



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 avril 2023

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen ZOLGENSMA 2 x 10 000 000 000 000 du vecteur/mL (onasemnogène abéparvovec) (CT-20080) AVEXIS EU LIMITED - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

M. COCHAT, Président.- Nous passons à ZOLGENSMA. C'est deux chefs de projet qui font cela en duo.

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Je fais rentrer Madame Chabrol. Sur ce dossier, il n'y a pas de départ. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de place Madame Chabrol en situation de conflit d'intérêts.

(Brigitte Chabrol rejoint la séance)

M. COCHAT, Président.- Bonjour Brigitte. Merci de nous rejoindre et désolé pour ce petit retard. On va voir ZOLGENSMA ensemble qui va nous être présenté par deux chefs de projet. Ensuite, on te passera la parole et on aura plusieurs rapporteurs de notre côté Corinne Alberti pour la méthodologie, Ariane Mallat pour le foie, Patrick Niaudet pour le rein. Pour finir, on aura une contribution d'une association de patients. Je passe la parole aux chefs de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci. Bonjour. Vous réévaluez ZOLGENSMA à base d'onasemnogène abéparvovec, une solution pour perfusion qui s'administre en prise unique. C'est une thérapie génique qui vise à remplacer le gène déficient de la maladie et le gène SMNA, qui est un gène codant pour une protéine protectrice des motoneurones. Il s'appuie sur un vecteur dérivé d'un virus adéno associé recombinant. C'est un médicament hospitalier qui est actuellement non inscrit aux collectivités, qui est disponible en post-ATU, devenu accès précoce.

L'indication de l'AMM de ZOLGENSMA est le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q, bi-allélique du gène SMN1 qui ont un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2.

L'AMM était conditionnelle initialement en mai 2020. Elle est devenue pleine et entière en mars 2022. La réévaluation a été motivée dans l'avis initial de la commission qui datait de décembre 2020 et demandait une réévaluation dans un délai de trois ans. La commission l'avait revue plus précocement en septembre 2021, suite à des cas de tolérance des signaux de microangiopathie thrombotique et d'atteinte hépatique. La commission, à l'époque, avait jugé ce profil de tolérance préoccupant et avait demandé à le réévaluer dans le délai d'un an. C'est l'objet de la réévaluation que vous voyez aujourd'hui.

Sur cette diapositive, vous voyez les évaluations qui ont été faites par la commission dans les sous-indication de ZOLGENSMA. Il y a d'une part les patients présymptomatiques, je vous rappelle qu'il n'y a pas de diagnostic néonatal de la maladie, les patients présymptomatiques sont donc dépistés parce qu'un enfant de la fratrie est atteint de la maladie, et d'autre part, les symptomatiques de types 1, 2 ou 3.

Actuellement, ZOLGENSMA n'est pas pris en charge dans le type 3. Le SMR est insuffisant parce qu'il n'y avait pas de données dans ce type. La commission a estimé que les données disponibles n'étaient pas extrapolables pour ce type de maladie. Dans les autres indications, le SMR est important, avec un intérêt de santé publique.

Dans le type 2, la commission a estimé qu'il n'y avait pas d'amélioration du service médical rendu dans les stratégies thérapeutiques, qui exclut SPINRAZA. Cela a été motivé par le fait qu'il n'y avait pas de données cliniques dans ce type 2. Toutefois, la commission avait estimé que l'on pouvait extrapoler les données disponibles en raison du continuum de la maladie.

Dans le type 1, l'ASMR est de niveau III, au même titre que SPINRAZA, et chez les patients présymptomatiques, les patients avec 1 à 2 copies du gène, l'ASMR est de niveau III, au même titre que SPINRAZA chez les patients présymptomatiques avec 3 copies du gène, l'ASMR est de niveau V. Il n'y a pas d'ASMR dans la stratégie thérapeutique qui exclut SPINRAZA.

Pour la présente réévaluation, le laboratoire revendique un changement de l'ASMR chez les patients présymptomatiques avec 3 copies du gène SMN2, à savoir qu'il souhaite un passage de l'ASMR V à ASMR III, qui serait, au même titre que SPINRAZA dans la stratégie thérapeutique. Par ailleurs, il souhaite une reformulation du libellé de l'ASMR chez les types 1 et 2. Ils souhaitent que l'on inclut EVRYSDI et SPINRAZA cela dans ce libellé.

Vous voyez les médicaments disponibles dans la SMA.

- Il y a un SPINRAZA, le nusinersen, le premier médicament qui avait été évalué en 2018 chez les patients symptomatiques, ensuite en juillet 2020, chez les patients présymptomatiques.
- ZOLGENSMA avait été évalué en second médicament en 2020, puis en septembre 2021.
- EVRYSDI, le troisième médicament qui se prend par voie orale, qui a été évaluée en septembre 2021 également.

SPINRAZA une injection intrathécale. SPINRAZA et EVRYSDI ont le même la même cible d'actions, ils agissent sur l'épissage du gène SMN2.

Rapidement, sur ces évaluations.

- Dans la SMA de type 4, qui ne concerne pas ZOLGENSMA, aucun médicament n'est remboursable.
- Dans le SMA de type 3, ZOLGENSMA n'est pas remboursable. SPINRAZA et EVRYSDI sont disponibles pour les patients avec une SMA de type 3.
- Dans la SMA de type 2, on dispose de trois médicaments. Simplement, SPINRAZA et EVRYSDI comptent une ASMR III et sont préconisés en première attention. ZOLGENSMA est une option thérapeutique pour les patients qui ont un type 2.

- Dans l'ASMR de type 3, les trois médicaments ont une ASMR III, et ils ont la même place dans la stratégie thérapeutique. Ils sont préconisés en première intention. Chez les patients présymptomatiques, on dispose d'une part de SPINRAZA et de ZOLGENSMA. EVRYSDI n'est pas remboursable. Il y a une étude en cours chez les patients présymptomatiques avec 2 copies qui se terminera fin 2026 avec EVRYSDI.

Un chef de projet pour la HAS. - Je vais prendre la suite sur les données disponibles. On vous a fait un tableau récapitulatif des données disponibles. Il est un peu barbare. Il y a beaucoup de données disponibles. En gras, ce sont les nouvelles données qu'on a reçues dans ce dossier, qui a déjà été examiné deux fois.

Pour rappel, il y a trois sujets dans ce dossier. Le premier, c'est que lors de la première évaluation, on avait demandé une EPI qui était faite à travers le registre FRANCA-SMAT. C'était majoritairement des données d'utilisation qui étaient demandées, mais des données d'efficacité et de maintien à long terme. Parce que ce médicament avait un impact particulier dans la stratégie thérapie et que l'on voulait savoir l'efficacité à long terme de ce traitement.

Ensuite, il y a une problématique de tolérance qui a été demandée en 2021 sur les cas de **microangiopathie thrombotique** et les cas d'insuffisance hépatique. Ils ont mis à jour ces nombres de cas, et la description de ces cas, et bien sûr l'actualisation du plan de gestion de risque et du PSUR.

