

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 décembre 2020

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 services, 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.

Seul l'avis

oratoire

1. ZOLGENSMA 2 x 10¹³ génomes du vecteur/mLX (onasemnogene abéparvovec) (CT-18743) Audition

Messieurs LEIBA, de CHASTEIGNER, et Madame DESGUERRE rejoignent la séance.

M. Le Président.- Bonjour Messieurs. Je vois deux personnes, c'est ça vous êtes deux ?

M. LEIBA.- Nous sommes trois normalement.

M. Le Président.- Oui, il y a l'utilisateur inconnu, ça doit être la troisième personne.

M. LEIBA.- Je suis désolée, oui. Isabelle DESGUERRE.

M. Le Président.- Très bien, bonjour Isabelle. Bienvenue. Merci de participer à cette discussion sur le ZOLGENSMA. Avant de vous écouter, on va laisser la parole à notre chef de projet qui représente notre avis en quelques minutes.

Le Chef de projet.- Normalement, vous voyez la slide que je vous partage. C'est un rappel des conclusions. Vous voyez en audition, le laboratoire Novartis Gene Therapies, dans le cadre de la demande d'inscription aux collectivités de sa spécialité ZOLGENSMA, une spécialité à base d'onasemnogene abéparvovec, thérapie génique que vous avez examiné dans le cadre de son AMM conditionnelle obtenue en mai 2020.

Je cite : « 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. Ou des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN 1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2.

Comme vous le voyez sur la slide, et pour rappel, cette indication est large. Elle comprend donc les patients symptomatiques avec une SMA de type 1, mais également des patients symptomatiques avec une SMA de type 2 et certains type 3, ainsi que des patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique d'amyotrophie spinale et qui ont jusqu'à trois copies du gène SMN2.

Vous avez examiné ce médicament le 18 septembre, ainsi que le 7 octobre lors de l'adoption, sur la base principalement des résultats des études de START et STRIVE US menées chez les patients symptomatiques avec une SMA de type 1, ainsi que sur les résultats préliminaires de l'étude SPRINT en cours menée sur des patients pré-symptomatiques.

Je vous rappelle rapidement vos conclusions et vos principales recommandations avant de laisser la parole au laboratoire. Sur la base des données que je viens d'évoquer, ainsi que des avis d'experts et des contributions d'associations de patients, vous avez souhaité prendre ce médicament en remboursement par l'intermédiaire d'un SMR important chez les patients

symptomatiques, avec un diagnostic de SMA de type 1 et de type 2, ainsi que chez les patients pré-symptomatiques avec jusqu'à trois copies du gène SMN2. Vous avez également octroyé un ISP chez ces patients.

En l'absence de données et en l'absence d'arguments permettant d'extrapoler les résultats en votre possession, vous avez octroyé un SMR insuffisant chez les patients symptomatiques avec une SMA de type 3.

Chez les patients symptomatiques avec une SMA de type 1, vous avez considéré que ZOLGENSMA apportait une amélioration du service médical rendu modérée, au même titre que le SPINRAZA dans la stratégie thérapeutique, compte tenu principalement –je ne vais pas revenir en détail sur l'argumentaire– de l'efficacité de ZOLGENSMA observée dans les deux études non-randomisées STRIVE US et START, réalisées chez 37 patients, sur des critères de jugement pertinent, notamment la survie sans ventilation permanente et l'acquisition des principales étapes du développement moteur.

Compte tenu de la comparaison formalisée des résultats de ces études, aux résultats recensés dans une cohorte historique qui décrivait l'histoire naturelle de la maladie. Compte tenu des données observationnelles de suivi à long terme de 13 patients traités dans l'étude START qui suggèrent un maintien des étapes et du développement moteur après un suivi médian qui était de plus de quatre ans (4,5 ans) et malgré l'absence de guérison de ces patients chez qui il persiste, un handicap moteur et respiratoire. Malgré les incertitudes sur l'efficacité à moyen et long terme, les incertitudes sur l'apport de ZOLGENSMA dans la stratégie thérapeutique, compte tenu des limites méthodologiques, de la comparaison indirecte à ajuster par rapport à SPINRAZA et du profil de tolérance qui était marqué par des atteintes hépatiques parfois sévères, et de l'absence de données de tolérance à moyen et long terme. Voilà pour les patients symptomatiques avec une SMA de type 1.

Chez les patients symptomatiques avec une SMA de type 2, malgré le continuum clinique et l'efficacité attendue chez ces patients, en l'absence de données, vous avez considéré que ZOLGENSMA n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu dans la stratégie thérapeutique excluant SPINRAZA.

Chez les patients pré-symptomatiques avec une à deux copies du gène SMN2, vous avez considéré que ZOLGENSMA apportait une amélioration du service médical rendu modérée au même titre que le SPINRAZA, compte tenu de l'efficacité de ZOLGENSMA observée dans l'étude non randomisée SPRINT, réalisée chez 29 patients, de l'intérêt d'administrer le plus précocement possible le traitement au regard de son mécanisme d'action, et malgré les incertitudes sur le bénéfice clinique et la tolérance à moyen et long terme, avec un suivi qui était inférieur à un an chez ces patients

Et enfin chez les patients pré-symptomatiques avec trois copies du gène SMN2 qui, pour rappel, pour la majorité, vont développer une SMA de type 2, voire 3, vous avez octroyé une ASMR V

dans la stratégie thérapeutique excluant le SPINRAZA, compte tenu de l'hétérogénéité de cette population de patients, donc en termes de phénotype attendu et donc de gravité et de besoin médical, des incertitudes sur l'impact de ZOLGENSMA chez ces patients, et des incertitudes sur le bénéfice clinique et la tolérance à moyen et long terme, avec un suivi qui était inférieur à neuf mois.

Enfin, je terminerai par la place dans la stratégie thérapeutique. Vous avez considéré que ZOLGENSMA était un traitement de première intention, au même titre que SPINRAZA à utiliser chez les patients symptomatiques avec une SMA de type 1, ou chez les patients pré-symptomatiques qui ont jusqu'à trois copies du gène et SMN2, en précisant que le choix entre ces deux traitements, c'est-à-dire ZOLGENSMA et SPINRAZA devait être fait en prenant en compte plusieurs paramètres, notamment l'âge, l'état clinique, les co-morbidités des patients, le profil de tolérance, les modalités d'administration ainsi que les données et le niveau de preuves des données disponibles.

Vous avez considéré que ZOLGENSMA était une option thérapeutique chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type 2, mais qu'il convient de privilégier SPINRAZA dans l'attente de données chez ces patients.

Je laisse la parole au laboratoire.

M. LEIBA.- Merci. Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres de la commission, nous sommes les représentants du laboratoire Novartis Gene Therapies, anciennement AveXis. Je suis Guillaume LEIBA, Directeur Accès au Marché France. Je suis accompagné de Aymeric de CHASTEIGNER, notre Directeur Médical, ainsi que du Professeur Isabelle DESGUERRE, neuropédiatre, spécialiste de l'amyotrophie spinale, qui va se présenter dans un instant et que je remercie de nous accompagner pour cette audition concernant ZOLGENSMA, notre thérapie génique dans le traitement de l'amyotrophie spinale.

En slide 2, comme vous venez de le rappeler, le sujet de cette audition.

M. Le Président.- Nous n'avons pas la projection.

M. LEIBA.- On m'a dit de ne pas la partager.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Excusez-nous, Teams a des fonctionnalités compliquées. On ne peut pas partager dans le chat aujourd'hui les documents. On ne sait pas pourquoi, nous n'avons pas cherché à comprendre d'ailleurs. Les modalités de partage seront plus adaptées, contrairement au mail que l'on vient de vous envoyer. Ce sont les aléas du direct. Excusez-nous.

