

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.

ZOLGENSMA 2 x 10.13 génomes du vecteur/ml (onasemnogène abéparvovec) (CT-19301) AVEXIS EU LIMITED Examen Réévaluation SMR et ASMR

Un chef de projet pour la HAS.- Excusez-moi. Je vous propose que l'on commence par ZOLGENSMA, on en a discuté hier, on ne respecte pas l'ordre du jour, mais...

Pierre Cochat, le Président.- D'accord, mais est-ce que Brigitte Chabrol est là ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Je ne l'ai pas vue encore. Non.

Pierre Cochat, le Président.- C'est parce qu'on a un peu d'avance.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Deux minutes.

M. Mercier, membre de la CT.- C'est important qu'elle soit là.

Un chef de projet pour la HAS.- Je vais essayer de l'appeler.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport non plus sur ZOLGENSMA.

(Brigitte Chabrol rejoint la séance)

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour Brigitte.

Brigitte Chabrol.- Bonjour tout le monde.

Pierre Cochat, le Président.- Merci de te joindre à nous pour ces deux dossiers : ZOLGENSMA et EVRYSDI. On va commencer par ZOLGENSMA et notre chef de projet va nous présenter le dossier. Ensuite, on t'écouterà, puis Michel Clanet qui est vice-président et on aura un rapport de l'association de patients.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Pierre, je poserai des questions, mais je ne suis pas expert.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, tu me l'avais dit en plus, excuse-moi. On y va .

Un chef de projet pour la HAS.- J'ai fait quelques slides de présentation juste pour faire quelques brefs rappels réglementaires et introduire ce sujet complexe de la réévaluation à votre demande de ZOLGENSMA, et le dossier qui suivra l'inscription de la spécialité EVRYSDI.

Je ne reviens pas sur la physiopathologie de l'amyotrophie spinale. Le Professeur Chabrol pourra le faire si nécessaire et plus en détail. Juste pour la bonne compréhension de ce qui va suivre : le diagnostic de l'amyotrophie spinale est évoqué sous la clinique, et va être confirmé génétiquement avec la mise en évidence d'une délétion bi-allélique du gène SMN1. En parallèle de cette mise en évidence, il va y avoir également la quantification d'un autre gène, le gène SMN2, qui est un facteur pronostic de la gravité de la maladie.

Après cette confirmation génétique, les patients vont être classés selon le phénotype clinique, qui dépend de la symptomatologie et de la date de survenue des symptômes, comme vous le voyez à l'écran. Par exemple, pour les patients de type 1 qui est le type plus grave, on a des symptômes qui débutent généralement avant l'âge de six mois. On n'a jamais d'acquisition de la position assise sans traitement et un décès qui se fait généralement avant l'âge de 2 ans, encore une fois, sans traitement. Les types 2, 3 et 4 sont de gravité moindre, mais on a un continuum clinique de la maladie.

Un point important, c'est que chez les patients pré-symptomatiques, actuellement en France, on fait une recherche génétique avec un diagnostic anténatal uniquement chez des patients avec un membre de la fratrie atteint. On met également en évidence une délétion bi-allélique du gène SMN1, qui permet de poser le diagnostic d'amyotrophie spinale. On fait une quantification du gène SMN2. Les patients qui vont avoir une à deux copies du gène SMN2, on sait qu'ils vont évoluer quasiment à 100 % des cas vers une SMA de type 1. Les patients avec trois copies du gène SMN2 vont donner des types 2, principalement, ou des types 3, et les patients avec quatre copies de gène SMN2 peuvent donner des types 3 ou 4.

Concernant la stratégie thérapeutique, rapidement, elle repose sur des traitements de support avec une approche pluridisciplinaire et des traitements médicamenteux.

- SPINRAZA, le nusinersen, est un oligonucléotide antisens que vous avez vu en 2018 et en 2020, a une indication assez large : le traitement de l'amyotrophie spinale 5q. Il est actuellement pris en charge, mais j'y reviendrai. Pour SPINRAZA, ce sont des injections intrathécale qui se font à J0, J14, J28 et J63, ensuite tous les quatre mois.
- ZOLGENSMA, que vous avez vu en décembre, est un médicament de thérapie génique, un vecteur viral recombinant qui contient l'ADN du gène de survie du motoneurone. L'indication de ZOLGENSMA, c'est le traitement des patients atteints de l'amyotrophie spinale avec une mutation bi-allélique du gène SMN1, un diagnostic génétique posé et soit un diagnostic clinique d'amyotrophie spinale de type 1, soit les patients qui ont jusqu'à trois copies du gène SMN2. ZOLGENSMA s'administre en une injection intraveineuse unique. Il est actuellement disponible en post ATU.
- Pour EVRYSDI, nous y reviendrons après.

Je voulais juste vous rappeler également les précédentes conclusions de la Commission, mais on y reviendra aussi peut-être au moment du vote pour SPINRAZA, ZOLGENSMA. SPINRAZA, vous l'avez pris au remboursement dans les types 1, 2 et 3, avec un SMR important. Vous lui avez octroyé une ASMR III, chez les types 1 et chez les types 2, sur la base des études ENDEHER et SHERISH. Chez les types 3, il n'y avait pas de données, mais vous l'avez pris au remboursement avec une ASMR V, sur la base du besoin médical chez ces patients, et du continuum clinique qui existe dans cette maladie. Chez les patients pré-symptomatiques, sur la base des résultats de l'étude NIORTURE, vous lui avez octroyé une ASMR III, uniquement chez les patients avec deux à trois copies du gène SMN2, conformément aux patients qui étaient inclus dans cette étude.

Pour ZOLGENSMA, enfin, vous l'avez pris au remboursement chez les patients avec une SMA de type 1 et de type 2. Vous lui avez octroyé une ASMR III chez les patients de type 1, sur la base des études START et STRIVE US, dont les résultats sont rappelés dans le projet d'avis que vous avez reçu. Vous l'avez également pris au remboursement chez les patients avec une SMA de type 2 et avec une ASMR V, en l'absence de données, mais encore une fois par analogie avec ce que vous avez fait avec SPINRAZA, considérant le besoin médical et le continuum clinique de la maladie. Chez les patients pré-symptomatiques, vous lui avez octroyé une ASMR3 chez les patients avec une à deux copies du gène SMN2, qui sont susceptibles d'évoluer vers un type 1, et une ASMR V chez les patients avec trois copies du gène SMN2 qui sont susceptibles d'évoluer vers un type 2 ou un type 3.

Hormis ces conclusions, en raison de la complexité de la prise en charge et des risques liés à l'administration du ZOLGENSMA, dans votre avis initial, vous avez émis différentes recommandations sur le bon usage du médicament, et notamment la mise en place d'une surveillance rénale chez tous les patients, ainsi que la recherche d'une hémolyse en cas de thrombopénie documentée. Vous avez mis cette recommandation en raison de microangiopathies thrombotiques. Il y avait eu trois cas lors de votre évaluation initiale rapportés chez des patients traités par ZOLGENSMA. Pour rappel, vous avez eu connaissance en fin de procédure, lors de l'audition du laboratoire.

Vous aviez également demandé à réévaluer ce médicament dans un délai de trois ans. Néanmoins depuis votre avis de décembre, il y a eu de nouveaux cas de microangiopathies thrombotiques... *(Coupure connexion)*

C'était à la date du dépôt du dossier par le laboratoire. Néanmoins, nous avons questionné le laboratoire, il y a peu, pour savoir s'il y avait eu de nouveaux cas depuis le dépôt du dossier. Le laboratoire nous a confirmé qu'il y avait eu deux cas supplémentaires. On est à huit cas de microangiopathies thrombotiques confirmés en post-commercialisation pour environ 800 patients traités, et aucun cas rapporté dans les études cliniques.

Pour donner un peu plus de détails, mais ils sont dans le document préparatoire. Sur ces 8 cas, ce sont des patients de quatre mois à quatre ans, principalement avec une SMA de type 1. Je crois qu'il y a un ou deux patients qui ont une SMA de type 2 ou 3, tous de sexe féminin. Il y a eu un cas fatal en France, des symptômes et des délais de survenues similaires entre six et onze jours après l'injection de ZOLGENSMA. C'est ce qui fait que les autorités européennes ont considéré que ce risque était probablement lié à ZOLGENSMA.