Ensuite, le troisième sujet, c'est l'efficacité, et notamment le laboratoire qui demande une réévaluation à la hausse de son SMR chez les présymptomatiques, avec 3 copies du gène SMN2. Cette demande de réévaluation à la hausse repose sur les résultats finaux de l'étude de phase III SPRINT. C'était une étude avec comparaison externe chez les patients avec 2 ou 3 copies du gène SMN2. Elle repose également sur les résultats d'études à long terme AVXS-RG-002 qui regroupent un peu tous les types. Aussi surtout sur une comparaison indirecte qu'ils ont effectuée versus SPINRAZA. On va vous présenter majoritairement les données de l'étude SPRINT et les données de la comparaison indirecte.

Pour les données de l'étude SPRINT, c'est une étude en ouvert qui était non randomisée, avec une comparaison en externe prévue versus une cohorte de patients d'histoire naturelle, de patients non traités, la cohorte PNCR. Cela a suggéré une efficacité avec des résultats statistiquement significatifs pour les patients avec 2 copies sur la capacité à s'asseoir de façon indépendante jusqu'à l'âge de 18 mois, sur la ventilation permanente à 14 mois, et sur le maintien du poids sans recours à une assistance nutritionnelle, mécanique non orale à la visite des 18 mois. Chez les patients à 3 copies, ceux qui sont concernés par la demande à la hausse de l'ASMR du laboratoire, cela a démontré une efficacité sur la capacité à se tenir debout de façon indépendante jusqu'à l'âge de 24 mois, et sur la capacité à marcher seul jusqu'à 24 mois.

Nous avons également les résultats de la comparaison indirecte qui initialement voulait se comparer également à EVRYSDI et SPINRAZA, mais au regard du faible nombre de patients de EVRYSDI, les résultats sont uniquement comparables vis-à-vis de SPINRAZA. Cela a suggéré une supériorité de ZOLGENSMA par rapport à SPINRAZA sur le délai avant

l'intervention respiratoire chez les patients avec 2 copies du gène SMN2. Dans les autres critères, il n'y a pas de mise en évidence de différence. Je laisserai Corinne Alberti revenir sur les problématiques méthodologiques de ces études, qui sont assez nombreuses. Pour le SMA de type 1, les données actualisées des études START et AVX suggèrent un maintien de l'efficacité à plus long terme.

Ensuite, pour la tolérance, dans les études cliniques, il n'y a pas de signaux particuliers qui ont été identifiés. De nouveaux cas de **microangiopathie thrombotique** ont été confirmés par le laboratoire, 13 cas en tout, cela fait 5 nouveaux cas depuis la dernière évaluation et 12 cas d'insuffisance hépatique, avec 8 nouveaux cas. Cela comporte également des décès. Je laisserai Patrick Niaudet et Ariane Mallat revenir sur ces cas.

Concernant les données d'utilisation, il y a deux types de données d'utilisation, le registre international RESTORE qui ne comporte pas de patients Français. C'est un registre médicament qui comporte uniquement les patients traités par ZOLGENSMA. Et il y a le registre national France SMA qui était celui dans lequel, lors de la première évaluation, on avait demandé à ce que les patients traités par ZOLGENSMA soient suivis.

Les résultats sur les données d'utilisation suggèrent une efficacité maintenue de ZOLGENSMA en vie réelle au cours du temps. Il n'y a pas de mésusage qui a été identifié en France sur les restrictions et indications que l'on a faites. Ça montre également des utilisations séquentielles ou en association de ZOLGENSMA avec EVRYSDI et SPINRAZA.

Rapidement, pour les points de discussion finalement de ce dossier, c'est que chez les présymptomatiques, une efficacité a été suggérée par rapport aux non-traités. De manière générale chez les SMA de type 1, l'efficacité semble suggérée à plus long terme. A noter tout de même qu'il y a un faible niveau de preuve, parce que le nombre de patients est relativement faible et ce sont des comparaisons indirectes, sans forcément des ajustements. Il n'y a toujours pas de données de développement cognitif ni sur la qualité de vie qui sont disponibles. Il n'y a toujours pas de données d'efficacité chez les patients avec une SMA de type 2 et 3, ni avec une SMA de type 1 avec 1 ou 3 copies du gène SMN2, ni chez les patients qui pèsent plus de 13,5 kilos et ni chez ceux qui sont traités après l'âge de six mois.

Pour les données d'utilisation, cela suggère un maintien de l'efficacité en vie réelle. Pour la tolérance, on peut se rendre compte qu'il y a un recul plus important, mais elle reste toujours préoccupante.

Enfin pour ce dossier, on a fait appel au Professeur Brigitte Chabrol, chef de service du neurométabolisme de pédiatrie de la Timone. Pour les problématiques de tolérance, on a fait appel au professeur Niaudet et au professeur Mallat pour les cas de **microangiopathie thrombotique** et les cas d'insuffisance hépatique. Pour la méthodologie, on a fait appel au Professeur Corine Alberti.

M. COCHAT, Président.- Merci à tous. Vous êtes quatre experts. Pour que nous ayons du temps de discussion, je vous remercie tous les quatre d'être relativement synthétiques pour que l'on puisse ensuite échanger. Brigitte, c'est à toi.

M^{me} CHABROL.- Bonjour, merci de m'avoir donné l'occasion d'expertiser ce gros dossier.

Juste un bref rappel de la pathologie et de l'importance de ces copies SMN2. Rappeler, comme vous l'avez dit, c'est lié à une mutation du gène SMN1 qui est la partie télomérique du gène, et SMN2 qui sont des copies qui occupent la partie centromérique. Dans l'amyotrophie spinale, quelle qu'elle soit, la protéine SMNA est totalement absente. Par contre, la protéine SMN2 est tronquée, mais non fonctionnelle. Par là même elle est devenue une cible thérapeutique, et on va voir que les différentes thérapies utilisées aujourd'hui ciblent principalement cette protéine et ces copies SMN2. Très probablement peut-être que d'autres thérapies arriveront et cibleront autre chose.

Juste pour rappeler, il y a quatre formes. La forme zéro n'est pas concernée aujourd'hui puisque c'est une copie SMN2. Ce sont des formes extrêmement sévères, avec des décès très précoces en général. C'est surtout les types 1, avec trois sous-types cliniques, je le rappelle bien cliniques, qui ne sont pas forcément corrélés au nombre de copies où classiquement, il n'y a jamais de station assise. Ceci, c'était avant 2017 avant l'arrivée des thérapies spécifiques et avec une espérance de vie brève, inférieure à deux ans, dans la grande majorité des cas, en absence de soutien respiratoire permanent.

Les nombres de copies retrouvées ici peuvent être de 1 copie, 2 copies ou 3 copies chez des patients symptomatiques. Le type 2, 6 à 18 mois, où les nombres de copies sont plutôt 2, 3, 4. Ce sont des enfants qui ne marchent pas, mais qui vont tenir assis avec un pronostic de vie plus long. Et le type 3, ce sont des enfants qui marchent et un nombre de copies également extrêmement variables.

Sur ce schéma qui est un schéma classique et qu'on rencontre dans beaucoup de présentations, juste rappeler que ce gène SMN, avec les copies SMN2 que vous voyez représentés ici. Les nouveaux traitements qui vont être disponibles en 2017 : nusinersen, arrive en 2019 : ZOLGENSMA. Quand je dis arrive c'est-à-dire qu'on peut en bénéficier en dehors des essais thérapeutiques. On est déjà dans l'ATU. En 2021, le risdiplam. D'autres cibles existent, mais ne sont pas encore développées, où certaines avaient été développées et arrêtées par manque d'efficacité thérapeutique.

