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.

EVRYSDI 0,75 mg/ml* (ATUp) (risdiplam) (CT-19266) ROCHE SAS Examen Inscription (CT)

(Brigitte Chabrol rejoint la séance)

Pierre Cochat, le Président.- Désolé Brigitte. On va passer maintenant à EVRYSDI que le chef de projet nous présente, ensuite, il y aura toi, Sylvie Chevret, Michel Clanet.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Non, je n'y suis pas non plus.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord.

Sarah Koné, pour la HAS.- C'est Sylvie Chevret qui a fait un rapport.

Pierre Cochat, le Président.- OK.

Un chef de projet pour la HAS.- Très rapidement. Cela ira plus vite que pour ZOLGENSMA, puisque nous avons vu déjà pas mal de choses. EVRYSDI, c'est modificateur d'épissage du pré-ARN du gène SMN2, qui va conduire à une augmentation de la production de la protéine SMN fonctionnelle, et stable. Ce médicament a été en ATU nominative chez les patients atteints de type 1 puis de 2. Il est actuellement en ATU de cohorte depuis avril 2021 pour le traitement des patients symptomatiques atteints de SMA de type 1, 2 et 3, en cas d'intolérance ou d'impossibilité d'administration des alternatives et après avis d'une RCP de la filière FILNEMUS.

Son indication d'AMM, qui a été obtenue en mars, c'est le traitement de l'amyotrophie spinale 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus, avec soit un diagnostic clinique de SMA de type 1, de type 2 ou de type 3, ou avec une à quatre copies du gène SMN2. Cette deuxième partie de l'indication est un peu floue parce qu'elle ne précise pas s'il y a un diagnostic clinique ou pas, si les patients sont asymptomatiques ou pas. Il convient de la « décortiquer », comme on l'avait fait pour ZOLGENSMA. Cela comprend des patients symptomatiques qui peuvent avoir un type 1, 2 ou 3, mais cela revient à la première sous-partie de l'indication. Mais cela peut comprendre aussi certains patients asymptomatiques théoriquement, avec un type 4 qui aurait quatre copies du gène SMN2, bien que ces patients soient très rares. Cela concerne aussi bien sûr les patients pré-symptomatiques avec une à quatre copies du gène SMN2, et qui sont susceptibles de développer un type 1, 2, 3 ou 4.

Concernant les données disponibles et fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande, vous avez l'étude de phase III non comparative, FIREFISH, qui a été menée chez les patients atteints de SMA de type 1 et l'étude de phase III comparative versus placebo, SUNFISH qui a été menée chez les patients atteints de SMA de type 2 et de type 3 non ambulants. Vous avez également des comparaisons indirectes qui ont été réalisées versus SPINRAZA et ZOLGENSMA dont le Professeur Chevret vous parlera, vous avez reçu son rapport, ainsi que des données sur lesquelles je ne vais pas revenir.

Le rapport d'ATU nominative protocolisé se trouve dans le document préparatoire qui vous a été transmis. C'est un rapport intermédiaire. Le laboratoire nous a transmis le rapport final, je pourrais vous en parler si besoin. Il est à noter que chez les patients pré-symptomatiques, il n'y a pas encore de données disponibles, l'étude RAINBOWFISH étant en cours.

Très rapidement, l'étude FIREFISH chez les patients atteints de SMA de type 1. C'est une étude non randomisée, non comparative, en deux parties. La partie 1, c'était une partie de recherche de doses, et la partie 2, une partie d'évaluation de l'efficacité où les patients recevaient le risdiplam à la dose validée dans la partie 1, et conformément à la dose qui a été par la suite validée par l'AMM.

41 patients ont été inclus. Tous avaient une SMA de type 1 et avaient deux copies du gène SMN2. Le critère de jugement principal, c'était la proportion de patients qui pouvaient s'asseoir sans soutien pendant 5 secondes après douze mois de traitement, ce pourcentage a été de 29,3 %, sachant que les données de suivi à 24 mois sont disponibles. Le pourcentage est de 61 %. Le pourcentage de patients sans ventilation permanente à 12 et 24 mois était de 85,4 %.

Concernant l'étude SUNFISH, c'est une étude de phase II ou III, randomisée, comparative versus placebo, menée en double aveugle. 180 patients ont été inclus dans la partie 2. C'était également une étude en deux parties, et randomisée selon un ratio de 1. 120 patients ont reçu le risdiplam, 60 ont reçu le placebo. 71 % des patients avaient une SMA de type 2 et 87 % avaient trois copies du gène SMN2. Une minorité avait un type 3 avec deux ou quatre copies du gène SMN2.

Le critère de jugement principal, c'était la variation moyenne d'un score de mesure de la motricité qui est validé, le score MFM32 à douze mois, par rapport à l'inclusion. A la date de l'analyse principale, avec douze mois de suivi, la variation moyenne de ce score était de 1,36 point dans le groupe risdiplam, pour un score de 45,5 à l'inclusion, et de -0,19 point dans le groupe placebo pour un score à l'inclusion de 47,37. C'est une différence de 1,55 point de variation entre les deux groupes.

Il y avait des critères de jugement hiérarchisés, qui n'étaient pas tout significatifs, notamment, il n'y a pas eu de différence significative qui a été mise en évidence sur le score de motricité HFMSE et la capacité respiratoire forcée.

Je laisse la parole aux experts.

Pierre Cochat, le Président.- Brigitte.

Brigitte Chabrol.- Je ne vais pas reprendre le début sur la description des amyotrophies spinales. Sur les études qui ont été présentées, elles ont été très bien décrites par le chef de projet. Le critère, nous en avons déjà discuté tout à l'heure, était de 5 secondes après douze mois de traitement, alors que tout à l'heure nous parlions de 10 secondes dans une autre étude. Là encore, je crois que cela traduit surtout l'amélioration du tonus axial qui n'existe pas chez ces patients, qui ont une hypotonie telle, qu'ils ne tiennent même pas leur tête.

Pour la tolérance, ce qui a été présenté dans les deux études montrait la méthodologie utilisée. Pour la première étude, l'âge moyen d'inclusion était plus de 6,7 mois, et un tableau clinique d'amyotrophie spinale de type 1 était homogène. Il représentait bien ce qu'on observe en clinique courante. Pour la deuxième étude, c'était plus hétérogène, même si les groupes étaient faits par classes d'âge, appareillés avec le groupe placebo par classes d'âge en fonction des groupes.

Enfin, l'apport de ce médicament dans la stratégie actuelle, on vient de parler largement de ZOLGENSMA, donc je ne reviendrai pas là-dessus. Pour mémoire, pour le nusinersen, on avait publié la cohorte française en 2020.

Je vous ai remis les différents détails que l'on avait déjà présentés précédemment. Pour des enfants qui avaient été traités très tôt avant l'âge de 2 ans, on avait une augmentation nette de score moteur, mais un peu plus de support nutritionnel et ventilatoire après un an de traitement.

Pour les enfants âgés de plus de 2 ans, ce qui correspond ici aux enfants qui ont été traités dans l'étude SUNFISH, c'était plus compliqué de mettre en évidence leur amélioration. Là encore, il y a une modification de l'histoire naturelle.