M. LEIBA.- Je partage ma présentation, pas de souci. Dîtes-moi si vous la voyez.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pas encore, mais nous allons vous le dire. C'est en cours, cela va arriver, je pense. Non, le partage d'écran ne marche pas. C'est pour cela qu'on vous avait écrit. Dans tous les cas, tous les membres ont reçu les slides. Tout le monde peut suivre la présentation. Nous sommes en ordre de marche comme cela. Pierre, si cela te va, on peut peut-être avancer,

du fait du timing chargé. Et chacun continue comme nous l'avions prévu, c'est-à-dire avec ses slides qu'ils ont reçus.

M. Le Président.- Désolé.

M. LEIBA.- Ce n'est pas grave, ne vous inquiétez pas. On a les mêmes problèmes techniques.

On est donc bien sur la diapo 2. Comme vous l'avez rappelé, le sujet de cette audition concerne l'ASMR accordée à ZOLGENSMA dans deux des sous-populations identifiées par la commission, à savoir les patients pré-symptomatiques avec trois copies du gène SMN2 et les patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de type 2.

Nous avons bien conscience du caractère particulier de notre demande concernant cette deuxième sous-population, pour laquelle nous n'avons pas demandé de remboursement dans notre dossier initial. Néanmoins, après avoir relu avec attention mais provisoire et les transcriptions que nous avons reçus. Nous avons souhaité revenir sur ces deux sous-populations pour répondre aux propositions de la commission.

En nous appuyant sur l'expérience du professeur DESGUERRE, nous rappellerons que les patients pré-symptomatiques avec trois copies du gène SMN2 ont un risque non négligeable d'évoluer en type 2, chez lesquels ZOLGENSMA a montré son efficacité dans les études cliniques et les données de vraie vie de l'ATU.

Puis, nous reviendrons sur la stratégie thérapeutique des patients de type 2, pour lesquels la RCP nationale aura maintenant le choix entre SMNRAZA et ZOLGENSMA.

Je laisse donc la parole au Professeur Isabelle DESGUERRE pour la prochaine diapositive. Merci.

M^{me} le Pr DESGUERRE.- Bonjour. Je me présente brièvement. Je suis chef de service de neuropédiatrie à l'hôpital Necker. Je suis responsable du CMR neuromusculaire et je suis membre du bureau de la filière FILNEMUS, mais aussi du réseau européen. Je fais partie des coordinateurs de cette RCP nationale dont je vais vous parler brièvement, qui amène au choix de traitement chez les enfants.

Nous allons donc passer à la diapositive 4, juste pour un très bref rappel. Les photos ne sont pas là pour inquiéter ou autre.

- Le type I, on parle bien d'enfants qui vont décéder avant l'âge de deux ans du fait d'une atteinte respiratoire et d'une atteinte de bulbaire, si l'on ne met pas de support ventilatoire.
- Le type II, ce sont des enfants qui tiennent leur tête, tiennent assis, mais vont développer au cours du temps des complications neuro-orthopédiques et souvent une atteinte respiratoire nécessitant un support nocturne.
- Et le type III, ce sont des enfants marchant qui, pour 50 % d'entre eux, vont perdre la marche.

La difficulté, c'est qu'en fait, cette classification n'est donc pas aussi rigide et qu'il y a un continuum, ce qui explique que des sous-groupes. En particulier, il existe un célèbre groupe qui s'appelle le I C, qui est mieux qu'un I, mais plus mal qu'un II, c'est-à-dire que ce sont des enfants qui tiennent leur tête, qui ne tiennent assis qu'effondrés en sifosse, comme vous le voyez sur la diapo, et qui vont développer les complications respiratoires du type I classique. Tout cela pour dire que la classification médicale a un certain pouvoir, mais qu'elle a peut-être aussi des limites.

Diapositive suivante. Nous allons donc parler du problème du nombre de copies du gène SMN2 chez les enfants pré-symptomatiques. Ce sujet n'est donc pas qu'un sujet franco-français, puisqu'il y a eu une réunion d'un consensus d'experts européens de 12 pays d'Europe vis-à-vis du traitement des enfants pré-symptomatiques, ayant jusqu'à trois copies SMN2. Ce consensus voulait essayer d'accorder les choix au niveau de l'Europe, en particulier dans certains pays où le screening néonatal a déjà débuté et où il est important de faire des choix adaptés vu le rôle de ce nombre de copies.

Je porte à votre attention deux éléments de proposition. Tout d'abord, que chez les patients pré-symptomatiques, le nombre de copies SMN2 est l'indicateur prédictif, semble-t-il le plus pertinent en l'absence d'autres biomarqueurs connus de la gravité de l'atteinte motrice. Mais vous verrez que la barre qui a été proposée se situe non pas à deux copies, mais à trois copies avec l'indication à un traitement soit par d'autres gènes SMA, soit par ZOLGENSMA, soit par NUSINERSEN chez tous les patients pré-symptomatiques qui ont deux ou trois copies, la barre étant pour les quatre copies.

Diapositive 7, les données épidémiologiques. Là, je reviendrai un peu sur ce que j'ai entendu dans votre brève présentation, c'est que la limite et la valeur prédictive du nombre de copies de SMN2 est un peu remise en cause quand on regarde les données de la littérature, mais aussi les données de la vraie vie.

Deux exemples : vous voyez que sur cette étude, vous avez un bon nombre de patients qui ont trois copies SMN2 qui sont en effet de types 1 et des types 2. C'est-à-dire que la majorité, ce sont des types 2, mais cela peut être aussi des types 1. On ne peut donc pas se servir de ce nombre de copies pour faire un *cut off* entre les types 1 et les types 2.

Dans l'expérience française qui correspond à notre population initiale pour laquelle nous avons eu une APL pour le NUSINERSEM, je vous parle d'un autre temps qui date de deux ans et demi maintenant, on voit très bien que sur cette population qui n'a donc pas du tout été sélectionnée, qu'il y a les aléas que nous avons eus en regardant les chiffres, il y a un certain nombre d'enfants avec trois copies SMN2 qui sont d'authentique type 1. Ce n'est pas un seul enfant, c'est un nombre non négligeable, quand vous regardez, puisque cela fait 4 plus 16, soit 20 enfants qui sont des types 1 et qui ont trois copies SMN2.

Je propose de passer à la diapositive 9. Simplement pour illustrer notre expérience française, nous nous réunissions, comme je vous l'ai dit, deux fois par mois, en WEBEX. Nous avons traité

46 dossiers d'enfants éligibles potentiellement au ZOLGENSMA, soit par NUSINERSEN cette année. Sur ces 46 enfants, qui étaient en énorme majorité de type 1, 26 ans ont été éligibles pour le ZOLGENSMA. Et nous avons 20 enfants qui ont été orientés vers un traitement uniquement palliatif du fait de la sévérité de leur atteinte respiratoire et digestive.

Parmi ces 26 enfants traités, je voudrais juste vous montrer cet exemple, qui est celui d'une fratrie avec un garçon né en 2012, qui a trois copies SMN2, qui a une évolution de type 1 C classique, ne tient plus sa tête, n'a jamais tenu assis, a été traité par NUSINERSEN, est en ventilation non invasive 16 heures sur 24 avec une gastrostomie et un corset garchois. Et sa sœur, diagnostiquée en 2019 à l'âge de deux mois et demi. Elle a déjà des réflexes abolis, mais elle n'a aucune anomalie de son examen au moment du traitement. Nous choisissons un RCP, de la traiter par thérapie génique à l'âge de trois mois. Son évolution, puisque nous avons maintenant le recul d'un an : elle a tenu à sept mois, elle a marché à 12 mois, et elle a un examen neurologique normale à 15 mois.