La stratégie thérapeutique actuellement utilisée. Il y a premièrement le temps diagnostic, puisque là, on va parler essentiellement des formes symptomatiques. Ce sont des enfants qui vont nous être adressés où d'emblée, le diagnostic va être évoqué. Chez un tout petit, de moins de six mois, en même temps que le prélèvement à visée diagnostic génétique sera pratiqué, une recherche d'anticorps antivirus adénovirus A9, on n'en a pas parlé. Le résultat de la recherche génétique va nous arriver extrêmement rapidement. En France, tous les centres qui vont traiter des enfants amyotrophie spinale ont accès à des laboratoires de diagnostic génétique très rapidement.

L'annonce du diagnostic va pouvoir être faite dans la semaine qui suit la première consultation. Cette annonce sera faite selon les recommandations de bonnes pratiques de la HAS, avec une information maximale aux parents et en particulier en 2023, les possibilités thérapeutiques qui existent.

Une RCP au niveau national qui avait été mise en place suite à la suite à la disponibilité du ZOLGENSMA dès 2019. La RCP est faite par les différents centres de référence et de compétences de la filière Maladies rares et de la Commission neuromusculaire de la Société française de neuropédiatrie.

Lorsque la décision de traitement est la mise en place du ZOLGENSMA, il y a un protocole spécifique qui a été défini, avec en particulier la surveillance avant l'injection, puis au cours de l'injection. Cette injection se fait dans la majorité des cas en musc, sous surveillance continue et bien sûr la surveillance des effets secondaires, avec une information non seulement aux parents, le risque de **microangiopathie thrombotique** est clairement exposé, mais une information aussi au niveau des équipes d'urgence avec un certificat d'urgence, si cet enfant commence à avoir des signes qui peuvent annoncer une **microangiopathie thrombotique**.

Les points critiques. Je ne vais pas revenir sur les études. Sur la diapo 8, il y avait une petite erreur. Quand on dit ventilation permanente 100 %, c'est absence de supports ventilatoires permanents. Là, c'est dans cette étude d'enfants présymptomatiques, ces enfants ont été diagnostiqués soit en anténatal, probablement parce que, ce n'est pas bien précisé dans le dossier, il y avait déjà un cas dans la famille ou en néonatal. Là aussi, c'est soit du dépistage néonatal systématique suivant les pays, soit parce qu'il y avait un cas déjà familial. Peu d'enfants sont concernés actuellement en population générale, en absence de dépistage néonatal systématique.

L'autre étude qui était importante aussi, c'était l'étude au long cours, mais des différents enfants incluent dans les essais successifs. Ce n'était pas toujours les mêmes façons de surveillance initiale. Par moments, c'est un peu difficile à lire entre les différents essais, surtout que des données avaient déjà été montrées lors des commissions de transparence précédentes. Mais toujours est-il qu'il y avait 25 enfants qui étaient asymptomatiques, présymptomatiques, et pour lesquels il y a eu une bonne évolution motrice.

La pertinence clinique du critère de jugement principal, qui est l'amélioration de la motricité selon les cas, c'était la station assise atteinte à 18 mois pour des formes très précoces, avec 2 copies SMN2 ou amélioration, une cohorte de type 2 avec atteinte du niveau de marche.

Les critères secondaires également étaient bien sériés. Le développement psychomoteur, respiratoire, nutritionnel, mais on peut regretter qu'il manquait des critères évolutifs et orthopédiques, en particulier la scoliose, qui pose tout de même un très gros problème dans l'évolution naturelle de la maladie. On ne sait pas encore comment elle va évoluer chez les enfants traités.

La tolérance est globalement bonne. Je ne reviendrai pas là-dessus puisqu'il y a un risque faible, mais réel et sévère de **microangiopathie thrombotique**. Les protocoles de prise en charge tiennent bien compte de ces effets secondaires, avec mise en place de prednisolone, avec une diminution progressive selon l'état clinique de l'enfant.

En conclusion, un impact sur la morbi-mortalité importante, avec une diminution drastique de la mortalité proche de 100 %. Je dois dire que l'introduction de ces traitements depuis

2017 ont changé littéralement l'évolution des enfants porteurs d'amyotrophie spinale de type 1, avec une amélioration motrice, respiratoire, nutritionnelle et fonctionnelle, un impact sur l'organisation des soins, avec un parcours de soins qui est bien défini et qui s'est modifié en fonction de la connaissance des effets secondaires des médicaments. Je pense en particulier à la **microangiopathie thrombotique** et la nécessité d'avoir certains types de molécules, mais cela va être repris.

L'impact sur la qualité de vie, ces études ne le montrent pas tellement, mais effectivement, les registres mis en place, et en particulier le registre français, permettra, je l'espère, de répondre à cet impact.

La population cible, c'est la population actuelle et les enfants présymptomatiques. Par là même, les recommandations particulières, c'est bien sûr, la mise en place du dépistage néonatal systématique en population pour que les enfants atteints puissent accéder très précocement à ce type de thérapeutique, la surveillance des effets secondaires, les recommandations sur la prise en charge respiratoire, orthopédique, fonctionnelle qui sont en cours. Un travail est en cours avec la HAS chez les enfants qui sont traités et les nouveaux profils évolutifs.

Enfin, reste le maintien des RCP indispensable parce que la force aussi de ce registre et du registre français, c'est que nous travaillons tous de la même façon au niveau des centres de référence. C'est la cohérence grâce au plan maladies rares qui nous permet de travailler de cette façon et de proposer, quel que soit l'endroit en France, un traitement des parents avec une indication qui a été bien discutée en amont.

Merci beaucoup pour votre écoute.

M. COCHAT, Président. - Merci Brigitte. Je ne sais pas dans quel ordre. Peut-être Ariane.

M^{me} MALLAT, membre de la CT. - J'ai analysé le dossier au regard de la question de la tolérance hépatique. Pour rappel, très brièvement, lors de la première évaluation par la CT, il avait été rapporté des élévations transaminases dans 25 à 30 % des cas, modérées asymptomatiques, mais surtout deux cas d'insuffisance hépatique aiguë qui avaient d'ailleurs été rapportés dans la littérature, d'évolution favorable qui avaient été colligés par les Américains, puisque la première AMM a été donnée en 2019 aux USA.

Lors de la première réévaluation de ZOLGENSMA par la CT en juillet 2021, le nombre de cas d'insuffisances hépatiques aiguës était passé de deux à quatre, dont un cas en France, tous quatre d'évolution favorable sous forte dose de corticoïdes. Il avait été noté que ces cas avaient été principalement observés chez des enfants ayant des anomalies du bilan hépatique avant l'administration du traitement et dans deux cas, après une diminution ou un arrêt brutal des corticoïdes.

Le CT avait demandé à réévaluer la tolérance hépatique de ZOLGENSMA un an après, en raison des incertitudes liées à ces risques d'hépatotoxicité, entre autres.

Juste deux mots, l'hépatotoxicité des thérapies géniques commence à être assez bien documentée, même si elle n'est pas bien comprise. Plusieurs mécanismes sont évoqués,

avant tout, une réaction immunitaire cytotoxique des cellules T vis-à-vis de la capside, et deux autres mécanismes. Je ne rentrerai pas dans le détail.

