



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 9 juillet 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. SPINRAZA 12 mg (nusinersen sodique) (CT-18244) – Examen – Réévaluation SMR et ASMR

Monsieur Daubert se déporte.

Madame le Professeur Chabrol et le Docteur Besson rejoignent la visioconférence.

M. le P^r CLANET.- Nous allons évaluer SPINRAZA dans une indication très particulière des enfants atteints d'une amyotrophie spinale en état présymptomatique. Il s'agit d'une situation assez particulière.

[REDACTED], pour la HAS.- Ce sont les patients présymptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q génétiquement diagnostiqués.

En 2018, La Commission avait déjà vu SPINRAZA et s'était prononcée dans les 4 types symptomatiques de l'amyotrophie spinale. Elle avait attribué :

- Un SMR important et une ASMR modérée, de niveau III, pour les types 1 et 2, les patients les plus sévères ;
- Un SMR important et une ASMR de niveau V pour le type 3 ;
- Un SMR insuffisant pour le type 4.

Aujourd'hui, dans l'indication présymptomatique, le laboratoire revendique :

- Un SMR important et une ASMR de niveau II chez ces patients présymptomatiques qu'ils considèrent à haut risque de développer un des phénotypes sévères de la l'amyotrophie spinale qui engagent le pronostic vital ou conduisent à un handicap fonctionnel important ;
- Un ISP.

Pour ce dossier, Monsieur Besson nous a transmis un rapport et est présent aujourd'hui ; madame Chabrol est présente également pour les discussions et échanges. L'AFM-Téléthon a proposé une contribution de patients qui a été transmise à tous les membres.

Je propose de laisser la parole à Monsieur Besson.

M. le D^r BESSON.- Généralement, ce ne sont pas des patients que j'ai en charge puisque je suis neurologue pour les adultes.

L'étude que nous avons n'est pas *versus* placebo, mais une étude de phase 2, non comparative sur des nourrissons de moins de 6 semaines ayant la mutation. Normalement, ils vont développer la maladie.

Nous n'avons pas l'étude contre placebo, mais sous traitement, je dirais que le critère d'évaluation principale qui est la survie sans assistance respiratoire montre un gros bénéfice de

ce médicament par rapport à l'évolution naturelle de la maladie, même si nous n'avons pas de comparatifs *versus* placebo.

Une question qui m'était posée était de savoir s'il y avait eu beaucoup de cas dépistés en France en prénatal. Je n'ai pas pu me renseigner au niveau de Grenoble, car le centre n'était pas ouvert. L'évaluation du nombre de patients, réalisée par le laboratoire, serait de 5 par an et la crainte était qu'il y ait plus de 5 nouveaux patients par an.

Quand on regarde l'épidémiologie de la pathologie, il est possible que le chiffre soit un peu supérieur à 5, mais nous n'allons pas arriver, à mon avis, à un nombre de patients très important. Personnellement, je suis favorable à l'utilisation de ce médicament chez des patients présymptomatiques afin qu'ils évitent de développer les symptômes, si possible.

M. le Pr CLANET. - Nous allons donner la parole à Madame Chabrol. Merci de nous renseigner ; je sais que vous avez une compétence toute particulière dans le domaine.

M^{me} le Pr CHABROL. - Vous m'avez demandé d'expertiser ce dossier avec un regard de neuropédiatre.

Cette notion de présymptomatique me pose d'emblée question. Ce qui a été décrit dans l'étude présentée, ce sont des enfants ayant été diagnostiqués, mais nous ne savons pas vraiment si c'est en prénatal ou en néonatal immédiat, mais nous savons qu'il y avait un cas index, un frère ou une sœur, déjà porteur de la maladie et qui faisait que la famille était déjà touchée par cette maladie. Je voulais vous citer d'abord l'état des lieux suite à la précédente Commission de Transparence qui avait eu lieu en 2017, si mes souvenirs sont corrects. Nous avons réalisé au niveau neuropédiatrique un état des lieux des enfants traités en France, un état des lieux qui est de la vraie vie et qui n'est pas un essai thérapeutique.

Depuis mai 2017, nous avons récupéré les dossiers de 123 patients ayant eu au moins 1 an de traitement par SPINRAZA. Sur ces 123 patients, 34 avaient un type 1 et 89 un type 2.