Autres informations qu'il convient de noter, c'est qu'une majorité de patients avait une infection concomitante. 5 patients ont également présenté des vomissements antérieurs, ce qui pourrait avoir un impact sur l'absorption des corticoïdes qui sont administrés parallèlement à ZOLGENSMA. 7 patients, parmi les 8 cas confirmés, avaient été prétraités par nusinersen.

Enfin, des mesures ont été prises suite à l'évaluation de l'EMA, évaluation qui a été faite uniquement sur les 5 premiers cas. Une lettre a été adressée aux professionnels de santé

concernés pour les informer de ce risque. Il y a eu une modification du RCP et de la notice patient avec ajout de l'effet indésirable. Bien sûr, une description de cet effet indésirable, des mises en garde et des recommandations sur la surveillance de la fonction rénale, la marche à suivre en cas de thrombopénie, l'intégration de ce risque dans le PGR en tant que risque important identifié et l'intégration également de ce risque dans le protocole du registre restaure pour qu'il soit bien sûr surveillé.

Je laisse la parole au Professeur Chabrol.

Pierre Cochat, le Président.- Juste avant, à la demande de Françoise qui ne peut pas nous en parler directement, est-ce que tu peux parler des atteintes hépatiques aussi ?

Un chef de projet pour la HAS.- Bien sûr, il y a eu, dans le cadre de la revue du risque important d'hépatotoxicités du PGR, quatre cas d'insuffisance hépatique, dont un cas en France, qui ont été rapportés de façon cumulative. Ils sont survenus principalement en cas de lésions hépatiques préexistantes. Dans deux cas après une diminution ou un arrêt brutal des corticoïdes. Aucun cas n'a entraîné le décès. Je me tiens à disposition s'il faut plus d'informations.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien, merci. Brigitte, c'est à toi.

Brigitte Chabrol.- Merci. Je ne vais pas revenir sur le début de la présentation du chef de projet.

Juste pour répondre, vous avez eu mon rapport, je m'en excuse un peu tard hier soir. La première question, c'est de situer le produit par rapport à l'ensemble des thérapeutiques disponibles. Ce que j'avais écrit, c'est que la seule alternative médicamenteuse actuellement en première intention est le nusinersen, en sachant que cela va certainement être modifié par l'apparition de la troisième molécule.

Les thérapeutiques non médicamenteuses. Je ne vais pas revenir dessus. C'est bien sûr la prise en charge du handicap.

Et plutôt décrire les questions posées : « quelle est, selon vous, l'extrapolation des résultats dans les conditions réelles d'utilisation ? » Je vous ai fait part du résultat des 28 enfants qui ne sont pas encore publiés et qui sont traités par cette thérapeutique depuis juin 2019, en dehors de tout essai thérapeutique. C'est tout d'abord sous ATU et la cohorte qu'on a constituée.

Tous les dossiers de ces patients ont été présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire de la Commission des maladies neuromusculaires, la SFNP et de la filière FILNEMUS pour évaluer l'indication du traitement, mais aussi l'évolution sous traitement.

66 patients SMA de type 1 ont été discutés ainsi, en RCP. Les décisions prises ont été les suivantes : 28 enfants ont eu une indication de ZOLGENSMA, 8 de nusinersen, 1 de risdiplam. 29 enfants n'ont pas eu d'indication de traitement innovant et ont été pris en charge en soins palliatifs du fait de la gravité de la maladie au moment du diagnostic. Actuellement, la plupart

sont décédés.

Pour les enfants traités par ZOLGENSMA, la moyenne d'âge au diagnostic était de 3 mois, la moyenne d'âge au traitement était de 7,6 mois, le poids de 7,2 kilos, 17 patients avec deux copies SMN2, 10 avaient trois copies SMN2, 3 enfants étaient considérés comme SMA1A, 10 SMA A1 B, 14 SMA 1 C, aucun n'avait un support nutritionnel, sauf un, aucun n'avait de support respiratoire, sauf un.

Six mois après l'injection, 7 sur 15 tenaient assis plus de 30 secondes, se tournaient ou roulaient. Douze mois après l'injection, 4 sur 5 étaient capables de tenir assis plus de 30 secondes, se tourner ou rouler. Un patient symptomatique a été traité à l'âge de trois mois. Il s'agissait d'un cas familial...

Pierre Cochat, le Président.- On n'entend pas.

Brigitte Chabrol.- Vous m'entendez ? Il y a comme un écho. C'est bon là maintenant ?

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

Brigitte Chabrol.- Ce patient a été traité à l'âge de trois mois. Un diagnostic fait parce qu'il y avait un cas index avec une forme très sévère. Cet enfant était assis et debout, sans support à l'âge de dix mois et marchait seul à l'âge de treize mois.

7 enfants sur 15 ont une scoliose avant l'âge de 18 mois, nécessitant le port d'un corset. Un patient a eu besoin d'un support nutritionnel par gastrostomie, un patient à une VNI inférieure à 12 heures par jour et un autre enfant à une VNI nocturne.

Des effets secondaires ont été observés pendant la perfusion chez quatre enfants avec une fièvre modérée, vomissement dans deux cas. Dans tous les cas, une augmentation des transaminases a été observée sans signe clinique ou biologique d'insuffisance hépatique à M2, avec une normalisation des taux et retour à la normal chez tous les patients à M3.

Deux décès ont été observés sur cette période. Le premier cas, initialement, avait été considéré comme une insuffisance hépatique réversible après augmentation des corticoïdes et apparition d'un tableau de microangiopathie thrombotique au septième jour avec insuffisance rénale, anémie, thrombopénie qui a nécessité une hémofiltration, des injections inaudible 2.23.25. Malgré la mise en place de ces traitements, l'enfant est décédé.

Un autre patient est décédé avec une atteinte respiratoire très sévère nécessitant une ventilation assistée et une décision de limitation des soins qui a été prise en réanimation en accord avec la famille.

Ce que j'avais rajouté, ce sont les cas qui ont été publiés de microangiopathie thrombotique, mais on vient d'en parler, avec un cas tout à fait similaire. L'hypothèse qui avait été retenue à ce

moment-là par les auteurs était celle d'un mécanisme de cause plutôt immune médiée, avec un tableau très spécifique.

L'apport du médicament dans la stratégie thérapeutique actuelle. Au niveau de l'organisation des soins, il faut bien sûr un agrément de l'établissement préalable. Cela ne peut être réalisé qu'au niveau des centres experts. Il est décidé en France, que les enfants sont hospitalisés en NUS 2.24.26 pédiatrique pour la mise en place du traitement et une surveillance régulière d'évolution, consultation spécialisée. Des recommandations de suivi ont été publiées et validées en RCP en France. On va y revenir.

L'atteinte respiratoire reste au centre des préoccupations. Sur l'impact sur la qualité de vie, on l'avait déjà évoqué en disant qu'il s'agit d'une question extrêmement difficile, puisque la survie est augmentée. Pour autant, le handicap est parfois sévère et important. Les études de qualité de vie sont importantes et des travaux sont en cours avec les associations de patients.

Par ailleurs, un travail collaboratif prospectif est en train de se mettre en place en France pour évaluer et guider au mieux les prises en charge en fonction de l'évolution et de la modification de l'histoire naturelle, sous traitement au niveau fonctionnel, respiratoire, nutritionnel et cognitif. Car on se rend compte qu'il y a probablement des atteintes neurocognitives qu'on ne connaissait pas, puisque tous ces enfants décédaient avant l'âge de 2 ans. Il faudra bien sûr s'en occuper et prendre en charge.

Juste pour terminer, je vous l'avais déjà mis dans le rapport de 2020, plusieurs problèmes se posent avec l'arrivée de ces thérapeutiques, dont deux qui posent des problèmes au niveau éthique. C'est le problème des cas dépistés en anténatal. La plupart du temps, il s'agit de dépistage anténatal, en cas d'atteinte familiale. Je vous avais mis qu'en région PACA, sur cinq ans pour donner à titre d'exemple, 9 cas d'amyotrophie spinale ont été diagnostiqués en anténatal. 5 ont donné lieu à une interruption médicale de grossesse. Dans un cas, il y a eu un refus d'interruption médicale de grossesse, et dans trois cas, on ne connaît pas le devenir de la grossesse.

La question que cela pose actuellement, c'est si on peut répondre à la question suivante : avec l'arrivée des nouvelles thérapeutiques, l'enfant à naître est-il atteint d'une affection particulièrement grave et toujours de caractère incurable puisque ces nouveaux traitements arrivent ? Il y a vraiment un questionnement éthique qui est en cours. Bien sûr, nous n'avons pas de réponse, mais il faut vraiment poser la problématique.