Concernant ZOLGENSMA, il y avait déjà en préclinique des arguments pour penser qu'il y aurait une toxicité hépatique devant la survenue d'élévations transitoires de transaminases chez la souris et chez singe, accompagné de lésions hépatiques à la biopsie.

Le dossier a été un peu compliqué à analyser et repose sur tout un ensemble de données. Il y a bien sûr les données de tolérance des études cliniques dont a parlé Brigitte Chabrol, avec pas d'éléments nouveaux, les données du PSUR recouvrant la période de novembre 2020 à mai 2022, avec actuellement près de 2 300 patients qui ont été exposés à ZOLGENSMA, en post-AMM. Il y a également la base de données de pharmacovigilance de Novartis, qui comporte près de 900 notifications cumulées et 186 sur la période, les données du registre français, l'analyse intérimaire du registre RESTORE qui collige les données d'efficacité et de tolérance de façon multicentrique internationale, et qui a recruté actuellement 327 patients, et des expériences locales qui ont été rapportées dans la littérature.

Je vous résume très brièvement ce qui ressort de la lecture de l'ensemble de ces documents. L'augmentation isolée des transaminases sous corticothérapie prophylactique est de l'ordre de 30 à 40 % selon les régions. Elle est le plus souvent asymptomatique, elle est plus élevée, ça a été retrouvé pratiquement dans tous les registres et toutes les expériences. Elle est plus élevée chez les enfants qui ont été préalablement exposés au nusinersen ou chez les enfants plus âgés ou plus lourds.

Evidemment, on est incapable de dire quel est le facteur qui est en cause dans ce lien, puisqu'il n'y a pas eu d'analyse multivariée et que les enfants les plus âgés et les plus lourds sont souvent ceux qui ont reçu le nusinersen avant l'administration de ZOLGENSMA.

J'en arrive au cas d'insuffisance hépatique aiguë. Douze cas ont été retenus par le laboratoire, dont huit sur la période concernée. C'est-à-dire qu'il y en a eu deux en 2019, trois en 2020, un en 2021 et six en 2022, avec évidemment l'élargissement des indications après la commercialisation. L'élément nouveau, c'est une évolution fatale dans deux cas, l'un survenu au Kazakhstan et l'autre en Russie. Les dossiers qui ont été présentés et les données qui y figurent, qui sont essentiellement dans le PSUR, sont très difficiles à analyser parce qu'il y a énormément de données manquantes, qu'il s'agisse du protocole de corticothérapie, des antécédents de prises médicamenteuses concomitantes ou au préalable de l'administration préalable de nusinersen et des modalités. La seule chose que je peux dire et qui est relevée dans le dossier, c'est que le délai de survenue de cette insuffisance hépatique aiguë est d'un mois à un mois et demi dans la très grande majorité des cas, que la défaillance hépatique survient souvent après un premier pic de transaminases, qui a été contrôlé ou non par une augmentation de corticoïdes. Je ne peux pas donner d'autres éléments.

Suite à la survenue de ces deux cas compliqués du décès des enfants, évidemment, les données ont été transmises au PRAC qui a fait des recommandations, qui a demandé notamment de modifier le RCP. Ce qui a été fait. Une information a été délivrée aux professionnels de santé. Dans les modifications du RCP, on a essentiellement des éléments

insistants sur la régularité d'une surveillance rapprochée du bilan hépatique au cours des deux premiers mois, ou en cas d'une élévation des transaminases, la nécessité d'avoir un protocole de corticothérapie prophylactique pendant une durée minimale de deux mois, plus en cas d'élévation des transaminases. Ce sont les points les plus importants qui effectivement, sont indispensables à la lecture et à l'analyse de ces complications.

Pour conclure, trois choses. D'abord, c'est vraiment difficile d'analyser les cas d'insuffisance hépatique aiguë tels que les dossiers sont présentés. Je voulais le souligner parce qu'il pourrait être demandé au laboratoire d'avoir une description détaillée de chacun des cas, si on veut faire une analyse de tolérance.

Par ailleurs, concernant ce risque d'insuffisance hépatique aiguë, il est clair que le nombre de cas va augmenter avec le nombre de prescriptions. Néanmoins, les mesures qui ont été prises après avis de l'EMA, qui ont été validées à ma connaissance par l'ANSM, sont de nature à minimiser ces risques. Il faut vraiment insister sur la nécessité d'un contact précoce avec un hépato-gastro-entérologue pédiatrique lorsque survient une élévation significative des transaminases pour une prise en charge multidisciplinaire. Je pense que c'est déjà le cas. Egalement il faut insister auprès des parents sur l'information sur les problèmes de tolérance hépatique, mais je crois que c'est déjà fait. Je vous remercie.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Patrick.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Pour commencer, je voudrais tout de même rappeler que lorsque l'on avait auditionné le laboratoire Novartis en décembre 2020, on apprenait par Isabelle Desguerre, qui était experte neurologique accompagnant le laboratoire, qu'il y avait plusieurs cas de **microangiopathie thrombotique** qui avaient été rapportés, dont plusieurs cas publiés. Alors que le dossier qui nous avait été présenté par le laboratoire ne mentionnait pas cette complication potentiellement grave, voire mortelle.

Dans le dossier de réévaluation qui nous est aujourd'hui proposé, Novartis indique qu'au total, jusqu'au mois de novembre 2022, il y avait eu 27 cas rapportés comme possiblement une complication de **microangiopathie thrombotique**. Sur ces 27 cas, Novartis n'a retenu le diagnostic de **microangiopathie thrombotique** que pour 13 cas. La raison de non-confirmation était principalement : l'absence soit d'une hémolyse, soit d'une insuffisance rénale, soit d'une thrombopénie.

L'évolution de ces 13 cas était la guérison dans 9 cas, l'amélioration progressive dans 2 cas, le décès qui était survenu, disaient-ils, après une phase de nette amélioration de la **microangiopathie thrombotique** dans un cas, et pour un cas le décès de cause non rapporté.

Afin de mieux comprendre la disproportion entre ces cas suspectés et les cas confirmés par Novartis, on a demandé au laboratoire de nous fournir les observations de ces patients. A la lecture attentive de ces observations, je pense que comme le laboratoire le confirmait, les 13 cas, je confirme que le diagnostic était certain. Pour deux cas, pour moi, le diagnostic est certain, mais il a été réfuté par le laboratoire. Pour moi, dans deux cas, le diagnostic est tout à fait possible, mais il a été réfuté par le laboratoire. Pour quatre cas, il était tout à fait

possible, mais insuffisamment documenté et réfuté par le laboratoire. Pour six cas, le diagnostic a été réfuté à juste titre par le laboratoire.

Ceci amène plusieurs commentaires.

- Il semble que ce soit Novartis, et non un comité indépendant qui analysait les observations et confirmait ou non le diagnostic de microangiopathie thrombotique, et l'imputabilité de ZOLGENSMA dans cette complication.
- Les arguments pour réfuter le diagnostic sont parfois totalement inappropriés.
- La qualité de plusieurs observations est très mauvaise, et cela est tout de même assez surprenant pour une telle pathologie.
- Le quatrième commentaire, c'est que le laboratoire indique que le cas de décès serait survenu après une phase de nette amélioration de la microangiopathie thrombotique. Ceci est totalement faux. Il s'agit en effet d'un enfant qui a été traité à Necker et suivi à Nantes, pour lequel j'ai eu accès à l'observation complète, qui a d'ailleurs été publiée. Il apparaît que la microangiopathie thrombotique persistait avec une insuffisance rénale sévère lors du décès, et que le médecin avait bien indiqué que la microangiopathie était responsable du décès.

