



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 septembre 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. ZOLGENSMA – Inscription

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons commencer par un dossier important avec le ZOLGENSMA. Vous en avez déjà entendu parler. Nous avons deux experts intérieurs. Nous allons écouter le chef de projet, [REDACTED], puis nous avons la contribution des associations de patients. Je ne sais pas si ce sera oral ou écrit.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous avez reçu deux contributions de patients et Jean-Frère ou Catherine s'en chargera.

M^{me} SIMONIN.- Il y en a deux, dont une assez importante.

(Les experts rejoignent la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour et merci de nous avoir rejoints et de vous prêter à cette expertise. C'est un dossier important pour nous tous. Nous avons fait le choix d'avoir deux experts extérieurs. Nous avons un expert méthodologiste en interne. Nous avons aussi des avis d'association de patients. Nous avons souhaité un expert neuropédiatre et un expert médecin de rééducation pédiatrique.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- La Commission de la Transparence siège sans lien pour l'évaluation de ce médicament. Le Professeur Chabrol est auditionné dans le cadre de l'exception prévue par la charte de l'expertise sanitaire. C'est une maladie rare et il est difficile de trouver des experts de compétence équivalente dans le domaine concerné qui n'aient pas de conflit d'intérêts. Le Docteur Le Goff n'a pas de lien d'intérêts avec la molécule.

[REDACTED], pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous avons fait une présentation PowerPoint transmise hier soir un peu tardivement. C'est pour que vous ayez un support et que vous puissiez éventuellement prendre connaissance un peu avant, vu la masse d'informations qui va être donnée sur le sujet.

Il s'agit de l'évaluation du médicament ZOLGENSMA dans l'amyotrophie spinale antérieure. Son nom complet est ZOLGENSMA 2 x 10¹³ génomes du vecteur/ml, solution pour perfusion. C'est un médicament à base de onasemnogene abéparvovec. C'est un médicament de thérapie innovante du laboratoire Avexis, filiale de Novartis. C'est une demande d'inscription aux collectivités sans acte de DM associé et avec une date de dépôt complet au 17 août 2020.

Nous avons deux experts externes sur le sujet, Brigitte Chabrol et Laure Le Goff. Nous avons deux associations de patients, l'AFM-Téléthon et l'association ECLAS.

Un peu plus d'informations sur le médicament. C'est un médicament de thérapie innovante et de thérapie génique produit par la technique de l'ADN recombinant. C'est un vecteur viral qui utilise la capsid d'un virus adéno-associé de sérotype 9 recombinant, non répliquatif, dont l'ADN a été

remplacé par un transgène, AND gène humain de survie du motoneurone (SMN). Après pénétration du virus dans les cellules, le matériel génétique est libéré dans le noyau pour y résider comme un épisode ADN. Ce transgène est ensuite activé par un promoteur hybride pour permettre l'excrétion continue de la protéine SMN humaine déficiente.

Le médicament a eu le statut de médicament orphelin en juin 2015. Il est disponible en France via un accès précoce via le système d'ATU nominative depuis juin 2019 et depuis mai 2020 en ATU de cohorte dans l'indication de l'AMM que je présenterai tout à l'heure.

À la date d'aujourd'hui, il y a eu 14 ATU nominatives en France et deux patients dans l'ATU de cohorte. Nous avons des données sur les 12 premiers patients de l'ATU nominative. Si vous le souhaitez et que nous avons le temps, je présenterai les principales données tout à l'heure.

Le médicament a eu une AMM centralisée conditionnelle le 19 mai 2020. Elle était accompagnée de mesures, notamment la restriction d'utilisation aux médecins hospitaliers spécialistes de l'amyotrophie spinale, l'obligation de fournir les résultats intermédiaires et finaux des principales études qui vont être détaillées tout à l'heure et de la mise en place d'un registre prospectif observationnel européen, pour caractériser le devenir des patients atteints d'amyotrophie spinale et les effets à long terme du traitement.

J'ai fait une slide sur l'amyotrophie spinale, mais je vais laisser les experts en parler, notamment sur le diagnostic. De même, ils présenteront la stratégie thérapeutique. Je voudrais parler de SPINRAZA qui est le seul médicament à avoir une AMM dans l'amyotrophie spinale. Cette AMM est très large : « Traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q. »

La posologie, ce sont des injections répétées intrathécales de ce produit : trois injections le premier mois, une, à deux mois et ensuite tous les quatre mois. Je rappelle les conclusions de la Commission pour ce produit. Elle l'a vu à deux reprises. La première fois en janvier 2018, dans le traitement des patients symptomatiques, la Commission a accordé un SMR important chez les patients de type 1, 2 ou 3 et une ASMR III chez les patients de type 1 et 2 dans la stratégie thérapeutique.

Vous l'avez vu en juillet 2020 chez les patients pré-symptomatiques et vous avez accordé un SMR important uniquement chez les patients avec un diagnostic génétique, diagnostiqués en raison de maladie dans la fratrie, avec deux ou trois copies du gène SMN2. Et vous avez octroyé une ASMR III à ce produit.

Pour l'AMM de ZOLGENSMA, ZOLGENSMA est indiqué dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1. Dans cette première sous-indication, nous sommes chez des patients sous-symptomatiques de type 1 avec un diagnostic génétique confirmé.

Il est également indiqué chez les patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2. Nous sommes donc chez les patients qui ont une confirmation génétique d'amyotrophie spinale. Mais l'AMM est un peu floue. On ne sait pas s'ils

sont symptomatiques ou pré-symptomatiques et s'ils sont symptomatiques, quel type ils ont développé ou développeront.

Si nous décortiquons un peu cette sous-indication, elle comprend les patients symptomatiques de type 1, et on peut l'oublier puisque c'est la première sous-indication de tout à l'heure. Cela comprend les patients symptomatiques avec un type 2 voire 3, puisque c'est généralement le type retrouvé chez les patients avec trois copies du gène SMN2. C'est aussi les patients pré-symptomatiques avec un, deux ou trois copies du gène SMN2 et qui devraient donner un type 1, 2 ou 3.

Les recommandations du laboratoire pour le remboursement : chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type 1, le laboratoire demande un remboursement uniquement chez les patients avec une fonction ventilatoire préservée et en absence de trouble de la déglutition. Cela correspond aux critères d'inclusion des principales études. Ce sont les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement. Il demande le remboursement chez les patients ayant jusqu'à trois copies du gène SMN2, chez les patients pré-symptomatiques et diagnostiqués génétiquement en raison d'un malade dans la fratrie.

Pour terminer, je précise que ZOLGENSMA s'administre en perfusion IV unique. Il y a un bilan biologique obligatoire avant l'administration du traitement, par la recherche d'anticorps anti-AA9 viral, un bilan hépatique des plaquettes et de la troponine. Ce traitement nécessite une surveillance particulière pendant le traitement de ces mêmes paramètres. Il y a un traitement immunomodulateur par corticoïdes qui doit être initié à partir de 24 heures avant l'administration.

Avant de passer la parole aux experts, j'ai un rappel sur les données dont nous disposons dans ce dossier. Il repose principalement sur les résultats des études STRIVE US et START chez les patients symptomatiques avec un type 1. Nous avons des résultats préliminaires exploratoires d'études en cours, l'étude STRIVE Europe et l'étude observationnelle LT-001, qui sont brièvement décrites dans le document et l'étude SPRINT chez les patients pré-symptomatiques avec trois copies SMN2. Le laboratoire a également déposé des comparaisons indirectes versus SPINRAZA. Vous avez reçu un rapport méthodologique de François Gueyffier. Je laisse la parole aux experts.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Nous passons la parole à Brigitte Chabrol. Merci aux trois experts d'être synthétiques.

Mme Valérie CHABROL.- Merci de me donner l'occasion de communiquer mon rapport. Merci à [REDACTED] qui a déjà fait un très gros travail. Je vais passer plus vite.

Je rappelle ce qu'est l'amyotrophie spinale. J'ai envoyé mon rapport hier soir. J'ai fait un récapitulatif de l'histoire naturelle. C'est très important de comparer les premiers résultats obtenus et l'histoire naturelle de la maladie que l'on connaît très bien, car c'est une des maladies neuromusculaires les mieux connues.

Chez l'enfant, il y a les types qui nous intéressaient. Le premier est le type 0, avec de très rares cas, mais avec une atteinte déjà en anténatal, qui va se traduire par une arthrogrypose, une atteinte respiratoire très sévère et souvent une cardiopathie congénitale pour laquelle se pose une discussion éthique quant à la mise en place de soins.

Le type 1 est la maladie la mieux décrite et connue. C'est la maladie de Wernig Hoffman estimée à 1 pour 25 000 naissances avec atteinte caractéristique de la corne antérieure, apparition d'une tétraparésie, une hypotonie axiale et également une paralysie des muscles respiratoires qui en fait rapidement la gravité avec une insuffisance respiratoire restrictive entraînant le décès très rapidement, avant l'âge de deux ans, d'autant plus qu'il existe des troubles bulbares avec troubles de la déglutition et des enfants qui nécessitent des soins lourds et la plupart du temps, quand il n'y a pas de traitement, un accompagnement palliatif vers la fin de vie.