Le deuxième problème, c'est le diagnostic néonatal. Soit il s'agit d'un cas familial avec un refus de diagnostic prénatal. A ce moment-là, un diagnostic néonatal va être réalisé. C'est par exemple le cas du petit enfant qui a été traité de façon asymptomatique à l'âge de trois mois. On peut estimer cette situation à peu près à deux à cinq cas par an.

Mais la deuxième remarque qui est en cours d'arrivée, c'est que le diagnostic néonatal faisant appel aux caractéristiques génétiques de l'individu, du nouveau-né vient d'être autorisé depuis la

révision de la loi de bioéthique. Je vous rappelle qu'il y avait eu un amendement approuvé en juillet 2020. Il rentre dans le cadre de la révision de la loi de bioéthique récemment approuvée.

Deux études pilotes régionales sont en cours d'élaboration. Elles devraient être mises en place début 2022 : le Grand Est et Nouvelle-Aquitaine. Cela correspondra à peu près à 150 000 nouveau-nés. Il s'agit d'évaluer la faisabilité et la pertinence de ce dépistage néonatal. Là aussi, se posera les questions pour l'enfant atteint du choix de la thérapeutique et du suivi que l'on pourra proposer.

En conclusion, ce médicament a une efficacité sur la tape motrice et respiratoire qui conditionne le pronostic vital. Il permet une amélioration de la survie en modifiant l'histoire naturelle de maladie. Le nombre d'études et de connaissances cliniques montre que ce médicament doit être disponible. Il faut l'instaurer le plus précocement possible.

L'ensemble des décisions, dans cette maladie rare, sont prises lors des réunions de concertation pluridisciplinaire de manière collégiale. La place de la Commission neuromusculaire de la SFNP de la filière est indéniable. Elle est reconnue puisque pour obtenir le traitement, la fiche à remplir pour l'ANSM doit être validée en RCP.

Il existe des recommandations internationales, je vous ai fait passer le document. C'est un papier qui vient d'être accepté dans muscle et nerf. Il vient d'être écrit pour la mise en place et le suivi du traitement, en particulier pour dépister, prévenir et traiter la survenue de microangiopathie traumatique. Ces recommandations ont été validées par l'ensemble des centres experts français, diffusées par la RCP et utilisées actuellement par toutes les équipes traitant ces enfants. Dans le même temps, une information à donner aux parents a été validée en RCP.

Pour terminer, bien sûr, un suivi extrêmement rigoureux est nécessaire. L'apparition de cette thérapeutique innovante ne doit pas se limiter à comptabiliser l'injection réalisée, mais surtout à effectuer un suivi de qualité pour bien connaître l'impact en termes de gains moteurs respiratoires, autonomie, qualité de vie des enfants et de leur famille.

Voilà ce que je peux vous dire sur ce que vous m'avez demandé pour cette réunion de la Commission de transparence.

Pierre Cochat, le Président.- Merci beaucoup, Brigitte. Françoise Degos.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Merci, c'était très clair. Je suis préoccupée par les atteintes hépatiques et rénales dont vous avez parlées. Je voudrais que vous m'éclairiez parce qu'on nous parle de 8 cas de CHU, mais sur combien de malades cela porte exactement ? Parce que la fréquence va intervenir de façon majeure dans les précautions qui vont être à prendre pour essayer de surveiller ou de prévenir ces complications.

Brigitte Chabrol.- Sur la France, sur 28 enfants traités, il y a eu un cas. Il y a eu une suspicion d'un autre cas, mais qui n'a pas été confirmée. Pour l'instant, il y a un seul cas en deux ans. Le chef de

projet va me reprendre. Je pense qu'il y a 500 enfants qui sont traités en dehors des essais cliniques.

Un chef de projet pour la HAS.- Je crois que nous sommes actuellement à 800 patients traités dans le monde en post-commercialisation.

Brigitte Chabrol.- Il y a ces 8 cas. Mais ce qui pose question, c'est que la plupart des cas qui ont été rapportés, pas celui de France, avaient eu du nusinersen avant. Vous savez que va se poser très rapidement l'association, ce n'est pas la question du jour, mais si on fait une thérapie génique, peut-on faire d'une nusinersen ou du risdiplam ou vice-versa ? Peut-on commencer par du nusinersen après thérapie génique. A ma connaissance, il n'y a pas de réponse encore à apporter sur un risque potentiel augmenté par l'utilisation du nusinersen avant, mais les faits sont là.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Le patient que vous avez eu a eu à la fois une atteinte hépatique et rénale. C'est bien cela ?

Brigitte Chabrol.- Sur les atteintes hépatiques, les 28 patients ont tous des transaminases qui ont augmenté.

Les deux personnes parlent en même temps.

Brigitte Chabrol.- Celui que l'on a eu avait des transaminases qui avaient augmenté, donc on a augmenté les corticoïdes, il était à 1 milligramme, on est passé à 2 milligrammes. Malgré cela, l'évolution, je crois que c'était au quatrième ou cinquième jour... Ce cas est en cours de publication, l'article va sortir d'ici un mois, un mois et demi, il est en cours de révision. Là, il y aura vraiment le détail, mais manifestement, cette augmentation des transaminases commençait à montrer cette microangiopathie thrombotique.

Nous sommes beaucoup plus vigilants. Cet enfant est une histoire qui dure. Il faut se remettre dans le contexte de l'époque. Trois cas avaient été cités, mais qui n'étaient pas franchement très bien publiés, à ce moment-là. Puis il y avait eu deux autres cas, je crois qu'il y en avait eu un en Pologne et un au Japon, qu'on a retrouvé par collaboration médicale, mais qui ne sont pas publiés dans la littérature.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Pour le moment ces atteintes, pour vous, ne remettent pas en cause la justification de ce traitement ?

Brigitte Chabrol.- Pour l'instant non, du fait de la gravité de la maladie. Vraiment chez les enfants tout petits, si l'on arrive à le faire de façon très précoce, il y a des résultats qui sont inaudible 2.34.13. En sachant que ces enfants, s'ils ne sont pas traités, vont décéder entre six mois et deux ans. Les formes très précoces, les 1A ou les 1B, ce sont des enfants qui décèdent tous entre 6 mois et 2 ans.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est ceux qui tirent le maximum de bénéfice.

Brigitte Chabrol.- Exactement.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Et les CHU ont été observés chez les patients de tous âges.

Brigitte Chabrol.- C'était des petits. Le plus âgé qu'ils ont rapporté, c'était 4 ans, je crois, et c'était un enfant qui avait déjà eu du nusinersen. Je crois que le chef de projet a levé la main.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a des questions avant.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, il y a Michel Clanet.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Merci Madame Chabrol, vous confirmez effectivement ce que vous précisiez préalablement. J'ai trois questions à vous poser. J'ai vu dans l'étude que la population des patients qui ont été traités, la majorité des enfants que vous avez discutés ont été mis sous ZOLGENSMA. Ma première question sera : quelle est votre stratégie qui fait que vous choisissiez plutôt l'un ou l'autre de ces médicaments ? Ce sera ma première question.

Ma deuxième question revient effectivement à ce que disait Françoise, c'est si aujourd'hui, votre évaluation du bénéfice risque, dans le contexte de cette maladie gravissime a changé parce que vous avez les microangiopathies thrombotiques et les problèmes hépatiques ?

La troisième question, dans les recommandations, vous disiez que dans les recommandations qui ont été publiées, il y a un élément concernant la prévention des microangiopathies. Est-il possible de prévenir les microangiopathies ? Est-il possible de les traiter à votre connaissance ? Voilà mes trois questions.

Brigitte Chabrol.- Pour la première question, l'indication du traitement. Effectivement, vous avez raison, depuis juin 2019, on a traité plus d'enfants par ZOLGENSMA que nusinersen en première intention. Notre objectif était que ce médicament arrivait, qu'il y avait des résultats d'essais cliniques, mais que nous n'avions pas encore de résultats dans la vraie vie. Vous savez qu'il y a souvent dans ces thérapies innovantes une différence entre ce qui est publié dans les essais cliniques et ce que l'on peut observer. C'était le premier point.