Par ailleurs, nous avons divisé les enfants de moins de 2 ans qui n'avaient pas encore de signes très, très importants de leur maladie - plutôt des types 1 ou des types 2, et les enfants de plus de 2 ans qui étaient des types 1 vieillissants ou surtout des types 2.

Les enfants âgés de moins de 2 ans à T0 augmentent leurs scores moteurs, mais au bout de 1 an de traitement, par rapport au T0, ils ont besoin de plus de supports nutritionnels et ventilatoires.

Pour les 68 enfants âgés de plus de 2 ans, ils améliorent leur fonction motrice au niveau axial, proximal et distal, mais aucun enfant n'a acquis la marche au bout de 1 an de traitement.

Nous concluons ce travail en disant qu'il y avait une modification de l'histoire naturelle, mais une persistance à un handicap certain.

Par ailleurs, pour 123 enfants, la tolérance a été globalement bonne. Quelques effets secondaires ont été rapidement traités. Il n'y a pas eu de cas d'hydrocéphalie méningée comme cela est signalé dans la littérature.

La principale difficulté était la réalisation d'une (incompris) chez des enfants ayant une grande scoliose, arthrodésée ou non.

Enfin, 5 enfants de type 1, au cours de cette année d'étude, sont décédés alors qu'ils étaient traités.

C'était pour vous donner l'état des lieux de la maladie. Tous ces enfants avaient eu un diagnostic sur des signes donc étaient tout à fait symptomatiques.

L'étude présentée ici par le laboratoire est réalisée sur 25 nouveau-nés présymptomatiques. Ces nouveau-nés, diagnostiqués parce qu'il y avait un cas-index dans la famille – là encore, je ne sais pas si c'est un diagnostic anténatal ou néonatal, mais peu importe – ont été traités à 20,6 jours en moyenne à la 1^{ère} dose.

Au niveau de la survie, il est clair qu'il y a une durée médiane de survie de 2 ans et qu'aucun enfant n'est décédé. Par contre, 2 enfants ont une ventilation non invasive entre 10 heures et 11 heures par jour, et 2 ont bénéficié à plusieurs reprises de façon intermittente sur ces 2 premières années de vie, de ventilation non invasive du fait de décompensations qui les ont amenés en réanimation à l'occasion d'épisodes infectieux. Enfin, 3 enfants nécessitent une gastrostomie.

Au niveau de la fonction motrice, tous ces enfants tiennent assis, dans 100 % des cas. Ils marchent avec aide dans 88 % des cas et une marche possible chez quelques enfants avec un test de marche de 6 mn chez 2 enfants de 2 ans et de m entre 150 m et 178 m. Pour mémoire, le test de marche de 6 minutes chez un enfant 2,5 ans est au moins de 600 m à cet âge. Par conséquent, certes ces enfants marchent, mais leur marche n'est pas celle d'un enfant corrélé du même âge ; c'est une marche qui est observée dans les amyotrophies spinales de type 3A. Là encore, une transformation nette de la maladie et de l'histoire naturelle, mais nous ne pouvons pas parler de disparition du handicap.

Dans les commentaires et les questions se posait celle du type 0. Je crois que nous ne pouvons pas considérer le type 0 comme une forme présymptomatique ; ce sont des enfants qui vont naître avec une forme très avancées dès la période néonatale. La plupart du temps, ils ont 0 ou 1 copie de SMN 2 qui ne semble pas concerné dans ce dossier présenté ici puisqu'ils ne sont jamais présymptomatiques ; ils le sont déjà en anténatal et a fortiori en néonatal ; leur état clinique est très fortement altéré. Pour l'ensemble des neuropédiatres, il ne s'agit pas d'une indication de traitement dans ces formes-là au regard de la gravité de l'atteinte.

Pour aller dans ce sens, un cas récent a été publié en juin 2020 : un cas extrêmement sévère de type 0, avec une arthrogrypose, une détresse respiratoire, une ventilation assistée ; traitement dès 1 mois de vie, une trachéotomie par la suite, de graves lésions de vascularite sans que l'on comprenne bien pourquoi. Ils montrent une évolution absolument catastrophique de cet enfant

malgré le traitement. Cela conforte l'idée qu'il n'y a pas d'indications dans le type 0, ni dans le présymptomatique, ni dans le symptomatique.