Il n'y a pas d'hydrocéphalie, il n'y en a toujours pas actuellement, mais des difficultés pour certains de continuer le traitement du fait de l'arthrodèse et de la scoliose, difficulté de l'APL.

Le risdiplam est disponible en France sous forme d'ATU. 39 patients ont été traités. Je vous ai remis le descriptif des patients qui ont été donnés dans la fiche récapitulative de l'ATU. C'est plus quelque chose de totalement descriptif en donnant l'état des patients. Il y a des effets sur la pharmacovigilance avec de la fièvre, de la diarrhée, des refoulements œsophagiens. Il n'y a pas d'effets graves qui ont été notés au cours de ces six mois. Par contre, les données d'évolution motrice, respiratoire et nutritionnelle ne sont pas encore disponibles.

Les alternatives médicamenteuses possibles pour les types 1 et 2 sont le nusinersen et le ZOLGENSMA, et pour le type 3, le nusinersen. Les thérapies non médicamenteuses, je n'y reviendrai pas, ce sont les mêmes. C'est la prise en charge du handicap.

Les questions qui vont se poser, ce sont des données de sécurité précliniques qui nous ont fait discuter avec en particulier l'atteinte visuelle. L'atteinte rétinienne est réversible à l'arrêt du traitement et avait été observée dans des études de sécurité non clinique. Ce n'est a priori pas dans les études cliniques. Ceci étant, la surveillance doit être importante. Il y a également pour des jeunes, et en particulier pour les jeunes ados et chez les adultes, avec plutôt des types 3 ou des types 2 évolués, le problème d'altération de la fertilité. Ce qui fait qu'actuellement, il est recommandé une préservation de sperme avant le début de traitement, et d'arrêter le traitement pendant au moins quatre mois.

Je ne reviendrai pas sur la qualité de vie et le problème du diagnostic anténatal et néonatal, parce que c'est exactement la même situation.

Dire que, ce médicament a une efficacité sur l'atteinte motrice avec une amélioration de la motricité et de la survie telle que cela a été démontré dans les essais cliniques. On ne peut pas encore en témoigner dans une cohorte d'histoire en vraie vie. Il améliore aussi, semble-t-il, la motricité chez des patients plus âgés.

Il inscrit dans la gamme des thérapies disponibles. La délivrance *per os* est particulièrement utile chez des patients plus âgés où l'administration intrathécale devient difficile ou non-admise par le patient. Mais aussi, il faut souligner que la délivrance *per os*, qui est quotidienne une fois par jour, expose aussi à un risque de non-compliance par rapport à une injection intrathécale qui se fait tous les quatre mois ou une thérapie génique qui se fait en une seule fois.

Enfin, mais cela a été bien décrit, l'ensemble des indications doivent être discutées de manière collégiale. Il est absolument indispensable d'avoir un suivi très rigoureux.

Voilà ce que je peux vous transmettre sur la présence de cette troisième piste thérapeutique dans les amyotrophies spinales.

Pierre Cochat, le Président.- Excusez-moi, je m'étais déconnecté. Après c'est Sylvie, je pense.

Madame Chevret, membre de la CT.- J'ai regardé surtout les comparaisons indirectes dans ces deux situations, sur les types 1 et sur les types 2 et 3.

Sur les types 1, ils ont fait deux types de comparaisons. Des comparaisons historiques à des cohortes observationnelles, et des comparaisons indirectes dont vous allez être de plus en plus au courant sur les fameux MAIC dont je vais reparler.

Sur les types 1, qu'est-ce que les comparaisons historiques ? C'est quand ils ont comparé soit à des cohortes, soit à des valeurs de la littérature, des valeurs fixes. La première chose, c'est comparé aux cohortes. Ils utilisent un critère de jugement dont vous n'avez pas parlé, mais qui est clinique, qui est la survie, l'âge au décès ou l'âge à la mise en œuvre d'une ventilation permanente ou le décès. C'est un critère composite.

Mais la particularité qui est liée évidemment à cette maladie, c'est mesuré sur une échelle d'âge et non pas de délai après l'inclusion. Cela peut poser des problèmes, surtout quand on compare à des données extérieures liées au fait que plus vous incluez un inaudible^{3.41.27}, plus vous savez qu'il est vivant. C'est ce qu'on appelle une troncature à gauche, c'est que l'inclusion dans votre étude est conditionnée par la survie de l'enfant au moment de l'inclusion. Après, remettre une courbe de survie sur une échelle d'âge, c'est biaisé. C'est d'autant plus biaisé que les enfants comparés n'avaient pas le même âge au début de chaque étude. C'était un préambule général sur ce qu'ils font.

Les comparaisons indirectes, par rapport aux données de la littérature, c'est un article dont je vous ai parlé tout à l'heure, qui a été publié par la même équipe que celui qui a fait l'essai ENDEAR, d'ailleurs, Finkel. Il utilise une cohorte de 34 enfants de type 1 qui ont un début plus ou moins

précoce. Il y en a 8 sur les 34 qui ont un début avant trois mois. Ils sont aussi hétérogènes en termes de nombre de copies, puisqu'il n'y en a qu'une vingtaine qui ont deux copies. Ils trouvent des différences énormes sur la survie notamment.

Je voulais dire aussi que la courbe de survie, je ne sais pas ce qu'ils ont fait, mais vous serez capables de vous rendre compte que ce n'est pas une présentation habituelle de comptes de Kaplan Meyer, puisque ce n'est pas du tout une allure en marche d'escalier, mais c'est une allure un peu comme si c'était des estimations actuarielles. Je ne sais pas vraiment ce qu'ils ont fait.

Manifestement, il y a eu deux décès sur la première année, puisqu'il n'y a qu'un suivi à douze mois, quand ils présentent ces données, en février 2019. Alors que depuis, nous avons vu cela avec le chef de projet tout à l'heure, il y a des données actualisées à 24 mois. J'ai remarqué qu'il y a deux décès supplémentaires sur les données de FIREFISH qui ne sont pas du tout présentées dans ces comparaisons historiques.

La deuxième chose, c'est qu'il y a des comparaisons à des proportions historiques de pourcentage de réponses, mais honnêtement, je n'ai pas réussi à comprendre d'où elles venaient, ni leurs valeurs, puisque de toute façon, on ne connaît pas les populations comparées, notamment en termes d'âge ou de nombre de copies. Cela me semble assez fantaisiste.

Les comparaisons indirectes type MAIC, ou STC sont faites pour comparer le produit EVRYSOI, risdiplam, soit au nusinersen, soit ZOLGENSMA. J'ai deux remarques à faire. La première, c'est que sur nusinersen, de façon très étrange, ils utilisent comme méthode la comparaison non pas au nusinersen simplement, mais ils construisent leur score qui va permettre d'égaliser les populations non pas sur le bras nusinersen uniquement, mais sur l'ensemble de l'essai. Ils mélangent les malades du bras expérimental et du bras contrôle, qui était un best standard of care. Alors que les deux groupes étaient d'ailleurs relativement différents. Cela m'a étonnée pour un essai clinique, puisqu'il y avait un pourcentage de ventilés qui passait presque du simple au double sur l'essai ENDEAR qui avait évalué le nusinersen.