En sachant que pour le nusinersen, on avait déjà à ce moment-là publié l'étude des 123 cas français traités par nusinersen pendant deux ans, dont 30 avait été traités avant l'âge de 2 ans. Pour ces cas, les résultats semblaient « moins intéressants » que ce qui était rapporté pour l'utilisation de la thérapie génique. C'est l'une des raisons pour lesquelles nous avons choisi cela.

Ensuite, il faut dire que les associations de patients et les parents eux-mêmes faisaient vraiment du lobbying pour cette thérapie, du fait du système. Chaque fois qu'un nouveau médicament arrive, le nusinersen était là depuis 2017. Il y avait encore un certain nombre de points qui se posaient et un espoir que la thérapie génique entraîne de meilleurs résultats que le nusinersen.

Actuellement, nous sommes en train de reprendre tous les cas de nusinersen. Nous allons publier, j'espère, d'ici la fin de l'année, trois ans de traitement par nusinersen pour pouvoir répondre et prendre des décisions vraiment objectives face à ces nouveaux traitements. On aura aussi les 28 cas de thérapie génique et l'année prochaine, bien sûr, on aura 28 en plus.

Ce qui modifie, pour nous, complètement, c'est l'utilisation de ces thérapeutiques, thérapies géniques ou nusinersen, pour les tout-petits les moins de 2 ans. Lorsqu'on arrive à les traiter, c'est-à-dire qu'on n'arrive pas trop tard, on a à peu près 50 % de décès en moins que ce qu'on observait il y a cinq ans lorsque l'on n'avait aucune thérapeutique, où faire le diagnostic d'un enfant de moins de 2 ans avec cette maladie, c'était dans tous les cas un décès dans les mois qui suivaient.

Là aussi, ce sont des enfants qui sont là, que l'on va prendre en charge, qui vont nécessiter des soins, qui nécessitent une nouvelle organisation des soins. C'est pour cela qu'il y a aussi ce travail qui est en cours pour voir comment les accompagner au mieux. On est en train de découvrir, ouvrir les résultats et les modifications que cela apporte. Parce qu'on disait, initialement, que les types 1 devenaient des types 2 et les types 2 devenaient des types 3. Ce n'est pas vrai. Ce n'est pas ce qui se passe, c'est une nouvelle forme de maladie musculaire, mais ce n'est pas tout à fait la même chose.

Michel Clanet, le Vice-Président.- J'avais deux autres questions. Il y avait le bénéfice risque. Avez-vous changé votre vision des choses ? Et il y a la prévention de la MAT.

Brigitte Chabrol.- Le bénéfice risque, là où on a changé, c'est qu'on a une bien meilleure information, et on transmet cette information aux parents. Pour autant, si on pense qu'il y a une indication vraiment thérapie génique, parce qu'il y aura une évolution qui est un gain moteur et respiratoire qui semble supérieur, pour l'instant, on reste comme ça. L'indication, c'est vraiment l'état clinique du patient au départ.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Et la prévention ?

Brigitte Chabrol.- Quand j'ai mis prévention, dans les cas qui ont été rapportés, la question qui se pose des corticoïdes, c'est à quel moment on les met et comment on les surveille. C'est aussi prendre en charge très rapidement la recherche d'une atteinte, une protéinurie. On explique aux parents des vomissements que les enfants ont beaucoup plus vite.

L'enfant qui est décédé en France, peut-être qu'à l'époque, je dis bien, à l'époque, on ne connaissait pas encore cette maladie, on a été surpris de la voir apparaître. On prévient beaucoup plus des signes que les enfants arrivent très vite. Après, on va travailler avec les équipes de néphrologie pédiatrique qui sont mains dans la main avec nous pour mettre en place les traitements et essayer. Mais depuis, pour l'instant, on n'a plus eu de cas en France.

Pierre Cochat, le Président.- OK, Patrick Dufour.

M. Dufour, membre de la CT.- J'avais quelques questions sur l'efficacité. Dans le critère de jugement principal de l'étude initiale, la proportion d'enfants qui pouvaient rester assis pendant dix secondes était de 43 % ou 44 %. Ma question, c'est dix secondes et cela va jusqu'à combien ? C'est dix secondes et pas plus, ou cela va à plus que dix secondes. Ça peut être une minute ? L'ampleur de l'efficacité est de combien ?

Brigitte Chabrol.- Il faut que ce soit au moins dix secondes.

M. Dufour, membre de la CT.- Oui, mais il y en a qui font plus que dix secondes ou pas ?

Brigitte Chabrol.- Oui, puisqu'il y en a qui ont réussi à se mettre debout avec support, donc ces enfants tiennent assis.

M. Dufour, membre de la CT.- Ensuite, la deuxième question, dans les critères exploratoires, les patients sans assistance respiratoire à 18 mois, c'est 39 %. Cela veut dire qu'il y en a, à l'inverse, 60 % qui ont besoin d'une assistance respiratoire. Les choses s'arrangent-elles au cours du temps ou ce chiffre est un chiffre plafond et on ne peut pas monter au-dessus ?

Brigitte Chabrol.- C'est une question aussi qui est difficile. Ce n'est pas une ventilation permanente. La plupart du temps, c'est plutôt une ventilation nocturne qu'on va faire plutôt par VNI. Il n'y a pratiquement plus de trachéotomie comme il y a quelques années. Pour l'instant, c'est difficile de dire que l'on aura une réversibilité avec les années qui passent. C'est là où se pose la question de mettre une deuxième thérapeutique, en particulier sur les critères respiratoires. Mais pour l'instant, c'est vraiment au stade de questionnement. Il n'y a aucune recommandation qui soit en en cours de publication là-dessus, à ma connaissance.

M. Dufour, membre de la CT.- A l'inverse, il n'y a pas de dégradation. C'est-à-dire que ce 39 % ne va pas, par exemple à deux ans ou à trois ans, descendre à 10 % ? On n'en sait rien ?

Brigitte Chabrol.- On ne sait pas encore.

M. Dufour, membre de la CT.- Et la dernière question, c'est la capacité de se développer à 18 mois est de 30 %. C'est un peu la même question. Ma question est de savoir globalement, c'est plus une question d'éthique qu'autre chose si ces enfants, même ceux qui répondent, vont quand même rester des handicapés lourds.

Brigitte Chabrol.- Pour l'instant, oui. Sauf qu'il faut qu'on voie. C'est là où l'enjeu du diagnostic du dépistage néonatal prend toute sa place. Manifestement, que ce soit au sein des essais cliniques, puisqu'il y a eu des équipes, en particulier en Belgique, qui ont mis en place ce traitement avec le dépistage néonatal, les résultats sont bien meilleurs.

M. Dufour, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Serge Kouzan.

M. Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. J'ai surtout deux questions. Les autres ont déjà été abordées. La première, c'est pour reprendre un peu ce que disait Patrick Dufour, en lisant à la fois les dossiers ZOLGENSMA et EVRYSDI, une fois *l'end-point*, c'est assis 10 secondes, une fois, c'est 30 secondes, une fois c'est 5 secondes, y a-t-il un critère standardisé ? Ou ces variations ont-elles de l'importance ? C'est la première question.

La deuxième question, c'est plus généralement en ce qui concerne le ZOLGENSMA, c'est une transfection. Si vous pouvez le dire, parce que j'ai conscience qu'on découvre l'efficacité au fur et à mesure, quel est le pourcentage des enfants où il y a une transfection qui est efficace, au point de normaliser les fonctions musculaires ou simplement de normaliser à 30 %, 50 % ? A-t-on une idée de cette efficacité ?

Question accessoire, mais je crois que vous avez répondu qu'on ne savait pas bien, c'est est-ce que ce sera transitoire ou définitif ?

Brigitte Chabrol.- Pour la première question, effectivement, dans les essais cliniques, la différence entre 5 et 10 secondes comme *cut-off*, ce sont des choix des protocoles. Dans le recueil de données de nos cohortes, on avait mis 30 secondes parce qu'il nous semblait que c'était... (coupure son)

M. Kouzan, membre de la CT.- Ça a l'air d'être plus pertinent.

Pierre Cochat, le Président.- On ne t'entend pas, Brigitte.

Michel Clanet, le Vice-Président.- L'image est figée.

Pierre Cochat, le Président.- Brigitte, si tu peux te déconnecter, et te reconnecter.