Pour les enfants de type 1 avec 2 ou 3 copies présymptomatiques et pour les enfants de type 2 avec 3 copies du gène SMN 2, si on arrive à faire ce test en présymptomatique – nous verrons comment –, ils sont concernés par la mise en place de ce traitement. En sachant qu'il faudra avoir un discours tout à fait clair avec la famille : nous allons assister à une modification de l'histoire naturelle de la maladie, mais la persistance d'un handicap va nécessiter des aides nécessaires, un appareillage, parfois un fauteuil manuel ou électrique, des aides scolaires, une prise en charge kiné, ergo, et psychologique ; le niveau d'aide sociale, scolaire et familiale reste important. Ce n'est pas beaucoup évoqué dans le dossier qui a été transmis.

C'est pour la première réponse sur les populations qui peuvent tirer avantage du traitement. Lorsqu'on parle de présymptomatique, en découle 2 questions : premièrement, les cas dépistés en anténatal comme il est fait actuellement. Personnellement, j'ai récupéré les résultats de la région PACA sur 5 ans : 9 cas d'amyotrophies spinales ont été dépistés en anténatal, en sachant qu'à peu près 75 000 enfants naissent par an dans la région.

Sur ces 9 cas dépistés :

- 5 ont donné lieu à une interruption médicale de grossesse ;
- 1 cas de refus d'interruption médicale de grossesse ;
- 3 dont nous ne connaissons pas le devenir de la grossesse.

Je ne connais pas le nombre de familles ayant eu recours au diagnostic préimplantatoire puisqu'il est réalisable dans cette pathologie, avec une disparition de la maladie dans ce cas-là.

Pour le problème du prénatal qui se pose actuellement, le fœtus atteint va avoir le même nombre de copies que le cas-index. On peut actuellement demander une interruption médicale de grossesse ; nous savons que selon les textes en vigueur, Cette IMG peut être réalisée si l'enfant à naître est atteint d'une affection particulièrement grave et incurable. La question va se poser très certainement dans les années qui viennent : est-ce que cette affection est toujours considérée comme grave ? Est-ce qu'elle est toujours considérée comme étant incurable ? Je ne répondrai pas à cette question aujourd'hui, bien évidemment, mais il faut garder cela dans un coin, c'est vraiment une question essentielle.

La deuxième question essentielle est de savoir ce qu'il en est du diagnostic néonatal. Cette étude nous a montré que le diagnostic était tout à fait faisable lorsqu'il s'agit d'un cas familial et les résultats du traitement, s'il est mis en place très tôt, avant la fin du 1^{er} mois de vie.

Se pose donc la question, comme certains l'ont réclamé, de la possibilité de faire un diagnostic néonatal non seulement dans les formes familiales, mais également pour tout enfant qui va naître en France – c'est-à-dire les premiers cas – et l'inclure dans le diagnostic néonatal systématique. Là encore, ce n'est pas ici que nous allons répondre à cette question, mais le fait de posséder un traitement qui peut être débuté dès la phase présymptomatique, dès la phase néonatale,

questionne. Je n'ai pas encore la réponse, mais il faudra bien sûr se questionner là-dessus, tout en émettant une réserve qui n'est pas très bien traitée non plus dans le dossier présenté par le laboratoire : nous avons cette expérience d'enfants diagnostiqués à la naissance parce qu'un frère ou une sœur étaient porteurs et lorsqu'on les examine avec un œil particulièrement attentif, ils ne sont pas vraiment présymptomatiques. Ils ont déjà des petits signes que ce soit une abolition des réflexes ostéotendineux, des fasciculations linguales qui ne sont pas faciles à mettre en évidence, mais quand on les recherche, on va les trouver. Donc finalement, ces enfants sont déjà symptomatiques, et se pose alors, effectivement, la question du traitement.

Je crois que la question posée par le laboratoire n'est pas une question simple, totalement différente de celle posée précédemment en 2017 ou 2018 puisqu'il s'agissait de diagnostic sur des signes cliniques. Ici, cela va nécessiter un diagnostic différent, néonatal, familial ou systématique anténatal, et que faisons-nous de ces résultats en anténatal ? Dans la stratégie thérapeutique, l'organisation des soins nécessite une organisation différente, une prise en charge en hôpital de jour, des enfants qui vont être souvent hospitalisés. Nous l'avons vu, il y a aussi le problème de l'apparition de signes respiratoires et l'impact sur la qualité de vie qui est difficile. Nous avons eu quelques questionnements de parents, mais pas de réelles études publiées dans la littérature.

