

Questionnaire de recueil du point de vue des patients et usagers pour l'évaluation d'un médicament

Commission de la transparence - Commission de l'évaluation économique et de santé publique

Evaluation de : **EVRYSDI™** (risdiplam)

Indication(s) du médicament concernées (site HAS):

indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus, avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3 ou avec une à quatre copies du gène SMN2.

Nom et adresse de l'association : **AFM-Téléthon**, 1, rue de l'Internationale – 91 000 EVRY

1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire

L'AFM-Téléthon est une association de malades neuromusculaires, exclusivement dirigée par des malades ou parents de malades. La SMA est une des maladies représentées au sein de l'association.

Depuis la fin des années 80, l'AFM-Téléthon a déployé beaucoup d'énergie pour qu'un jour la SMA, maladie incurable et souvent mortelle, dont on ne connaissait pas la cause, puisse disposer de traitements. A cette époque elle a organisé les premières collectes d'ADN qui ont permis à une équipe française qu'elle finançait de découvrir le gène responsable. Depuis près de 30 ans elle a financé des centaines d'équipes de chercheurs dans le monde et investi près de 65 millions d'euros dans la recherche sur cette maladie afin d'améliorer les connaissances pouvant permettre le développement de traitements.

Elle a publié de nombreux documents de référence sur la SMA, destinés tant aux familles qu'aux professionnels de la santé et de la recherche disponibles sur son site internet www.afm-telethon.fr/

L'AFM-Téléthon a développé un réseau d'une centaine de Référents de Parcours de Santé, professionnels de proximité, spécialisés dans l'accompagnement des malades à l'autonomie en santé. Les RPS de l'AFM-Téléthon accompagnent au quotidien les personnes malades et leurs familles dans la conduite de leur parcours de santé.

Plus de 1000 malades concernés par la SMA liée au gène SMN1, présents sur le territoire français, sont connus et accompagnés par les RPS de l'AFM-Téléthon.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

C'est sur la base de cette expérience et de la connaissance ancienne et précise de la maladie, de ses enjeux et de ses conséquences que ce questionnaire a été rempli. Il a été complété en toute indépendance des laboratoires ou des cliniciens impliqués dans les essais cliniques.

2. Impact de la maladie / état de santé

La SMA est une maladie génétique qui se manifeste par la dégénérescence des motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière. Quel que soit l'âge d'apparition des premiers symptômes, elle est due à une délétion homozygote du gène SMN1. Sur chaque chromosome, il existe une copie imparfaite du gène SMN1, le gène SMN2 qui peut être dupliqué plusieurs fois. Le gène SMN2 est un gène modificateur qui n'a pas de rôle dans le mécanisme causal de la maladie. En fonction du nombre de copies du gène SMN2 la sévérité de la maladie est globalement plus ou moins importante. Un nombre de copies plus élevé est favorable, du fait de la production de la protéine SMN contribuant à la survie des motoneurones.

La SMA est habituellement subdivisée en quatre types. Cette classification est uniquement clinique. Elle est basée sur l'âge d'apparition des premiers symptômes et les acquisitions fonctionnelles réalisées.

Par convention, sont classés en type I les malades chez qui les symptômes apparaissent avant 6 mois (n'acquièrent pas la capacité à tenir assis), en type II entre 6 et 18 mois (ont pu acquérir la capacité à tenir assis sans assistance), en type III entre 18 mois et l'adolescence (ont pu acquérir une capacité limitée à marcher qu'ils perdent souvent ensuite), en type IV pour les formes les plus tardives.

Le type 1 est le plus sévère. Plus les symptômes apparaissent précocement (dès la naissance ou dans les tous premiers mois) plus l'évolution de la maladie sera sévère. Toutefois, l'évolution est propre à chacun et il existe de grandes variabilités.

Au-delà des capacités fonctionnelles qui sont affectées, les fonctions de déglutition et respiratoire le sont aussi et représentent les symptômes majeurs d'aggravation de la maladie conduisant au décès précoce. Avec la progression des connaissances, la SMA est aujourd'hui considérée comme une maladie multi-systémique, ayant des implications sur de nombreux systèmes biologiques et organes.

Les patients de type 2 non traités n'acquièrent jamais de marche autonome. Les patients de type 3 acquièrent la marche mais peuvent la perdre ensuite.

La SMA est une maladie évolutive. Dans tous les cas, les patients perdent peu à peu des capacités motrices et subissent une atteinte progressive de la fonction respiratoire. Suivant les personnes les évolutions sont plus ou moins rapides avec des phases de pertes rapides (apparition des premiers symptômes, adolescence...) puis des périodes de quasi stabilisation.