Le type 2, ce sont des enfants qui se sont développés à peu près normalement les six premiers mois de vie. La première inquiétude, c'est l'absence de station assise entre six et neuf mois et on retrouve ce tableau d'atteinte de la corne antérieure avec abolition de réflexe, fasciculations linguales, hypotonie et atteinte respiratoire plus ou moins importante selon le type.

Le type 3, qui n'est pas vraiment concerné ici, ce sont des enfants qui marchent, mais qui ne marchent pas bien et qui peuvent perdre la marche au cours de l'évolution.

Il y a un type chez l'adulte qui ne fait pas sujet de la discussion aujourd'hui.

Actuellement, le diagnostic, à partir du moment où on l'évoque cliniquement, est assez simple à faire. En France, nous avons des laboratoires de génétique extrêmement réactifs. Quand nous voyons un enfant en consultation et que nous suspectons le diagnostic, nous pouvons avoir confirmation du diagnostic dans la semaine avec mise en évidence de la délétion homozygote du gène SMN (dans 95 % des cas) et la mise en évidence de ce qui conditionne les traitements, c'est les copies SMN2 du gène. Dans les types 1, nous avons une à deux copies dans 97 % des cas ; le type 2, trois copies dans 85 % des cas ; et le type 3, quatre copies dans 50 % des cas.

La mise en évidence de ces copies nous donne un élément pronostique sachant que ce n'est pas toujours fiable à 100% et qu'il faut toujours se rapporter à la clinique.

Sur les différentes études présentées, les critères diagnostiques sont tout à fait conformes et adaptés à la clinique, que ce soit des critères au niveau clinique (âge de début, niveau d'évolution clinique), au niveau génétique (évolution homozygote du gène SMN et nombre de copies SMN2). Ce sont les recommandations en France. Les critères de jugement sont pertinents avec l'échelle d'évaluation motrice, la CHOP-INTEND, qui peut être utilisée chez un enfant de moins de deux ans, et une évaluation comportementale, qui est extrêmement importante chez ces nourrissons, avec l'échelle de Bayley. La traduction validée en France sera disponible en 2021, mais nous pouvons d'ores et déjà l'utiliser.

Les critères de jugement sur les supports ventilatoires et nutritionnels sont extrêmement importants. Cela permet de faire le suivi de ces enfants.

Enfin, les deux co-critères principaux choisis, la survie sans ventilation permanente à 14 mois et l'acquisition de la position assise indépendante supérieure à 30 secondes à 18 mois, sont également des critères pertinents.

Sur la population étudiée, cela pose peu de problèmes, puisque le tableau clinique est relativement homogène. La population présentée dans les études est représentative des malades vus en pratique courante. L'organisation des soins est homogène. En France, il y a un réseau de consultations de maladies neuromusculaires de l'enfant permettant cette prise en charge homogène.

Concernant l'apport du médicament, j'ai remis la stratégie thérapeutique actuelle. Nous avons un médicament qui a obtenu l'AMM en juillet 2018, le nusinersen, SPINRAZA. Une cohorte française a été publiée en 2020 avec les principaux résultats. Nous allons voir les enfants de moins de deux ans, puisque ce sont ceux concernés aujourd'hui. Dans cette population sous nusinersen, nous avons un score moteur amélioré, mais nous nous apercevons que ces enfants ont besoin d'un support nutritionnel et ventilatoire important après un an de traitement. Dans l'étude présentée, étude d'un an dans la vraie vie, aucun enfant de moins de deux ans traités n'avait acquis la marche au bout d'un an de traitement. Mais un T2 de l'étude est en cours. Nous aurons peut-être d'autres résultats.

Il est clair que la première molécule a permis une modification considérable de l'histoire naturelle de la maladie. Il persiste un handicap. Par ailleurs, le médicament fait appel à la voie intrathécale, mais la tolérance est bonne. Il y a quelques effets secondaires, mais il n'y a pas eu d'hydrocéphalie ou de méningite observée en France contrairement à ce qui avait été décrit dans les études. Le problème, c'est la ponction lombaire chez les enfants, notamment les plus grands avec l'arthrodèse.

La seule alternative médicamenteuse possible est le nusinersen. Un autre médicament est en cours d'essai et de demande d'ATU, le risdiplam, mais il n'a pas l'AMM.

La prise en charge non médicamenteuse est multidisciplinaire : aides nécessaires à la prise en charge du handicap, est organisé dans un parcours de soin parfaitement identifié.

Sur les populations, c'est déjà dit. Concernant les enfants qui ont moins de deux ans, on a parlé des critères génétiques, mais également moins de 13,5 kg. Pour l'instant, nous restons dans cette indication, parce qu'il y a encore des inconnues pour des enfants plus lourds, avec un poids plus important, quant à la dose administrée de thérapie génique.

Nous avez parlé des premiers résultats en France. Il y a une cohorte de 12 enfants traités depuis juin 2019. Il faut savoir que tous les dossiers des enfants ont été présentés en réunion multidisciplinaire de la commission des maladies neuromusculaires de la société française de neuropsychiatrie. Nous avons évalué l'indication des traitements, mais aussi l'évolution sous traitement. Sur les 12 enfants, un seul a eu besoin d'assistance respiratoire sous forme de VNI nocturne et d'une aide nutritionnelle par sonde naso-gastrique. Après six mois de traitement, quatre sur six étaient capables de se tenir assis plus de 30 secondes, et trois sur six, de se

retourner. Enfin, un enfant traité à l'âge de six mois en pré-symptomatique, parce qu'il y avait un frère plus âgé atteint, il y a eu un diagnostic en période néonatale. Il n'avait pas encore de symptôme. À 10 mois, il tient assis et il commence à tenir debout avec aide. Nous verrons la suite. Pour l'instant, nous en sommes là.

Par ailleurs, les effets secondaires sont bien signifiés et décrits dans le dossier. La surveillance hépatique est indispensable. Il y a une augmentation des transaminases, reflet d'une réaction inflammatoire hépatique. Il ne faut pas oublier que la cible principale du virus est le foie. Il y a une hépatite biologique. Il n'a jamais été décrit de signe clinique correspondant à cette augmentation des transaminases. Une corticothérapie doit être mise en place avant l'injection. Le protocole est très strict. La prescription de corticoïdes à la dose de 1 mg/kg (prednisolone) est complètement codifiée et surtout on recommande une diminution très progressive de la corticothérapie, comme il est de pratique courante en neurologie pédiatrique dans les indications. En neurologie pédiatrique, le traitement n'est jamais arrêté un jour au lendemain.

Cette attitude est confirmée par un article très récent paru dans *Pediatrics* en septembre 2020, d'une équipe d'Amérique du Sud, confirmant l'augmentation des transaminases et la nécessité d'un traitement par corticothérapie contemporaine de l'injection et la poursuite pendant au moins trois mois avec décroissance progressive.

Sur l'apport du médicament dans la stratégie thérapeutique actuelle, dans l'organisation des soins, il faut un agrément de l'établissement où le traitement va être mis en place. Ce traitement ne peut être réalisé qu'au niveau des centres experts des CHU. Une hospitalisation en pédiatrie pour la mise en place du traitement est préconisée pendant 24 heures. Ce sont des tout petits enfants, l'abord veineux est compliqué et nous sommes souvent obligés de mettre en place d'un cathéter central le temps de l'injection. Puis, il faut faire une surveillance très stricte d'heure en heure des constantes vitales.

Il faut aussi souligner, dans la prise en charge, l'atteinte respiratoire potentiellement sévère. Dans l'histoire naturelle, c'est le centre de nos préoccupations. Le pronostic vital peut être mis en jeu. J'ai remis deux études réalisées en France à 10 ans d'intervalle chez des enfants non traités. Il y avait une cohérence dans la prise en charge. Les enfants avec atteinte très précoce avec insuffisance respiratoire avant l'âge d'un an n'étaient pas trachéotomisés. Un accompagnement de fin de vie était mis en place avec discussions éthiques et décision prise avec les familles.

L'impact sur la qualité de vie est difficile. Vous avez compris que les enfants décédaient pratiquement tous avant deux ans. Là, les enfants vont vivre dans de meilleures conditions. Pour autant, le handicap est quand même présent. Il est très difficile d'extrapoler et de mener des études de qualité de vie actuellement.

Enfin, je souligne deux questions qui, dans les dossiers, sont évoquées. À un moment, on parle du diagnostic néonatal pratiqué aux États-Unis. Il n'y a pas beaucoup de réponses actuellement. Nous pouvons nous demander, avec l'arrivée des nouveaux médicaments, ce que nous faisons des cas dépistés en anténatal. Le fœtus aura la même délétion et le même nombre de copies que

le cas indexe. Une interruption médicale peut être demandée selon les tests en vigueur. L'IMG est autorisé quand l'enfant à naître est atteint d'infection particulièrement grave et incurable.

J'ai mis les chiffres de la région PACA. Neuf cas d'amyotrophie spinale ont été diagnostiqués en anténatal. Cinq ont donné lieu à une IMG. Il y a eu un refus d'IMG avec un enfant décédé tôt dans la période périnatale et trois dont on ne connaît pas le devenir de la grossesse. On peut faire un diagnostic préimplantatoire.