Voilà ce que je peux vous dire aujourd'hui, en sachant que dans tous les cas, pour l'instant, d'enfants traités – c'est pour cette raison que nous avons réalisé cette étude –, nous avons mis en place une réunion de concertation pluridisciplinaire mensuelle au sein des différents centres de référence « maladies rares » des maladies neuromusculaires de l'enfant qui permettent d'avoir une très bonne exhaustivité et de connaître tous les ans quels enfants vont avoir un traitement ou pas. Là encore, juste à titre d'exemple depuis mai 2019, 30 enfants de type 1 ont été discutés dans ces RCP. Sur ces 30 enfants – il s'agissait de types 1 donc de tout petits nourrissons –, il y a eu une décision d'abstention thérapeutique pour 15 d'entre eux et une mise en place d'un accompagnement de fin de vie, au regard de la gravité de la situation.

Voilà ce que je peux vous dire suite à la lecture de ce dossier. Je reste bien sûr disponible pour des questions.

M. le Pr CLANET. Je vous remercie de votre présentation. Elle est extrêmement claire, vous nous avez montré qu'elle était aujourd'hui l'impact du traitement chez les enfants que vous avez déjà traités. Vous nous avez montré qu'il y avait un effet positif avec les limites que vous avez bien précisées.

Vous avez dit également quelles étaient les problématiques soulevées, en particulier par ce dossier qui est le traitement présymptomatique, et par le dépistage néonatal en population générale.

J'en ai un peu discuté avec un de mes collègues généticiens qui me précisait que la question du dépistage néonatal en population générale avait été discutée fortement dans le contexte de la

nouvelle loi bioéthique. A priori, le dépistage néonatal en population générale ne serait pas retenu dans la loi qui sera mise en place. Avez-vous cette même information ?

M^{me} le P^r CHABROL.- Oui, cela a été effectivement discuté au sein de la Société française de dépistage néonatal et au sein de la filière des maladies neuromusculaires. Concernant le dépistage de l'amyotrophie spinale, il y aura probablement des études pilotes qui peuvent être mises en place dans quelques régions de France pour justement pouvoir alimenter le débat et voir quel bénéfice peuvent en tirer les enfants. Nous en restons là pour l'instant parce que les législateurs ont plutôt retenu qu'on n'utilisait pas encore les tests génétiques ; cela concernerait bien sûr beaucoup d'autres maladies que l'amyotrophie spinale dans le cadre du dépistage néonatal. De toute façon, la loi n'est pas encore votée, mais peut-être qu'il faudra attendre une autre révision.

M. le D^r BESSON.- Il y a une extension du dépistage néonatal actuellement en France en MCAD. Il a été décidé de ne pas l'étendre à des pathologies génétiques, mais plutôt sur les pathologies du métabolisme intermédiaire. Pour l'instant, ce n'est pas dans la politique de dépistage néonatal des centres de dépistage néonatal.

M. le P^r CLANET.- Vous avez fait référence au recul que vous avez dans les enfants que vous avez traités. Comment se passe la tolérance des intrarachidiennes très régulièrement au-delà de 1 an ? Est-ce que cela est accepté et finalement, peut-on envisager un traitement de plus longue durée ?

M^{me} le P^r CHABROL.- Franchement, cela se passe bien. Il y a une prémédication – nous faisons tous à peu près la même chose – avec de la pommade sur le point de ponction. La difficulté, ce sont les plus grands, quand une scoliose est installée et lorsqu'il y a une arthrodèse ou pas. Nous sommes obligés de le faire sous radioguidage avec des techniques complexes au fur et à mesure que l'enfant va grandir. Néanmoins, la tolérance elle-même... c'est une PL tous les 4 mois ; au début, il y a 4 injections tous les 15 jours et ensuite tous les 4 mois. Les enfants ne sont pas encore très grands, mais il y a une bonne tolérance et peu d'effets secondaires.

M. le P^r MERCIER.- Brigitte, là encore, la discussion revient à une discussion éthique, comme tu l'as touché. C'était la discussion que nous avons eue le 18 décembre 2018 exactement. C'était sur cette étude NURTURE dont nous avons maintenant les résultats.