Par ailleurs, la thrombopénie transitoire semble une complication relativement fréquente, qui survient chez environ 6 % des patients. La question qui n'est pas soulevée dans le dossier est de savoir si certains de ces cas de thrombopénie ne pourraient pas correspondre à des **microangiopathies thrombotiques** a minima sans atteinte rénale ?

À ce sujet, il y a actuellement un enfant hospitalisé à Necker qui est en réanimation avec une anémie hémolytique confirmée avec thrombopénie, mais sans atteinte rénale, qui correspond probablement à une **microangiopathie thrombotique** sans atteinte rénale. Il serait tout de même intéressant de savoir si les recommandations de la commission concernant la recherche d'une hémolyse en cas de thrombopénie ont été bien suivies, avec éventuellement une atteinte rénale qui peut se manifester ou non.

A ce propos, dans le RCP, le terme de dysfonctionnement rénal à rechercher en cas de thrombopénie est trop vague. Il faut mesurer la pression artérielle, rechercher une hématurie et une protéinurie, doser la créatinémie avant et dans les suites du traitement, dans les premiers jours. J'ai bien noté que l'ANSM avait envoyé une lettre aux professionnels de santé, qui est plus explicative. Le RCP mériterait sûrement plus de détails.

La **microangiopathie thrombotique** est une complication rare, mais probablement plus fréquente que ce qui est rapporté par le laboratoire. Elle est résolutive dans la majorité des cas. Elle ne remet pas en question l'efficacité du traitement des enfants atteints d'amyotrophie spinale. Néanmoins, pour moi, la façon dont le laboratoire minimise cette complication et la réfute dans certains cas pose pour moi de sérieux problèmes. Voilà ce que je voulais dire.

M. COCHAT, Président. - OK, merci beaucoup Patrick. Corinne.

Commission de Transparence

Examen ZOLGENSMA 2 x 10 000 000 000 000 du vecteur/mL
(onasemnogène abéparvovec) (CT-20080) AVEXIS EU LIMITED -
Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

M^{me} ALBERTI, membre de la CT. - Sur le plan méthodologique, je rejoins la remarque tout à l'heure de Sylvie quant à la qualification de l'étude dite de phase III sur un essai en mono bras. Ce que je peux dire, c'est que l'étude SPRINT 1 a été planifiée en se servant de cohorte historique qui est la cohorte PNCR. J'ai recherché les publications pour justement voir un peu les chiffres qui étaient proposés, à la fois pour les hypothèses primaires et les hypothèses secondaires hiérarchisées.

C'est une comparaison indirecte avec une cohorte historique qui montre un effet certain du médicament sur tous les critères. Puisque la plupart du temps, dans l'étude SPRINT, que ce soit dans la cohorte 1 ou la cohorte 2, tous les patients atteignent les critères, notamment de station assise, de station debout.

Concernant le délai de la fonction respiratoire, il y a un différentiel extrêmement important. Il n'y a aucune altération de la fonction respiratoire dans l'étude SPRINT, ce qui fait que le laboratoire dit qu'il y a donc une efficacité du ZOLGENSMA par rapport à cette cohorte historique, sachant qu'il n'y a bien sûr aucun ajustement, sur aucune variable.

Ce qui m'interpelle, c'est que finalement, on compare ces formes présymptomatiques sur un diagnostic génétique, par rapport à des formes avérées, et notamment par rapport aux formes les plus graves que sont les amyotrophies spinales de type 1. Sachant que quelque part, de ce que j'ai pu lire, c'est que même quand on fait du dépistage, mais ce sera sûrement une question pour Madame Chabrol, on ne peut pas prédire exactement la forme vers laquelle va évoluer l'enfant.

Pour moi, c'est aussi parmi les limites de la comparaison qui est faite par rapport à la cohorte historique ; et notamment le fait que ce soit historique, pas d'ajustement et en même temps, versus une maladie avérée, versus des formes présymptomatiques. Quand j'ai sorti les publications qui étaient annoncées, je ne retrouve pas, pour la cohorte, avec 3 copies, vraiment le même nombre de patients. Je ne retrouve pas tout à fait les critères. Il faut vraiment chercher. Ça mériterait peut-être un peu plus de clarté par rapport aux hypothèses initiales.

La deuxième chose que j'ai regardée, c'est l'analyse par la MAIC qui est la comparaison indirecte de l'étude SPRINT par rapport à l'étude NURTURE qui évalue l'autre médicament qui a l'AMM dans l'indication. C'est aussi un essai mono bras. De ce que j'ai vu et lu la MAIC est non ancrée, donc cela ne permet pas d'avoir justement un bras de comparaison pour pouvoir vérifier complètement les conditions de validité de la MAIC.

Là encore, que ce soit dans la cohorte 1 avec 2 copies ou la cohorte 2 avec 3 copies, l'analyse a été stratifiée. Mais là aussi, les variables d'ajustement sont extrêmement restreintes et essentiellement parce qu'il n'y avait pas de données dans l'étude NURTURE. De ce que j'ai pu voir, notamment les variables de type l'âge gestationnel où le poids pouvait avoir une influence importante sur le pronostic de ces malades, au-delà des variables qui ont été mesurées, on démontre une différence sur la cohorte avec 2 copies sachant les limites, mais non pas sur l'allure des courbes de Kaplan-Meier, mais sur l'aire sous la courbe. Ce qui n'est pas tout à fait la même chose.

Quand on regarde le Kaplan-Meier, mais hier, la différence n'est pas statistiquement significative, mais, on est sur des petits effectifs, de toute façon. On est sur des petits effectifs, peu de variables d'ajustement, et effectivement, il n'y a pas de différence démontrée, que ce soit pour la cohorte 1, 2 copies ou 3 copies, sur les variables de motricité.

Concernant la MAIC, on est sur des tailles limitées des échantillons. Il y a peu de variables qui servent à l'ajustement.

Autre chose importante, c'est que le critère sur lequel repose la différence, qui est le critère ventilatoire, il n'a pas tout à fait la même définition entre les deux études, c'est-à-dire entre l'étude NURTURE et l'étude SPRINT 1. Elles ont été considérées comme étant équivalentes sur le plan clinique, mais dans l'étude NURTURE, pour avoir une défaillance respiratoire, il fallait être ventilé soit en invasif ou non-invasif, plus de 6 heures par jour et pendant au minimum 7 jours. Alors que dans l'étude SPRINT 1, c'était une ventilation BIPAP, donc non invasive à partir de 14 jours de ventilation, sans qu'il y ait une précision du nombre d'heures par jour.

En l'absence de bras de comparateur commun, on ne peut complètement valider la MAIC dans ce cadre. Au total, les niveaux de preuve des études sont bien sûr extrêmement faibles.

Voilà ce que je peux dire.