Il y a une question au niveau éthique. La réponse n'est pas connue. Par ailleurs, ce qui est totalement d'actualité, c'est le diagnostic néonatal. Quand il n'y a pas eu de diagnostic anténatal, il y a un premier cas dans la famille. Nous allons pouvoir faire un diagnostic en période néonatale chez un deuxième enfant. Quand il est atteint, nous allons pouvoir proposer un traitement. Cela a été fait pour le seul enfant traité en pré-symptomatique en France. Il faut aussi savoir que le diagnostic néonatal faisant appel aux caractéristiques génétiques est autorisé depuis l'amendement du 23 juillet 2020 dans la loi de bioéthique. Donc, j'emploie le conditionnel : la mise en place du diagnostic néonatal à partir de recherche de mutations génétiques pourrait se faire d'ici quelque temps et serait justifiée par l'accès aux nouvelles thérapeutiques qui arrivent et certainement par une meilleure connaissance de l'évolution de ces enfants traités.

En conclusion, il y a une efficacité sur l'atteinte motrice et respiratoire et une amélioration de la survie, une modification de l'histoire naturelle et il faut bien rappeler que l'ensemble des décisions de traitement doit être pris lors de réunions de concertation pluridisciplinaire. Il est hors de question qu'un médecin seul dans son bureau de consultation prenne la discussion sans la discuter. Il faut un suivi extrêmement rigoureux pour connaître l'impact réel de la thérapeutique en termes de gain moteur, respiratoire, autonomie et qualité de vie des enfants et de leur famille.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup Brigitte. Françoise Degos, hépatologue, avait une question pour toi.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je repose le problème de l'atteinte hépatique. Je comprends qu'il y a une surveillance des transaminases indispensable et que l'on constate une augmentation des transaminases. C'est un virus hépatotrope. C'est le vecteur.

Néanmoins, nous avons trouvé dans le *Journal of Pediatrics* le rapport de deux cas d'hépatites auto-immunes très sévères, chez les patients traités justifiant non seulement la corticothérapie, mais aussi la discussion d'immunodépresseur majeur. Quelles sont votre expérience et votre opinion à propos de cela ?

M^{me} le D^r CHABROL.- Les cas ont été rapportés. Nous n'en avons pas constaté pour l'instant, mais l'expérience française est encore très brève.

Du fait de l'existence de ces hépatites secondaires à cette injection, il a été décidé de faire cette immunomodulation par corticothérapie. Pour l'instant, nous n'avons pas eu d'échec. Il faut bien diminuer de façon progressive. Il peut y avoir une remontée des transaminases si nous arrêtons la corticothérapie très rapidement, au bout d'un ou deux mois après injection.

Ceci étant, s'il y a des formes très sévères, nous pouvons être amenés à utiliser des immunomodulateurs autres. Il n'a pas été décrit (mais nous n'avons pas énormément de recul) de graves maladies hépatiques qui se poursuivent et chronicisent après la seule injection.

C'est complexe de vous répondre. Voilà l'expérience que nous avons.

Il y avait un cas en Angleterre, un décès avec des troubles neurologiques de type central, plutôt encéphalitique. Il y a eu une autopsie et il y avait une autre cause à l'encéphalite. Elle n'était pas liée directement à l'injection de ce virus.

M^{me} le D^r DEGOS.- En voyant les images, nous avons l'impression que c'est plus une hépatite auto-immune qu'une hépatite d'étiologie virale. Il y a manifestement quelque chose d'assez violent par rapport à un antigène. Il y a une atteinte biliaire et hépatocytaire préoccupante. Dans le papier de *Pediatrics*, il y a une baisse importante du facteur V, en dessous de 50 %. C'est un vrai sujet d'inquiétude.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Nous passons au rapport de Laure Le Goff. Si tu peux focaliser sur les événements indésirables hépatiques et les résultats des essais cliniques...

M^{me} le D^r LE GOFF.- Bonjour. Je vais faire assez court puisque le professeur Chabrol a déjà fait une présentation très complète.

Nous avons actuellement trois traitements qui peuvent être prescrits dans le type 1. Le nusinersen a bien été développé. Il a une bonne tolérance, mais il a une modalité d'administration lourde pour les familles, avec des injections intrathécales régulières, sans limites de durée. Le risdiplam est un traitement oral uniquement disponible en ATU pour le moment. La tolérance semble bonne. Enfin, il y a le ZOLGENSMA, avec une efficacité qui semble similaire aux autres traitements. Il est difficile de statuer sur l'efficacité de ces différents traitements, puisque les études n'ont pas eu les mêmes critères d'évaluation. Nous savons que ces trois traitements sont efficaces, mais c'est difficile de savoir quel est le traitement le plus efficace.

Pour le ZOLGENSMA, il y a une inquiétude au niveau hépatique. Il y a les deux cas dont vous avez parlé qui ont été publiés avec des lésions actives au niveau biopsie. Nous avons eu un cas à Lyon avec une hépatite chronique active retrouvée sur la biopsie. C'était au moment de la diminution de la corticothérapie : un enfant qui présentait une hépatite sévère avec des troubles de la coagulation qui ont été résolus après la corticothérapie qui a été faite à haute dose selon ce qui a été vu dans la littérature, jusqu'à 20 mg/kg. La lésion retrouvait des lésions d'hépatite chronique active avec un infiltrat important. C'était aussi rapporté dans le *Journal of Pediatrics* avec l'étude dont vous avez parlé.

Au niveau des différentes études présentées par le laboratoire, comme le disait le Professeur Chabrol, les critères diagnostiques sont bien appropriés, ce sont ceux utilisés en pratique. Les critères d'efficacité au niveau des études chez les patients symptomatiques sont également des critères que nous avons l'habitude d'utiliser. Pour le type 1, cela comprend l'acquisition de la

station assise, qui n'est pas retrouvée dans l'histoire naturelle. Les résultats sont très significatifs à ce niveau.

Au niveau de la survie sans ventilation, c'est un critère très pertinent. Pour le type 1, nous savons que la survie en absence de traitement, classiquement, c'est un décès avant l'âge de deux ans. Effectivement, les études sont significatives au niveau de la survie sans ventilation.

Sur les études en pré-symptomatique, il est difficile de savoir si le critère principal d'efficacité est le bon. Il y a une étude multicentrique en pré-symptomatique avec des enfants avec soit deux soit trois copies SMN2. Deux cohortes ont été étudiées avec des critères d'efficacité différents. Pour la cohorte avec deux copies SMN2, le critère était la station assise indépendante pendant au moins 30 secondes à 18 mois. C'est discutable, puisqu'une partie des enfants avec deux copies développeront un type 2 donc pourront acquérir la station assise. Mais je n'aurais pas d'autre critère d'efficacité plus adapté à proposer, puisque nous n'avons pas d'étude comparative avec groupe contrôle chez les enfants avec deux copies SMN2.

Nous avons l'impression d'une amélioration en pré-symptomatique assez nette. Les résultats en pré-symptomatique sont au moins équivalents à ceux en post-symptomatique, mais la cohorte actuelle, c'est une étude dont nous n'avons pas les résultats définitifs. Dans la cohorte actuelle, ils n'ont pas l'âge d'évaluation du critère primaire. Les résultats sont au moins superposables à ceux des enfants traités en post-symptomatique.

Pour le groupe pré-symptomatique avec trois copies SMN2, le critère était la station debout sans support à 24 mois. C'est également un critère qui peut être pertinent, mais c'est difficile à interpréter en absence de groupe contrôle, puisque pour les types 1, il n'y aura pas de station debout sans support à 24 mois. Pour les types 2, dans la majorité des cas, non plus, mais certains patients les moins sévères peuvent avoir une station debout. Les types 3 auront une station debout puisqu'ils auront une acquisition de la marche. Nous savons que 20 % des types 1, 75 % des types 2 et 49 % des types 3 auront trois copies SMN2. Donc une partie des patients inclus auraient pu développer une acquisition de la station debout sans le traitement. Cela aurait aidé d'avoir une histoire naturelle par nombre de copies plus que par type pour comparer, mais les résultats préliminaires semblent très intéressants dans cette cohorte également.

Cela nous amène au niveau de l'efficacité. En post-symptomatique, dans le type 1, l'efficacité semble très bonne, au moins superposable à celle du nusinersen, même si les comparaisons sont difficiles puisque les critères d'évaluation ne sont pas les mêmes. Il n'y a pas eu d'étude dans les types 2 ou 3 qui pourraient être compris dans l'AMM s'ils ont jusqu'à trois copies SMN2.

Nous nous attendons à une efficacité probablement similaire dans le type 2 pour les enfants les plus jeunes, puisque cela se rapproche beaucoup des types 1.

Ce qui me pose plus souci, c'est la tolérance. Comme l'a dit le Professeur Chabrol, nous n'avons pas d'étude chez les enfants de plus de deux ans ou plus de 13 kg alors que dans la demande d'AMM, c'était demandé jusqu'à 21 kg avec des posologies indiquées en fonction du poids.

L'augmentation des posologies avec le poids s'accompagne d'une augmentation du nombre vecteur viral et donc d'un risque potentiellement plus important pour les enfants avec un poids supérieur à 13 kg ou un âge supérieur à deux ans.