Un chef de projet pour la HAS.- Si je peux en profiter pour apporter un élément de réponse sur la base de ce que nous avait dit Brigitte Chabrol dans des entretiens préalables. Effectivement, les patients avec une SMA de type 1 sans traitement ne tiennent de toute façon pas assis. 30 secondes, cela semble plus pertinent, mais 5, 10 ou 30 secondes, ce sont des critères pertinents.

Une deuxième petite information, c'est que dans la nouvelle étude ZOLGENSMA, c'est 10 secondes, si je me souviens bien, mais dans les critères hiérarchisés, il y a 30 secondes.

Brigitte Chabrol.- Excusez-moi, je ne sais pas pourquoi ça s'est déconnecté. Je crois que ce critère 5 ou 10 secondes, c'est surtout le maintien du tonus axial chez des enfants qui, de toute façon, ne tenaient même pas leur tête. Après, c'est vrai que dans la vie de tous les jours et la vie fonctionnelle, que ce soit 5 ou 10 secondes, très sincèrement, c'est pareil. De toute façon, ces enfants ont des sièges-corsets et devront être maintenus pour pouvoir tenir assis dans leur fauteuil ou dans leur vie quotidienne. C'était la première réponse.

La deuxième réponse est bien sûr extrêmement difficile. Ce qui est clair, c'est que c'est une maladie dégénérative extrêmement précoce et qui probablement d'ailleurs a un début anténatal, puisque certains enfants vont naître avec une arthrogrypose, une hypomobilité fœtale. La plupart ont une motricité néonatale qui est correcte, et on voit apparaître très rapidement, dans les trois premières semaines, le premier mois de vie, cette hypotonie caractéristique.

On peut penser qu'à ce moment-là, ils ont encore une corne antérieure et des cellules de la corne antérieure qui sont viables. Plus on va avancer dans le temps, plus la dégénérescence va augmenter et plus ce sera difficile de récupérer puisque l'objectif, c'est de bloquer. Une fois qu'une cellule est complètement atrophiée, à ce moment-là, on ne pourra plus rien y faire.

Il y a des études actuellement faites avec Judith Mailki, avec des études de microfilament qui donneraient un bon reflet de ce qui se passe au niveau de la corne antérieure. Mais ce sont des études de recherches un peu ancillaires par rapport à l'évaluation clinique, mais pour essayer de comprendre justement et pouvoir répondre à cette question.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Patrick Niaudet.

M. Niaudet, membre de la CT.- Je voudrais revenir sur les cas de syndromes hémolytiques et urémiques. Je vous rappelle que les trois premiers cas nous n'en avons eu connaissance qu'il y a quelques mois, c'est-à-dire il y a à peu près 6 mois, lors de l'évaluation du dossier, alors que Novartis, qui était à l'époque au courant, dans la mesure où c'est le laboratoire qui avait signé le papier, ne nous avait pas informés de cette complication. C'est déjà un point à signaler.

Si on peut dire qu'il y avait trois cas à ce moment-là, en l'espace de quelques mois, on est passé de trois à huit. La fréquence de cette complication, pour le moment, n'est pas vraiment connue.

La deuxième chose, c'est que si le médicament est effectivement plus efficace, potentiellement à long terme, lorsqu'il est débuté très précocement, si des cas de cette complication surviennent dans les premiers mois de vie, la prise en charge de ces patients va être particulièrement difficile.

L'étude des observations, j'ai vu les résumés de ces cas cliniques que m'a transmis le chef de projet, est très succincte et ne permet pas de se faire une idée vraiment de cette complication. La prise en charge est très hétérogène. On ne sait pas bien combien de ces patients ont nécessité un recours à une opération extrarénale. Il est très vraisemblable que le décès survenu soit secondaire à cette complication. Vu l'état de la patiente et inaudible 2.52.06 qui était encore en hémofiltration.

On a parlé d'éventuelles séquelles à plus long terme de cette complication. Je vous rappelle que quand on dit qu'il n'y a plus de signe de microangiopathie thrombotique cela ne veut pas dire que les lésions rénales, qui sont survenues, ne vont pas interférer à long terme sur la fonction rénale. On a des reculs très limités. Je suis pour ma part assez inquiet sur cette complication et sur les notes qu'on a donné sur l'amélioration du Service médical rendu par ce médicament, sachant que cette complication peut survenir.

Ma question aussi est de savoir maintenant, avec le troisième médicament qu'on va analyser tout à l'heure, cela ne remet-il pas en question les indications éventuellement du choix de l'EVRYSI par rapport à ZOLGENSMA ?

Brigitte Chabrol.- J'entends bien toutes vos inquiétudes et nous les partageons sur cette atteinte rénale précoce et sévère.

Pour l'arrivée de cette troisième molécule récemment, pour l'instant, vous me direz qu'en général, ils ont à peu près deux mois, on ne peut pas l'utiliser chez les enfants de moins de deux mois. On n'a pas du tout de données. Chez le tout petit, pour l'instant, il n'y a pas assez de recul pour avoir une idée de l'évolution. Il y a aussi des effets secondaires qui ont été signalés au niveau ophtalmo pour les enfants les plus âgés, au niveau de la fertilité aussi. Bien sûr, ce n'est pas la même gravité. On ne peut pas le mettre sur un risque vital, mais c'est aussi un médicament qui est très peu connu sur le long terme. Pour l'instant, c'est très difficile d'y répondre.

C'est difficile de savoir sur ces trois molécules, quelle est celle qui apportera, si on est tout à fait objectif, la meilleure amélioration, c'est-à-dire diminution du handicap, amélioration de la qualité de vie, amélioration fonctionnelle. C'est tout de même l'objectif attendu. Comme il est difficile de savoir qui aura le moins de complications, sachant que la complication, l'effet indésirable le plus sévère, pour l'instant, est celui de la microangiopathie thrombotique. On est tout à fait d'accord avec ça.

M. Niaudet, membre de la CT.- On ne connaît absolument pas le mécanisme, quand on dit qu'il est d'origine immunologique, on ne sait absolument pas ce que c'est.

Brigitte Chabrol.- Simplement, je pense que c'est quelque chose qu'on va connaître, peut-être pas avec cette thérapeutique. Mais il semble que les thérapies géniques qui arrivent pour d'autres maladies, dans un certain nombre de cas, ils demandent dans les essais, si on est associé à une équipe de néphropédiatrie, et si on a du SOLIRIS à notre disposition dans les établissements. C'est quelque chose qui est probablement plus lié aussi aux mécanismes avec ce virus, la transfection par le virus ou quelque chose comme ça. Mais pour l'instant, très sincèrement, je ne sais pas.

Il y a eu des études, mais vous devez être au courant, pour essayer de voir si ce n'était pas des enfants qui avaient des terrains génétiques particuliers, parce qu'il semble que cela ressemble assez à ce que l'on voit aussi chez les enfants qui ont des complications lors des greffes de moelle osseuse et qui ont une micropathie angiothrombotique. Il y a actuellement aussi des études génétiques à la recherche de polymorphisme qui peut-être expliqueraient que certains soient plus sensibilisés à cela. Mais très sincèrement, ce sont des hypothèses. Il y a des travaux actuels, on ne les a pas encore.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Véronique Frémont Baqui qui récolte un peu tous les cas de syndrome hémolytique et RMK typique avait une observation avec un autre médicament de thérapie génique de cette complication. Effectivement, ce type de thérapie génique devrait être particulièrement surveillé. Merci.

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

M. Mercier, membre de la CT.- Bonjour Brigitte, d'abord. Je voulais juste que tu fasses un commentaire sur les patients qui ont été optimisés parce que traités précocement, et qui ont l'air de tenir assis, voire debout. Apparemment, il y a peu d'assistance respiratoire, tu en décris un sous VNI pendant douze heures. Cette amélioration respiratoire a-t-elle un plateau, ou il y a au contraire un pic et que progressivement, cela va se détériorer avec l'apoptose des cellules de la corne antérieure ? Parce qu'il y a le côté maléfice ou risque, mais aussi le côté bénéfice. Si c'est de repousser de quelques mois, de quelques années... La moitié d'entre eux sont dans des corsets, donc déjà... Comment tu vois les choses ?

Brigitte Chabrol.- Effectivement, ce qu'on disait, c'est que l'organisation des soins va être lourde autour de ces enfants, que les surveillances vont être extrêmement précises, et que probablement un certain nombre auront besoin de la VNI, comme nous l'avons déjà démontré. Après, est-ce que cela va être une insuffisance respiratoire terminale nécessitant une ventilation permanente ? Franchement, c'est très compliqué de répondre à cette question actuellement.