Par-delà cette diversité de situations cliniques, le mécanisme causal (i.e. la mutation du gène SMN1) est unique. La typologie fondée sur les types est approximative et clinicien dépendant. Elle permet de caractériser cliniquement le patient au début de sa maladie mais ne saurait donner une vision prédictive de l'évolution de la pathologie qui reste individuelle. Par ailleurs les types sont des

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

situations repères, mais il y a un véritable continuum et toutes les situations intermédiaires existent. Pour ces raisons, les cliniciens et l'ensemble des associations de malades au plan international refusent que cette classification soit utilisée pour encadrer les possibilités d'accès à une thérapie. Ce principe a par exemple été réaffirmé dans un consensus d'experts européens : « *Consensus statement 1: Traditional SMA types (e.g. type 0, 1, 2, 3, 4) alone are not sufficient to define patient populations who might benefit most from gene therapy. In symptomatic patients age at onset, disease duration and motor function status at the start of treatment are the most important factors that predict response to treatment. Strength of consensus: Strong consensus (100%)* »¹.

3. Expérience avec les thérapeutiques actuelles autres que celles évaluées

3.1 Selon vous, quelles sont actuellement les thérapeutiques les plus adaptées ? Leurs avantages et inconvénients ?

3.1.1 Depuis 2017, les patients français peuvent avoir accès au Spinraza, traitement étiologique de l'amyotrophie spinale 5q de type 1, 2 ou 3. Ce premier traitement a représenté une grande avancée pour cette maladie grave qui jusqu'à présent ne disposait d'aucune thérapie.

Les modalités d'administration de ce traitement sont lourdes car elles nécessitent des injections intrathécales réalisées en hospitalisation de jour par des équipes spécialisées, ou sur deux journées pour les scolioses sévères. Dans les cas orthopédiques les plus complexes elles peuvent nécessiter des plateaux d'imagerie afin de pouvoir guider le passage de l'aiguille. Le schéma posologique repose sur quatre doses de charge tous les 15 jours durant les deux premiers mois. Une dose d'entretien doit ensuite être administrée à vie, tous les 4 mois.

Du fait de cette lourdeur et des ressources hospitalières nécessaires, la diffusion de ce traitement s'est faite lentement. Dans la majorité des cas, les arthrodèses et les complications orthopédiques au niveau du rachis sont un obstacle à la réalisation de ces injections pour les malades adolescents et adultes. Dans quelques cas une injection sous-occipitale peut être envisagée mais il s'agit d'un geste plus invasif et à risque dont la pratique hors AMM est limitée.

Malgré la spécialisation des équipes, les injections sont parfois douloureuses.

La lourdeur de l'administration de ce traitement conduit certains malades à devoir renoncer, même après plusieurs injections.

Par ailleurs, pendant la période la plus forte de la crise Covid 19, des injections ont dû être repoussées faute d'accès aux ressources hospitalières nécessaires.

3.1.2 Le Zolgensma, traitement de thérapie génique actuellement en post-ATU est administré par perfusion intraveineuse en une seule fois (la perfusion dure environ 60 minutes). Une administration unique représente un avantage important en terme de qualité de vie. Elle ne concerne à ce jour que les jeunes enfants. Jusqu'ici, dans la moitié des cas présentés en RCP, les cliniciens considèrent que les symptômes sont trop avancés pour le bénéfice de ce traitement.

3.1.3 Evrysdi a la même cible thérapeutique que Spinraza : c'est un modificateur d'épissage du gène SMN2, contrairement à la thérapie génique Zolgensma qui agit par apport du gène SMN1 dans la cellule. La voie d'absorption d'Evrysdi est orale, sous forme de sirop, elle ne nécessite pas d'hospitalisation ce qui représente un avantage considérable pour le patient et pour le système de soins.

L'indication de l'AMM cible les patients de type 1, 2 ou 3.

¹ Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E, van der Pol WL, Quijano-Roy S, Sejersen T, Tizzano EF, Ziegler A, Servais L, Muntoni F, European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy, *European Journal of Paediatric Neurology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.07.001>.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

3.2 Quelles sont les principales attentes des patients vis-à-vis d'une nouvelle thérapeutique ?

Le but du traitement doit être de prévenir la dégénérescence et la mort des motoneurones. L'effet sera d'autant plus important que le stock de motoneurones aura été préservé, ce qui implique de traiter le plus tôt possible. Les trois traitements aujourd'hui disponibles permettent la prévention de cette dégénérescence.

L'attente des patients et des parents réside donc aujourd'hui dans une administration la plus précoce possible d'un traitement. Au-delà, la perspective d'un traitement pré-symptomatique par le déploiement du dépistage néonatal de la SMA est attendue par tous.

Aujourd'hui, l'Evrysdi est très attendu par les patients qui n'ont aucune alternative thérapeutique du fait de leur âge ou de leur situation orthopédique. Ce traitement est aussi fortement attendu par certains bénéficiaires du Spinraza pour qui l'injection intrathécale hospitalière régulière est une charge particulièrement lourde.

4. Expériences avec le médicament évalué

4.1 D'après votre expérience du médicament et celle des autres malades, quelles sont les conséquences positives ou négatives de son utilisation?

Nos équipes régionales de référents parcours de santé ainsi que le groupe d'intérêt SMA de l'AFM-Téléthon connaissent et accompagnent une part importante des 150 patients sous ATU depuis que les premières ATU nominatives ont été octroyées par l'ANSM en mars 2020.