Comme l'a dit le Professeur Chabrol, dans tous les cas, avec tous les traitements actuels, il y a quand même un handicap chez ces enfants. Quand le traitement est introduit en post-symptomatique, il ne permet pas de réparer les motoneurons qui sont morts. Les enfants sont quand même sévèrement atteints. Il y a l'espoir du pré-symptomatique avec des résultats qui sont attendus comme meilleurs. L'étude est encore en cours, mais d'après le mode d'action, pour le ZOLGENSMA comme pour le nusinersen, les résultats sont attendus comme meilleurs en pré-symptomatique avec un handicap qui serait moins important. Malheureusement, actuellement, il n'y a pas encore de diagnostic anténatal en France, comme c'est le cas dans d'autres pays. Il y a déjà des algorithmes de traitement proposé pour traiter les enfants jusqu'à trois copies SMN2 en pré-symptomatique. Mais il manque le dépistage néonatal en dehors de la fratrie.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. J'ai vu que Brigitte a tiqué sur le diagnostic prénatal, mais il y a des régions en Belgique, en Angleterre ou aux États-Unis avec des essais de diagnostic prénatal.

M^{me} le Pr CHABROL.- Néonatal ! Ce n'est pas l'anténatal. L'anténatal est fait pour les familles concernées. C'est le néonatal de façon systématique. Ce qui bloquait, c'était le fait d'utiliser des caractéristiques génétiques dans le diagnostic néonatal. La loi de bioéthique va le permettre. Nous pouvons nous attendre à ce que ce soit modifié dans les années qui viennent. C'est une autre discussion.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons écouter la contribution des patients à travers Catherine ou Jean-Pierre.

M^{me} SIMONIN.- Il y a deux contributions de patients.

La première, c'est l'association ECLAS, « Ensemble contre l'amyotrophie spinale de type 1 ». Ils sont partenaires de l'AFM Téléthon et membres de l'alliance maladies rares, ce qui donne un agrément par ricochet.

Il y a une naissance sur 10 000 pour le SMN1. C'est la première cause de décès d'origine génétique des enfants de moins de deux ans. Ils décrivent le fardeau de la maladie : le décès des enfants avant deux ans, le caractère dégénératif de la maladie avec une perte inexorable des fonctions motrices conduisant à des situations de handicap très sévère, une hypotonie, des atteintes des muscles du tronc, des membres supérieurs et inférieurs, une insuffisance respiratoire chronique, une toux inefficace, une sensibilité aux infections respiratoires, des troubles de la succion et de la déglutition, des difficultés dans l'acquisition du langage. Il n'y a ni tenue de la tête ni acquisition de la station assise et debout. En revanche, les capacités intellectuelles sont préservées. L'éveil et la sociabilité sont souvent exceptionnels pour ses enfants.

Le fardeau pour la famille : les parents doivent accompagner ces enfants qui ont un suivi médical lourd, pratiquer des gestes infirmiers au domicile. Il y a la gestion du handicap, des difficultés

financières liées au coût du handicap et à la prise en charge médicale et paramédicale et la réduction de l'activité professionnelle. Malgré des aides financières compensatoires, il y a une perte de revenu pour les familles.

Dans les cas de type 1, l'absence de traitement et de prise en charge de l'enfant peut se traduire par un accompagnement vers la fin de vie, bouleversant la vie de famille et provoquant un traumatisme durable.

Les autres thérapeutiques : je n'y reviens pas. Ce qu'ils souhaiteraient, vis-à-vis des patients, c'est augmenter l'espérance de vie, une stabilisation de la symptomatologie et une amélioration des fonctions motrices et respiratoires.

Le ZOLGENSMA présente une facilité d'usage par son administration unique et semble avoir une efficacité supérieure aux autres thérapeutiques explorées notamment sur les fonctions bulbaire et respiratoire.

Pour conclure sur cette contribution, l'amyotrophie spinale est une maladie génétique évolutive qui conduit à la perte inexorable des fonctions motrices et respiratoires, à des situations de handicap et au décès dans le cas des types 1 (première cause de décès d'origine génétique d'enfants de moins de deux ans). Les traitements actuellement disponibles montrent des bénéfices, mais partiels ; leur administration présente des contraintes.

Voilà pour la première. Ils n'ont pas de lien d'intérêt avec les laboratoires. Ils travaillent avec les laboratoires, mais sans financement.

La deuxième est plus complète, c'est l'AMM-Téléthon. C'est plus scientifique. Je ne reviens pas dessus. Au niveau de l'impact de la maladie sur l'état de santé, la SMA est habituellement subdivisée. Ils reprennent les quatre types et ne se cantonnent pas au type 1. Ils décrivent le type 1 qui entre dans la demande de remboursement, mais ils demandent aussi l'exploration avec les autres types qui ne sont pas forcément concernés par la demande de remboursement.

Ils disent que la corrélation n'est pas systématique entre le nombre de copies du gène SMN2 et l'évolution et la sévérité de la maladie. Mais avec deux ou trois copies du gène SMN2, dans tous les cas, il s'agit d'une maladie grave, lourdement invalidante ayant des conséquences négatives importantes sur les parcours de vie des personnes et de leur entourage.

Quelles sont les principales attentes vis-à-vis de la nouvelle thérapeutique ? C'est un traitement de thérapie génique, administré en perfusion intraveineuse en une seule fois. La perfusion dure environ 60 minutes. Pour les patients et leurs parents, une administration unique représente un avantage considérable en termes de qualité de vie.

L'expérience avec deux médicaments évalués : ils suivent une quinzaine de famille dont les bébés ont bénéficié d'ATU sur ce médicament. Il y a un développement moteur spectaculaire qui jamais n'arrivait jusqu'à présent chez de jeunes enfants malades. Ils décrivent une restriction problématique de la demande de remboursement qui n'est pas en phase avec l'AMM et qui est

réductrice par rapport à l'AMM. Ce périmètre correspond également à celui de l'ATU de cohorte accordée par l'ANSM à ce médicament à la suite de plusieurs ATU nominatives. La demande de remboursement de l'industriel telle qu'elle figure sur le site internet de la HAS semble en net retrait par rapport au périmètre de l'AMM.

Pour eux, le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1 avec une fonction ventilatoire préservée et absence de trouble de la déglutition ou de patients pré-symptomatiques atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 ayant jusqu'à trois copies du gène SMN2 et diagnostiqués génétiquement en raison d'un malade dans la fratrie.

Ils reviennent sur le cadre de la prescription, qui est en concertation pluridisciplinaire organisée au sein de la filière FILNEMUS la filière nationale des maladies rares neuro-musculaires : l'état clinique de chaque enfant est un critère essentiel de la décision collégiale. Bien davantage que la caractérisation type 1 selon le consensus international.

Les patients ayant jusqu'à trois copies de SMN2 : la restriction apportée à la seconde sous-indication est très importante et inacceptable pour AFM-Téléthon puisqu'elle limiterait la demande aux seuls patients pré-symptomatiques de fratries identifiées à risque, ce qui prive les enfants n'ayant pas un frère ou une sœur ayant développé la maladie de ce traitement.

En France, en l'absence d'un programme national de dépistage néonatal, les cas d'enfant en pré-symptomatique sont rarissimes (moins d'un sur deux par an). Pourront être rapidement concernés les enfants dépistés dans le cadre de projet pilote de dépistage néonatal en cours de préparation dans deux régions françaises pilotes. Il ne serait pas acceptable que pour les enfants pré-symptomatiques la prise en charge soit limitée aux seuls enfants diagnostiqués génétiquement en raison d'un malade dans la fratrie comme cela est formulé sur le site internet de la HAS, les patients symptomatiques dont les symptômes ont démarré au-delà de six mois.

L'AFM-Téléthon demande que, conformément à ce consensus, puissent être traités et pris en charge rapidement après leur diagnostic les patients symptomatiques ayant jusqu'à trois copies de SMN2 et pesant moins de 13,5 kg.

La synthèse de la contribution : la différenciation clinique classique de la SMA en plusieurs types est trompeuse. C'est une même et seule maladie grave. La corrélation n'est pas systématique entre nombre de copies du gène SMN2 et l'évolution de la sévérité de la maladie, mais avec deux ou trois copies du gène SMN2, dans tous les cas, c'est une maladie grave, lourdement invalidante, ayant des conséquences négatives importantes sur le parcours de vie des personnes et de leur entourage.

La SMA est une maladie rare. Chaque année en France naît une centaine de bébés atteints de la maladie. Parmi ceux-ci, environ 60 sont atteints de la forme la plus grave qui jusqu'à hier tuait 95 % d'entre eux avant 24 mois et une vingtaine de la forme infantile non létale, mais très sévère.

Du fait de son mode d'administration par une intraveineuse unique, mais aussi de son efficacité mesurée dans les essais cliniques et observée auprès des premiers enfants traités en France, le ZOLGENSMA répond à une attente très forte des parents d'enfants atteints.

Pour la sous-indication de l'AMM du ZOLGENSMA concernant les enfants diagnostiqués type 1, il n'est pas souhaitable d'introduire des limitations en termes de poids ou d'âge ou de symptômes affectant la déglutition ou la respiration. En conditionnant la prescription de ce traitement à une RCP nationale de la filière FILNEMUS, c'est la décision collégiale au vu de l'état clinique de chaque enfant et en interaction avec les parents qui doit permettre de prendre les décisions éclairées au cas par cas. La prise en charge des traitements pour tous les malades pré-symptomatiques, deux à trois copies du gène SMN2, est nécessaire, car elle accroît fortement l'efficacité des traitements qui, de toute façon, seront administrés quand la maladie sera symptomatique. Elle ne peut être limitée aux seuls enfants diagnostiqués du fait d'un autre enfant malade dans la fratrie. Pour l'AFM-Téléthon, c'est un manque d'équité d'accès et d'égalité d'accès au traitement.