M. COCHAT, Président.- OK. Merci à vous quatre, on a l'AFM maintenant, rapidement.

M. THIERRY, membre de la CT.- Rapidement, c'est obligé d'être synthétique parce que c'est une contribution très complète.

Sur la méthode, je rappelle que l'AFM Géléthon est impliquée dans le suivi de la SMA depuis plus de 30 ans, et dispose de 120 référents de parcours de santé qui accompagnent 1 000 patients et leur famille. Le questionnaire est rempli sur cette base.

L'association précise aussi que depuis plus de 30 ans, elle investit plus de 65 millions d'euros dans la recherche sur cette maladie, et que c'est en 2007 au Géléthon que Martine Barktas a mis en évidence que l'AAV9, comme vecteur, passait la barrière hémato-encéphalique. Cela a été validé sur un modèle de souris amyotrophie spinale.

Le Géléthon a donné la licence à Avexis en 2018 pour le développement du ZOLGENSMA. Cette société a été rachetée par Novartis très peu de temps après. Il est précisé que le Géléthon touche des revenus ici des ventes, mais n'a aucun lien privilégié ou influence sur les choix et stratégies commerciales de Novartis Gene Therapies. Elle a par ailleurs publiquement dénoncé le prix très élevé revendiqué et les conditions dans lesquelles le produit est arrivé sur le marché, se traduisant par une loterie sélectionnant les malades éligibles.

Pour la contribution sur l'impact, là aussi, je vais être assez synthétique, mais le message qui a été passé à plusieurs reprises, le plus important, c'est que la corrélation n'est pas systématique entre le nombre de copies du gène SMN2 et l'évolution, la sévérité de la

maladie. Évidemment avec 2 ou 3 copies SMN2, dans tous les cas, il s'agit d'une maladie grave, lourdement invalidante, avec les conséquences qui ont été décrites.

Pour ces raisons, l'association souligne que 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 thérapeutique. Ce principe a été réaffirmé dans un consensus d'experts européens. La référence est citée, c'est publié dans l'*European Journal of Paediatric Neurology*, en 2020, avec un consensus à 100 % des experts.

Sur les traitements disponibles. Le registre est exploité également par l'AFM Téléthon. Sur 1 060 patients, il y a 108 décès dans ce registre, 45 % ont été traités par SPINRAZA. 6 % des patients ont commencé à avoir ZOLGENSMA en France en 2019. 6 % des patients ont été traités avec ZOLGENSMA. En 2020, les patients qui ont eu accès à EVRYSDI représentent 23 % des patients. Est cité aussi que 26 % des patients ne sont pas traités, dont 82 patients décédés.

Il est dit aussi qu'EVRYSDI a une voie d'absorption orale, ce qui représente un avantage par rapport à SPINRAZA. Le ZOLGENSMA est administré, comme nous l'avons vu, par perfusion intraveineuse. Pour les patients et leurs parents, c'est une administration unique qui représente un avantage considérable en termes de qualité de vie. Si le but du traitement est de prévenir la dégénérescence et la mort des motoneurons, son effet sera d'autant plus important que le stock aura été préservé. L'association insiste sur la possibilité de traiter le plus tôt possible, qui est essentielle.

Sur le médicament évalué, il y a 67 enfants dans le registre qui ont reçu ZOLGENSMA. Par rapport à l'évolution habituelle de la maladie chez les nourrissons, tout le monde a constaté que les développements moteurs spectaculaires qui n'arrivaient jamais jusqu'à présent chez les jeunes enfants malades.

Ensuite, ils reviennent sur les avis successifs de la commission sur le ZOLGENSMA, et la nécessité d'avoir une réévaluation actuelle. Mais ils citent surtout deux études de suivi qui ont été présentées par poster dans la réunion de la *Muscular Dystrophy Association*, le 19 mars dernier. Il y en a deux. Le poster A, c'était le suivi au long terme dans les SMA de type 1 chez les patients symptomatiques. Le deuxième poster, c'est un suivi à long terme chez les patients symptomatiques et pré-symptomatiques, à la fois en IV et en intrathécale.

Sur les conclusions de la première, il n'y a eu aucun décès, aucun effet indésirable grave lié au traitement et aucune interruption de l'étude. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié. Évidemment, l'efficacité sur la durée, sept ans et demi après l'administration, garde un bénéfice-risque qui demeure favorable dans le temps.

Sur la deuxième, c'était sur les symptomatiques pré-symptomatiques en IV et en intrathécale. Il n'y a eu aucun décès ni aucun effet indésirable lié au traitement ayant entraîné l'interruption de l'étude. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

En synthèse, l'AFM Téléthon commence à regretter vivement ne pas avoir eu accès au dossier présenté par l'industriel dans le cadre de cette réévaluation. Elle rajoute qu'il n'est

pas normal qu'en tant qu'association de patients directement utilisateurs de ce produit, dans le cadre de soins financés par la solidarité nationale, nous ne puissions pas connaître toutes les informations disponibles relatives à l'efficacité et à la sécurité du produit.

Ils reviennent sur la différenciation clinique classique d'une seule et même maladie grave, comme nous l'avons vu, avec l'efficacité effectivement, puisqu'avant, c'était 95 %, notamment de ceux qui avaient 2 ou 3 copies avant l'âge de 24 mois. Le mode d'administration et son efficacité expliquent que ZOLGENSMA répond à une attente très forte des parents d'enfants atteints. Les familles sont aussi conscientes de l'intérêt de traiter le plus tôt possible. Il est dit que l'AFM Téléthon avait été soulagé que la commission de la transparence, dans son avis de décembre 2020, recommande le remboursement pour les patients avec un diagnostic clinique de type 1 et 2 ou des pré-symptomatiques ayant 3 copies de SMN2.

Ils reviennent sur les résultats des deux études récentes, dont les deux posters dont j'ai parlé, présentés très récemment. Ils concluent en disant qu'au vu des données très positives concernant les enfants traités alors qu'ils étaient pré-symptomatiques, l'urgence réside aujourd'hui dans la généralisation du dépistage néonatal. Il est en plus loin que si le remboursement est aujourd'hui effectif faute de dépistage néonatal, à l'exception de très rares cas de fratrie, les enfants français ne peuvent pas bénéficier de cette nouvelle thérapeutique. Ils sont diagnostiqués plus tard et traités mais lorsque la maladie aura déjà produit des effets irréversibles, et que le traitement sera moins efficace.

En conclusion, le message passé à la HAS. Il devient urgent, en cohérence avec l'avis de la Commission de la transparence, que la HAS puisse émettre un avis préconisant la mise en place en France d'un dépistage néonatal systématique de la SMA.

M. COCHAT, Président. - Très bien. Merci à tous les quatre pour vos excellents rapports. Je vais prendre la parole, parce que j'ai plein de questions en ce qui me concerne. Déjà, une information le dépistage néonatal, c'est au programme de la HAS de l'année à venir, c'est plutôt une bonne nouvelle. Nous sommes bien conscients de l'importance de ce dépistage néonatal.

J'ai trois questions pour Brigitte et une question pour l'ANSM. Pour Brigitte, tu as indiqué qu'il était convenu qu'on détectait les anticorps anti-AAV9 avant traitement. Qu'est-ce que cela donne ?

La deuxième question, c'est que penses-tu de ce que vient de dire Jean-Pierre Thierry sur le refus de classification par les patients pour les indications.