Si véritablement ces enfants se dégradent petit à petit, est-ce qu'il est éthique de démarrer un traitement qui est quelque part relativement contraignant, alors qu'on a dépisté, soit en néonatal immédiat, soit en anténatal, cette anomalie génétique ? Le traitement alternatif, qui est la thérapie génique, semblerait efficace en une seule fois et en particulier pour circonvenir la barrière hématoencéphalique, ce qui n'est pas le cas dans le cadre du nusinersen. Est-ce que la balance-bénéfice/risque n'est pas véritablement en faveur d'un traitement alternatif qu'est la thérapie génique par rapport à un traitement relativement contraignant, d'une part parce qu'il impose des PL itératives, même si ce n'est qu'une fois tous les 4 mois et que cela se passe bien

chez des enfants de 3 ans, pas plus, et compte tenu du fait qu'il y a une détérioration progressive malgré cette thérapeutique.

M^{me} le P^r CHABROL. - C'est une question très complexe, je te remercie de l'avoir posée. Il est très difficile de faire le comparatif parce que très sincèrement, actuellement, en juillet 2020, nous n'avons pas assez de recul, dans un cas comme dans l'autre, sur 10 ans de l'efficacité de ces traitements et du type de handicap qui va persister. Peut-être que nous aurons d'autres traitements dans quelques années qui pourront modifier l'activité du traitement actuel. C'est franchement une question à laquelle je ne peux pas répondre.

Par contre, pour la plupart des enfants, la mise en place de ce traitement a tout de même modifié considérablement leur histoire naturelle. Ce sont des enfants qui vont mieux, ce sont des enfants qui sont là, dont on s'occupe et qui auront besoin d'une prise en charge de handicap, mais moins importante que lorsqu'ils ne sont pas traités. Par la même, ils ont une qualité de vie nettement améliorée, eux et leurs familles. C'est le point numéro 1.

Est-ce qu'en le faisant en présymptomatique, on arrivera à gagner encore plus ? C'est ce que semblent montrer les études. Pour autant, il ne faut pas oublier que nous ne pouvons pas et nous n'avons pas le droit de parler de guérison.

Pour la thérapie génique, j'aurais exactement le même discours. Actuellement, 15 enfants sont traités en France, mais ils n'ont pas été traités aussi jeunes, pas en présymptomatique. Ils s'améliorent, mais pour autant, il reste aussi un certain degré de handicap. Là aussi, c'est très, très, très récent. C'est pour cette raison que je crois que ce qui avait été dit la première fois est très important et l'est toujours autant, c'est-à-dire d'avoir des registres – c'est pour cette raison que nous avons réalisé cette étude sur les 123 patients traités depuis 1 an – dans la vie réelle et il est indispensable de continuer à avoir ce type de registre. Ce ne sera pas possible autrement. Enfin, il est vrai qu'il peut y avoir des aggravations parfois chez le tout-petit et cela nous est déjà arrivé. 5 enfants sont décédés dans notre étude, 2 sont décédés après avoir arrêté le traitement parce que celui-ci ne fonctionnait pas. C'est-à-dire que chez de tout petits enfants, il y avait une aggravation respiratoire, la nécessité de les laisser sous ventilation assistée 24 h/24 h et s'était alors posée la notion d'obstination déraisonnable telle qu'elle est définie par la loi. Les traitements ont été arrêtés et ces enfants ont eu un accompagnement de fin de vie.

Je crois qu'il faut toujours garder en tête que si les enfants qui commencent à être traités s'aggravent et s'aggravent, ils vont devenir tellement liés aux soins et avoir une qualité de vie totalement détériorée, que les traitements seront arrêtés.

M. le D^r NIAUDET. - Je suis surpris qu'il y ait eu autant d'inclusions pour une maladie aussi sévère lorsqu'il y a un cas-index. Il y a eu une proposition d'interruption de grossesse, mais je pense qu'avec des pathologies aussi sévères, pas beaucoup de couples vont accepter de poursuivre une grossesse sachant que l'enfant à venir à la même pathologie.

Par ailleurs, vous avez bien dit que pour la plupart des cas vous observiez des signes neurologiques dès la naissance. Or ils parlent de présymptomatiques, c'est-à-dire qu'à moins de 6 semaines, ces patients inclus n'avaient aucun signe neurologique évocateur de la maladie. On peut se poser la question de savoir si ce n'était pas des formes moins sévères. De ce point de vue, je voulais savoir si, quand il y a des frères et sœurs atteints de la même maladie, ils ont toujours la même forme ou s'il y a une variabilité dans la symptomatologie.