On sait qu'au niveau intrafamilial, il n'y a peu de variations cliniques et que l'on ne passe pas d'un type 1 à un type 3 dans la même famille avec le même statut génétique. On peut donc clairement se dire que cet enfant, si le *cut off* est mis à trois copies, n'aurait pas bénéficié de ce traitement que nous avons choisi de lui proposer.

Diapositive 10. La deuxième question est donc celle des patients de type 2. Là aussi, le consensus européen et la RCP a un peu changé les lignes de démarcation. Le consensus européen a défini de nouveaux critères de gravité de la maladie en saffranchissant un peu de cette classification 1, 2, 3. Il dit que l'important est l'âge de début du traitement, en particulier avant l'âge de deux ans, et l'âge de début de la maladie qui conditionne sa sévérité, sans parler de type 1 ou de type 2, et la sévérité de l'atteinte fonctionnelle au moment du traitement, en insistant sur l'existence d'une atteinte bulbaire et respiratoire qui est irréversible.

Ces données nous amènent à la conclusion de la diapositive 12, qui regarde là encore les valeurs de la vraie vie, puisque ce sont les patients traités par ZOLGENSMA pour les 12 premiers. Et vous voyez une nette amélioration du score moteur et de la CHOP-INTEND avec notre patiente pré-symptomatique qui ne s'écarte évidemment toutes les autres courbes. Elle a la courbe et l'évolution d'un enfant normal.

Là encore, je vous montre que sur ces 12 patients, et ceci n'est absolument pas à un pré-tri, la moitié ont deux copies SMN2 et la moitié ont trois copies SMN2, et il ne s'agit que de patients type 2.

Diapositive 13, je pense donc qu'il est important, dans la réflexion de la thérapie génique, de prendre en compte les modifications de ces frontières qui apparaissent avec le temps. Et j'aimerais aussi soumettre à votre groupe le fait que le traitement par ZOLGENSMA est un traitement qui nécessite une surveillance et des précautions. En particulier, certains d'entre vous étant néphrologues, il ne vous a pas échappé qu'il n'y a eu quelques cas, puisqu'il y en a eu trois publiés, et nous avons eu un cas très récemment, de microangiopathies thrombotiques précoces.

qui peuvent survenir dans ce traitement. De toute façon, il doit absolument être encadré par cette RCP d'experts et avec des indications parfaitement maîtrisées.

Je laisserai les mots de conclusion au laboratoire et je vous remercie.

M. LEIBA.- Merci, Professeur DESGUERRE. Slide suivante.

Pour conclure notre présentation, en ce qui concerne les patients pré-symptomatiques avec trois copies du gène SMN2, nous avons montré sur la base de la littérature référencée dans l'avis provisoire, ainsi que l'expérience française, que la sévérité de la maladie développée par ces patients inaudible 1.38.26 conduit à un nombre non négligeable vers un phénotype de type 1 pour lesquels une perte de chance d'être traités ou plus tôt aurait des conséquences graves pour leur développement. Nous sollicitons donc une ASMR de niveau III, au même titre que SPINRAZA, afin d'assurer un accès aux soins pour ces patients.

Slide 15, en ce qui concerne les patients de type 2, nous concédons bien volontiers que nous avons eu tort de ne pas demander initialement de remboursement. La commission a confirmé le continuum clinique entre les patients de type 1, de type 2, suite aux contributions des experts et des associations de patients, et a donc souhaité intégrer ZOLGENSMA à la stratégie thérapeutique de ces patients. Le professeur DESGUERRE a clairement exprimé les choix thérapeutiques qui s'offrent maintenant à la RCP pour certains patients de type 2, entre ZOLGENSMA et SPINRAZA. Nous ne contestons ni la place proposée par la commission ni le niveau d'ASMR accordé dans la stratégie thérapeutique, mais il ne nous semble indéniable que SPINRAZA fait partie de cette stratégie et ne doit pas en être exclu.

Merci de votre attention et nous sommes à votre disposition si vous avez des questions.

M. Le Président.- Merci à vous. Il y a une question de Françoise DEGOS.

M^{me} le D^r DEGOS.- Bonjour. Vous avez parlé d'atteintes néphrologiques. J'ai vu rapporter des cas d'atteinte hépatique, pourriez-vous détailler un peu ?

M^{me} le P^r DESGUERRE.- Oui. L'atteinte hépatique est inhérente au principe du traitement. C'est-à-dire que les enfants vont avoir une augmentation des transaminases dans les semaines qui vont suivre l'injection de ZOLGENSMA, avec une montée des transaminases dans quasiment 80 % des cas, jusqu'à un mois du traitement. C'est la raison pour laquelle ils sont sous corticoïdes pour éviter une réaction hépatique importante. Ils sortent de l'hôpital avec une corticothérapie à 1 milligramme/kilo pendant un mois, avec une surveillance hebdomadaire des transaminases, qui vont monter pour certains d'entre eux, jusqu'à 600 ou 800 unités, des chiffres assez élevés, sans insuffisance hépatocellulaire, sans complication digestive. Ce chiffre de transaminases se normalise dans le deuxième mois, qui est celui où nous allons associer la décroissance des corticoïdes.

Mais cette « atteinte » ou cette réaction hépatique qui est probablement auto-immune, était attendue et n'a surpris de personnes. Nous savons la monitorer. Il n'y a donc pas eu de

complications graves si l'on suit bien le flux de la corticothérapie, c'est-à-dire si on n'interrompt pas le traitement et que l'on s'assure que les enfants prennent bien leurs corticoïdes, qu'ils ne les vomissent pas, par exemple.

Sur les 26 enfants traités à ce jour, un seul a fait une montée de ces transaminases un peu plus élevée que les autres, c'est-à-dire au-dessus de 1 000, avec une diminution transitoire de son TP qui était liée à une interruption de la prise des stéroïdes. Dès que les corticoïdes ont été remis par intraveineuse 48 heures, puis per os, la situation est rentrée dans l'ordre.

M^{me} le D^r DEGOS.- Et vous en avez biopsié un ou deux ou jamais ?

M^{me} le P^r DESGUERRE.- Non, en France, nous n'en avons biopsié aucun puisque les transaminases se normalisent à six semaines du traitement, qu'il n'y a pas de gros foie. On a fait des échographies, il n'y a aucune anomalie et le reste du bilan est strictement normal. C'est pour l'atteinte hépatique.

Dans les publications, il y avait eu quelques cas rapportés d'atteintes hépatiques plus sévères au tout début de la mise en place de ces traitements. Et dans tous les cas, c'était lié à une gestion des corticoïdes qui n'avait pas été optimale. Bien évidemment, il y a eu des recherches virales et de ce fait, les enfants, avant d'être traités, ont une recherche virale dans les urines et dans le nasopharynx pour vérifier qu'ils n'ont pas un CMV en cours très actif ou qu'ils n'ont pas une colonisation virale, sans parler du COVID, bien sûr, que l'on vérifie systématiquement, mais pour les adénovirus et autres VRS qui pourraient les pénaliser. Dans ces cas, s'il y a une colonisation virale, on sursoit au traitement pendant huit jours en attendant que celle-ci ait disparu.

M. Le Président.- OK, merci beaucoup. Une question ?

Le Chef de projet.- Oui, merci. J'ai deux questions qui concernent précisément les slides 7 et 8, que je ne comprends pas bien.

Sur la slide 7, vous évoquez une cohorte et SMA de 143 patients en référençant une publication de la filière FILNEMUS, mais dans cette publication, je ne retrouve pas la mention d'une cohorte de 143 patients SMA.