Pour les enfants dont les symptômes ont démarré après six mois et ayant jusqu'à trois copies, bien que le laboratoire n'en ait pas fait la demande, nous demandons une prise en charge pour les enfants jusqu'à 13,5 kg, conformément au consensus européen des cliniciens experts de la maladie.

La prescription de ce traitement, comme c'est actuellement le cas dans le cadre de l'ATU, doit se faire dans le cadre d'une RCP nationale organisée par FILNEMUS.

En conclusion, AFM-Téléthon dénonce le fait que les restrictions larges par rapport à l'AMM dans la demande de remboursement présentée par l'industriel répondent avant tout à une stratégie d'obtention d'un prix excessivement élevé qui ne correspond ni à l'intérêt des patients ni aux enjeux de pérennité de notre système de santé solidaire.

Pour les liens d'intérêt, il y a un volet administratif. Sur les deux dernières années, 80 % des fonds de l'AFM-Téléthon proviennent de la générosité du public. Puis, il y a Généthon dont AFM-Téléthon assure la présidence qui contribue depuis 2018 avec un contrat avec Avexis avec un accord exclusif mondial de licence pour l'administration in vivo dans le système nerveux central des vecteurs de thérapie génique AAV9 pour le traitement de l'amyotrophie spinale. Avexis a été rebaptisé Novartis gène thérapie. Un pourcentage sur les ventes du médicament aux États-Unis et en Europe sera reversé aux Généthon. Par contrat, cet argent sera réutilisé et réinvesti dans la recherche, puisque le Généthon est à but non lucratif.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. C'était très intéressant. Nous avons une dernière intervention de François Gueyffier sur la méthodologie.

M. le P^r GUEYFFIER.- La position du problème, c'est que le médicament disponible, nusinersen, a été évalué par la CT avec un SMR important et un ASMR III dans cette indication de forme sévère pré-symptomatique reposant sur un essai comparatif randomisé en double insu. En pratique, le dossier présenté d'une thérapie génique est censé privilégier le pool et non pas l'inverser quand

les dégâts sont installés dans le motoneurone. Il y a quand même espoir d'une thérapie « correctrice » définitive, au prix des effets indésirables liés au vecteur viral.

La problématique est que ce dossier repose sur des études non comparatives contrairement à celles du nusinersen.

Je me suis focalisé sur la tentative de comparaison que le fabricant a essayé de demander à une société pour essayer de comprendre les données relativement limitées portant sur deux études et 38 patients pour la thérapie génique par rapport au groupe traité par nusinersen sur des données extraites des rapports publiés. Cette comparaison indirecte et naïve, et réalisée avec des tentatives d'ajustement, suggère que la thérapie génique apporte un bénéfice supplémentaire par rapport à nusinersen, mais avec un niveau de preuve très modeste. La comparaison indirecte n'apporte pas d'information solide, pertinente et convaincante par rapport à l'examen simple des résultats sur le papier, sans faire de comparaison formelle.

Nous sommes dans une impression que la thérapie génique fait un peu mieux, au prix d'effets indésirables indiscutables, même s'ils n'ont pas l'air d'être mortels à court terme certainement, mais avec un déficit de fiabilité des conclusions sur notamment le gain en survie, le gain de type fonctionnel qui a l'air d'être assez important, mais qui pose le problème des différences entre les groupes comparés, des différences qui ne peuvent pas être résolues par des facteurs de confusion possible entre les deux groupes.

Nous avons une impression d'un traitement plus efficace, pas si mal toléré, même s'il y a un taux d'effet indésirable nettement plus important mais avec une incertitude que l'approche proposée, à mon avis, ne permet pas de résoudre de façon fiable et convaincante.

Je m'arrête là pour répondre aux questions s'il y en a. Merci.

M. LE PRÉSIDENT. - Habituellement, nous réservons la discussion après le départ des experts extérieurs, toutefois il y a cinq questions en attente. Si parmi ces questions, il y en a pour les experts, merci à Michel Hugues, Serge, Bernard et Patrick de les poser, sinon ce sera après le départ.

M. le P^r CLANET. - J'avais plusieurs questions, mais vu le temps, je vais limiter à deux.

Nous nous rendons compte que dans certains essais (je crois que c'est SPRINT), certains enfants traités par ZOLGENSMA reçoivent après du SPINRAZA. Est-ce pertinent d'associer les deux, sachant que d'après ce que j'ai lu, le taux d'expression de la protéine SMN après ZOLGENSMA est élevé ? Avez-vous des biomarqueurs pour suivre cela ?

Ma deuxième question concerne la production du vecteur viral qui apparaît demander de grandes quantités. À un moment, le laboratoire pourra-t-il faire face à la totalité de la demande ? Risquons-nous d'être, vu les quantités de production du vecteur, dans des situations de difficulté pour pouvoir traiter les patients ?

Je me limite à ces deux questions.

M^{me} le P^r CHABROL.- Sur la première question, quel est le rationnel chez un enfant après une thérapie génique, une injection unique, de proposer au bout de quelque temps de prendre un espère de relais ou un renfort par nusinersen ? C'est une question complexe.

Est-ce qu'il y a un biomarqueur ? Il y a actuellement des études pour trouver sur des microfilaments la façon de doser de la meilleure façon possible en clinique le taux de protéine SMN, puisqu'elle ne se dose pas dans le sang comme d'autres protéines.

Cette question reste ouverte. Ce sont des enfants pour lesquels nous pouvons nous demander à quel âge la thérapie génique a été faite et quel était déjà le niveau d'atteinte de la corne antérieure. Nous n'avons pas ces réponses. C'est difficile dans les études. C'est difficile entre ce qui nous lisons dans les résultats d'étude, chiffres ou mesures, et la vraie vie, de savoir exactement où nous en sommes. J'ai une réponse qui n'est pas du tout certaine et qui reste un point d'interrogation.

Sur la question du vecteur viral et de la production du vecteur viral, là aussi, en particulier, nous pouvons penser vu la fréquence, parmi les maladies rares, de la maladie, puisque nous estimons qu'il y a effectivement entre 30 et 50 enfants qui naissent pour la France. Si nous faisons du dépistage néonatal systématique et pas uniquement dans les familles atteintes, est-ce qu'il y aura assez de vecteur viral ? La question reste ouverte. J'en ai pas d'élément pour y répondre.

M. le D^r BLONDON.- Est-ce que la corticothérapie que les jeunes patients reçoivent pendant trois mois peut avoir une influence sur l'interprétation des résultats notamment moteurs ? Nous avons vu un dossier où la corticothérapie dans une myopathie était un traitement de référence.

Que pensez-vous du risque oncogénique chez ces enfants, lié au promoteur viral ?

M^{me} le P^r CHABROL.- C'était dans la myopathie de Duchenne que la corticothérapie était un traitement de référence. Dans les amyotrophies spinales, quand nous faisons une biopsie avant traitement, nous n'avons pas la réaction inflammatoire que nous retrouvons dans le Duchenne où il y a vraiment une infiltration des macrophages au moment de la nécrose massive des fibres musculaires, lorsque l'enfant est tout petit. C'est le rationnel de la mise sous corticoïdes de ces enfants.

Est-ce l'effet de la corticothérapie prolongé qui permet d'avoir de meilleurs résultats moteurs ? C'est difficile d'y répondre. En tout cas, nous n'avons jamais eu la preuve du facteur inflammatoire jouant dans l'évolution de la maladie.

M. le D^r BLONDON.- Et sur le risque oncogénique lié au promoteur ?

M^{me} le P^r CHABROL.- Je ne sais pas. Je n'ai pas les compétences pour y répondre. A priori, il est dit que non, mais je ne suis pas assez expert en thérapie génique pour vous répondre.

M^{me} le D^r LE GOFF.- Je n'ai pas la réponse non plus.

M. le D^r KOUZAN.- Bonjour. Ma compréhension, c'est qu'en ce qui concerne les stades pré-symptomatiques, il y a un questionnement sur la taille de l'effet thérapeutique qui peut varier en fonction du nombre de copies du gène alternatif.

À la suite de la remarque de l'AFM comme quoi exclure les enfants ayant eu un diagnostic pré-symptomatique qui n'est pas réalisé dans le cadre d'un terrain familial, est-ce que les enfants qui seraient diagnostiqués dans ce cadre auraient une évolution clinique différente de ceux qui seraient diagnostiqués dans un cadre de fratrie atteinte ?

M^{me} le P^r CHABROL.- Si nous parlons vraiment du pré-symptomatique, sur un tout petit nouveau-né, s'il n'y a pas de cas index dans la famille, la question est complexe. La corrélation va dans le sens du nombre de copies. Plus il est bas, plus la maladie est grave. Cela veut dire que les signes cliniques sont quand même très précoces. Mais nous savons que ce n'est pas du 100 %.

Il y a peut-être d'autres biomarqueurs à rechercher pour faire une corrélation pronostique la plus précise possible dans ces formes pré-symptomatiques sans cas index. S'il y a un cas index, c'est toujours le même nombre de copies, et on sait dans l'amyotrophie spinale que c'est toujours la même forme qui se produit dans les familles. Il ne peut pas y avoir un type 1 et un type 3 dans la même fratrie.