Enfin, je pense que la revendication d'une ASMR II, avec un recul aussi court, est un peu exagérée parce que ces patients traités développent tout de même des signes neurologiques, même s'ils sont moins sévères. D'autre part, par rapport à un traitement qui serait débuté dès l'apparition des premiers signes, où ils ont une ASMR de niveau III, je ne vois pas très bien actuellement la justification d'*upgrader* l'ASMR pour ce type de patients. J'aimerais avoir votre avis là-dessus.

M^{me} le P^r CHABROL.- Pour la première question sur le diagnostic anténatal, vous avez vu les chiffres que j'ai récupérés au niveau de la région PACA. La plupart des couples connaissent la maladie et optent pour une interruption médicale de grossesse. Il ne faut pas oublier qu'actuellement des couples ont recours aux DPI et donc ils n'auront pas d'enfants atteints. Je crois que c'est un point important. Nous n'avons pas l'impression d'aller vers une modification. Je crois qu'il est important de continuer à proposer, en disant que c'est possible, parce qu'on est vraiment dans les termes de la loi dans la mesure où il s'agit d'une maladie avec un handicap certain, ne serait-ce qu'un traitement et dans laquelle il n'y aura pas le développement d'un enfant comme un autre, strictement normal. Pour le diagnostic anténatal, je crois très sincèrement que cela ne posera pas de problème.

Quand vous dites qu'il y a eu beaucoup d'enfants, ce sont des études qui ont été faites aux États-Unis ; il y a peut-être aussi des motifs religieux ou autres qui ont interféré, des choix philosophiques ou personnels des parents qui font qu'un deuxième enfant est né avec amyotrophie spinale dans cette famille.

M. le D^r NIAUDET.- Nous pouvons penser qu'en France, cela ne sera pas forcément la même chose ; dans ce genre de maladie sévère, il n'est pas très fréquent de continuer une grossesse.

M^{me} le P^r CHABROL.- La majorité des cas optera pour une interruption médicale de grossesse ou un DPI. L'an dernier, par exemple, pour 2 enfants dont le diagnostic avait été fait en anténatal, l'un est né avec une forme très sévère et est décédé très vite, le deuxième n'était pas atteint finalement ; ils avaient refusé le prénatal. Ce ne sont pas les situations les plus fréquentes, effectivement.

Pour dire que c'est présymptomatique, lorsqu'on les examine, très très bien, il y a tout de même de petits signes parce qu'on va être très attentifs. On voit que la maladie est déjà là. Dans l'étude, ils disent « présymptomatique », mais franchement, dans ces études cliniques, il est toujours très difficile d'avoir la finesse de l'examen clinique. Les médecins disent qu'ils sont

présymptomatiques, il faut les croire, mais on ne les a pas réexaminés et c'est ce qui est compliqué.

Pour le SMR, je dirais joker. Je ne sais pas si c'est à moi de répondre à cette question. Je vais vous laisser faire votre travail.

M. le D^r KOUZAN.- Dans la mesure où il s'agit d'une étude ouverte, je voulais savoir quelle était la légitimité des comparaisons avec la fratrie. En d'autres termes, lorsqu'on fait un diagnostic biologique, est-ce que l'évolution est uniformément vers la dégradation ou est-ce qu'il y a des variations ? Dans quelles mesures ?

M^{me} le P^r CHABROL.- Vous avez raison. Je vais même vous répondre en tant que clinicienne. Quand on a vu des familles – personnellement, cela fait 30 ans que je vois des familles avec des enfants atteints d'amyotrophie spinale –, c'est toujours la même présentation que l'on va retrouver. Quand il y a un premier cas de type 1, même s'il décède très tôt, si le deuxième enfant est atteint, c'est pratiquement toujours... Il y a eu des discussions dans la littérature entre type 2 et type 3 ; là aussi, tout dépendait de la façon dont les enfants étaient examinés, c'était un peu complexe. Maintenant que nous avons ce moyen biologique qui n'est pas fiable à 100 %, mais tout de même, c'est le nombre de copies SMN 2, lorsqu'il y a une récurrence intrafamiliale, c'est toujours le même nombre de copies qui est retrouvé. Effectivement, le tableau clinique est vraiment sensiblement le même, peut-être à quelques semaines près, mais l'évolution sera la même en termes respiratoire, de perte d'autonomie, de motricité, d'autonomie, d'aides digestives et on retrouve une corrélation avec les copies SMN 2.