Ma deuxième question ou remarque, j'aimerais avoir l'avis du laboratoire là-dessus, concerne les slides 7 et 8. Il semble que ce qui est présenté, ce soit la distribution du nombre de copies SMN2 en fonction du type, ce qui n'est pas tout à fait la même chose que la probabilité de développer un type en fonction du nombre de copies SMN2 chez un patient pré-symptomatique. On sait que c'est un peu différent. Et notamment sur la slide 8, ce sont les patients qui ont été traités dans l'ATU par NUSINERSEN, mais il n'y a que les patients qui ont un type 1 ou un type 2 qui ont été traités.

Je ne pense pas que l'on puisse vraiment établir la probabilité de développer un type 1 lorsque l'on a trois copies du gène SMN2 avec ces données, puisque l'on ne connaît pas le nombre de patients de type 3 par exemple. J'aimerais avoir votre avis, mais je pense que 20 % de patients

qui vont développer un type 1, ce n'est pas juste. C'est en dessous. Et on sait que dans la littérature, on est aux alentours de 10 %.

M^{me} le P^r DESGUERRE.- Je me permets de répondre à la place du labo parce que cette diapo, c'est la mienne, et que le papier, ce sont les neuropédiatres qui l'ont écrit. Je ne fais pas de pourcentage et je ne cherche pas à savoir si nous, on a 20 % et dans les publications officielles, il y a 20 %. Ce tableau est dans la publication que nous avons faite, il montre juste, et cela a été notre grande surprise, je le dis en toute candeur. Quand nous avons regardé le nombre de copies qu'avaient les patients que nous traitions par NUSINERSEN, et il n'y a pas de biais volontaire, ce sont les patients qui ont été traités par NUSINERSEN, on ne s'est pas posé de questions, nous avons eu la surprise de nous apercevoir que dans les patients de type 1, il y en avait un nombre non négligeable qui avaient trois copies SMN2.

Et je dois vous avouer que nous avons été aussi surpris que vous qui citez la littérature, parce que nous avons comme toujours la notion de ce qui est cité dans la littérature. Et là, je vous donne juste les données de la vraie vie, c'est-à-dire les patients traités et ce qu'il se passe dans la vraie vie. Je me garderai bien de faire des statistiques. Je dis juste ce que c'est ce que l'on a vu et c'est ce que nous avons publié.

M. LEIBA.- Juste pour compléter le propos du professeur DESGUERRE pour la slide 7, je vous prie de m'excuser. Dans la version que je vous ai envoyée, je ne sais pas pourquoi les références ont sauté. Je pense que c'est quand j'ai dû rajouter les numéros de slides. Mais dans la slide 7, les références auxquelles faisait référence Madame DESGUERRE, ce sont les publics qui ont été utilisés dans le calcul de la population cible proposée dans l'avis provisoire, à savoir la Lie et Urtizberea. Nous avons simplement repris dans ce diagramme, les chiffres proposés par ces deux publications, selon le calcul qui est proposé dans l'avis provisoire. Désolé pour le fait que les références n'apparaissent plus sur la slide.

M. Le Président.- Un autre commentaire en retour, ou pas ?

Le Chef de projet.- Excusez-moi, mais les 143 patients correspondent à quoi finalement ?

M. LEIBA.- Les 143 patients correspondent au calcul qui est proposé dans l'avis provisoire, en utilisant les chiffres référencés des publications utilisées dans l'avis provisoire, à savoir la publication de la Lie de 2017 et de 2018.

Le Chef de projet.- D'accord, merci. Je me permets juste de rebondir sur ce qu'a dit Professeur DESGUERRES. Je ne remettais pas du tout en question, et je ne contestais pas du tout les chiffres qui sont présentés. Je nuancais juste le fait qu'il ne s'agit pas d'une probabilité de développer un type 1, quand on a trois copies du gène SMN2. Il s'agit juste de la distribution du nombre de copies SMN2 chez les patients qui ont été traités par NUSINERSEN, c'est-à-dire les patients qu'il y avait un type 1 et un type 2. C'est complètement factuel, mais ce n'est pas vraiment la probabilité de développer un type 1 en fonction du nombre de copies SMN2.

M^{me} le P^r DESGUERRE.- Tout à fait. D'ailleurs, je n'ai pas dit ce terme.

Le Chef de projet.- Je suis d'accord, mais c'est dans le chapitre « Patient pré-symptomatique de la présentation ».

M. Le Président.- OK, merci. Une question de Patrick NIAUDET.

M. le P^r NIAUDET.- Oui, merci Isabelle de ta présentation. Je voulais revenir sur les cas de microangiopathies thrombotiques. Je n'avais pas trouvé cela dans l'avis, dans le chapitre de la tolérance et des effets secondaires. Il y a eu trois cas dont tu as eu connaissance. Comment ont-ils évolué ? Cela veut-il dire que le traitement doit être interrompu définitivement ?

M^{me} le P^r DESGUERRE.- J'ai préféré en parler parce que d'abord je savais qu'il y avait des néphrologues, et parce que c'est important de se rendre compte qu'on est dans la vraie vie. La publication date de fin novembre 2020, il ne pouvait pas être dans les documents que vous avez. Le cas que nous avons eu à Necker est du 20 novembre 2020. Ce sont des données qui n'étaient pas connues et qui ont amené évidemment à une réflexion. D'abord parce que c'est une sémiologie très particulière.

Si l'on s'y réfère : il y a le cas français. Il y a les trois cas publiés, et dans les trois cas publiés, il y a un Australien et deux cas américains. Et j'ai connaissance d'un potentiel cas japonais. Cela voudrait dire que l'on est à cinq cas pour le monde entier sur plus de 300 thérapies géniques délivrées. Ce n'est pas négligeable, et c'est pour cela que je voulais que tout le monde en discute.

C'est un tableau de microangiopathie thrombotique qui démarre très tôt, puisque cela démarre entre J5 et J12 post-thérapie génique, et que c'est une injection unique IV. En gros, il n'y a pas de marche arrière. La seule chose que l'on peut faire, c'est surveiller attentivement ces enfants. Cela commence par une montée plus rapide que prévu des transaminases, et surtout des LDH, avec une diminution des plaquettes à J7 en moyenne du traitement qui est inaudible. 1.51.29 la microangiopathie thrombotique.

Chez l'enfant que nous avons eu, le diagnostic qui a été fait au moment de l'insuffisance rénale a été fait à J9. Cela va très vite quand la situation s'emballe. Les trois cas rapportés et publiés, et les deux autres cas, le Japonais et le nôtre, ont nécessité une dialyse rénale pendant plusieurs semaines, entre 15 jours et 3 semaines, avec un traitement par SOLIRIS qui a été donné chez trois enfants sur les cinq, avec un complément qui est abaissé. La voie alterne du complément est atteinte, et il y a un C3 –je ne suis pas néphrologue, donc je parle avec prudence– qui est abaissé, une activité ADAM stress qui est normale, et des recherches génétiques de facteurs de prédisposition qui ont été proposées dans le papier qui est publié par notre collègue de l'HEGP qui est, si j'ai bien compris, la grande papesse...

M. Le Président.- Véronique FREHAUT-GAUTHIER.

M^{me} le P^r DESGUERRE.- Elle est au courant du dossier, puisque nous en avons discuté plusieurs fois avec elle.

M. le P^r NIAUDET.- Et l'évolution ?

M. Le Président.- Oui, l'évolution, parce qu'une angiopathie rénale, ce n'est tout de même pas terrible, habituellement.

M. le P^r NIAUDET.- Ils récupèrent ?

M^{me} le P^r DESGUERRE.- C'est réversible dans tous les cas, ils ont récupéré. Ils récupèrent une fonction rénale normale, il n'y a pas eu de complications neurologiques cérébrales. C'était notre grosse inquiétude. Un enfant a gardé une hypertension artérielle, dans le papier, qui a été un peu plus durable, mais rien d'autre de signaler.