Dans la demande du diagnostic néonatal systématique, pour le dossier qui sera présenté à la HAS, ce sera une question importante à répondre. C'est clair.

M. le P^r GUILLOT.- Merci pour vos rapports.

Vous avez maintenant trois médicaments à disposition. Un est en ATU, donc on n'en parle pas. Mais sur ceux qui ont l'AMM et seront sans doute mis au remboursement, quels seront les critères de choix pour donner l'un ou l'autre à un patient donné ?

M^{me} le P^r CHABROL.- C'est une discussion déjà en cours au sein de la Commission des maladies neuromusculaires qui fait partie de FILNEMUS. C'est vraiment au cas par cas, en fonction de l'atteinte, l'âge de l'enfant, l'atteinte respiratoire et discuter si c'est thérapie génique ou nusinersen. Chez le tout petit (moins de six mois), j'ai les chiffres depuis un an, sur la façon dont nous avons répondu. Nous avons analysé 30 dossiers. Quatre ont eu nusinersen, plutôt des SMA de type 2c et 3lb. 12 enfants ont eu la thérapie génique, dont un pré-symptomatique. 14 enfants n'ont eu aucun traitement, puisque la maladie était trop évoluée. Ils ont eu des soins palliatifs. Sur les 14, 10 sont décédés depuis un an. C'est la vraie vie. Nous discutons de chaque dossier. Il y a la discussion qui se fait également avec les parents. C'est complexe au cas par cas et nous passons beaucoup de temps pour donner la réponse qui nous semble (peut-être que nous n'avons parfois pas pris la bonne orientation) la plus correcte quand nous en parlons et avec les réponses que nous avons actuellement. Peut-être que dans un an, cela changera totalement.

M. le P^r DUFOUR.- Les études sont sur une période de 18 mois et montrent une amélioration importante sur les deux critères principaux. J'ai lu qu'il y avait des études observationnelles plus longues. Est-ce que dans la période qui va au-delà des 18 mois, l'amélioration se poursuit ? Avons-nous une diminution du handicap ou est-ce que ces enfants garderont un handicap lourd, définitivement ?

M^{me} le P^r CHABROL.- Laure peut répondre, son expérience est importante.

M^{me} le D^r LE GOFF.- Il y a effectivement une amélioration qui se poursuit sur le long terme. Par contre, cela ne sera jamais une amélioration suffisante pour qu'il n'y ait aucun handicap, donc une amélioration qui se poursuit, mais relative. Chez les enfants déjà symptomatiques, il y a quand même une mort neuronale qui ne peut pas être résolutive avec le traitement. Ils vont s'améliorer, mais jusqu'à un certain point.

M. LE PRÉSIDENT.- Jean-Christophe demande la place que pourrait avoir le risdiplam entre ces deux thérapies innovantes, mais comportant de fortes contraintes.

M. Le P^r MERCIER.- Nous discutons de deux thérapeutiques avec de fortes contraintes : la thérapeutique vecteur viral a l'avantage d'une seule injection dans la vie, mais avec de fortes hypothèques soit de toxicité soit à long terme et le nusinersen se fait par voie intrathécale et n'est pas le médicament absolument miraculeux, mais a amélioré significativement les choses.

La question que nous nous posons, nous qui ne sommes pas spécialistes, c'est : quelle serait la place du troisième médicament à venir ?

M^{me} le D^r LE GOFF.- Une des indications qui pourrait certainement être choisie en priorité pour le risdiplam, c'est pour les gens pour qui le traitement nusinersen est trop compliqué ou refusé par la famille et qui ne serait pas éligibles à la thérapie génique, notamment les poids plus élevés. Actuellement, on n'a pas de données pour les poids supérieurs à 13 kg. Il y a un risque d'efficacité supérieure pour les patients avec un poids supérieur, ce qu'il y aurait trop de facteur viral. Pour ces patients trop à risque avec la thérapie génique, le risdiplam permettrait des modalités d'administration plus simple que le nusinersen. Ce sera au cas par cas.

M. Le P^r MERCIER.- Par conséquent, comme le suggérait François Gueyffier, un jour, il conviendra de comparer ces thérapeutiques pour trouver la meilleure stratégie.

M^{me} le P^r CHABROL.- C'est certain. Ce sera l'intérêt des registres dans toutes ces maladies. Nous ne pouvons-nous dire que nous administrons l'un ou l'autre médicament, même en discutant les indications avec les connaissances d'aujourd'hui, sans les connaissances de demain pour trancher directement. Là, nous mettons en avant le mode d'administration plus ou moins facile, mais ce qui sera le plus important, c'est l'évolution. Sur le long terme, je ne le dis pas, puisque nous n'y sommes pas encore, mais sur le moyen terme.

Ce sera important d'avoir l'avis de ces enfants. Ces enfants sont particulièrement intelligents. Il n'y a pas d'atteinte centrale. Il sera très important de mener des études de qualité de vie. Il n'y a

pas que la vie des familles qui compte. Quand ils auront trois ou quatre ans, ils pourront nous dire le poids de la prise en charge. Nous devons mettre tout cela en place. Nous ne sommes qu'au début de l'histoire.

M. Le P^r MERCIER.- Les groupes de neuropédiatrie au niveau neuromusculaire pourraient se charger pour comparer les trois stratégies.

M^{me} le P^r CHABROL.- Tu as raison. Tout à fait. Il y a le registre national d'amyotrophie spinale mis en place qui est complètement indépendant des laboratoires. Toutes ces données seront enregistrées.

M. Le P^r MERCIER.- Pour nous, c'est plus un avis transitoire en attendant la suite.

M^{me} le P^r CHABROL.- Comme souvent dans ces maladies rares. Mais franchement, cela bouge.

M. Le P^r MERCIER.- Bravo !

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est une bonne transition. Pour SPINRAZA, il était demandé par la Commission la mise en place d'un registre maladie et non pas médicament pour entrer et capter tous les traitements qui peuvent recevoir ces patients. Nous avons la notion que cela se passe plutôt bien. Je voudrais votre avis sur le terrain.

Puis, ce médicament a une AMM conditionnelle avec la mise en place d'un registre européen. Nous savons que le laboratoire veut s'appuyer sur la collecte de données déjà prévue en France, mise en place pour SPINRAZA. C'est collectivement vertueux. Sur le terrain, comment cela se passe, et comment encourager un recueil de données unique, quel que soit le médicament, sur une approche maladie ?

M^{me} le P^r CHABROL.- Concernant l'organisation, par rapport à d'autres pays européens, il faut souligner l'organisation des maladies rares en France, avec le Plan maladies rares, qui permet de faire travailler tous les centres de référence et d'avoir cette action de mise en commun, puisque c'est exigé par la réponse pour ces nouveaux médicaments, mais c'est aussi exigé la DGOS. Tout le système est mis en place. Nous avons cette avance par rapport à d'autres pays, et d'autre part, comme je le dis, il y a les registres indépendants d'amyotrophie spinale. Cet après-midi, nous avons une réunion du groupe de coordination. Il y a déjà plus de 100 enfants entrés. Il y a fort à faire au niveau des centres de référence, mais ils seront tous entrés, que ce soit histoire naturelle, traitement par nusinersen, traitement par thérapie génique et histoire naturelle avec décès. Nous aurons tous ces éléments. Pour moi, c'est plus important que les chiffres que nous retrouvons dans les essais. Il y a des variations de poids ou de courbe, c'est difficile à extrapoler dans la vraie vie.

M. LE PRÉSIDENT.- Il nous reste à vous remercier toutes les deux, Brigitte et Laure. Nous vous demandons de nous quitter pour poursuivre les discussions.

M^{me} le P^r CHABROL.- Bon travail et merci.

(Les expertes quittent la séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Merci à tous pour vos questions. Nous avons pris un peu de retard. La logique me semble être de se rapprocher de ce qui a été décidé pour le SPINRAZA. La proposition est d'avoir un ISP, un SMR important et un ASMR III, comme cela avait été fait pour le SPINRAZA.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Sachant que le laboratoire demande un II, pour être parfaitement éclairé sur la demande.

M. Le P^r MERCIER.- Dans l'avis SPINRAZA, dans la réévaluation faite le 20 juillet, nous avons différencié en strate. Non ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cette réévaluation s'est appliquée pour les patients pré-symptomatiques, c'est-à-dire issus d'un cas index. Comme cela a été rappelé, il n'y a pas de dépistage systématique population générale, mais uniquement des recherches ciblées en cas de cas index. C'est du dépistage ciblé.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je pense que c'est manifestement un traitement extrêmement innovant, dont nous sommes en train de préciser les effets bénéfiques et peut-être les effets secondaires graves. Ce que j'ai vu sur le foie, c'est quand même inquiétant.

La remarque sur la qualité de vie des enfants et leurs choix sera très importante. Je serais d'accord pour un III et de revoir le problème pour un II quand nous y verrons plus clair sur le moyen/long terme.