Troisième question qui vient un peu de nous. On envisage probablement de réévaluer ce dossier à terme. Qu'en penses-tu et que proposerais-tu comme délai de révision de ce dossier ?

Après, je poserai mes questions à l'ANSM.

M^{me} CHABROL. - Pour le dosage des anticorps, effectivement, on le fait de façon systématique. La plupart des équipes c'est en même temps, lors de la première consultation, Commission de Transparence

Examen ZOLGENSMA 2 x 10 000 000 000 000 du vecteur/mL
(onasemnogène abéparvovec) (CT-20080) AVEXIS EU LIMITED -
Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

dès que le diagnostic est évoqué. Les résultats, une fois que la décision de traitement a été prise, vont conditionner le choix du médicament. Là, on parle de forme symptomatique. Je ne suis pas dans le pré-symptomatique encore.

Se pose la question de la prévalence du virus et des anticorps dans la population générale. Chez le tout petit, ça peut être des anticorps qui viennent de la mère. Quand je dis tout petit c'est avant quatre semaines de vie parce que certains expriment déjà la maladie. Il y a eu des cas où c'étaient des anticorps transmis maternels et qui sont négativés assez rapidement.

Après, s'est posé aussi d'autres questions en période hivernale, en particulier, d'autres anticorps qui ont été mis en évidence, ou la présence de rhinovirus, de VRS ou autres qui nous ont posé également des problèmes de savoir si l'on pouvait démarrer ou pas une thérapie génique encadrée par la cortisone.

Tout cela est discuté au cas par cas lors des RCP. Il n'est pas rare que l'on arrive sur le dossier d'un enfant en fonction de ce taux d'anticorps. Certains enfants, et je pense à un en particulier, a eu d'emblée du nusinersen, parce qu'il avait un taux d'anticorps trop élevé qui restait aussi élevé dans le temps. Ce qui est important, c'est de bien discuter.

On avance, on a ce médicament depuis 2019. C'est tout de même pour une maladie très rare. Il y a actuellement une quarantaine de patients qui sont traités. Il y en a 36 dans le registre, mais le registre était fini, les données qu'on a sont de mai 2022. On va apprendre à ...

M. COCHAT, Président.- Brigitte tu as coupé ton micro.

M^{me} CHABROL.- Ca a coupé tout seul pour les anticorps, voilà la vie réelle avec pas encore de protocole extrêmement précis. C'est vraiment de la discussion en fonction de l'évolution des taux et des autres anticorps retrouvés aussi.

La deuxième question concernait le refus des classifications. Je serai un peu moins aussi péremptoire que l'association. Le problème n'est pas de dire type 1, type 2, type 3. C'est au moment où on pose le diagnostic de l'enfant et là, c'est encore dans les phases cliniques, voir dans quel état est cet enfant au moment du diagnostic. On ne va pas diagnostiquer en dehors du néonatal, ce qui est complètement différent et qui posera d'autres questions.

Mais pour l'instant, quand on est clinicien, on peut dire à la sortie de la consultation, si c'est un type 1, un type 2, ou un type 3. Les critères cliniques sont tout de même assez simples. Mais ceci étant, cela pose aussi la question du traitement, puisqu'il y a des traitements qui sont disponibles et quel traitement va être utilisé. Là encore, c'est la discussion qu'on a au sein de la RCP.

Ce qui va être plus compliqué, c'est vraiment le néonatal, puisque par définition, ce sont des enfants qui ne devraient pas, si on le fait en population générale, qui n'ont pas d'antécédents, qui n'ont pas de signes cliniques. A trois jours de vie, c'est exceptionnel ou c'est des types 0 qui ont des malformations associées, on n'est pas dans ce cadre le plus fréquemment. Il faut voir si on est plutôt dans un type 1, dans un type 2 ou un type 3, voire un type 4, et que le nombre de copies sera tout de même important.

Commission de Transparence

Examen ZOLGENSMA 2 x 10 000 000 000 du vecteur/mL
(onasemnogène abéparvovec) (CT-20080) AVEXIS EU LIMITED -
Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

C'est clair que l'on connaît des types 1 sévères avec 3 copies, par exemple, comme on a des types 2 peu sévères avec 3 copies. Ceci étant, la question posée, c'est quand faut-il commencer le traitement ? Ces enfants, il y a tout de même un diagnostic de l'amyotrophie spinale qui sera porté et certain. C'est le pronostic qui est difficile à déterminer. On peut espérer qu'il y ait dans les années qui viennent aussi d'autres marqueurs qui nous permettront d'affiner encore plus le génotype-phénotype.

Voilà ce que je peux répondre.

M. COCHAT, Président.- OK, Il y avait une autre question sur la réévaluation qu'on envisage.

M^{me} CHABROL.- Oui, elle est importante. Tu as vu que le registre français a été mis en place récemment, et qu'il y a déjà 812, il doit y en avoir d'ailleurs plus maintenant de patients qui sont rentrés toutes formes confondues et tous âges confondus. Vous avez vu dans le rapport, on a déjà des données qui sont extrêmement intéressantes. Donc oui, je dirais qu'il faut réévaluer, absolument. On a parlé de la qualité de vie, elle est dans ce registre. On peut parler du niveau scolaire, on a parlé du niveau cognitif, et tout cela on le retrouvera dans ce registre. Donc oui, et basé sur les éléments du registre.

M. COCHAT, Président.- D'ici deux ou trois ans ?

M^{me} CHABROL.- Oui. Après se posera la question si le dépistage néonatal est mis en place, mais peut-être que le registre pourra servir de suivi aussi de cette autre partie. Pour l'actuel, effectivement...

M. COCHAT, Président.- Vis-à-vis du dépistage néonatal, cela va être un peu juste, parce que même s'il se met en place, avant qu'on soit performant, je pense que ça va prendre un peu de temps.

M^{me} CHABROL.- Tu veux un mot sur l'étude pilote du dépistage, où on en est, ou c'est hors sujet ?

M. COCHAT, Président.- C'est hors sujet. C'est intéressant, mais c'est hors sujet malheureusement et on n'a pas trop le temps.

J'ai une question aussi pour l'ANSM, parce qu'on est tout de même tous désagréablement surpris, mais malgré tout, on le savait, de ce que Patrick Niaudet nous a dit sur cette sous-estimation par l'industriel des **microangiopathies** à expression rénale. Connaissiez-vous ces informations ? Cela vous fait-il revoir un peu votre position ? Le bénéfice-risque reste évident, c'est sûr, mais je suis tout de même très ennuyé par tout cela. Quelqu'un de l'ANSM peut-il nous répondre ?

M^{me} FAIDI, ANSM.- C'est compliqué quand la France n'est pas rapporteur sur un dossier comme celui-là. C'est-à-dire que le suivi de pharmacovigilance à travers les rapports de sécurité, ce qu'on peut faire, de toutes ces informations relevées, on puisse les envoyer. C'est la Suède qui est rapporteur. Le prochain rapport d'évaluation de sécurité va être déposé par le laboratoire en novembre 2023. C'est ce qui avait été proposé lors des échanges avec la HAS de la Direction médicale. C'est effectivement de remonter toutes ces

informations par rapport justement à cette évaluation un peu légère, de pouvoir écarter un certain nombre de cas ou du moins des analyses fausses sur certains cas. C'est le seul moyen qu'on ait pour qu'on puisse effectivement insister sur ce point.