Pour le cas français, on est encore un peu tôt pour dire que tout est réglé.

M. le P^r NIAUDET.- Il a reçu SOLIRIS, aussi ?

M^{me} le P^r DESGUERRE.- Oui, deux injections.

M. le P^r NIAUDET.- C'est assez impressionnant.

M. Le Président.- Tout à fait. Et cela questionne sur le pronostic à long terme, même s'il récupère bien à court terme. OK. Il y a d'autres questions, Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER.- Bonjour Isabelle. Je voulais te poser la question suivante : lorsque l'on a évalué il y a deux ans ou à peu près NUSINERSEN, une question qui se posait était celle du suivi à long terme et éventuellement de la régression neurologique malgré une amélioration. On changeait, j'allais dire, la trajectoire neurologique dans les premiers mois, ou les deux premières années, mais après il y avait un rattrapage, des enfants qui étaient trachéotomisés, dépendants de la ventilation. Là, qu'en est-il exactement ? Et quel est le recul à long terme sur le plan neurologique de ces enfants traités par ZOLGENSMA ?

M^{me} le P^r DESGUERRE.- Le recul à long terme dépend de la définition du long terme, puisque le plus gros recul que l'on a, c'est trois ans pour les patients américains traités. En France, c'est 18 mois pour les premiers traités.

Ce que l'on peut dire, c'est que pour les patients Français traités, la grande différence par rapport au NUSINERSEN, et je ne cherche pas du tout à les comparer dans le mauvais sens du terme, c'est qu'aucun de ces enfants n'a développé d'atteinte bulbaire. A l'heure actuelle, ils mangent tous normalement. Et aucun n'a développé d'insuffisance respiratoire justifiant la mise en place d'une ventilation non invasive, voire davantage. C'est-à-dire que sur le plan bulbaire et respiratoire, ils vont franchement mieux que le type 1 traité par d'autres traitements proposés.

Et comme l'objectif, malheureusement, ce n'est pas de les guérir, on sait très bien qu'une fois qu'il y a eu l'atteinte des motoneurones, il ne va pas y avoir d'effet reverse sur ceux qui ont été atteints. Le fait est que l'on ne voit pas apparaître d'atteintes bulbaires et respiratoires chez les enfants qui ont été traités par thérapie génique, contrairement à l'évolution naturelle.

Maintenant sur le long terme, malheureusement, je ne peux rien t'en dire, à part que c'est pour cela que nous avons mis en place une RCP et un système de suivi et d'évaluation, en particulier de la fonction respiratoire. On a mis en place un suivi avec Brigitte FAUROUX pour essayer d'avoir des mesures un peu précises de ce qui se passe sur du moyen et de long terme, et sur le suivi de ces enfants.

M. le P^r MERCIER.- Mais confirmerais-tu que dans le cas de NUSINERSEN, on a quelques inquiétudes sur une dégradation progressive de la fonction bulbaire neurologique et éventuellement qu'on a retardé le temps de la ventilation non invasive ? Alors que dans le cas de ZOLGENSMA, on est plutôt dans une évolution qui est ascendante et qui n'est pas descendante, bien que nous n'ayons qu'un recul de 18 mois. C'est cela ?

M^{me} le P^r DESGUERRE.- Oui, je serai prudente. Je dirais qu'avec NUSINERSEN, notre impression et surtout les publications des Allemands qui ont fait des grosses séries montrent que les besoins de gastrostomie et de support ventilatoire augmentent avec le temps, même si les patients sont traités par NUSINERSEN, en leur cohorte. Cela montre qu'une partie de la maladie n'est probablement pas tout à fait contrôlée.

L'impression que l'on a, et ce sont les données aussi de nos collègues d'autres pays qui ont traité par ZOLGENSMA, c'est que l'on ne voit pas apparaître d'atteinte bulbaire et respiratoire sévère chez les patients type 1 traités par ZOLGENSMA.

M. le P^r MERCIER.- Merci beaucoup.

M. Le Président.- Il y a une question de Michel sur le dépistage. Je peux y répondre. Isabelle ferait une réponse internationale. Je peux te faire une réponse nationale, au sens où la HAS a déclenché une réflexion assez avancée là-dessus, où sont impliqués des membres du CT et des membres de la CSP. C'est en cours, mais à titre personnel, je suis extrêmement favorable à cela, bien évidemment. Mais je ne peux pas en dire plus pour l'instant, parce que nous ne sommes pas plus avancés. Peut-être qu'Isabelle, tu peux faire quelques commentaires de ce qui se passe au niveau international.

M^{me} le P^r DESGUERRE.- Au niveau international, il y a un certain nombre de pays où le *screening* néonatal sur buvard est déjà mis en place. Un tout près de chez nous : c'est la Wallonie, chez les Belges ; c'est l'Allemagne ; c'est certaines régions d'Italie ; il y a un certain nombre d'états aux Etats-Unis où c'est déjà en place. C'est pour cela qu'il y a eu cette conférence de consensus, parce que l'objectif, c'était, une fois que l'on a identifié la délétion dans SMN1, c'était quel patient on traite ? Tous les patients ? Ceux qui ont deux copies ? Ceux qui ont trois copies ? Ceux qui ont quatre copies ? Cela a fait partie du sujet.

En France, cela fait un an que l'on travaille avec la filière et les associations de parents pour essayer de définir clairement les critères et la faisabilité. Il y a eu une interpellation à la HAS récente, où en gros aujourd'hui il y a deux régions pilotes qui sont quasiment prêtes à démarrer

le *screening* néonatal. Après, si la faisabilité est faite, je pense que l'on ira vers un *screening* national.

Les laboratoires de biologie moléculaire sont aussi sur les starting-blocks, ils ont choisi le type de tests qui leur semble le plus adapté. Tout le monde est en train de se mettre en marche pour que cela puisse se réaliser.

M. Le Président.- Merci Etienne LENGLINE.

M. le D^r LENGLINE.- Merci. Quelque chose n'est pas hyper clair pour moi. En gros, si je comprends bien, on essaye d'avoir une sorte de prédiction de la gravité future chez des patients pré-symptomatiques en fonction du nombre de copies SMN2. La plupart des données que l'on a concernent des dépistages pré-symptomatiques coupure son 2.00.29 dans le cadre d'un enfant dont la fratrie était atteinte, puisque le dépistage n'est pas fait de façon systématique. A-t-on des données de cohortes dans lesquelles les dépistages ont été faits dans un contexte systématique, c'est-à-dire après un dépistage intrafamilial ? A-t-on les mêmes données ? Parce que dans le fond, en gros, c'est de savoir si avoir trois copies de SMN2 va conduire à une maladie grave ou pas.

M^{me} le P^r DESGUERRE.- Pas de souci, je vais essayer de clarifier les choses. Ce que l'on sait, je commence par le départ, c'est que quand il y a quatre copies, on a un type 3, voire un type 4 qui est une forme de l'adulte de la maladie. Tous les experts s'accordent pour dire que dans ces cas, il ne faut pas proposer de traitement pré-symptomatique en période néonatale, vu le peu de recul que l'on a sur ces thérapeutiques.

Le problème, clairement, est pour les trois copies. Pour les deux copies, l'affaire est entendue. Tous les enfants qui ont deux copies ont des formes graves, soit de type 1, soit de type 2.