Les populations sont relativement différentes, avec des âges au début différents et des scores moteurs différents également.

Enfin, ils présentent une comparaison qui ne montre pas de différence avec ZOLGENSMA, et là encore, je trouve que c'est un effectif extrêmement faible puisqu'il y a 22 sujets dans l'étude ZOLGENSMA. En plus, ce qui est amusant, c'est qu'ils utilisent une méthodologie qui est plus complexe que la MAIC, en disant que la MAIC ne peut pas être faite puisqu'on n'arrive pas à contrôler les différences initiales de population. La STC non plus. J'ai envie de dire qu'utiliser un modèle qui a été construit sur une population pour l'appliquer à l'autre, si l'autre population n'est pas la même, cela conduit aussi à des résultats biaisés.

Enfin, ils précisent que les deux traitements sont équivalents, mais pour moi, l'absence de différence ne signifie pas d'équivalence.

Enfin, sur les types 2 et 3, ils comparent le médicament risdiplam au nusinersen, à partir de deux essais randomisés. C'est une méthodologie qui est plus robuste puisqu'elle utilise les données comparatives de deux essais randomisés. On peut juste noter qu'il y a une grande hétérogénéité, comme vient de le souligner l'expert sur la population incluse, puisque c'étaient des enfants qui avaient entre 2 et 25 ans. Elle ne montre pas de différence sur des critères, cette fois-ci, qui ne sont plus cliniques, mais qui sont des critères de réponses, dont vous n'avez pas parlés ? Ce sont des modifications d'échelle motrice et des réponses. Mais là encore, la différence n'est pas démontrée. Ils concluent là encore à une équivalence des deux produits.

Vous aurez compris que je n'ai pas été emballée par leur dossier, même si je l'ai trouvé extrêmement compliqué dans le mode de présentation à lire. Je trouve que nous ne sommes pas aidés par leur présentation.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Jean-Pierre.

M. Thierry, membre de la CT.- C'est une contribution d'une association agréée par le Ministère de la Santé qui s'appelle ECLAS, Ensemble contre l'amyotrophie spinale de type 1, et qui réunit 90 adhérents, des familles de petits patients touchés par SMA type 1. Ils n'ont aucune contribution des entreprises qui développent des médicaments pour cette maladie.

Sur le fardeau de la maladie, on le connaît évidemment pour les petits patients avec cette mortalité de 95 % avant 2 ans pour ceux qui ont un type 1. Au passage, ils soulignent que les capacités intellectuelles sont préservées l'éveil et la sociabilité sont souvent exceptionnelles. Cela confirme d'ailleurs sur des SMA de type 2 ou 3 relativement plus âgés, et c'est moi qui rajoute cela, ils sont souvent extrêmement brillants. Cela m'a été rapporté par des gens de l'AFM-TELETHON et j'ai pu le constater moi-même.

La maladie sur l'entourage, évidemment, il y a une charge importante pour la famille qui doit accompagner le suivi médical très lourd et pratiquer des gestes infirmiers. Il y a la gestion du handicap dont on a parlé. Dans les cas de type 1, en l'absence de traitement, la prise en charge de l'enfant peut se traduire par un accompagnement vers une fin de vie rapide, bouleversant ainsi la vie de la famille et provoquant des traumatismes durables.

Evidemment, il cite le SPINRAZA, le ZOLGENSMA, pour revenir à l'intérêt de la nouvelle présentation, puisque le risdiplam pour l'association a l'air d'être bien toléré. Comme pour les deux autres thérapeutiques existantes, ils rapportent que les fonctions motrices et respiratoires d'une grande partie des patients sont améliorées. Ils font référence à l'ATU sans donner un nombre de malades, mais ils rappellent que des familles de patients pointent un impact positif sur le quotidien grâce à l'administration par voie orale sonde naso-gastrique, gastrique ou jéjunale.

Ils citent une éventuelle mise à disposition en ville possible, un mode d'administration qui évite le passage à l'hôpital ou une hospitalisation et qui présente un geste plus anodin, simple prise de sirop au quotidien. Le risdiplam peut répondre à des besoins et particularités de nombreux

patients non favorables ou non éligibles au SPINRAZA ou ZOLGENSMA.

Ils comparent les trois produits en mettant l'efficacité sur le même niveau, et en précisant que chacun peut avoir sa place, sa chance dans la stratégie thérapeutique. Ils rappellent aussi qu'évidemment, la précocité du traitement est importante étant donné les conséquences cliniques sur les malades.

Ils rappellent aussi, comme l'AFM, que la classification par type est utile, mais n'a pas tout son sens d'un point de vue clinique. Un type 3 non ambulant peut être cliniquement proche d'un type 2. Certains types 1 ont un état clinique comparable à ces types 2 du même âge. Un type 3 ambulant peut perdre la marche dans un laps de temps court.

Au final, ils trouvent important que l'accès au risdiplam soit le plus large possible, quel que soit le type de SMA ou l'âge du patient. Merci.

Madame Chevret, membre de la CT.- J'ai oublié de demander s'il y a des comparaisons directes qui sont prévues entre ces médicaments des types 1?

Un chef de projet pour la HAS.- Pas à ma connaissance.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Il y a une question de Serge Kouzan.

M. Thierry, membre de la CT.- Je voulais savoir, Madame, comment vous placeriez ce médicament *per os* par rapport aux deux autres en termes de rapport efficacité, tolérance ?

Brigitte Chabrol.- Pour l'instant, les données que l'on a, si on reprend sur le type 1, je suis un peu étonnée du rapport de l'association ECLAS, parce que les enfants qui ont été sous ATU étaient beaucoup plus âgés que des types 1 classiques. Je pense que c'était plus des enfants qui avaient soit des types 1, avec une ventilation permanente, soit des types 2.

Pour les tout-petits, on n'a pas encore fait la preuve d'une amélioration. Je pense qu'il faut qu'on attende encore un peu sur l'amélioration au bout de deux ans de traitement, pour voir si on aura les mêmes scores moteurs. Je suis tout à fait d'accord sur l'étude. Ce serait bien qu'on ait une étude bien coordonnée entre les trois médicaments. Parce qu'il est très difficile, vous le voyez bien dans les documents, de faire la part des choses.

Après, on peut mettre en avant la facilité d'administration. C'est vrai, le fait que ce ne soit *per os*, on peut dire qu'en pédiatrie, c'est peut-être l'administration la plus facile. Je dois dire qu'en termes de compliance, cela pose aussi des questions. On sait aussi que pour d'autres médicaments utilisés dans des maladies rares, la compliance n'est pas toujours excellente.

Franchement, ce n'est pas que je veuille faire une réponse de Normand, mais je n'ai pas assez d'éléments pour répondre de façon précise pour les tout-petits.

Par contre, pour les enfants un peu plus grands pour lesquels la décision de traitement a été prise

ou qui sont déjà traités, c'est vrai qu'en particulier pour le nusinersen, le fait de ne pas avoir à faire d'injection intrathécale va rendre de très grands services, soit pour des enfants qui refusent, et il y en a, l'injection intrathécale, l'enfant ou sa famille, soit également pour des enfants où cela devient extrêmement difficile. En sachant que là aussi, il va y avoir des voies d'abord pour l'injection intrathécale qui vont se mettre en place, et que certaines familles et enfants préfèrent l'injection intrathécale. Vous voyez, c'est très compliqué. On n'a pas encore de critères objectifs pour dire que l'enfant ira mieux avec cette thérapie ou celle-là. On ne l'a pas encore et ce n'est pas dans les essais. Vous l'avez bien montré, c'est très compliqué d'avoir ces essais comparatifs pour qu'on arrive à y voir clair.