Après dire que pour ces enfants, on va reculer finalement l'apparition de leur insuffisance respiratoire, je pense très sincèrement qu'il y aura des enfants qui garderont un handicap lourd, mais avec des types d'atteintes qui ne sont pas celles qu'on s'attend à voir forcément actuellement. C'est plus la consistance musculaire qui est très particulière. Le retentissement de cette consistance musculaire sur la fonction respiratoire et l'atteinte respiratoire, très sincèrement, je n'ai pas les moyens de dire dans quel sens ça va aller. Est-ce que cela va être linéaire ? Est-ce qu'on se dit, comme on disait par exemple dans une myopathie de Duchenne, à partir de la puberté, on perd 10 % de capacité vitale par an. Est-ce que cela va être la même chose ? Je ne sais pas, vraiment. C'est cela l'intérêt aussi.

Pour moi, ce qui est clair, c'est qu'avec ces thérapies, il est indispensable, obligatoire, que chaque médecin qui va traiter un enfant soit inscrit dans un système de registre. C'est indispensable et qu'on réévalue année après année.

M. Mercier, membre de la CT.- D'accord. Entre les trois médicaments, la cinétique d'amélioration ou de non-dégradation respiratoire serait la même ?

Brigitte Chabrol.- On a l'impression, mais c'est encore une impression, un peu meilleure avec la thérapie génique.

M. Mercier, membre de la CT.- D'accord.

Brigitte Chabrol.- Il y a moins de troubles de la déglutition, et la ventilation est peut-être moins utilisée. Mais là encore, sous toute réserve du futur.

Pierre Cochat, le Président.- Je me garde la dernière question. Parmi les huit patients qui ont fait des microangiopathies, sept avaient reçu du nusinersen avant. Quelle est la pertinence à associer

les deux de manière séquentielle ? Cette constatation pourrait-elle présenter une limite à l'utilisation des deux produits en même temps ou successivement ?

Brigitte Chabrol.- Là aussi, pour l'instant, il faut vraiment qu'on arrive à expliquer cette coexistence. Là encore, est-ce que ce sont des patients qui ont une susceptibilité particulière à faire ce type d'accident ? Auquel cas on ne voit pas ce que le nusinersen va apporter. Ce n'est pas du tout le même mécanisme. Par contre, le fait d'avoir le nusinersen, je ne sais pas. Mais en tout cas, on n'a pas encore admis l'intérêt de doubler les médicaments.

M. Niaudet, membre de la CT.- Globalement, sur tous les patients qui ont eu ZOLGENSMA, quelle est la proportion qui avait reçu du nusinersen avant ?

Pierre Cochat, le Président.- Sept sur huit.

M. Niaudet, membre de la CT.- Non, globalement.

Brigitte Chabrol.- En France, zéro.

Sarah Koné, pour la HAS.- Par contre sur les 28 traités, il y a un cas de MAT confirmé, c'est cela ?

Brigitte Chabrol.- Oui, c'est ça.

M. Niaudet, membre de la CT.- Ma question, c'est sur l'ensemble des patients qui ont reçu ce traitement, quelle est la proportion de ceux qui avaient préalablement reçu nusinersen ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est sur les 800 dont parle le chef de projet, c'est cela ?

M. Niaudet, membre de la CT.- Oui.

Un chef de projet pour la HAS.- Je n'ai pas cette information, mais ce que je peux vous dire, c'est que dans les résultats préliminaires du registre RESTORE, où il y a eu 96 patients à la dernière analyse dont on dispose, 96 patients inclus dans le registre RESTORE, il n'y a fait que 60 % qui avaient reçu uniquement ZOLGENSMA ou SPINRAZA et 40 % à peu près, qui avaient reçu les deux traitements, soit ZOLGENSMA avant et SPINRAZA ensuite, ou le contraire.

Brigitte Chabrol.- Sur 80 patients ?

Un chef de projet pour la HAS.- 96.

Pierre Cochat, le Président.- Il faut qu'on avance.

Un chef de projet pour la HAS.- Non, pardon, c'est 96 patients inclus, mais c'est 82 patients traités. Donc sur 82 patients inclus et traités, 60 % ont reçu uniquement ZOLGENSMA ou SPINRAZA, et les 40 % autres qui ont reçu les deux.

Pierre Cochat, le Président.- Cela veut dire que le risque de l'association des deux par rapport à la microangiopathie, c'est ce qui était sous-tendu par la question de Patrick, est tout de même plus important. Puisqu'il y a eu moins de patients qui ont eu les deux, et il y en a eu une grande majorité avec microangiopathie, qui avait justement reçu les deux.

Jean-Pierre, il y avait une contribution. Excusez-moi de ne pas t'avoir passé la parole avant.

M. Thierry, membre de la CT.- Il n'y a pas de problème. C'est une contribution de l'AFM-TÉLÉTHON qu'on ne présente plus. Juste en propos liminaire, je voudrais souligner ici l'expertise de l'AFM-TÉLÉTHON, à la fois pour la connaissance de la maladie et pour la connaissance du produit, parce qu'il n'y aurait pas de ZOLGENSMA sans le financement par l'AFM-TÉLÉTHON. Il n'y aurait pas non plus la découverte au Généthon à partir de 2007, du vecteur viral qui sera utilisé par une boîte américaine à qui l'AFM-TÉLÉTHON cède les droits en 2018, AVEXIS. Elle a été fondée par un pédiatre d'un petit hôpital d'Ohio et sera rachetée quelques mois plus tard, plus de 8 milliards de dollars par NOVARTIS.

Cela permet de dire aussi que dans la contribution, l'AFM-TÉLÉTHON n'a aucun lien avec Novartis et ne peut pas influencer la stratégie que, d'ailleurs, on verra, l'AFM-TÉLÉTHON critiquera beaucoup.

Je vais faire la contribution en deux points. D'abord sur le problème des microangiopathies. Le verbatim, je vais vous le lire

« A notre connaissance, cette réévaluation fait suite aux modifications apportées dans l'EPAR, concernant 4 cas de microangiopathies parmi les 800 premiers patients traités (principalement dans les premières semaines suivant le traitement). Nous avons conscience de ce risque rare, mais nous rappelons que les patients éligibles sont tous atteints par une maladie excessivement grave dont le pronostic est très sombre en l'absence de traitement.

En tant qu'association de malades invitée à contribuer à cette réévaluation, nous regrettons vivement de ne pas avoir accès aux éléments nouveaux du dossier, afin de savoir si d'autres informations ont été apportées par l'industriel. Sur la base des informations dont nous disposons, nous estimons que ces éléments n'amènent pas à revoir les analyses que nous vous avons transmises en septembre dernier. Dans ce cadre, nous vous renvoyons donc la contribution transmise en septembre dernier, afin qu'elle puisse être prise en compte par la Commission. »

Sur la gravité de la maladie, cela a été dit 95 % des types 1 ne survivent pas au bout de 24 mois, mais l'AFM-TÉLÉTHON, on y reviendra, rappelle que des types 1 peuvent évoluer, quelquefois peuvent survivre plus de 24 mois, et même qu'il y a des enfants âgés, voire des adultes initialement classés en type 1.

Le gros de la contribution de l'AFM-TÉLÉTHON revient à ce que vous aviez déjà vu : contester à la fois fortement la classification en type, en tout cas pour le 1, 2, 3 y compris avec le nombre de copies de SMN2, et privilégier l'évaluation clinique avant tout, dans le cadre des RCP et du réseau

qui a été mis en place avec l'équipe FILNEMUS, évidemment avec un registre derrière.

Ils critiquent aussi la demande de remboursement de l'industriel telle qu'elle figure sur le titre de la HAS, à la fois pour le traitement des patients atteints avec un type 1, une fonction ventilatoire préservée en l'absence de taux de déglutition, et pour les patients pré-symptomatiques, dans la mesure où c'est limité à ceux qui sont diagnostiqués génétiquement en raison d'un malade dans la fratrie.