M. Le P^r THIERRY.- C'est la deuxième ou troisième contribution où l'AFM-Téléthon remet en question la corrélation entre le nombre de copies et l'évolution symptomatique. Cela pose un vrai problème. Cela montre que la démarche du laboratoire va permettre de verrouiller trop le nombre d'indications et que des problèmes éthiques peuvent se poser assez vite et d'évolution sur l'incertitude diagnostique et donc thérapeutique. Cela me pose un problème de ne pas adresser ce que l'AFM adresse directement pour la deuxième ou troisième fois dans sa contribution. Nous pourrions reposer sur les RCP et ouvrir plus dans la stratégie. Si c'est lié à une stratégie financière nous ne sommes pas là pour en parler, mais l'AFM-Téléthon a soulevé le point à plusieurs reprises sur la valorisation de ce médicament. Il y a d'autres techniques que l'on peut imaginer. Pour faire court, cela s'appelle des « contrats Netflix ».

M^{me} le D^r DEGOS.- Les résultats portent sur un certain nombre des copies et non pas un peu n'importe quoi.

M. Le P^r THIERRY.- Ce n'est pas sur « un peu n'importe quoi ». Si nous allons sur AFM-Téléthon qui fait une veille internationale, il y a des gamins avec quatre copies en Allemagne qui sont devenus symptomatiques au bout de huit mois.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce ne sont pas les résultats scientifiques que nous avons. Être vigilants et revoir les choses, oui, mais dans l'immédiat, nous n'avons pas les éléments pour ouvrir autant que cela.

M. LE PRÉSIDENT.- Les corrélations phénotype/génotype ne sont pas absolues. Il y a des formes graves potentielles chez ceux ayant deux, trois ou quatre copies. Il y a moins de cas en sens inverse avec des formes peu graves dans les types 1. La corrélation n'est pas parfaite, d'où l'intérêt de passer par des RCP de filière.

M. le P^r CLANET.- J'entends ce qu'a dit Jean-Pierre. Nous avons d'un côté, comme le dit Françoise, les données telles que nous les avons et d'un autre côté, nous avons entendu Brigitte Charbonnier dire qu'il y a une décision et une discussion collégiale. Si nous pouvions un peu insister sur la stratégie dans ce contexte, ce serait un élément positif avec l'incertitude que nous avons sur les corrélations génotype/phénotype, sur les modulateurs vis-à-vis de l'expression de la maladie, etc.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est dans le cadre d'une étude à venir.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui et non. Je pense que cela devrait intervenir maintenant.

M. le P^r CLANET.- C'est faire confiance à la réflexion collégiale qu'il y a dans une filière par rapport à la prise en charge et la réflexion individuelle sur les dossiers. Nous n'écrivons pas cela dans la prise en charge. Nous allons mettre un ASMR, mais dans la stratégie, il faut trouver un moyen.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je suis d'accord.

M. Le P^r MERCIER.- Brigitte a cité le cas des 14 derniers patients discutés en réunion pluridisciplinaire : quatre ont une décision nusinersen, 12 thérapies virales et une vingtaine avec abstention thérapeutique pour différentes raisons.

M^{me} le D^r DEGOS.- 14 dont 10 sont morts.

M. Le P^r MERCIER.- Dans la stratégie, je suis d'accord avec Michel Clanet d'insister sur cette place incontournable de la réunion multidisciplinaire nationale.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour être au clair sur vos échanges, quand nous relisons la contribution de AFM-Téléthon, il y a élargissement de la prise en charge aux malades pré-symptomatiques non liés à un cas index. C'est lié à la stratégie de dépistage. Nous ne pourrions pas trancher cela aujourd'hui, car cela ne relève pas de la compétence de la commission de transparence. C'est la demande 6.

La demande 7 est pour les patients dont les symptômes ayant démarré après six mois et ayant jusqu'à trois copies, donc plutôt les patients qui vont évoluer sur un type 2, même si cliniquement, nous pouvons en discuter dans un contexte où les données cliniques que vous avez sont dans la prise en charge des patients symptomatiques ayant une ou deux copies du gène SMN2.

C'est pour avoir en tête les demandes et le miroir des données cliniques que vous avez.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord avec Catherine sur le commentaire sur les RCP.

M. le P^r GUEYFFIER.- J'insiste sur les perspectives ouvertes par le registre, visiblement mis en place à la suite de l'évaluation de la Commission de la Transparence ou l'AMM. Il a la vertu d'être trans-médicament. C'est vraiment important. J'espère que c'est un accès public et non pas sous la dépendance d'un promoteur industriel. Cela se développe à l'international. Cela peut faire une cohorte d'une richesse et d'une importance extraordinaire pour répondre à toutes les questions qui semblent extraordinairement importantes et nombreuses sur les facteurs pronostiques, la corrélation phénotype/génotype et les indications respectives si un médicament ne se démarque pas par rapport aux autres.

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais préciser avant le vote l'histoire de patients pré-symptomatiques. Je suis troublé par le fait que je ne vois pas la différence entre pré-symptomatique en l'absence d'une fratrie versus pré-symptomatique en présence d'une fratrie. Je ne sais pas quelles données nous avons et la robustesse dans ces deux cas de figure.

M. LE PRÉSIDENT.- Je ne vois pas comment avec pré-symptomatique en l'absence de fratrie.

M. le D^r KOUZAN.- C'est le dépistage prénatal.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous ne l'avons pas.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Serge, le pré-symptomatique, c'est chez les patients avec un cas index. On recherche la mutation. C'est la stratégie de dépistage en France.

M. le D^r KOUZAN.- La réponse à l'AFM, c'est que c'est hors sujet compte tenu du contexte en France.

M. le P^r CLANET.- Dans un cas, dans les familles à partir du moment où il y a cas indexé, on sait le pronostic des enfants qui vont arriver, alors que quand nous faisons du dépistage néonatal, nous avons une corrélation entre le génotype et le phénotype qui n'est pas de 100 %. Nous n'avons pas de facteur pronostique de puissance aussi importante.

M^{me} SIMONIN.- Ils parlent du diagnostic néonatal, parce qu'une expérimentation commence dans deux régions françaises. Dans l'avis, il faudrait peut-être ouvrir à élargir le champ des possibles quand le diagnostic sera avec des données du registre. La demande de AFM-Téléthon, c'est : par rapport à l'AMM, la demande du laboratoire à la HAS sur la prise en charge du remboursement est très restrictive par rapport à l'AMM de départ. C'est ce que j'ai compris.

Si le laboratoire ne demande qu'une cohorte de patients, il va donner les études correspondant à sa demande, mais il faut regarder dans le cadre de l'AMM. On ne peut répondre qu'à la demande, mais il faudrait stimuler le laboratoire pour demander sur les patients, dans le cadre d'un diagnostic néonatal, quand il sera déployé, donc prévoir l'avenir. Cela ne sera pas dans l'état aujourd'hui, dans cette restriction qui est inéquitable.

M. LE PRÉSIDENT.- En réponse à ce que vient d'envoyer Jean-Pierre, j'ai été très informé de ce qui se fait en Belgique, ce dépistage est potentiellement très intéressant, mais il est moléculaire.

Il va revenir très cher et sa diffusion à grande échelle n'est peut-être pas pour demain matin. Par rapport au prix du traitement, cela peut se discuter, mais cela risque d'alourdir considérablement le coût, puisque le dépistage coûterait très cher et on traitait de façon très chère des enfants dépistés très chers. Assez vite, nous risquons d'être impliqués dans des problèmes de coût qui risquent de devenir rapidement difficiles à gérer. Mais il est certain que les meilleurs résultats sont obtenus chez les enfants traités et dépistés.

L'expérience du dépistage dans la région de Liège en Belgique est assez extraordinaire. Tu parles de cinq enfants. J'ai la notion de huit enfants traités, et ils ont a priori un très bon résultat par ZOLGENSMA.

M^{me} SIMONIN.- Le prix n'est pas l'objet ici, mais l'AFM-Téléthon dénonce la stratégie du laboratoire. On parle de millions d'euros. Effectivement, la soutenabilité de notre système de santé va être réinterrogée. Cette stratégie n'est pas acceptable. Je rejoins complètement l'ASMR III et non pas un II.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- [REDACTED], projette les diapositives. Jusqu'à trois copies du gène SMN2, chez les symptomatiques, il n'y a pas de données. Chez les pré-symptomatiques, c'est imité aussi à un ou deux copies. Avec trois copies, on est plus propice à développer un type 2. Tout cela est lié et l'AMM couvre tous ces champs. La question, c'est que l'on soit pré-symptomatique ou symptomatique (puisque dans le cadre du dépistage en France, la question c'est « quand traiter »), incluez-vous ou pas dans le périmètre du remboursement les patients qui ont trois copies du gène SMN2 ?

M. LE PRÉSIDENT.- Je me défausse, il faut que qu'au cas par cas, les décisions passent par la filière.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Alors vous accédez au remboursement dans tout et dans la stratégie vous limitez, sachant que chez ces patients, il n'y a pas de données cliniques.

M. Le D^r BINARD.- Il faut faire attention que ce que nous expliquons dans la stratégie ne soit pas différent du champ du remboursement proposé. Si nous commençons à dire « remboursement limité » et que dans la stratégie nous disons que peut-être dans certains cas particuliers de trois copies, cela peut être utile, il y a une rupture de la doctrine. La stratégie et le champ du SMR doivent être corrélés. On ne peut pas ouvrir des champs dans l'un et pas dans l'autre.