Pierre Cochat, le Président.- Le chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Je voulais questionner le Professeur Chabrol sur l'étude SUNFISH principalement. Je crois bien que le critère de jugement principal qui était la variation du score MFM est un critère pertinent et validé. Mais je voudrais vous questionner sur la quantité des faits : avec une variation entre les deux bras qui est de 1,55 point vous paraît-elle pertinente ?

Cela rejoint une deuxième question, mais cela va dans le même sens sur les critères de jugement secondaire, où on a parfois des quantités d'effets qui semblent un peu faibles et des résultats sur d'autres critères de jugement secondaire qui sont non significatifs.

Ma question globale, c'est si ces résultats de l'étude SUNFISH vous paraissent convaincants chez les patients de type 2 et 3 non ambulants ?

Brigitte Chabrol.- Sur la MFM, c'est vrai que c'est le critère d'évaluation motrice et c'est celle qui permet d'être le plus proche de la vie quotidienne. Il faut savoir que pour avoir un niveau de MFM, il y a trois niveaux différents : les membres inférieurs, les membres supérieurs, et également au niveau axial. A priori, d'après les résultats, on voit un gain de fonction qui s'exprime au niveau des membres supérieurs. C'est par exemple, un patient qui arrive à avoir un point de plus qui va lui permettre d'arriver à manger tout seul ce qu'il ne faisait pas. Ce sont des choses comme cela aussi qui vont se traduire dans le quotidien et qui vont améliorer « l'autonomie » du patient.

Un chef de projet pour la HAS.- D'accord. Merci. J'ai une autre question et cela concerne les patients de type 3 ambulants dont on n'a pas de données, dans les études. Vous recommandez actuellement l'utilisation de ce traitement, sachant que généralement, chez ces patients qui sont des patients grands, vous ne faites pas de nusinersen, vous ne faites pas d'intrathécale.

Brigitte Chabrol.- En règle générale, non, parce que ce n'était pas dans l'indication initiale du nusinersen. Certains ont été mis quand ils ont des formes de type 3 qui s'aggravent dans l'enfance. Je ne parle pas à l'âge adulte, mais dans l'enfance, soit très précocement après l'acquisition de la marche pour lequel il y a vraiment une indication de mise sous traitement ? Jusqu'à présent, ils étaient mis sous nusinersen, mais le risdiplam aura à ce moment-là son indication. Et pour des adolescents aussi, donc un peu plus âgés, cela peut être intéressant.

Là aussi, c'est l'évolution au cas par cas de chaque enfant en fonction de sa vitesse d'atteintes motrices et s'il y a une notion d'aggravation. Ce sont des enfants qui sont vus à peu près tous les six mois.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Jean-Christophe.

M. Mercier, membre de la CT.- Il y a trois stratégies. La seule façon de comparer ces trois stratégies serait un essai thérapeutique académique, parce qu'on ne peut pas attendre que telle compagnie défende son bout de gras. Vous avez une exceptionnelle organisation avec cette Commission neuromusculaire de la Société française de Neurologie. Peut-être qu'il faut que ce soit à l'échelon européen, parce que peut-être qu'il faut un nombre suffisant de patients, avec un recul suffisant. Il faut probablement demander une subvention européenne pour faire cet essai, mais on n'arrivera jamais à trancher autrement.

Madame Chevret, membre de la CT.- Le Téléthon, non ? Il y a de l'argent pour financer.

M. Mercier, membre de la CT.- Peut-être, oui, en effet.

Pierre Cochat, le Président.- Les ERN aussi, les réseaux européens.

M. Mercier, membre de la CT.- On n'arrivera jamais à s'en sortir autrement, et cette question est fondamentale.

Madame Chevret, membre de la CT.- Inaudible 3.58.13 mondiales qui s'accordent vraiment sur des populations où l'âge de début des traitements n'est pas le même. J'ai l'impression que c'est l'élément important, aussi

M. Mercier, membre de la CT.- Il faut cibler une population, peut-être.

Brigitte Chabrol.- Faire des groupes homogènes.

M. Mercier, membre de la CT.- Exactement.

Brigitte Chabrol.- Je suis tout à fait d'accord.

Pierre Cochat, le Président.- Y a-t-il d'autres produits dans les tuyaux, actuellement, de mécanisme original ?

Brigitte Chabrol.- Pour l'amyotrophie spinale, non, je ne crois pas à ma connaissance. Il y en a un quatrième qui arrive.

Un chef de projet pour la HAS.- Non plus.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Alors c'est le moment optimal pour mettre en route cette demande.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est ça.

Madame Chevret, membre de la CT.- Vous pouvez même demander au PHRC, parce que j'ai vu des PHRC avec des financements pour des malades sur l'évaluation des CAR-T cells qui dépassent plusieurs millions pour un essai.

Pierre Cochat, le Président.- OK.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Les industriels ne peuvent pas fournir un peu de médicaments.

Pierre Cochat, le Président.- Françoise je ne t'ai pas entendue.

Madame Chevret, membre de la CT.- Sauf s'ils ont l'AMM.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Mais même, je crois que dans la loi Jardin, on a le droit. Les industriels pourraient fournir un peu de médicaments pour ces études, ça diminuerait un peu le coût.

Pierre Cochat, le Président.- C'est sûr. OK. Merci beaucoup, Brigitte, pour ces échanges.

Brigitte Chabrol.- Merci à vous.

Pierre Cochat, le Président.- Merci et bonne fin de journée.

Brigitte Chabrol.- Vous voyez qu'on est au début de l'histoire. On a encore beaucoup d'incertitudes, ce qui est normal dans ce domaine. Mais c'est assez fabuleux de pouvoir se rendre compte par rapport à cinq ans, en arrière. Voir arriver trois médicaments et se dire lequel on va prendre, c'est complètement... Pierre, tu le sais, quand j'ai commencé l'internat, c'était des choses qu'on n'aurait même pas osé envisager. On est dans une époque de *inaudible* 4.00.16

Pierre Cochat, le Président.- *inaudible* 4.00.16 d'accompagnement.

Brigitte Chabrol.- Oui, mais cela avance et c'est une très bonne chose.

Pierre Cochat, le Président.- OK. C'est sûr. Merci beaucoup, Brigitte. À bientôt.

(Brigitte Chabrol quitte la séance)

Pierre Cochat, le Président.- Y a-t-il d'autres commentaires ou questions ? Tu peux nous remettre éventuellement la diapositive de synthèse.

Un chef de projet pour la HAS.- Je veux bien, mais elle est très lourde et je pense que vous n'y verrez rien. Je vais vous la mettre dans le tchat, mais je vous l'ai envoyée hier soir. Je vous la remets dans le tchat.