Si je me tiens à leurs conclusions :

- La distinction clinique classique de la SMA en plusieurs types est trompeuse. Il s'agit d'une seule et même maladie grave.
- Le nombre de copies de gène SMN2, dans tous les cas, implique une maladie lourdement invalidante, avec des conséquences négatives.
- Ils rappellent qu'une centaine de bébés atteints de la maladie naissent en France, et parmi ceux-ci 60 sont atteints de la forme la plus grave qui tuait jusqu'à 95 % d'entre eux avant l'âge de 24 mois, et une vingtaine de la forme infantile, non létale, mais très sévère.
- Ils reviennent sur l'efficacité ZOLGENSMA.
- Pour les indications de l'AMM concernant les enfants diagnostiqués, il n'est pas souhaitable d'introduire des limitations en termes de poids ou d'âge ou de symptômes affectant la déglutition ou la respiration. En conditionnant la prescription de ce traitement à une RCP nationale de la filière FILNEMUS, c'est la décision collégiale au vu de l'état clinique de chaque enfant et en interaction avec les parents qui doit permettre de prendre les décisions éclairées au cas par cas.
- Pour la prise en charge des malades pré-symptomatiques, qu'ils aient deux ou trois copies de SMN2, elle est nécessaire, car elle accroît fortement l'efficacité de traitement qui, de toute façon, sera administrée lorsque la maladie sera devenue symptomatique. Elle ne peut être limitée aux seuls enfants diagnostiqués du fait d'un autre enfant malade dans la fratrie. On voit dans deux régions françaises et au-delà, un dépistage plus systématique de la SMA chez les nouveau-nés.
- Pour les enfants dont les symptômes ont démarré après 6 mois ayant jusqu'à trois copies SMN2, bien que le laboratoire n'en ait pas fait la demande, nous demandons une prise en charge pour les enfants jusqu'à 13,5 kilos, conformément au consensus européen des cliniciens experts de la maladie.
- Ils rappellent qu'évidemment, toute décision doit être faite dans le cadre de la RCP nationale organisée par FILNEMUS.
- Ils terminent en dénonçant le fait que les restrictions larges par rapport à l'AMM dans la demande de remboursement présentée par l'industriel répondent avant tout à une stratégie

d'obtention d'un prix excessivement élevé, qui ne correspond ni à l'intérêt des patients ni aux enjeux de pérennité de notre système de santé solidaire.

Pierre Cochat, le Président.- L'histoire des 13,5 kilos, on ne va pas épiloguer, mais cela n'a pas beaucoup de sens, surtout chez ces patients qui ne sont souvent pas un état de nutrition parfait. Cela ne correspond pas à grand-chose. Je trouve qu'il vaudrait mieux un âge qu'un poids, il me semble.

Brigitte, le temps passe, il faudrait qu'on vote sur ce dossier. J'espère que tu as un peu de temps à nous consacrer parce que là, on va t'obliger à te déconnecter pour le vote. On te rappelle tout de suite pour te reconnecter pour faire le dossier suivant.

Brigitte Chabrol.- OK, pas de problème. A tout à l'heure.

Pierre Cochat, le Président.- A tout de suite. Merci.

(Brigitte Chabrol quitte la séance)

Pierre Cochat, le Président.- Le chef de projet a peut-être encore un commentaire à faire sur la part justement des effets secondaires sur la stratégie thérapeutique.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, rapidement, mais Brigitte Chabrol l'a déjà évoquée, mais sans trop dire de choses précises. Nous avons bien compris que la question n'était pas de savoir si le bénéfice risque par rapport à ces cas de microangiopathie thrombotique restait positif. Vu la gravité de la maladie et les résultats qui semblent exceptionnels avec ce médicament, cela semble être le cas de façon assez claire.

La question est plutôt de savoir si ces cas de microangiopathie thrombotique sont susceptibles de modifier vos conclusions, la valorisation que vous avez octroyée à ZOLGENSMA, et potentiellement sa place dans la stratégie thérapeutique.

On a bien compris aussi que ces patients sans traitement meurent avant 2 ans et que ces effets indésirables peuvent être acceptés. Mais actuellement, les patients ne sont plus sans traitement. Il y a SPINRAZA, et peut-être bientôt EVRYSDI, dont l'expert a dit que bien que les résultats avec ZOLGENSMA étaient exceptionnels, on ne savait pas vraiment lequel apporterait le plus aux patients. Ces patients qui ont encore un handicap important doivent-ils être exposés à ce risque de microangiopathie thrombotique très grave, sachant qu'il y a d'autres médicaments disponibles ?

Pierre Cochat, le Président.- En gros, on peut proposer éventuellement plusieurs choix. Une des solutions serait de maintenir les conclusions qu'on avait établies précédemment. Parce que finalement, ce qu'on évalue, c'est le médicament, ce n'est pas le laboratoire. On sait que NOVARTIS n'a pas été très *clean* dans cette histoire. On a tous été furieux d'apprendre lors de la première évaluation qu'il y avait ce risque de microangiopathie. On pourrait assortir cette

acceptation d'une même évaluation, d'un nouveau courrier à NOVARTIS.

On s'est renseigné auprès des services juridiques parce qu'on voulait discuter d'une pénalité. Mais tant que le médicament n'est pas inscrit sur la liste des produits remboursables, on ne peut pas faire ce genre de choses. La seule chose qu'on pouvait faire, c'était de mentionner dans l'avis qu'on a récupéré les données *in extremis*, et qu'elles n'ont pas été fournies par le laboratoire. Dire la vérité de manière factuelle et de refaire un courrier au laboratoire, comme je l'avais déjà fait après la première évaluation. C'est le premier scénario.

Le deuxième scénario, notamment argumenté par ce que vient de dire le chef de projet, et j'avoue que je partage en partie, c'est de dégrader l'ASMR, dans la mesure où on n'a plus une situation sans solution thérapeutique. La position de l'un par rapport à l'autre actuellement est difficile à établir, mais difficile cela veut dire qu'il n'y a pas non plus de priorité évidente pour ZOLGENSMA.

Ce sont les deux possibilités que je vous propose. Il y avait des questions dans le tchat, auxquelles je n'ai pas laissé la réponse. Excusez-moi, mais le temps passe. Il y avait Françoise qui demandait si les améliorations sont durables.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'était une question à Brigitte Chabrol pour essayer de cerner les patients à qui cela rendait vraiment service.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Elle ne le sait pas.

Sarah Koné, pour la HAS.- Elle a répondu, elle a beaucoup d'incertitudes, et il n'y a pas assez de recul.

Pierre Cochat, le Président.- Sylvie. La mortalité dépend de l'âge au début, selon une étude observationnelle publiée par Fingale en 2014. Oui.

Madame Chevret, membre de la CT.- Je ne comprends pas pourquoi vous dites qu'ils meurent tous avant 2 ans. Cela n'a pas l'air vrai.

Un chef de projet pour la HAS.- Les patients atteints d'amyotrophie spinale de type 1.

Madame Chevret, membre de la CT.- Non, j'ai un article qui te prouve le contraire. Ce n'est pas vrai, ou leurs courbes sont fausses.

Michel Clanet, le Vice-Président.- La question qui se pose, Pierre, c'est de savoir si c'est nous qui avons la possibilité d'établir la stratégie, ou si on voit très bien que c'est dans filières MUES, c'est dans les RCP qu'ils vont établir les stratégies en fonction des données qu'ils ont eues avant.

Aujourd'hui, il y a la microangiopathie thrombotique, et c'est une réalité dans une maladie qui est gravissime, mais je ne vois pas aujourd'hui ce qui nous permettrait de dire qu'il vaut mieux utiliser tel médicament plutôt que tel médicament.

Pierre Cochat, le Président.- sûrement pas, je suis d'accord avec toi, bien sûr.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Tout à l'heure dans EVRYSDI, elle nous dira que vraisemblablement pour l'utiliser dans les pré-symptomatiques chez les tout petits, c'est très compliqué.

J'ai toute confiance dans la filière, dans la façon dont c'est fait, et je ne vois pas pourquoi on dirait qu'il y en a un qui est moins bon que l'autre. Il y en a un qui a un risque plus élevé que l'autre, mais le bénéfice-risque n'a pas encore été changé.

Pour répondre à la question que posait tout à l'heure Patrick, on voit très bien que la microangiopathie apparaît dans les huit ou dix premiers jours, par conséquent, le nombre de patients traités par ZOLGENSMA augmentant, si on est aux alentours de 1 %, on a effectivement un nombre plus élevé d'enfants qui ont cette pathologie. 1 %, c'est élevé, mais dans une maladie qui est gravissime.

Personnellement, je n'ai pas très envie de changer.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a des arguments des deux côtés. J'ai été très intéressé par cette histoire d'association des deux produits. Peut-être que si cela se confirme, il ne faudra pas le faire, simplement, ou avec des intervalles de temps qui seront déterminés par l'expérience et le recul.