Elles ont observé les situations suivantes :

- Evrysdi après Spinraza, dans des situations où celui-ci n'avait pas été efficace, ou chez des enfants qui préféraient renoncer à l'injection intrathécale
- Evrysdi comme premier traitement, chez des patients pour qui les complications orthopédiques au niveau de la colonne vertébrale faisaient obstacle à l'injection intrathécale (Spinraza), ou chez des patients qui avaient reculé devant la lourdeur de l'injection intrathécale.

La prise du médicament se fait après avis d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) nationale (pédiatrique ou adulte) de la filière FILNEMUS.

En ATU et post ATU, le traitement ne peut être prescrit qu'en cas d'échec, d'intolérance ou d'impossibilité d'administration des alternatives thérapeutiques disponibles (Spinraza). Cela a limité la diffusion de ce traitement vers de nombreux patients qui sont en attente.

4.2 Si vous avez connaissance de la littérature, de résultats d'essais, ou de communications, quelles sont selon vous les attentes ou les limites ?

L'essai SUNFISH (partie 2), randomisé, en double aveugle et versus placebo a été mené chez 180 patients atteints de SMA de Type 2 et de Type 3. Il a montré l'efficacité du traitement risdiplam à 12 mois en se fondant sur l'échelle de mesure de la fonction motrice MFM.

Pour la robustesse de la démonstration, seuls des patients non ambulants ont été inclus. Dans des maladies dont l'évolution peut être progressive, l'objectif de démontrer une efficacité sur une période courte amène à sélectionner des groupes de patients homogènes. En se fondant sur les mécanismes de la maladie et du traitement, l'autorisation de mise sur le marché a dépassé les critères restrictifs d'inclusion des patients dans les essais.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Dans l'étude RAINBOWFISH, le risdiplam est étudié chez des nourrissons jusqu'à 6 semaines, au stade présymptomatique de la SMA. Il est probable et fortement attendu par les familles que dans l'avenir, le médicament Evrysdi soit une solution supplémentaire offerte dans la stratégie de traitement après un dépistage néonatal et un diagnostic positif de la maladie.

L'étude JEWELLFISH est menée dans une population de patients SMA de 6 mois à 60 ans qui ont déjà reçu un traitement. Les patients sont de type 2, 3 ou 1 (par ordre décroissant de prévalence dans l'essai). Cet essai étudie la tolérance, la production de protéine SMN et l'efficacité du risdiplam chez ces patients. Elle pourra appuyer des décisions de prescrire pour des patients chez qui le traitement initial n'a pas montré d'efficacité ou dont le mode d'administration est jugé trop lourd par les patients.

6. Synthèse de votre contribution

1 - La différenciation clinique classique de la SMA en plusieurs types est trompeuse. Il s'agit d'une même et seule maladie grave. Les formes précoces les plus fulgurantes ne doivent pas masquer la gravité de toutes les autres car toutes sont caractérisées par une atteinte génétique unique et les mêmes mécanismes physiopathologiques de destruction irréversible des neurones moteurs. La corrélation n'est pas systématique entre le nombre de copie du gène SMN2 et l'évolution et la sévérité de la maladie. La frontière entre les types 2 et 3 est floue et parfois clinicien dépendant. Les témoignages de patients ayant changé de catégorie en changeant de cliniciens ne sont pas rares. En raison du continuum de la maladie, différencier l'accès entre les types 2 et les types 3 ne reposerait pas sur des frontières rigoureuses. Comme pour le Spinraza, il ne doit pas y avoir de différence d'accès entre ces deux types.

2 - Le mode d'administration d'Evrysdi par voie orale en fait une solution thérapeutique très attendue par les patients qui aujourd'hui ont comme seule alternative le Spinraza, dont l'administration hospitalière est particulièrement lourde. Au-delà d'une amélioration considérable pour la qualité de vie du patient et de sa famille, ce nouveau mode d'administration soulage aussi l'organisation hospitalière. Les moyens humains spécialisés et techniques importants à mobiliser régulièrement à l'hôpital pour le traitement de référence sont importants alors qu'ils sont rares.

3 - Pour des patients chez qui l'administration du Spinraza est impossible du fait de leur situation orthopédique l'Evrysdi est la seule thérapeutique qui leur est accessible. Elle est à ce titre particulièrement attendue par les patients.

4 – Pour des raisons de facilitation méthodologique, les études disponibles n'ont pas inclus de patients ambulants. Toutefois, comme traitement permettant de prévenir les dégradations de la fonction motrice, Evrysdi, dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché, doit pouvoir être prescrit à des patients qui n'ont pas encore perdu la marche et qui aujourd'hui sont éligibles au Spinraza. Pour les patients pour lesquels les données existent, l'efficacité du Spinraza et d'Evrysdi sont globalement comparables. Il serait paradoxal que seule une injection intrathécale puisse être proposée aux patients type 3 ambulants et qu'il soit nécessaire qu'ils attendent la perte de la marche pour passer de l'injection lourde au sirop.

Si vous avez une question au sujet de ce questionnaire, merci de nous contacter à l'adresse contact.contribution@has-sante.fr ou de nous appeler au 01 55 93 71 18.