Pierre Cochat, le Président.- Il faut qu'on l'ait rapidement sur la main. Le Bureau proposait, mais je vais attendre qu'on ait la diapositive, vous serez plus à l'aise. Encore une fois d'ailleurs, bravo pour tes diapos de synthèse qui sont dans un contexte comme celui-ci absolument exceptionnelles.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Tout à fait.

Pierre Cochat, le Président.- Tu devrais les faire breveter.

Un chef de projet pour la HAS.- Malheureusement, je n'arrive pas à vous la partager. Je vous l'ai transmis hier soir par mail. C'est un PDF d'une seule slide, assez lourd, avec pas mal de choses dessus.

Michel Clanet, le Vice-Président.- On a.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est donc le périmètre de l'AMM d'EVRYSDI, le type 1, 2, 3 et 4, avec jusqu'à quatre copies du gène SMN2, ainsi que les patients pré-symptomatiques avec de une à quatre copies du gène SMN2. On a vu que les seuls résultats dont vous disposez, ce sont les résultats de l'étude FIREFISH chez le type 1 et l'étude SUNFISH chez les types 2 et 3 non ambulants. Le laboratoire revendique un SMR important chez les types 1, 2 et 3, une ASMR III, là où il y a des données chez les types 1, 2 et 3 non ambulants et une ASMR V chez les types 3 ambulants.

Chez les patients pré-symptomatiques, je vous rappelle que vous n'avez pas de données. L'étude RAINBOWFISH est en cours. Le laboratoire revendique l'accès au remboursement par l'intermédiaire d'un SMR important et d'une ASMR V.

En dessous, en jaune et en vert, vous avez le rappel des notes que vous avez octroyées à ZOLGENSMA et SPINRAZA en fonction des sous-types cliniques.

Pierre Cochat, le Président.- Je vais vous dire, puisque vous avez tous cela sous le nez, ce que propose le Bureau : une ASMR IV versus soins de support ou III comme SPINRAZA et ZOLGENSMA pour les types 1, 2, 3 non ambulants ; une ASMR V pour les types 3 ambulants ; et un SMR insuffisant pour les pré-symptomatiques, parce qu'on n'a pas de données.

Mme Chevret, membre de la CT.- Mais il n'y a pas que pour les pré-symptomatiques qu'on n'a pas de données. Pour les types 1, il y a des données que pour les deux copies, par exemple, il n'y a pas de données pour les types 4.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour les types 1, effectivement, il y a des données uniquement

pour les patients qui ont deux copies SMN2. C'était le cas aussi pour ZOLGENSMA et c'était le cas pour SPINRAZA. Tout en considérant que la gravité est proche, qu'il y a un continuum.

Pour ZOLGENSMA, par exemple, vous n'aviez pas de données chez le type 2, mais vous l'avez tout de même pris au remboursement avec une ASMR V, considérant encore une fois le besoin médical et le continuum de la maladie.

Pour SPINRAZA, c'était pareil dans le type 3, vous n'aviez pas donné, mais vous l'avez pris avec une ASMR V.

Pierre Cochat, le Président.- Mais on est d'accord que pour les 4, il n'y avait rien, donc il faudra se positionner pour les 4.

Un chef de projet pour la HAS.- Ces patients sont très rares, mais théoriquement, ce produit pourrait être utilisé chez les types 4, donc il faudrait se positionner. Sachant que les sociétés savantes ne recommandent pas de traiter les patients avec un type 4.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, parce qu'on a juste SPINRAZA avec un SMRI. Sinon, pour les autres, pour ZOLGENSMA, on n'avait rien.

Un chef de projet pour la HAS.- ZOLGENSMA, on n'avait pas l'AMM chez le type 4.

Pierre Cochat, le Président.- OK.

M. Mercier, membre de la CT.- On ne peut pas dire : pas de données, pas de valorisation ?

Pierre Cochat, le Président.- On ne l'a pas fait pour tout, c'est le problème.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Cela paraît raisonnable tout de même.

Un chef de projet pour la HAS.- Si je peux me permettre, parce que c'est assez complexe, je pense que pour le type 4, vous n'avez pas de données et le traitement n'est pas recommandé, la question ne se pose pas. Pour les patients pré-symptomatiques, c'est vraiment dommage parce qu'en plus, ce sont ces patients qui seraient susceptibles de bénéficier le plus du traitement, mais nous n'avons pas encore de données. Cela me paraît difficile d'extrapoler les résultats dont vous disposez chez les patients symptomatiques.

Ensuite, pour les patients symptomatiques, le bénéfice du traitement à l'air...

Pierre Cochat, le Président.- Surtout dans les types 1.

Un chef de projet pour la HAS.- Surtout dans les types 1. Est-ce du même ordre que ZOLGENSMA et SPINRAZA ? C'est assez compliqué. L'expert ne pouvait pas répondre à cette question.

Pierre Cochat, le Président.- Les groupes les plus à risque et qui ont le plus de chance de

bénéficier du traitement, c'est tous les pré-symptomatiques et les types 1 symptomatiques. C'est vrai que c'est dans ces groupes qu'on a envie d'étendre les données qui ne sont pas complètes. On est d'accord, mais c'est vrai qu'on l'a fait pour les autres.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Les pré-symptomatiques, il y a une étude en cours.

Un chef de projet pour la HAS.- Normalement c'était maintenant les résultats.

Mme Chevret, membre de la CT.- On ne peut pas conditionner ? On ne peut pas attendre les données ?

M. Mercier, membre de la CT.- Pas de données, pas de valorisation.

Un intervenant.- C'est très difficile pour les familles, sur les pré-symptomatiques.

Michel Clanet, le Vice-Président.- On a étendu pour les autres dans lesquels on n'avait pas de données pour des patients qui étaient en type 2 et en type 3. Là, on sait que pour les pré-symptomatiques, si ça marche, c'est là-dedans que cela marche particulièrement. Inaudible 4.07.21 pour les types 1 avec deux copies et pas pour les pré-symptomatiques qui ont...

M. Binard, membre de la CT.- Mais l'étude en cours a fini ses inclusions ou pas ? Sinon, vous allez flinguer.

Un chef de projet pour la HAS.- L'étude en cours a fini ses inclusions. On devait normalement avoir des premiers résultats en juin.

Pierre Cochat, le Président.- Tu sais pourquoi on ne les a pas. ?

Un chef de projet pour la HAS.- Aucune idée.

Mme Chevret, membre de la CT.- On ne peut pas leur demander ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Ce qu'on peut faire, c'est dire oui en demandant à revoir dans six mois.

Plusieurs personnes parlent en même temps.

Mme Chevret, membre de la CT.- Conditionner.

M. Binard, membre de la CT.- Le *go to market* est plus rapide, si l'on commence par les symptomatiques, c'est tout. Mais il faut aussi prendre en compte les bases physiologiques.

Un chef de projet pour la HAS.- Je me permets juste de vous rappeler que SPINRAZA et ZOLGENSMA sont disponibles pour les pré-symptomatiques. Cela représente trois à cinq patients par an en France, vu qu'il n'y a pas de diagnostic anténatal.

Pierre Cochat, le Président.- Mais aussi EVRYSDI.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est la filière qui va choisir comment le produit disponible.