Sarah Koné, pour la HAS.- Ce qui m'interpelle c'est que le 1 % est calculé au niveau mondial. C'est-à-dire que sur les 800 patients traités, on a 8 cas confirmés. Mais en France, on avait estimé la population cible à 130 patients. Là, elle l'a bien dit, il y a eu 28 patients traités. Sur les 28 patients traités, on a un cas, cela fait une incidence de 3,5 %, ce n'est pas du 1 %.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais on ne peut pas...

Plusieurs personnes parlent en même temps

Michel Clanet, le Vice-Président.- Sur 25 patients, on ne peut pas dire ça.

M. Niaudet, membre de la CT.- Peut-être qu'un certain nombre de cas n'ont pas été diagnostiqués et sont passés inaperçus.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- 8 sur 800, cela ne vaut pas très cher non plus.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui, mais c'est mieux. C'est comme cela que cela a commencé avec les LEMP, dans le TYSABRI, c'est pareil.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Une autre thérapie génique qui était commandée par Alain Fischer a été interrompue pour des cadres de leucémie sur un nombre très restreint de cas.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, il y en avait quatre ou cinq, tout à fait.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Dont un a été guéri de sa leucémie.

Madame Chevret, membre de la CT.- Oui, mais c'était une leucémie. Est-ce si grave la MAT ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est grave en plus

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Elle menace la vie, les deux.

Pierre Cochat, le Président.- Le pronostic de la MAT se fait beaucoup sur le très long terme aussi. S'il y a un très long terme chez ses enfants, on ne peut pas le dissocier.

Très rapidement Serge, et très rapidement Patrick.

M. Kouzan, membre de la CT.- Très rapidement, je suis de l'avis de Michel. On a trois thérapeutiques. Il y en a deux qui sont des traitements d'entretien sur l'épissage. Il y en a un qui est un *one shot* de traitement « définitif ». On ne sait pas du tout s'il faut les associer ou pas. Le 1 %, c'est vrai que ce n'est pas nul, mais ce n'est pas non plus 40-50 %. Je pense qu'il est urgent de ne rien changer.

Pierre Cochat, le Président.- Patrick Dufour.

M. Dufour, membre de la CT.- Je voulais simplement revenir sur ce que vous avez dit tout à l'heure sur les résultats. Je comprends bien que dans une situation extrêmement grave, tout est bon, mais enfin, c'est un maintien de position assise pendant dix secondes, ce n'est pas bon. Une grande partie a toujours besoin d'une assistance respiratoire et n'arrivera pas à marcher. On reste avec des handicapés lourds, pour lesquels il a assez peu de structures pour s'en occuper par la suite. Il faut avoir cela en tête.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- D'accord.

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai, mais moins lourd, mais c'est malgré tout lourd, plus tardivement lourd. Et quand tu lis le rapport de l'association de patients qui est très bien fait, je trouve, c'est bien ce qu'ils disent : la charge du handicap est différée ou moindre. C'est sûr que ce n'est pas une guérison, on est bien d'accord.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je voudrais rappeler ici qu'il y a un principe éthique qui est inaltérable, qui est celui de la dignité humaine et du maintien de la vie qui est un principe inaltérable. Je crois que c'est un principe que nous avons dans notre système de santé. À partir du moment où l'enfant vit, il faut, je pense, le prendre en considération.

Pierre Cochat, le Président.- Dans les meilleures conditions possible, je suis entièrement d'accord. Et comme le dit Patrick, le fait de baisser l'ASMR, je suis d'accord, n'empêche pas l'accès au traitement. On est tout à fait d'accord.

Je propose qu'on vote. En gros, soit on maintient l'avis précédent, soit on opte pour un

abaissement de l'ASMR qui était, je vous le retrouve. Vous vous rappelez qu'il y avait différentes catégories. Ce n'était pas que III.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y avait III chez les types 1 et V chez les types 2, et III et V chez les pré-symptomatiques.

M. Niaudet, membre de la CT.- On table sur IV, V et insuffisant. Dans SMA1, type 1, 2, SMR III passe à IV.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Si on touche quelque chose, c'est qu'on va toucher le III.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Mais je vais le faire, c'est normal.

Pierre Cochat, le Président.- Ce ne sont que les 3 qui peuvent être abaissés.

Diane, non, parce que les 4 ont accès à la liste en sus. S'il passait en 4, il aurait tout de même accès à la liste en sus.

Je propose qu'on passe au vote. Maintien ou passage du III au IV, mais on ne touche pas aux autres.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Les possibilités, c'est maintien ou IV, c'est cela ? On n'a pas le droit à V ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Vous voulez revoter sur l'ASMR directement ?

Pierre Cochat, le Président.- Non, parce que si on a une majorité de maintien, on ne va pas plus loin.

Sophie Kelley, pour la HAS.- D'accord. On fait un premier vote : maintien des conclusions précédentes, et en fonction, on verra.

M. Niaudet, membre de la CT.- On peut aller directement sur le niveau d'ASMR, III, IV ou V et on verra la majorité.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, cela revient au même. D'accord.

M. Niaudet, membre de la CT.- On gagne du temps.

Pierre Cochat, le Président.- Ce n'est pas tout à fait pareil, parce que le maintien, c'est qu'on ne change rien à rien. Si on modifie l'ASMR, c'est uniquement les III qu'on passe en IV ou en V. Je serai d'avis de dire maintien, et si ce n'est pas maintien, c'est IV ou V.

Un chef de projet pour la HAS.- Pierre excusez-moi, quand vous dites de changer potentiellement les III, vous ne parlez que du type 1, ou vous parlez aussi des patients pré-symptomatiques qui

ont un III avec une à deux copies SMN2 ? Désolé.

Pierre Cochat, le Président.- Tu as raison, il faut tous les reprendre. On va d'abord voter maintien ou pas maintien, on verra après.

(Il est procédé au vote.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Au niveau des voix, nous avons 18 votants, 10 pour le maintien des conclusions précédentes et 8 contre. On maintient les conclusions précédentes.

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

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui, c'est serré.

M. Mercier, membre de la CT.- Ce n'est pas facile comme dossier. Peut-être qu'on le reverra dans 6 mois.

Sarah Koné, pour la HAS.- C'est une bonne transition parce qu'on avait demandé une réévaluation dans un délai de trois ans quand on l'a vu en décembre. C'est ce qu'on allait juste vous proposer, de le revoir dans un délai d'un an, comme là, on l'a fait, pour suivre les cas de MAT.

Pierre Cochat, le Président.- Je pense qu'il faut qu'on fasse ce que je vous proposais tout à l'heure, c'est-à-dire un courrier et signaler dans l'avis ce qui s'est passé.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Absolument.

Pierre Cochat, le Président.- On ne peut pas faire l'économie de ce genre de choses.

Un chef de projet pour la HAS.- Concernant l'adoption ?

Pierre Cochat, le Président.- On peut faire l'adoption sur table.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Vu qu'il n'y a pas de changement.

Pierre Cochat, le Président.- Quelqu'un fait revenir Brigitte ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Vous ne voulez pas faire quelques remarques ?

Pierre Cochat, le Président.- Si, tout à fait.

Michel Clanet, le Vice-Président.- J'aimerais bien relire avant.

Pierre Cochat, le Président.- Si, tu veux.

Sophie Kelley, pour la HAS.- OK, donc on n'adopte pas sur table.

Pierre Cochat, le Président.- Cela n'empêche pas. Ah si d'accord. OK. On l'adoptera après.

On fait rentrer Brigitte Chabrol.

D'un point de vue calendrier, pour quand pourra-t-on faire l'avis ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Si ce n'est pas adopté aujourd'hui, l'adoption, c'est prévu le 8 septembre. Si jamais le laboratoire demande une audition pour les produits qui sont adoptés le 8 septembre, c'est le 3 novembre la date d'audition. Les produits qui sont adoptés aujourd'hui, la date d'audition est le 8 septembre. Et ce sera une CT mixte

Pierre Cochat, le Président.- OK. Ça marche.

Index

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

CHU, 10

ENDEHER, 3

Fingale, 21

Judith Mailki, 14

la tape, 8

muscle et nerf, 8

NIORTURE, 3

NUS, 7

SHERISH, 3

SOLIRIS, 15

Véronique Frémont Baqui, 15