Le problème ou la question est pour les trois copies, puisque quand vous avez trois copies, vous pouvez être à un type 3. Mais vous avez vu que les types 3 perdent dans 50 % des cas la marche à l'âge de dix ans. On n'est pas dans une maladie très bénigne. Vous pouvez donc avoir un type 3. Vous avez très fortement la probabilité d'avoir un type 2, c'est votre risque le plus élevé, c'est-à-dire de ne jamais marcher, de tenir assis et d'avoir besoin d'un corset et d'une aide respiratoire la nuit après l'âge de dix ans. Et vous avez un risque faible, mais existant d'être un type 1.

La discussion dans les consensus d'experts a été de dire que la barre des quatre copies, c'est clair pour tout le monde. Quand on est à deux copies ou trois copies, de toute façon, on a un risque très élevé d'avoir un type 1 ou un type 2, ou suffisamment élevé pour ne pas avoir de perte de chance et donc pour décider de traiter ces enfants en période néonatale.

M. Le Président.- OK. Merci beaucoup. Le temps est terminé. Je vais donc demander au laboratoire et à Isabelle de se déconnecter en vous remerciant beaucoup pour votre présentation et la réponse à nos questions.

M^{me} le P^r DESGUERRE.- Au revoir Messieurs, Mesdames.

M. LEIBA.- Au revoir Mesdames, Messieurs.

Messieurs LEIBA, de CHASTEIGNER, et Madame DESGUERRE quittent la séance.

M. Le Président.- Merci. Désolé, Françoise, nous n'avons pas pu répondre à ta question. On était déjà en retard.

M^{me} le D^r DEGOS.- On n'a toujours pas réglé le problème entre NUSINERSEN et ZOLGENSMA, mais ce n'est que d'après ce qu'elle a l'air de dire, éthiquement je me demande si c'est encore faisable.

M. le P^r CLANET.- Surtout qu'ils vont les associés peut-être aussi.

M. Le Président.- Oui, je pense que cela va être associé, c'est probable. Y a-t-il d'autres questions, discussions par rapport à ce qu'on avait présenté au départ qui est en partie non pas discordant, mais enfin un peu quand même.

M. le P^r CLANET.- Je pense qu'il peut remettre la slide que nous avons vue en bureau, dans laquelle il y a tous les éléments. Le problème, c'est qu'effectivement nous évaluons à partir des dossiers. Il serait bien maintenant qu'on nous détaille cette slide avec la raison pour laquelle nous avons retenu ces diverses populations. On pourra voir si éventuellement on peut un peu modifier. Je n'ai pas l'impression que l'on puisse modifier avec les données que nous avons à l'heure actuelle.

M. Le Président.- Oui, c'est ça. Tu peux partager ou on la regarde chacun ?

Le Chef de projet.- Je vais essayer de la mettre dans le chat, mais je vous propose de ne pas la partager parce qu'elle est très fournie et vous n'y verrez rien. Il vaut mieux que vous l'ouvriez chacun sur votre ordinateur.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je ne fais parce que ça y est, j'ai compris comment on faisait. C'est bon, je l'envoie.

Le Chef de projet.- Sur cette slide récapitulative, vous avez tout le périmètre de l'AMM de ZOLGENSMA qui, comme je vous l'ai dit tout à l'heure, est assez large. Il comprend des patients asymptomatiques avec un type 1, 2 et 3 et des patients symptomatiques avec une, deux et trois copies du gène SMN2, qui vont donc donner des types 1, 2, voire 3.

Dans le dossier, nous avons des données cliniques uniquement chez les patients symptomatiques avec un type 1, ainsi que des données de l'étude SPRINT qui étaient des données préliminaires, avec un recul d'environ dix mois chez des patients pré-symptomatiques.

Les revendications initiales du laboratoire, c'était de demander le remboursement uniquement chez les patients asymptomatiques avec un type 1 et chez les patients de pré-symptomatiques. Vous avez décidé de prendre en remboursement ce médicament chez les patients asymptomatiques de type 1, mais également chez les patients asymptomatiques de type 2, malgré l'absence de données, mais selon les avis d'experts et les contributions de l'association de

patients. Au vu des résultats chez les patients asymptomatiques de type 1 et considérant le continuum clinique qu'il existe entre les patients ayant un type 1 et les patients ayant un type 2, compte tenu du mécanisme d'action du médicament et de la physiopathologie de la maladie, vous avez considéré que les données dans un type 1 étaient extrapolables au type 2. Vous avez donc souhaité prendre en remboursement également ce médicament chez les patients symptomatiques de type II.

Vous avez octroyé une ASMR III au même titre que SPINRAZA, chez les patients symptomatiques avec un type 1, sur la base des données STRIVE US et START, dont je pourrais vous vous rappelez, si vous le voulez, les principaux résultats.

Très rapidement, pour rappel, si c'était des études non comparatives, mais il y avait eu une comparaison externe à une cohorte historique qui était faite. Dans ces études, il y avait à 14 mois de suivi, une survie sans ventilation permanente qui était de 91 % avec ZENGENSAM par rapport à 25 % dans la cohorte historique. Et on avait à peu près de 60 % des patients à 18 mois qui étaient capables de s'asseoir de façon indépendante pendant plus de 30 secondes, alors que nous savons que ces étapes ne sont jamais acquises dans la cohorte historique chez les patients qui ont juste une prise en charge multidisciplinaire de routine. Voilà ce qui a motivé l'ASMR III.

Chez les patients symptomatiques de type 2. Vous avez octroyé une ASMR V dans la stratégie thérapeutique excluant SPINRAZA parce que vous n'aviez pas de données. Il n'y avait pas de données versus SPINRAZA, mais pas de données du tout, même pas versus placebo, ou soins de support.

Vous avez considéré que le SMR était insuffisant chez les types 3, je l'ai dit tout à l'heure parce que vous n'aviez pas de données, tout comme les types 2. Par contre, l'extrapolation des types 1 ou des types 3 était plus compliquée à faire. Les patients pré-symptomatiques, à droite de la slide, qui ont une et deux copies du gène SMN2, comme l'a dit l'expert du laboratoire, vont développer dans quasiment 100 % des cas un type 1. Il y a donc un besoin assez important. Vous avez octroyé une ASMR III de la même façon que SPINRAZA.

Chez les patients pré-symptomatiques qui ont trois copies du gène SMN2, ce sont des patients, et l'expert du laboratoire l'a dit aussi, qui vont, pour la très grande majorité des cas, développer un type 2, voire un type 3. Vous avez jugé pertinent de mettre finalement la même note d'ASMR que pour les patients symptomatiques qui ont un type 2, c'est-à-dire une ASMR V dans la stratégie thérapeutique qui exclut SPINRAZA.

Voilà le rappel de vos conclusions. Le laboratoire revendique aujourd'hui, lors de l'audition, chez les patients symptomatiques avec un type 2, ils ne veulent pas changer le niveau d'ASMR, mais ils veulent changer le libellé d'ASMR. C'est-à-dire qu'ils veulent une ASMR V dans la stratégie thérapeutique qui inclut SPINRAZA, alors que vous aviez exclu SPINRAZA. Et chez les patients pré-symptomatiques avec trois copies du gène SMN2, ils demandent une ASMR III comme SPINRAZA,

alors que, comme je viens de me le dire, vous avez octroyé une ASMR V dans cette stratégie thérapeutique.

C'est un peu lourd et complexe, et je peux revenir sur certains points si vous le souhaitez.