Pierre Cochat, le Président.- Ce que veut dire le chef de projet c'est qu'il n'y a pas besoin d'EVRYSDI, c'est cela ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je ne dirais sûrement pas cela. Je dis juste qu'en attendant les résultats qui devraient arriver prochainement, je ne suis pas certain que vous devriez vous prononcer positivement pour l'instant chez les patients pré-symptomatiques, sachant qu'en plus, il y a déjà deux médicaments disponibles

Pierre Cochat, le Président.- Ils ne font pas sens. Ils n'ont pas zéro chance.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est un peu incohérent avec ce que vous avez présenté aussi sur le plan physiopathologique.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ils reviennent dans six mois avec les résultats, et on y verra clair.

Sarah Koné, pour la HAS.- Là, il n'y a aucune donnée et les données arrivent. Vous avez effectivement l'option d'attendre d'avoir les données.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Cela me paraît sage.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a deux points de vue factuels et rigoureux, comme nous devons l'être, devraient se baser sur des données. Je suis d'accord. Mais il y a aussi une logique et un aspect éthique, il me semble, c'est que cela ne peut pas ne pas être actif, ce n'est pas possible. Ce n'est mathématiquement pas possible. On prive peut-être un tout petit nombre de patients d'une option thérapeutique dont on sait qu'elle sera efficace. Médicalement, cela me gêne un peu.

Sarah Koné, pour la HAS.- Mais déjà on extrapole, parce que comme l'a dit Sylvie, même dans le type 1, on n'a pas forcément des données dans toutes les catégories. On fait déjà un postulat. On se dit qu'il y a un continuum d'efficacité clinique, peut-être que dans des situations il y a vraiment zéro donnée. Les données arrivent. On peut être plus prudent pour celles-là. Déjà on extrapole dans tous les cas,

M. Thierry, membre de la CT.- Ils n'ont pas de critères intermédiaires. On n'arrête pas d'extrapoler en cancérologie sur des critères intermédiaires.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est encore l'argument qui a été soulevé. On va pouvoir les traiter quand ils se sont aggravés, parce qu'ils seront passés en type 1 symptomatique, alors qu'on ne peut pas les traiter quand ils sont dans la période maximale où ils vont pouvoir être améliorés.

Pierre Cochat, le Président.- Avec de moins bons résultats.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il y a deux autres traitements en attente de six mois.

Mme Chevret, membre de la CT.- Ils peuvent prendre du nusinersen ou du ZOLGENSMA, non ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui, par voie intrathécale, si jamais effectivement. Après, je ne sais pas, mais je pense que ces trois médicaments sont disponibles. Ils sont beaucoup plus compétents que nous qui allons décider qu'il y a des familles qui vont participer à la réflexion.

On a pris ces médicaments avec chaque fois des données dont on sait très bien qu'elles sont très incomplètes. L'extension aux pré-symptomatiques avec ce médicament ne me gêne absolument pas.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis totalement de ton avis. D'ailleurs, l'avis des patients, qui a été donné en dernier par Jean-Pierre, insistait sur le fait que le passage d'une forme à l'autre, aussi, était quelque chose de beaucoup moins précis qu'on ne veut le penser ou le dire. Je trouve que l'on a trois produits qui sont actifs sur cette maladie, à des stades différents, avec des résultats qui sont variables selon les études, etc. Mais dans les trois cas, ils sont actifs. S'il y a bien un groupe où ils sont actifs de manière privilégiée et prioritaire, c'est chez des pré-symptomatiques.

M. Thierry, membre de la CT.- J'ai oublié de citer le consensus européen qui dit : « les types de SMA seuls ne sont pas suffisants pour définir les populations de patients qui peuvent en bénéficier. » Là, en l'occurrence, c'était la thérapie génique, mais c'est repris comme argument ailleurs. Il faut aussi tenir compte du consensus apparemment européen sur la remise en cause de la typologie.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je pense qu'on n'est pas six mois près, quand il y a deux autres médicaments.

M. Thierry, membre de la CT.- Mais les parents des enfants sont à six mois après, c'est le problème.

Pierre Cochat, le Président.- Un des rapports, je ne sais plus si c'était pour ZOLGENSMA ou pour celui-là, qui disait que chaque jour perdu est perdu. Il me semble avoir entendu ça.

M. Mercier, membre de la CT.- Oui, mais c'est si on était sans médicament, mais il y a tout de même deux médicaments, non ?

M. Binard, membre de la CT.- Pour formaliser cet inconfort, parce qu'on est un peu hors doctrine, ne pourrait-on pas mettre dans la case des pré-symptomatiques le SMR conditionnel dans ces cas ? Cela formalise, d'un point de vue doctrinaire, notre inconfort vis-à-vis de la décision et permettre d'être conforme à nos pratiques habituelles.

Michel Clanet, le Vice-Président.- On ne peut pas mettre conditionnel quand il y a d'autres médicaments, non ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Le problème c'est que cela ne va pas rentrer dans votre doctrine, sauf si vous définissez une population qui ne serait pas éligible à ZOLGENSMA et SPINRAZA. Parce que dans la doctrine, pour le SMR conditionnel, effectivement en situation d'incertitude importante, comme on est dans ce cas, il faut que le besoin soit non couvert. Alors que, comme vous l'avez dit à juste titre, il y a des comparateurs, il y a des traitements disponibles. On ne peut pas appliquer le SMR conditionnel. On peut l'appliquer autrement, c'est-à-dire qu'il ne va pas s'appeler SMR conditionnel, mais cela va être une évaluation à court terme avec une réévaluation plutôt.

Pierre Cochat, le Président.- A six mois.

M. Thierry, membre de la CT.- Un SMR en attente .

M. Kouzan, membre de la CT.- On ne peut pas trouver une place en accès précoce dans ce créneau pré-symptomatique ?

Pierre Cochat, le Président.- On n'est plus sur un dossier d'accès précoce.

Sophie Kelley, pour la HAS. On pourrait, toutefois, si le laboratoire en faisait la demande, mais on aura quatre mois pour rendre la décision. C'est vrai que finalement, autant qu'ils redéposent les nouvelles données qu'ils sont en train de récolter.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Pourquoi ils n'ont pas déposé ? Cela veut dire qu'ils n'auront pas les résultats dans les deux mois.

Un chef de projet pour la HAS.- Je n'en ai aucune idée, Monsieur Cannet.

Pierre Cochat, le Président.- Mais une réévaluation dans six mois, c'est raisonnable non ? S'ils le savent rapidement, ils vont tout faire pour qu'on ait les données.

Un chef de projet pour la HAS.- Peut-être qu'ils ont déjà les résultats intermédiaires, mais qu'ils n'ont pas pu les mettre en forme et les communiquer encore.

Pierre Cochat, le Président.- Je propose qu'on vote par trois catégories. Peut-être pouvons-nous commencer par les pré-symptomatiques, ce sont ceux qui posent le plus de problèmes. Et on vote SMR suffisant et insuffisant, et on fera les autres après.

(Il est procédé au vote.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Pour ce vote, ce sera un SMR insuffisant avec 13 voix. Il y avait 4 voix pour le suffisant et 1 abstention.

