivier Patat)
- 2) HCL Lyon (Dr Nathalie Guffon-Fouilhoux)
- 3) CHU de Montpellier (Dr Cécilia Marelli)

Centre de référence pour les maladies mitochondriales de l'enfant à l'adulte (CARAMMEL)

Site coordonnateur : APHP- GHU Centre – Site Necker Enfants Malades (Pr Manuel Schiff)

Sites constitutifs CRMR :

- 1) CHU d'Angers (Pr Dominique Bonneau)
- 2) CHU de Bordeaux (Dr Aurélien Trimouille)
- 3) APHP- GHU Saclay – Site Kremlin Bicêtre, Paris 04 (Pr Emmanuel Gonzales)
- 4) Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (Dr Marie-Thérèse Abi Warde)

Centres de compétences CCMR :

- 1) CHU de Rouen (Dr Alice Goldenberg)

- 2) CHU de Caen Normandie (Dr Aline Vincent-Devulder)
- 3) APHP- GHU Mondor – Site Henri Mondor Créteil (Pr Benoît Funalot)
- 4) APHP- GHU Nord – Site Lariboisière Paris 10 (Dr Tiphaine VIDAL-TRECAN)