M. Le Président.- Non, c'est clair. C'est complexe, mais ta diapo est d'une grande clarté. Merci beaucoup. Jean-Christophe, tu as une question. Il y a d'autres questions avant, excuse-moi. Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Merci. Je ne reviens sur la diapo qui est vraiment la cardiographique. Ce que je voudrais comprendre, c'est quels sont les arguments pour lequel ils se disent qu'on allègerait le ASMR pour les pré-symptomatiques trois copies sur SPINRAZA ? Est-ce des données cliniques ? Est-ce juste une extrapolation ? Parce que finalement, la neuropédiatre disait qu'il y avait des trois copies qui évoluaient vers le type 1. J'aimerais donc savoir quel est leur rationnel pour dire de donner un ASMR III ?

Le Chef de projet.- C'est dans la slide 14 du laboratoire. Leur argumentaire, c'est qu'il y a une hétérogénéité dans la sévérité de la maladie chez les patients pré-symptomatiques, avec trois copies du gène SMN2. Cela, pour moi, ne va pas vraiment dans le sens d'octroyer une ASMR III. Le risque significatif pour un patient ayant trois copies de gène SMN2 d'évoluer dans un type I, c'est ce qui faisait l'objet de mes questions. Effectivement, il y a un pourcentage de patients qui ont trois copies du gène SMN2 et qui vont développer un type I. Il apparaît que dans la littérature, c'est aux alentours de 10 %.

De l'expérience française, chez les patients avec trois copies gène SMN2, nous n'avons pas vraiment de données dans le dossier, et la perte de chance établie chez les patients pré-symptomatiques avec trois copies du gène SMN2 ne pouvait pas être pris en charge au plus tôt. C'est un argument, néanmoins, vous ne l'avez tout de même pris au remboursement chez ces patients. C'est juste que vous n'avez pas octroyé une ASMR III comme ils le souhaitent.

Voilà, l'argumentaire.

M. le D^r KOUZAN.- En gros, c'est une extrapolation. Il n'y a pas de data bien précise.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il n'y a pas de data.

M. le P^r CLANET.- Je peux faire un commentaire sur le sujet, éventuellement, Pierre ?

M. Le Président.- Bien sûr.

M. le P^r CLANET.- Ce que je voulais dire, c'est qu'en plus, les données que nous avons à l'heure actuelle, ce sont des données qui sont issues des fratries. C'est-à-dire que lorsqu'il y a déjà un peu dans la fratrie, la pénétrante est à peu près la même. Et par conséquent, qu'il y ait même un nombre de copies de trois copies, ce sera pareil, il y aura un peu.

Qu'ils aient une surreprésentation parce que c'est issu des fratries, je crois que ce sera probablement très différent à partir du moment où l'on va se trouver dans une situation où l'on

fait du néonatal. Là, très vraisemblablement, on se rapprochera plus des données de l'épidémiologie qui disent qu'effectivement, dans les trois copies en pré-symptomatiques, il y a entre 7 et 10 % de type 1, il y a 80 % de type 2 et 10 % de type 3.

Un intervenant.- C'était exactement le sens de la question que j'ai posée, à laquelle elle n'a pas vraiment répondu.

Le Chef de projet.- Si je peux ajouter une précision sur ces patients, effectivement, il y avait des données dans l'étude SPRINT chez des patients qui avait trois copies du gène SMN2, mais ce sont des données qui sont vraiment très préliminaires, non comparatives, avec un suivi à neuf mois. Mais c'est tout de même ce qui a fait que vous avez souhaité le prendre au remboursement.

Mais un argument aussi pour lequel vous avez octroyé une ASMR V, c'est que les patients pré-symptomatiques, qui ont trois copies du gène SMN2, on sait que dans la majorité des cas, Michel vient de le rappeler, ils vont développer un type 2. Il apparaissait donc logique et pertinent d'octroyer la même note d'ASMR chez ces patients pré-symptomatiques qui vont donner un type 2 que chez les patients symptomatiques et qui ont un type 2.

Même s'il existe des arguments pour dire qu'il y a une efficacité supérieure si l'on prend en charge au plus tôt les patients, pour l'instant, les données sont limitées. C'était le cheminement qu'il y a eu pour arriver à cette ASMR V.

M. le P^r CLANET.- Cela n'empêche pas de les traiter.

M. Le Président.- Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER.- Je trouve que ce dossier est extrêmement complexe parce que d'une part, on a relativement des données préliminaires, et on n'a pas de recul long terme. La qualité de la vie n'a pas été non plus totalement évaluée, dans la mesure où l'on a une thérapie qui nécessite des PL itératives, avec la difficulté après de faire ces PL lorsqu'il y a des orthèses ou une scoliose et du matériel. C'est ce qu'avait dit Brigitte CHABROL. Et c'est un traitement qui est un traitement unique par voie intraveineuse, et qui est relativement prometteur puisque cela a l'air de corriger dans un sens positif, avec, pour un recul qui n'est peut-être pas suffisant de 18 mois, l'impression qu'il n'y ait pas de régression significative sur le plan neurologique respiratoire.

Alors qu'avec NUSINERSEN, on avait, parce qu'il y a peut-être un peu plus d'antériorité, l'inquiétude sur le fait qu'on avait déplacé le curseur, mais que finalement, inévitablement, la dégradation neurologique et respiratoire allait rattraper cet enfant, ou allait nous rattraper.

Je trouve que c'est assez compliqué à juger. On a des données qui sont très partielles, comme le disait dans son rapport François GUEYFFIER, on a les 30 ou 40 patients du côté de ZOLGENSMA, et il y en a 140 qui était dans le dossier NUSINERSEN.

C'est très compliqué, mais je trouve que dans le long terme, cette thérapeutique est peut-être plus prometteuse que la thérapeutique, par NUSINERSEN qui est une thérapeutique substitutive ou qui oblige à des PL itératives jusqu'à la fin.

M. Le Président.- OK. Patrick.

M. le P^r NIAUDET.- Si je comprends bien, pour les patients pré-symptomatiques, cela concerne des enfants pour lesquels il n'y a un cas index dans la famille, dans la mesure où il n'y a donc pas de diagnostic à la naissance systématique dans la population ? C'est bien le cas, non ?

Le Chef de projet.- Pour l'instant, oui.

M. le P^r NIAUDET.- Finalement, ne faut-il pas se baser sur le type du cas index pour juger de la prescription, plutôt que sur le nombre de copies ? C'est le premier point.

Le deuxième point, je voudrais revenir sur le problème des microangiopathies thrombotiques. Je suis frappé de voir que dans les effets secondaires, on parle de thrombopénie, comme un problème relativement fréquent. Ne faudrait-il pas, dans l'avis, demander que tous les patients qui ont cette thrombopénie aient une évaluation un peu plus poussée en particulier sur les urines, pour aller chercher hématurie, protéinurie et de la fonction rénale. Cela a-t-il été fait de façon systématique dans le suivi de ces enfants ?

M. Le Président.- Tu as tout à fait raison. Je ne suis pas sûr qu'une simple bandelette urinaire soit prévue dans le suivi. Je pense qu'il faut qu'on le fasse, qu'on l'impose, absolument. Il y a sûrement des thrombopénies, comme tu le sous-entends qui sont des microangiopathies à minima, c'est probable.

M. le P^r MERCIER.- Et pourtant une bandelette urinaire, c'est simple et cela ne coûte pas cher.

M. Le Président.- Exactement.

M. le P^r CLANET.- Patrick a raison. Si l'on reste dans la fratrie et si c'est effectivement pré-symptomatique, dans lequel il y a déjà un cas qui a un type 1, il va être très vraisemblable que ce sera un type 1. Si on reste dans les fratries, je pense que Patrick a raison. Si l'on passe en néonatal, ce qui arrive très rapidement, cela va changer.

M. Le Président.- Je suis désolé, il faut que l'on avance. Pour les commentaires, schizocyte bien d'accord, si l'on a un doute ou si la bandelette est anormale.