Pierre Cochat, le Président.- OK. Ensuite, je propose qu'on passe au type 2, 2, 3 non ambulants. Dans cette catégorie, le Bureau proposait un SMR important, une ASMR IV versus soins de support ou III comme SPINRAZA et ZOLGENSMA. Donc III ou IV ou autre, bien sûr.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, c'était plutôt IV versus soins de support ou IV dans la stratégie thérapeutique, mais excluant ZOLGENSMA et SPINRAZA parce que donner un IV dans la stratégie thérapeutique signifierait de donner un IV par rapport à ZOLGENSMA ou SPINRAZA, alors que vous n'avez pas de données comparatives robustes.

Pierre Cochat, le Président.- C'est donc IV versus soins de support ou III versus SPINRAZA. Il vaut mieux voter versus soins de support.

Un chef de projet pour la HAS.- Ou III comme ZOLGENSMA et SPINRAZA si vous considérez que les données de FIREFISH et SUNFISH sont au niveau de ce que vous avez vu avec ZOLGENSMA et SPINRAZA.

Pierre Cochat, le Président.- On ne peut pas.

Un chef de projet pour la HAS.- A ce moment-là, si vous voulez niveler l'ASMR de EVRYSDI par rapport aux deux autres, c'est IV versus soins de support.

Pierre Cochat, le Président.- Madame Chekruoun a demandé la parole ?

Ilhem Chekruoun.- J'avais juste une petite question, parce que pour SPINRAZA, la Commission avait demandé que l'instauration et les décisions d'arrêt de traitement soient prises lors des réunions de concertation pluridisciplinaire au sein de centres de référence. Je voulais savoir si cette recommandation le serait également.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, sur toutes les indications.

Ilhem Chekruoun.- Merci beaucoup.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Vous pouvez recommencer la synthèse de ce que vous avez dit sur les ASMR.

Un chef de projet pour la HAS.- Si vous considérez que les études FIREFISH et SUNFISH ont des résultats satisfaisants ou aussi satisfaisants que ZOLGENSMA et SPINRAZA et que vous ne voulez pas différencier EVRYSDI par rapport à ces deux autres médicaments, il convient de lui octroyer une ASMR III, comme ces deux médicaments.

Si vous considérez que les résultats de FIREFISH et SUNFISH ne sont pas à la hauteur de ce que vous aviez vu pour ZOLGENSMA et SPINRAZA, à ce moment-là, l'option pourrait être une ASMR IV versus soins de support, ou une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique excluant ZOLGENSMA et SPINRAZA. Cela revient au même, c'est juste un peu plus lourd dans la rédaction. Ce serait plutôt ASMR IV versus soins de support, ou V évidemment.

Pierre Cochat, le Président.- Au même titre que oui, si on était sur le III, au même titre que SPINRAZA et ZOLGENSMA.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il y a un ISP dans l'histoire ? Les autres ont un ISP ?

Pierre Cochat, le Président.- Je ne me rappelle même pas.

Sarah Koné, pour la HAS.- ZOLGENSMA, oui. Il avait eu un ISP au même titre que SPINRAZA. J'ai regardé, il y avait bien un ISP.

Un chef de projet pour la HAS.- EVRYSDI demande un ISP.

Michel Clanet, le Vice-Président.- La question, c'est alignement ou pas alignement.

M. Kouzan, membre de la CT.- Si j'ai bien compris, Madame Chabrol n'arrivait pas à faire un Hit parade entre les trois.

Pierre Cochat, le Président.- On est d'accord. Sylvie, que penses-tu de la comparaison de la qualité du dossier ?

Mme Chevret, membre de la CT.- Je n'ai pas entendu la fin de ta question .

Pierre Cochat, le Président.- Parce que tout dépend de la comparabilité des études. Le problème, c'est que je crois que tu n'étais pas là quand on avait fait ZOLGENSMA

Mme Chevret, membre de la CT.- Non, je n'ai pas vu les dossiers initiaux des autres, c'est ce qui me gêne. Les comparaisons indirectes ne sont pas inaudible 4.20.53, parce que ce sont des petits effectifs et que les malades inclus ne sont pas tout à fait pareils. D'ailleurs, ils sont beaucoup plus différents avec ZOLGENSMA qu'avec le nusinersen.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'avis que l'on fasse versus soins de support. Je ne sais pas ce que vous en pensez.

Mme Chevret, membre de la CT.- Moi aussi.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Cela paraissait sage.

Mme Chevret, membre de la CT.- Cela paraît plus raisonnable vu les données qu'on a.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Les données sont tout de même...

Pierre Cochat, le Président.- Michel, qu'en penses-tu ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- On avait beaucoup discuté les données la dernière fois aussi, ou pour ZOLGENSMA. Sont-elles meilleures ? Sont-elles moins bonnes ?

Pierre Cochat, le Président.- Elles sont difficiles à comparer. C'est sûr.

Mme Chevret, membre de la CT.- Les enfants plus jeunes pour ZOLGENSMA, surtout.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Tout à fait.

Pierre Cochat, le Président.- En nombre de patients on était dans quel...

Mme Chevret, membre de la CT.- Ils étaient plus petits, ils sont moins nombreux.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est pour cela qu'on n'a pas de comparaison correcte. Je vais vous dire. Plusieurs personnes parlent en même temps.

Pierre Cochat, le Président.- C'est pour cela que j'optais plutôt pour versus soin de support, parce qu'on ne peut pas du tout comparer les études à aucun point de vue.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Dans ce cas, tu vas en pénaliser un, par rapport aux autres. Je ne sais pas sur quoi on pénalise.

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai.

Un intervenant.- Alignement ou non-alignement, c'est plus simple.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

M. Kouzan, membre de la CT.- Le flou devrait bénéficier aux patients.

Pierre Cochat, le Président.- Alors l'alignement oui et non, parce qu'on peut aligner sur SPINRAZA, mais pas sur ZOLGENSMA, parce que ZOLGENSMA n'avait pas les types 3. Ce n'est pas un vrai alignement.

Un chef de projet pour la HAS.- Si vous considérez que les études FIREFISH SUNFISH sont à peu près du même niveau en termes de qualité de démonstration et de quantité d'effets. Vous pouvez octroyer dans le type 1, la rédaction sera compliquée, une ASMR III comme ZOLGENSMA et SPINRAZA, dans le type 2, une ASMR III comme SPINRAZA, et dans le type 3 non ambulatoire, une ASMR III.

Pierre Cochat, le Président.- Comme SPINRAZA.

Un chef de projet pour la HAS.- Non, parce que dans le type 3, SPINRAZA a du V.

Mme Chevret, membre de la CT.- Pourquoi on passe du IV au III ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je propose cela, parce que j'avais l'impression que vous vous dirigiez plus vers un alignement parce que vous ne pouvez pas différencier ces produits.

Pierre Cochat, le Président.- Mais ce n'est pas vraiment un alignement, parce que l'alignement est pour les types 1. Pour les types 1, on peut faire un alignement sur un ASMR III. Pour les types 2 et 3, c'est un ASMR V plutôt l'alignement. Non ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Mais dans ce cas, ce n'est plus un alignement.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On pourrait voter plus simplement parce que là, on tourne en rond et on n'avance pas.