M. LE PRÉSIDENT.- L'AMM n'inclut pas les patients symptomatiques avec trois copies.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si, l'AMM est libellé de façon intellectuellement complexe.

M^{me} SIMONIN.- C'est ce que demande l'AFM-Téléthon : cadrer la demande par rapport à l'AMM et aux études fournies par l'AMM.

M. LE PRÉSIDENT.- L'AFM-Téléthon souhaite aussi que l'on passe par une RCP.

M^{me} SIMONIN.- Oui, ils sont très partants de continuer par la RCP. Ce sont les experts qui vont prendre en compte la totalité de la prise en charge du petit patient, de la famille. Ce sera discuté. Certains iront vers les soins palliatifs. D'autres vont tout essayer pour prolonger cette vie dans des conditions de qualité de vie acceptables pour les enfants. Puis il y a le problème d'effet indésirable grave hépatique. C'est un warning à prendre en compte dans nos recommandations. Il me semble que c'est un traitement révolutionnaire pour ces enfants. Et plutôt que restreindre à des données génétiques, alors que dans la vraie vie les symptômes développés ne seront pas corrélés, je suis pour prendre l'intitulé de l'AMM comme le demande l'AFM-Téléthon dans une RCP pluridisciplinaire dans un centre de référence, puisqu'il n'y a pas beaucoup de cas en France et laisser ce centre de référence prendre les décisions thérapeutiques en fonction des divers médicaments qui existent sur la stratégie thérapeutique.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela me va. Le dénominateur commun, c'est le bénéfice de la précocité du traitement, que la qualité de la corrélation génotype/phénotype.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous ne pensez pas que l'AFM-Téléthon est apte à mener rapidement une étude dans la vraie vie des patients ayant un nombre supérieur de copies et nous donnons un avis sur ceux pour qui nous avons des données scientifiques ? Il y a suffisamment à l'AFM de moyens à tout égard pour faire rapidement une étude et s'appuyer sur de vraies données.

Je suis d'accord que les réunions de concertation pluridisciplinaire sont rigoureuses, mais nous ne saurons jamais si nous ne faisons pas une étude prospective de ceux qui ont trois copies et plus.

M^{me} SIMONIN.- Ceux en ATU, c'est suivi, mais je pense que le registre annoncé, s'il vient à être effectif, va nous guider dans nos choix dans les mois à venir. Aujourd'hui, ils mettent que la corrélation n'est pas systématique entre le nombre de copies du gène SMN2 et l'évolution et la sévérité de la maladie, mais avec deux ou trois copies du gène SMN2 dans tous les cas c'est une maladie grave lourdement invalidante ayant des conséquences négatives importantes sur les parcours de vie des personnes et de leur entourage des familles.

M^{me} le D^r DEGOS.- Mais on ne peut pas laisser l'ATU pour les trois copies et plus ?

M. LE PRÉSIDENT.- Cela ne me choque pas, mais l'importance, c'est la précocité, quel que soit le génotype. Le moment de l'intervention thérapeutique est mieux décidé par une RCP que par des données de registre.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, mais l'avis doit pouvoir moduler, dire « d'accord pour un et deux » et « trois, nous laissons à l'ATU » et nous voyons dans le temps.

M. LE PRÉSIDENT.- Ne peut-on pas faire les deux en même temps : accepter le cadre de l'AMM et faire un registre ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y a une problématique sur les trois copies de SMN2, parce qu'il n'y a pas de données, mais il y a un intérêt de traiter les patients.

Vous pouvez prendre au remboursement quel que soit le nombre de copies du gène et vous pouvez moduler les ASMR. Dans les un et deux copies du SMN2, vous avez des données pertinentes. Dans les trois copies, il n'y a pas de données. Vous n'êtes pas sur le même niveau de qualité de la démonstration, d'autant que quand nous avons trois copies du gène SMN2 avec probabilité assez élevée d'aller sur du type 2, même si ce n'est pas du 100 %, le comparateur, SPINRAZA a des données. Il a un ASMR III. Il a inclus ces patients. Vous avez une étude comparative versus placebo. Vous n'avez pas le même niveau de preuve même si intellectuellement nous comprenons l'intérêt clinique.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons donner un III à tous, sauf les trois copies et mettre un IV aux trois copies.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si vous admettez au remboursement, quel que soit le nombre de copies, prévoir le suivi dans le cadre d'un registre.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela peut être une possibilité. Nous allons voter.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez les un et deux copies SMN2.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous ferons les trois copies après.

Nous votons ISP et SMR pour tout le monde et nous séparons les ASMR entre les uns et deux copies versus trois copies.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si vous anticipez des notes différentes sur plus de trois copies, c'est bien de l'isoler sur SMR et ASMR.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous votons ISP pour tous et nous séparons pour le SMR.

M. le P^r NIAUDET.- Pouvons-nous être plus clairs sur les implications que cela aurait en ayant des ASMR différentes pour les patients, quelles seraient les conséquences ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'ASMR, c'est un critère légal, c'est un des principaux critères utilisés pour la fixation du prix. L'accès des patients à un traitement, c'est le SMR. Il faut avoir en tête qu'en termes de conclusion, un décret prévoit des accès liste en sus, donc des financements plus ou moins particuliers, selon le niveau d'ASMR.

M. le P^r NIAUDET.- Je comprends, mais si l'ASMR est IV pour les trois copies, est-ce qu'ils auraient un accès différent au traitement ?

M. LE PRÉSIDENT.- L'accès, non.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il n'y a pas de raison qu'il soit différent.

M. le P^r NIAUDET.- Le prix ne serait pas le même ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Normalement, oui, le prix pourrait être différent.

M. LE PRÉSIDENT.- Je crains que ce soit un peu théorique. En pratique, c'est cela.

M. le P^r NIAUDET.- Ce sera bizarre. Cela répond au souhait de l'AFM ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous n'évaluez pas le médicament en fonction des conséquences décidées derrière en termes de fixation du prix ou d'accès à des dispositifs dérogatoires de financement gérés par la DGOS. Vous évaluez un médicament sur des données cliniques et on vous demande un avis scientifique sur ces données. Cela peut être compliqué de raisonner comme cela, mais c'est attendu de vous. Le ministère prend des décisions sur la base de vos avis et c'est le ministère qui prend des décisions d'accès aux patients.

M. Le P^r DUFOUR.- L'histoire de différence de prix en fonction des ASMR, c'est très théorique. Cela n'existe pas.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le ministère est présent. Il pourra répondre. Nous sommes complètement indépendants de la fixation du prix, donc nous n'en avons aucune idée. Mais quand on lit l'accord-cadre du LEEM, CEPS et autre, il y a un prix unique, mais derrière il peut y avoir des mécanismes, il y a des contrats passés entre l'État et les industriels avec des clauses de remise liées aux différents niveaux d'ASMR potentiels.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Je rappelle que pour SPINRAZA, nusinersen, comparateur, vous aviez fait la différence en termes d'ASMR. Dans le type 1 et 2, vous avez mis un SMR important et une ASMR III, pour le type 3, une ASMR V, et pour le type 4, un SMR insuffisant. [REDACTED] a présenté la slide. Dans l'indication avec ASMR V, c'était parce qu'il n'y avait pas de données. Vous aviez tenu compte des données disponibles pour noter les ASMR.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est notre boulot !

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Exactement. Puis le ministère fixe le prix en utilisant les signaux que vous lui envoyez.

M. Le D^r BINARD.- Pour rebondir sur le niveau d'ASMR, pour les trois copies, nous discutons d'un IV, mais le V pourrait se discuter puisqu'il n'y a pas de données particulières. Nous ouvrons la possibilité d'une RCP. Le IV n'est pas obligatoire.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est pourquoi il faut le mettre au vote.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons y aller. Nous assortirons cela de recommandations précises : prescripteur limité, RCP filière, administration du traitement en USC pédiatrique, réévaluation rapidement. Ce sont les quatre points clés.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour l'ISP : 19 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Quand vous dites pour tout, c'est dans le périmètre de l'AMM.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

Maintenant, nous faisons deux groupes, type 1 pré-symptomatique avec un à deux copies. Nous ferons les trois copies séparément.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est pré ou symptomatique, une à deux copies.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui. Je vous rappelle ce que nous proposons SMR important et ASMR III.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela semble être un III comme le SPINRAZA et non pas III par rapport au SPINRAZA.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est cela.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : unanimité (19 voix).

ASMR III : unanimité (19 voix)

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons maintenant aux trois copies pour le SMR et l'ASMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- En pré et symptomatique.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous mettons trois copies et plus ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, l'AMM est jusqu'à trois copies.

M^{me} le D^r DEGOS.- Excusez-moi.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 19 voix

ASMR IV : 2 voix

ASMR V : 17 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour le libellé, pour soumettre un libellé au plus proche de vos attentes, nous mettrons un V dans la stratégie à l'exception du SPINRAZA, puisque nous n'avons pas de données par rapport au SPINRAZA qui a plus de données dans cette situation. Nous ne pouvons pas dire que cela ne fait pas mieux ou pas moins que SPINRAZA, si vous êtes d'accord.

M^{me} le D^r DEGOS.- Bien sûr.

M. LE PRÉSIDENT.- Les recommandations seront de revoir à court terme, des données de registre, prescripteurs limités, RCP filière et USC pédiatrique.

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