M. COCHAT, Président.- Malgré tout, j'entends bien, mais à la décharge du laboratoire, on leur avait demandé de nous tenir au courant. Ils l'ont fait. C'est-à-dire qu'au moins à deux reprises, on les a rencontrés pour qu'on puisse discuter de ces cas de **microangiopathie** lors d'une visioconférence. On n'avait pas la totalité des dossiers, comme Patrick l'a récupéré pour certains, mais on avait des informations qui déjà nous laissaient penser que certains dossiers... Moi, clairement, je les aurais retenus comme **microangiopathie** et pas eux. Déjà, à travers ces échanges, ce n'était pas totalement clair. Ils étaient censés apporter des informations et visiblement, je ne suis pas convaincu qu'on ait eu toutes les informations attendues. Encore une fois, cela ne remet pas en cause le bénéfice-risque, je l'entends bien, mais c'est un peu dommage.

M^{me} FAIDI, ANSM.- Mes collègues m'ont juste fait un bref résumé de l'échange qu'il y a eu entre eux, l'expert et la HAS. Après, en fonction de ce qui a été relevé dans l'analyse de ces cas par le laboratoire, notre marge de manœuvre pour pouvoir en dehors de rapporter aux rapporteurs suédois, c'est éventuellement de partager cette information avec nos inspecteurs de pharmacovigilance. On pourrait demander de regarder de plus près pourquoi on n'a pas du tout la même analyse des cas entre l'expert de la HAS et le laboratoire.

M. COCHAT, Président.- On est bien d'accord. Patrick.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Ce que je voulais dire, c'est **microangiopathie thrombotique** ne signifie pas obligatoirement avec atteintes rénales. Il y a des cas possibles avec hémolyse, thrombopénie et qui pourrait éventuellement avoir des complications neurologiques. Si le laboratoire exige l'atteinte rénale pour parler de **microangiopathie thrombotique**, c'est une erreur. Il faut qu'ils le sachent.

M. COCHAT, Président.- C'est vraiment le point que je leur avais développé quand on les a rencontrés, et je leur ai dit au moins deux fois. Ils le savaient d'ailleurs. Mais je leur avais justement donné l'exemple des thrombopénies isolées qui pouvaient tout à fait être le marqueur précoce d'une **microangiopathie** systémique.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Dans l'avis qu'on va donner, il faut être assez clair sur ces points.

M. COCHAT, Président.- Clairement. Très bien. Brigitte, merci beaucoup pour ton intervention et ta réponse à nos questions. Merci et bonne journée.

(Brigitte Chabrol quitte la séance)

M. COCHAT, Président.- Jean-Christophe.

M. MERCIER, membre de la CT.- Je voulais juste savoir s'il y avait un recoupement entre les cas d'insuffisance hépatique, et notamment d'insuffisance hépatique grave, et la **microangiopathie** plus ou moins rénale. Ces complications se superposent-elles ?

M^{me} MALLAT, membre de la CT.- De ce que j'ai vu, il y a probablement un cas de **microangiopathie thrombotique** et qui, c'est compliqué ensuite, de défaillances multiviscérales. Je parle sous le contrôle de Patrick, avec une insuffisance hépatique aiguë, mais qui, là, s'inscrit dans le cadre d'un froadshot, donc qui n'est pas une hépatotoxicité.

M. COCHAT, Président.- C'est un froadshot dans le contexte du reste...

M^{me} MALLAT, membre de la CT.- Dans le contexte d'un patient qui allait mal après, une **microangiopathie thrombotique**.

M. MERCIER, membre de la CT.- Non, parce qu'éventuellement, si par hasard il y avait une superposition, le suivi des transaminases pourrait éventuellement alerter réciproquement le suivi de la thrombopénie.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Je ne pense pas que ce soit les mêmes mécanismes.

M^{me} MALLAT, membre de la CT.- Non.

M. MERCIER, membre de la CT.- Donc il n'y a pas de superposition obligatoire. OK. Merci.

M. COCHAT, Président.- Serge, dernière question.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Oui, j'avais deux questions. La première, c'est sur le plan de la pharmacovigilance. Je voulais savoir si les complications à la fois hépatiques et hématologiques remettaient en cause le bénéfice-risque. Et une sous-question, c'était si ces complications surviennent aux alentours de la perfusion ? Première question.

La deuxième question : dans cette réévaluation, l'industriel a-t-il amené des arguments en faveur de sa demande de *réupgrader* certaines des ASMR ?

Un chef de projet pour la HAS.- Sur la deuxième question, je peux répondre, c'est sûr. A-t-il amené des arguments pour *réupgrader* l'ASMR ? On n'avait pas de données chez les 3 copies, il a donné des données sur les 3 copies, et c'est pour ça qu'il demande une réévaluation de l'ASMR.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y avait des données intermédiaires.

Un chef de projet pour la HAS.- Il n'y avait que des données intermédiaires, et là, ce sont les données finales. Les données intermédiaires n'ont pas vraiment été retenues dans la première évaluation, étant donné leur très faible niveau de preuves.

Un chef de projet pour la HAS.- C'était à court terme, il n'y avait un recul que de neuf mois à l'analyse intermédiaire. Là, on a un recul plus important avec des résultats finaux de l'étude SPRINT. C'était ça qui avait motivé l'ASMR V pour les 3 copies.

M. COCHAT, Président.- Pour la remise en question du B/R, peut-être que l'ANSM peut se prononcer, mais je ne pense pas.

M^{me} FAIDI, ANSM.- Non, il n'y a pas eu de remise en question du B/R.

M. COCHAT, Président.- Très bien, je propose que l'on passe au vote. Vous voyez que la revendication du laboratoire, c'est le maintien de l'avis pour les pré-symptomatiques avec 1 ou 2 copies, un III comme SPINRAZA dans les pré-symptomatiques 3 copies, et pour tout ce qui est symptomatique, le maintien de notre avis, mais en rajoutant la comparaison avec EVRYSDI.

Je propose qu'on vote pour ou contre la revendication du laboratoire, et si c'est contre, on reviendra sur le détail. Le bureau y était favorable. Stéphanie, on peut y aller : pour ou contre les revendications du laboratoire.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Pour : 12

Contre : 0

Abstention : 8

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 12 voix pour les revendications du laboratoire et 8 abstentions.

M. COCHAT, Président.- C'est un pour sur la pointe des pieds. Il faudra qu'on mentionne deux choses dans l'avis. Ce sont les réserves qu'on met sur cette déclaration de pharmacovigilance et la révision d'ici trois ans.

M. CLANET, Vice-Président.- Si on se trouve une fois avec une majorité d'abstentions, cela veut dire quoi ?

M. COCHAT, Président.- Cela veut dire que c'est la non-abstention qui l'emporte parce que l'abstention, c'est une abstention.

M. CLANET, Vice-Président.- Même si on a quatre personnes qui sont ou trois personnes qui sont... On ne revote pas.

M. COCHAT, Président.- Non.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- La prochaine fois, on dira non.

M. COCHAT, Président.- OK, très bien.

Index

Nous vous signalons que nous n'avons pu vérifier l'exactitude des termes suivants :

en musc8

froadshot 20

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