Et Olivier, je suis d'accord aussi avec toi, cela a été un peu limité sur des réponses sur l'évolution respiratoire, et évidemment en qualité de vie, cela reste insuffisant aussi dans les éléments que l'on a actuellement.

Je propose qu'on passe au vote parce qu'on prend du retard. L'idée était que l'on conserve le vote que l'on avait proposé. Vous l'avez sous les yeux, je ne vais pas reprendre chacune des catégories parce que finalement on avait donc plusieurs ASMR différentes. Pour les différentes catégories

proposées, le SMR est important, mais l'ASMR serait un ASMR III pour les patients symptomatiques de type 1, un ASMR V pour les symptomatiques de type 2, un SMR insuffisant pour les patients symptomatiques de type 3 et pour les pré-symptomatiques, SMR important pour tous, un ASMR III comme SPINRAZA pour les une copie et deux copies de SMN2, et un ASMR V pour les trois copies de SMN2.

Le Chef de projet.- Pierre, je me permets juste une toute petite précision. Chez les patients symptomatiques avec un type 2, c'est bien une ASMR V, dans la stratégie thérapeutique qui exclut SPINRAZA. C'est ce que vous aviez voté. Le laboratoire veut inclure le SPINRAZA, c'est la nuance que vous pouvez préciser.

M. Le Président.- Je pense qu'il faut rester sur excluant SPINRAZA. Je ne sais pas ce que vous en pensez. De même d'ailleurs que pour les trois copies de SMN2 chez les pré-symptomatiques. Mathilde, tu es d'accord ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, complètement. C'est-à-dire que vous l'aviez fait volontairement, puisque vous vous basez sur le *continuum* d'efficacité, et non sur des données cliniques, là où SPINRAZA avait des données cliniques. C'est compliqué de dire que cela n'apporte rien de plus qu'un médicament pour lequel vous avez des données sans données. Mais c'est à vous de voir si vous voulez le maintenir, bien sûr.

M. le P^r CLANET.- Nous l'avons fait en fonction des données que nous avons. Ces données sont susceptibles d'évoluer dans le temps, assez rapidement. En fonction de ce qu'ils nous apporteront, on les fera évoluer. Mais aujourd'hui, on ne peut pas anticiper. De toute façon, comme l'a dit François, l'accès au médicament est limité, par conséquent, c'est uniquement l'évaluation de l'ASMR. Et l'évaluation de l'ASMR ne peut se faire que sur des données. Nous avons déjà extrapolé des données. Mais je crois que nous ne pouvons pas continuer d'extrapoler de façon excessive.

M^{me} le D^r DEGOS.- On a déjà fait de l'extrapoler.

M. Le Président.- Je suggère aussi, suite aux échanges avec Patrick, qu'il faut vraiment rajouter d'imposer une surveillance néphrologique, a minima. Je proposerai bien une bandelette chez tout le monde, et une recherche de schizocytes chez ceux qui ont une thrombopénie.

M. Le Président.- Et pour la fonction rénale, la créatinine.

M. le P^r CLANET.- Cela fait partie de leur surveillance, j'espère.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce serait dans la place dans la strate que l'on rajouterait que : « par ailleurs, vous alertez sur l'importance de surveiller la fonction rénale par bandelettes urinaires et créatininémie ?

M. Le Président.- Cela pose un problème de fond, parce que je n'ai pas vu de publication là-dessus. Je ne sais pas si tu ne les avais.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il en a mis une.

M^{me} le D^r DEGOS.- Elle a dit que c'était trop récent pour être publié.

Un intervenant.- Je viens de regarder sur PubMed, je n'ai rien vu.

Le Chef de projet.- J'ai mis une publication dans le chat des trois cas de la publication de novembre 2020 avec les trois cas dont elle a parlé, de microangiopathie. On n'avait rien dans le dossier. Ce n'est pas dans le PGR. Effectivement, nous ne l'avions pas évoqué, parce qu'on n'en avait pas connaissance.

M. Le Président.- Il faut le rajouter, c'est important.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On va le moduler un peu, Pierre, tu es d'accord. C'est-à-dire en expliquant que : suite à une publication récente et après avis d'experts, le Comité considère qu'il est nécessaire de suivre la fonction rénale, en particulier pour détecter les microangiopathies thrombotiques.

M. Le Président.- Ce n'est pas que la fonction rénale, parce que les marqueurs dont on parle, les schizocytes ce n'est pas de la fonction rénale. Je serais d'avis de faire, comme dit Patrick, la créatinine chez tout le monde, la bandelette urinaire chez tout le monde. Et je te dis recherche de schizocytes chez les thrombopéniques

Un intervenant.- Et d'hémolyse.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Recherche de schizocytes si thrombopénie documentée.

Un intervenant.- Et des signes d'hémolyse.

M. Le Président.- Des LDH par exemple.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Recherche de schizocytes si thrombopénie documentée, ou

Un intervenant.- Haptoglobine et LDH

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

Le Chef de projet.- Oui, on vous fera valider.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On rajoute cela dans la place dans la strate en référençant la publication qu'on a mentionnée dans le fil du chat.

M. Le Président.- On vote pour maintien de Inaudible 2.24.27 ou pas.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Merci, nous avons 19 voix favorables au maintien des conclusions de l'avis précédent.

(La Commission de la transparence adopte à l'unanimité sur les observations faites en séance.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je ne pouvais pas te répondre parce que je faisais le double comptage en même temps, mais nous avons une question sur la population cible à vous faire valider. Tu peux en parler rapidement.

Le Chef de projet.- Oui, très rapidement. C'est une proposition. Le laboratoire, dans ses observations écrites, est revenu sur la population cible. Dans le calcul, nous avons pris des données d'incidence française qui étaient tirées d'une publication récente de 2018 de la filière FILNEMUS, et qui rapportent une incidence de 15 à 19 patients pour 100 000 personnes en France par an. La publication précise que ces données d'incidence font partie de la fourchette haute des pays européens parce que l'incidence européenne est aux alentours de 10 patients pour 100 000. Le laboratoire souhaiterait prendre l'incidence européenne et pas l'incidence française tirée de la publication française, que je viens de citer.

On vous propose, après avoir vu avec le bureau et les experts, de ne pas accepter, parce que cette publication française est récente. Elle provient de la filière et elle est de toute façon certainement sous-estimée. Je ne sais pas si Michel, vous voulez rajouter quelque chose.

M. le P^r CLANET.- D'abord, je voudrais faire remarquer que c'est la même publication dont ils ont parlé tout à l'heure sur la diapo 7, effectivement, et dont ils se sont servis par ailleurs. Après en avoir rediscuté avec les spécialistes, s'il peut y avoir une mauvaise évaluation, c'est une sous-estimation plutôt qu'une surestimation. Par conséquent, on peut prendre les données de cette publication.

Le Chef de projet.- La population cible resterait donc la même, et elle est estimée dans le périmètre du remboursement que vous avez établi, entre 100 et 130 nouveaux patients par an.

M. Le Président.- OK. On le revote ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, mais on peut demander s'il y a une opposition ? Parfait. Si vous êtes d'accord, on vous propose, comme c'est un maintien de l'avis dans son intégralité, y compris la population cible, d'adopter aujourd'hui et de libérer l'avis, *modulo*, la phrase d'ajout de la surveillance cénale. Pierre, on propose de te la faire relire pour validation de la CT.

M. Le Président.- OK.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Merci beaucoup.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe ou l'exactitude des noms et termes suivants :

ADAM stress, 11

Lie, 10

sifosse, 6

Urtizberea, 10

Véronique FREHAUT-GAUTHIER, 12

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