M. le P^r CLANET.- Merci beaucoup. Je vois qu'il n'y a pas d'autres questions. Nous allons maintenant reprendre nos jokers et vous remercier de l'éclairage que vous avez apporté sur ce dossier. Nous allons délibérer ensemble pour savoir quelle ASMR nous allons proposer. Merci à vous et à Monsieur Besson.

Madame le Professeur Chabrol et le Docteur Besson quittent la visioconférence.

Je pense que Madame Chabrol a très bien posé le problème. Nous avons un essai thérapeutique dans lequel, incontestablement, comme pour les autres enfants, il y a un effet thérapeutique qui retarde plus ou moins, suivant les enfants et suivant leur état de gravité, quand ils commencent à être symptomatiques, le handicap.

D'autre part, elle nous a dit qu'en ce qui concerne la France en particulier actuellement, dans la mesure où il n'y a pas de dépistage néonatal systématique et où, semble-t-il, il n'y en aura pas, le nombre de ces enfants sera très limité. Il sera limité essentiellement à des enfants chez lesquels on fait un diagnostic anténatal et pour lesquels, pour des raisons diverses, il a été refusé qu'il y ait une interruption de grossesse. Je crois que c'est une population cible extrêmement faible dans l'état actuel des choses.

Dernier point, je suis tout à fait d'accord avec ce que disait Patrick Niaudet : je ne vois pas la raison pour laquelle nous pourrions apporter une ASMR de niveau II par rapport au traitement tel qu'il

avait été évalué par la Commission préalablement qui avait apporté une ASMR importante, une ASMR III avec un indice de santé publique.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous avons eu une vision globale sur l'étude NURTURE. 25 nourrissons présymptomatique ont été inclus avant l'âge de 6 semaines. Nous avons les résultats pour ces nourrissons et en parallèle nous avons quelques données dans les fratries : au total 23 frères ou sœurs.

Le critère de jugement principal était la survie sans assistance respiratoire. 21 enfants sur 25 répondaient à ce critère, et la totalité des enfants était vivante à la fin de l'étude. Le patient le plus âgé avait 34 mois.

À l'inverse, en miroir, mais il n'y a pas de comparaison formelle, chez les 13 frères et sœurs, 8 frères et sœurs étaient décédés, dont 6 avant l'âge de 18 mois. Aucun patient n'était en capacité de marcher dans la fratrie des enfants de l'étude NURTURE alors que 100 % des enfants pouvaient rester assis sans support et 77 % des enfants en âge de marcher pouvaient marcher.

Je tiens à préciser aussi qu'il y a une contribution patients de l'AFM-Téléthon.

M. le P^r CLANET.- Qui nous présente la contribution ?

M. le D^r THIERRY.- L'AFM-Téléthon avait déjà fait une contribution en octobre 2017 qui recommandait notamment de ne pas différencier les types 1, 2 et 3.

Il s'agit d'une contribution en 3 parties qui commence par le rappel du bénéfice du traitement présymptomatique ; en citant notamment les résultats intermédiaires de l'étude NURTURE. Les plus grandes améliorations sont évidemment obtenues chez les enfants dont la durée de la maladie était plus courte lors de l'initiation du traitement.

La deuxième partie concerne le continuum de la maladie et reprend des éléments de la première contribution. L'AFM-Téléthon rappelle que le classement selon la gravité en type 1, 2 ou 3 repose uniquement sur des observations cliniques, qu'il est relatif, et clinicien-dépendant. Il cite bien l'intérêt du nombre de copies de SMN 2, mais pour l'AFM-Téléthon la corrélation reste imparfaite. Dans tous les cas, que ce soit 1 à 3 copies, la maladie est dans tous les cas grave et invalidante. Sur la partie qui nous concerne aujourd'hui, l'AFM-Téléthon regrette et rappelle que le dépistage néonatal ne soit pas réalisé en France alors qu'il l'est dans d'autres pays.

Ils ont conclu que la probabilité que des nourrissons français puissent être diagnostiqués est très faible. Ils sont demandeurs de l'extension de cette indication.