Un chef de projet pour la HAS.- Dans le type 2, vous pouvez faire ASMR III, comme SPINRAZA. Donc vous vous alignez à SPINRAZA

Sarah Koné, pour la HAS.- Ce sont les revendications du laboratoire. Vu que les notations sont différentes selon les produits, c'est pour cela que la slide est compliquée. Le laboratoire lui-même s'est calqué sur cela pour rebondir et essayer de découper.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord, mais ce que je veux dire, c'est qu'on ne peut pas aligner sur les deux. Il faut l'aligner sur SPINRAZA, mais pas sur SPINRAZA et ZOLGENSMA puisqu'eux-mêmes ne sont pas alignés. Sur SPINRAZA, cela me va.

M. Mercier, membre de la CT.- Faisons cela.

Pierre Cochat, le Président.- Mais il faut que tout le monde soit d'accord. L'alignement sur SPINRAZA, c'est SMR important, ASMR III pour les types 1 et 2 et SMR important et ASMR V pour les types 3.

M. Mercier, membre de la CT.- Cela paraît bien.

Sarah Koné, pour la HAS.- Mais ce n'est pas logique, parce qu'il va avoir une meilleure note que ZOLGENSMA.

Mme Chevret, membre de la CT.- Dans l'évaluation d'EVRYSDI, les types 2 sont mélangés aux types 3 et pas aux types 1.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est vrai.

Mme Chevret, membre de la CT.- C'est bizarre de dissocier l'ASMR, de donner un III dans les deux et un V dans l'autre.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, tu as raison.

Mme Chevret, membre de la CT.- On ne peut voter par type, cela ira plus vite.

Sarah Koné, pour la HAS.- Mais si, c'est ce que je disais et que disait Françoise, on peut faire par type.

Mme Chevret, membre de la CT.- Et le type 2 et 3 après.

Sarah Koné, pour la HAS.- C'est plus simple.

Sophie Kelley, pour la HAS.- On fait le type I, il n'y a plus la notion d'ambulant et non ambulant ?

Un chef de projet pour la HAS.- Suivant les données, faisons le type 1, ensuite types 2 et 3 non ambulants.

Sarah Koné, pour la HAS.- Pour le type 1, c'est soit un alignement, c'est une ASMR III, au même titre que ZOLGENSMA et SPINRAZA, ou vous notez autre chose, si vous voulez.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, le type 1, ce ne sera pas trop difficile, après ce sera plus compliqué.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Il est 14 heures 05.

Sophie Kelley, pour la HAS.- On fait un premier vote sur les types 1, et la question, c'est alignement ou non à SPINRAZA, cela vous va ?

M. Mercier, membre de la CT.- Et ZOLGENSMA aussi.

Plusieurs personnes parlent en même temps.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est plus simple de dire ce qu'on vote, on gagnera du temps. C'est mieux de dire ASMR III ou IV, ou je ne sais quoi.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Et l'ISP aussi.

Sophie Kelley, pour la HAS.- On vote pour les types 1, SM, ASMR, ISP.

(Il est procédé au vote.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Merci. Nous avons 18 votants, 18 pour un SMR important et 14 voix pour une ASMR III, 4 pour le IV et une reconnaissance d'ISP à la majorité des voix, 18 voix.

Pierre Cochat, le Président.- Pour présenter les choses un peu différemment, on va mettre les patients de l'étude SUNFISH, c'est-à-dire les 2 et les 3 non ambulants. Vous êtes d'accord ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui. Soit vous optez pour un III, soit pour un IV. Si c'est un III, ce sera libéré de la façon suivante : dans le type 2 ce sera un III comme SPINRAZA, et dans le type 3 non ambulant, ce sera une ASMR III dans la stratégie.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, parce qu'il n'y a pas d'autres évaluations à III.

Sophie Kelley, pour la HAS.- OK. En profite-t-on aussi pour voter pour les types 4 ?

Pierre Cochat, le Président.- On ne ferait pas un miroir pour les titres 4, non ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui, on peut faire un miroir.

Un chef de projet pour la HAS.- Et pour les types 3 ambulants ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, avant, il y a les types 3 ambulants.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Tu nous fais marcher.

Un chef de projet pour la HAS.- Excusez-moi.

Pierre Cochat, le Président.- Claire proposait un V.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour lequel le laboratoire revendiquait un V, et pour lequel l'experte a dit qu'il y aurait un besoin chez des patients plus grands qui ne recevraient pas SPINRAZA, bien sûr, au cas par cas.

Pierre Cochat, le Président.- La proposition c'est type 2 et type 3 non ambulants : un III, type 3 ambulants : un V et type 4 : SMRI.

Un chef de projet pour la HAS.- Tout à fait.

Pierre Cochat, le Président.- On y va ? D'autres avis sont possibles.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il y a aussi l'ISP qu'il faut voter, sauf erreur.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Sophie Kelley, pour la HAS.- On les fait tous à la suite ou vous voulez les faire en plusieurs fois ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, on les groupe : 2 et 3 non ambulants, 3 ambulants, 4.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je prépare juste le tableau.

Pierre Cochat, le Président.- L'ISP était dans toutes les catégories ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, ils le demandent dans toute l'indication.

Pierre Cochat, le Président.- Non, les autres, ZOLGENSMA.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui.

Sarah Koné, pour la HAS.- Dans la rédaction de l'avis, on a mis en ISP plus au produit.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord.

Plusieurs personnes parlent en même temps.

M. Dufour, membre de la CT.- Peut-on reprendre le vote ? Parce que je ne comprends plus, entre les 2, les 3 et les 4.

Pierre Cochat, le Président.- On ne vote pas l'ISP, on vote les types 2 et 3 non ambulants pour lesquels on propose un ASMR III. Ensuite, on vote le type 3 ambulant pour lequel on propose un ASMR V, et en miroir, on vote le type 4 pour lequel on propose un SMR I.

Michel Clanet, le Vice-Président.- On ne vote pas le SMR ?

Pierre Cochat, le Président.- Non. Il est important.

Michel Clanet, le Vice-Président.- On considère qu'il est important ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais on peut le redire à chaque fois.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Sauf pour le type 4.

Pierre Cochat, le Président.- Voilà.

Sophie Kelley, pour la HAS.- On vote uniquement pour les ASMR ?

Pierre Cochat, le Président.- On peut redire le SMR. C'est mieux de le redire.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Très bien.

(Il est procédé au vote.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Pour les types 2 et 3 non ambulants, il y a 18 votes pour un SMR important. Au niveau de l'ASMR, on a 9 voix pour du IV et 9 voix pour du III, si je ne me suis pas trompée.

Sarah Koné, pour la HAS.- J'ai le même compte que toi.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Egalité sur l'ASMR des types 2 et 3 non ambulants. Pour les types 3 ambulants, nous avons un SMR important avec 18 voix, et au niveau de l'ASMR, on a une majorité pour l'ASMR V. Ensuite, en miroir, on a un SMRI. C'est la voix du président qui prime.

Pierre Cochat, le Président.- Cela n'arrive pas souvent.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'était du III, donc ce sera ASMR III pour les types 2 et 3 non ambulants.

Index

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

l'APL, 4

refoulements œsophagiens, 4