J'aurais pu commencer à dire que l'expérience de l'AFM-Téléthon est importante puisqu'à travers le réseau, ils suivent aujourd'hui plus de 1 000 malades SMA au niveau national, ce qui correspond à une partie seulement des patients concernés.

En conclusion, ils demandent qu'il y ait cette extension d'indication indépendamment du nombre de copies SMN1 ou SMN2 pour les types 1 à 3.

M. le P^r CLANET.- J'ai bien entendu qu'ils sont pour le dépistage néonatal en population générale ?

M. le D^r THIERRY.- A priori, oui.

M^{me} le P^r DEGOS.- Merci de ton aide, Michel. Le laboratoire demande un SMR important, une ASMR de niveau II et un ISP.

M. le P^r CLANET.- Le médicament a déjà une ASMR de niveau III et un ISP.

M^{me} le P^r DEGOS.- Mathilde, ce n'est pas la peine de revoter le SMR ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si !

M^{me} le P^r DEGOS.- Pouvons-nous voter les trois en même temps ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est mieux de faire suffisant/insuffisant, ISP, puis de cranter et ASMR.

M. le D^r NIAUDET.- Ce serait étonnant que ce soit insuffisant, non ? Cela nous ferait gagner du temps.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je vous redis ce que je vous ai dit.

M. le P^r GUILLOT.- Il n'y a pas d'ISP dans l'avis de 2018.

M^{me} le P^r DEGOS.- Il n'y a pas d'ISP ?

[REDACTED], pour la HAS.- Nous avons attribué un ISP dans les types 1 et 2, mais pas dans le type 3.

M^{me} le P^r DEGOS.- SPINRAZA chez les présymptomatiques quel que soit le type, SMR suffisant ou insuffisant.

Il est procédé au vote par appel nominal.

SMR suffisant : 14 voix

Nous passons à l'ISP, au crantage du SMR et à l'ASMR en même temps.

M. le P^r CLANET.- Le périmètre est bien les enfants nouveau-nés présymptomatiques avec un diagnostic génétique d'ASA et 2 ou 3 copies du gène SMN2.

██████████, pour la HAS.- Ce sont les données dont nous disposons avec l'étude NURTURE et sur lesquelles la Commission peut se baser.

M. le P^r CLANET.- C'est sur ce périmètre-là que nous retenons ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout à fait. Ce sera chez les patients présymptomatiques conformément aux critères d'inclusion rappelés dans le SMR, si vous le souhaitez.

M. le P^r CLANET.- C'est parfait.

Il est procédé au vote par appel nominal.

Pour un ISP : 13 voix

Contre un ISP : 2 voix

SMR important : 15 voix

ASMR III : 15 voix

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour préciser suite à l'intervention de Michel, ce serait un SMR important avec ISP et une ASMR III uniquement chez les nouveaux présymptomatiques avec un diagnostic d'amyotrophie spinale 5q avec 2 ou 3 copies du gène SMN2. Nous préciserons, dans la stratégie thérapeutique, que nous n'avons pas de données cliniques dans les autres situations. La population cible, nous allons en faire une estimation, mais celle-ci va être extrêmement faible. Dans le cadre du diagnostic qui a lieu aujourd'hui, ce sera une augmentation de la population cible très faible.

M. le P^r MERCIER.- Brigitte Chabrol avait dit qu'il y avait environ 75 000 naissances sur la région PACA, 750 000. Il suffirait de multiplier par 10 les chiffres qu'elle a donnés, c'est-à-dire 9 diagnostics, 5 interruptions de grossesse. Nous pourrions peut-être prendre cette base.

M. le P^r CLANET.- Oui, je pense. La meilleure solution serait de le lui soumettre ; je pense qu'elle nous le précisera.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- La grosse partie des enfants naissent dans une fratrie déjà identifiée comme... cela restera le périmètre du calcul. Madame Chabrol avait évoqué l'idée de réunions de concertation pluridisciplinaires.

M^{me} le P^r DEGOS.- Il faut le mettre.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour les patients présymptomatiques, nous avons mis que la décision devait avoir lieu après avis de la réunion de concertation pluridisciplinaire.

M. le P^r CLANET.- Et le registre dans le réseau.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout à fait, et élargir votre demande d'étude à ces patients-là, également présymptomatiques et issus d'une fratrie avec des enfants déjà atteints de la maladie.

M. le P^r CLANET.- Tout à fait d'accord.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire