
QUESTIONNAIRE

Questionnaire pour la contribution des associations d'usagers

Évaluation d'un médicament en vue du
remboursement et/ou pour une demande
d'autorisation d'accès précoce

Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS

Identité de l'association ou du groupe

Nom (sigle) : AFM-Téléthon, AFM. Association de malades et de leurs familles reconnue d'utilité publique - Association de patients agréée au niveau national. Agrément N2021RN0022 renouvelé par arrêté ministériel du 17 juin 2021 - L'AFM-Téléthon est dirigée par un Conseil d'administration constitué uniquement de malades ou parents de malades

Principales activités : Vaincre les maladies neuromusculaires grâce à la recherche et au développement de nouvelles thérapeutiques. Accompagner les malades au quotidien. Voir rapport annuel accessible sur le site internet de l'AFM-Téléthon : <https://www.afm-telethon.fr/fr/actualites/le-rapport-annuel-et-financier-2021-est-paru>

Adresse : 1 rue de l'Internationale, Evry – 91 000 EVRY Cedex -

Site internet : <https://www.afm-telethon.fr/>

Personne contact pour les contributions : Hervé Nabarette

Fonction: Dir adjoint Affaires Publiques. Email: hnabarette@afm-telethon.fr

Informations sur le financement de votre structure

Souhaitez-vous que vos réponses à cette rubrique soient **rendues publiques** (mise en ligne sur le site internet de la HAS) ?

- ☐ Oui
☐ Non

Budget total de l'association pour 2021 : l'intégralité des comptes de l'AFM-Téléthon et du rapport du commissaire aux comptes sont publiés sur le site internet de l'association <https://www.afm-telethon.fr/fr/actualites/le-rapport-annuel-et-financier-2021-est-paru>

En 2021, les recettes ont été de 112,9 millions d'euros. 87 % provenait de la générosité du public, 9% de contributions publiques. (voir P18 du rapport annuel et financier cité ci-dessus).

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial :

Zolgensma

Dénomination commune internationale (DCI) :

onasemnogene abeparvovec

Indication pour l'évaluation d'un médicament en vue de remboursement ou d'autorisation d'accès précoce :

Zolgensma est une thérapie génique indiquée pour le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA). Elle est indiquée chez les patients présentant des mutations héréditaires du gène SMN1, qui ont été diagnostiqués comme étant atteints de SMA de type 1 ou qui sont porteurs de jusqu'à trois copies du gène SMN2.

Cette contribution porte sur une évaluation (cocher la case correspondante ou les deux cases le cas échéant) :

Pour mémoire, cette information figure en regard du nom du médicament sur la page dédiée aux contributions sur le site de la HAS.

☐ En vue du remboursement de droit commun

☐ Pour une demande d'autorisation d'accès précoce

1. Questionnaire – Partie A

1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie

La SMA est une maladie génétique qui se manifeste par la dégénérescence des motoneurons 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.

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'acquiert pas la capacité à tenir assis), en type II entre 6 et 18 mois (a pu acquérir la capacité à tenir assis sans assistance), en type III entre 18 mois et l'adolescence (a pu acquérir une capacité limitée à marcher qu'ils perdent 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.

En grande majorité, en l'absence de traitement, les enfants classés en type 1 ne survivent pas au-delà de l'âge de deux ans. Cependant, quelques enfants classés comme type 1 (5% survivent au-delà de 24 mois) évoluent de façon similaire aux enfants présentant une forme de type 2, leur état restant stable voire s'améliorant au début. Il y a donc des enfants âgés, voire des adultes initialement classés en type 1.

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.

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.

Les nouveaux nés qui sont porteurs de 2 copies du gène SMN2 sont appelés à devenir à 79% des types 1, à 16% des types 2, à 5% des types 3. Ceux qui sont porteurs de 3 copies deviennent pour 15% des types 1, pour 54% des types 2, pour 31% des types 3, sans que ce devenir puisse être connu à la naissance (figure 2, Calucho M et al : Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular Disorders* 28 (2018) 208–215).

La corrélation n'est pas systématique entre le nombre de copie du gène SMN2 et l'évolution et la sévérité de la maladie. Mais avec deux ou trois copies du gène SMN2, dans tous les cas il s'agit d'une maladie grave lourdement invalidante ayant des conséquences négatives importantes sur les parcours de vie des personnes et de leur entourage.

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 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 thérapeutique. 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

1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)

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 quelquefois douloureuses, réalisées en service hospitalier par des équipes spécialisées. Il faut aussi noter que des complications orthopédiques au niveau de la colonne vertébrale font parfois obstacle à l'injection intrathécale.

Sur 1060 patients enregistrés dans le registre SMA en mars 2023 (dont 108 décès), 45% étaient traités par Spinraza.

Les patients ont commencé à avoir accès à Zolgensma en France en 2019. Dans le registre, 6% des patients ont été traités avec Zolgensma.

Depuis 2020, les patients ont accès à Evrysdi en France. Ils représentent 23% des patients. Dans le registre, 26% des patients ne sont pas traités (dont 82 patients décédés).

Le Spinraza et l'Evrysdi ont la même cible thérapeutique, ce sont des modificateurs d'épissage du gène SMN2, contrairement à la thérapie génique Zolgensma qui agit par remplacement du gène SMN1. Evrysdi a une voie d'absorption orale, ce qui représente un avantage par rapport à Spinraza.

Le Zolgensma, traitement de thérapie génique est administré par perfusion intraveineuse en une seule fois (la perfusion dure environ 60 minutes). Pour les patients et leurs parents, une administration unique représente un avantage considérable en termes de qualité de vie.

¹ Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszyk 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>.

Mais au-delà de l'avantage très important en termes de modalités d'administration, les parents attendent de la thérapie génique qu'elle empêche l'apparition des conséquences de la maladie.

Dans la SMA, l'anomalie génétique située dans le gène *SMN1* entraîne l'absence de production de la protéine de survie des motoneurones (*Survival of motor neuron*, SMN), dont la conséquence est une dégénérescence et une mort prématurée des motoneurones (<https://www.afm-telethon.fr/amyotrophie-spinale-proximale-liee-gene-smn1-1019>).

Le but du traitement doit être de prévenir la dégénérescence et la mort des motoneurones. Et son effet sera d'autant plus important que le stock de motoneurones aura été préservé. La possibilité de traiter le plus tôt possible est donc essentielle.

1.3. Le médicament évalué

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 accompagnent une partie des familles pour lesquelles 67 enfants ont reçu le Zolgensma. Connaissant bien les évolutions habituelles de la maladie chez les nourrissons atteints de SMA, elles constatent des développements moteurs spectaculaires qui jamais n'arrivaient jusqu'à présent chez des jeunes enfants malades.

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

Les avis de la Commission de la transparence sur Zolgensma

Dans son avis de décembre 2018, la HAS a recommandé le remboursement pour les patients avec un diagnostic clinique de SMA de type I et II, ou des patients pré-symptomatiques, et ayant jusqu'à 3 copies du gène *SMN2*.

Elle notait que les résultats suggéraient une amélioration importante par rapport à l'histoire naturelle de la maladie à 2 ans chez des patients symptomatiques de type I mais sans guérison (persistance d'un handicap moteur et respiratoire) et avec des incertitudes sur le maintien de l'effet du traitement et l'évolution de ces patients à plus long terme. Il n'y avait pas de données pour les 1 ou 3 copies du gène *SMN2*.

Pour les patients avec un diagnostic clinique de SMA de type II, l'efficacité semblait extrapolable compte tenu du continuum clinique entre les types I et II, de la physiopathologie de la maladie, du mécanisme d'action du médicament, mais il n'y avait pas de donnée chez ces patients.

Il n'y avait pas de données pour les patients pesant plus de 13,5 kg, les patients traités après l'âge de 6 mois, les patients qui auraient précédemment été traités par Spinraza.

La Commission rappelait la nécessité de débiter un traitement par Zolgensma le plus rapidement possible et si possible chez des patients pré-symptomatiques.

Un suivi des patients à plus long terme dans le cadre d'un registre était indispensable pour évaluer, à moyen et long terme, l'effet du médicament sur les fonctions respiratoires, motrices et cognitives, sur la mortalité et la qualité de vie ainsi que sur la tolérance.

Dans son avis de septembre 2021, en raison des incertitudes liées aux risques graves de microangiopathie thrombotique et d'atteintes hépatiques, la Commission souhaitait réévaluer

Zolgensma dans un délai de 1 an sur la base notamment des données des études en cours, des données issues du registre et des données de pharmacovigilance.

Etudes de suivi

Des posters présentés au **Congrès de la Muscular Dystrophy Association (19 mars 2023)** ont rendu compte de deux études de suivi.

Ces études comprennent des données d'efficacité et de sécurité à long terme (étude LT-001 et étude LT-002). Les patients suivis sont atteints d'amyotrophie spinale (SMA) et ont été traités avec Zolgensma. L'ensemble des patients des deux études ont été recrutés à partir de 5 études mères avec Zolgensma par voie intraveineuse (IV) et d'une étude mère avec Zolgensma par voie intrathécale (IT). La date limite des données intermédiaires pour cette analyse était le 23 mai 2022.

La première étude est ciblée sur des patients SMA type 1 (Zolgensma IV), l'autre plus large sur des patients pré symptomatiques et symptomatiques de différents types (Zolgensma IV et IT).

- **POSTER 1:** "Long-Term Follow-Up of Onasemnogene Apeparvovec Gene Therapy in Symptomatic Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1" par 'Mendell JR et al.

L'étude LT-001 est une étude observationnelle, de suivi à long terme des patients qui ont terminé l'essai CL-101 : patients SMA de type 1 qui ont été traités avec Zolgensma IV. Elle vise à évaluer la sécurité et l'efficacité sur 15 années.

13 patients sont inclus : 10 patients de la cohorte 2, ayant reçu la dose thérapeutique, 3 patients de la cohorte 1, ayant reçu dose la plus faible.

Age et durée de suivi : au moment de la clôture des données, le 23 mai 2022, les patients des cohortes 1 et 2 étaient âgés de 6,6 ans à 8,5 ans en moyenne. Ils avaient été suivis pendant environ 7 ans (8 ans maximum pour un patient).

Survie et assistance respiratoire permanente : les 13 patients inscrits étaient tous en vie. Les 10 patients de la cohorte 2 (dose thérapeutique) n'avaient toujours pas besoin d'assistance permanente (ie assistance respiratoire invasive ou non invasive $\geq$ 16 heures par jour pendant 14 jours ou plus).

Assistance respiratoire :

Concernant les 10 patients de la cohorte 2 :

2 patients n'ont besoin d'aucune aide respiratoire.

5 patients n'ont besoin que d'une aide à la toux.

3 patients ont besoin d'une aide non permanente et d'une aide à la toux

L'assistance à la toux et à l'assistance non permanente a diminué progressivement dans la cohorte 2 au fil du temps.

Assistance alimentation : 4 des 10 patients de la cohorte 2 n'avaient besoin d'aucune aide à l'alimentation, les 10 patients de cette cohorte pouvaient se nourrir oralement.

Acquisition des étapes de développement moteur:

- Pas d'étape acquise : 2/3 cohorte 1 vs 0 cohorte 2
- Maintien de la tête : 1/3 cohorte 1 vs 10/10 cohorte 2
- Position assise : 0 cohorte 1 (1/3 avec support) vs 10/10 cohorte 2
- Se retourne : 0 cohorte 1 vs 2/10 cohorte 2
- Tire pour se mettre debout : 0 cohorte 1 vs 2 cohorte 2
- Position debout avec assistance : 0 cohorte 1 vs 5 cohorte 2
- Marche avec assistance : 0 cohorte 1 vs 2 cohorte 2
- Position debout sans assistance : 0 cohorte 1 vs 2 cohorte 2
- Marche sans assistance : 0 cohorte 1 vs 2 cohorte 2

- 1 patient cohorte 1 et 3 de la cohorte 2 ont acquis de nouvelles fonctions (dont 3 ont acquis la station debout avec assistance).

Les 10 patients de la cohorte 2 ont conservé les étapes de développement moteur précédemment atteintes et 3 des 10 patients ont atteint une nouvelle étape, celle de se tenir debout avec de l'aide, depuis le recrutement dans l'étude LT-001. Les étapes du développement ont été maintenues pour les 7 autres patients, dont deux qui marchent

Les 3 malades de la cohorte 1 et 6/10 de la cohorte 2 reçoivent une combinaison de thérapies (nusinersen ou risdiplam). Aucun bénéfice additionnel ne semble apporté par l'add-on therapy (sauf pour 1 patient de la cohorte 2 qui a acquis la station debout avec de l'aide suite à l'administration de nusinersen).

Sécurité du traitement : il n'y a eu aucun décès, aucun effet indésirable grave lié au traitement et aucun ayant entraîné l'interruption de l'étude. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

L'administration IV de Zolgensma à la dose thérapeutique a donc procuré une efficacité sur la durée, 7,5 ans après administration de la thérapie génique. Le profil bénéfice risque demeure favorable dans le temps.

- **POSTER 2** : "Intravenous and Intrathecal Onasemnogene Abeparvovec Gene Therapy in Symptomatic and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy: Long-Term follow up study", par Connolly AM et al.

L'objectif principal de l'étude LT-002 observationnelle est de recueillir des données de suivi à long terme (15 ans) sur la sécurité et l'efficacité chez les patients qui ont été traités par Zolgensma dans le cadre d'un essai clinique, notamment (mais s'en s'y limiter), les études de phase 1 IT CL-102 et les études de phase 3 IV CL-302, CL-303, CL-304 et CL-306.

Au 23 mai 2022, 81 patients (dont 63 patients issus du programme Zolgensma IV et 18 patients issus du programme Zolgensma IT) étaient inclus dans l'étude LT-002.

- 63 patients traités par Zolgensma IV = 38 patients type 1, traités avant 6 mois ; 25 patients présymptomatiques avec 2 (12 patients) ou 3 copies (13 patients) SMN2, traités avant 6 semaines.
- 18 patients traités par Zolgensma IT = type 2 ou type 3 ont reçu le traitement entre 6 et 60 mois.

Age et durée de suivi : les 63 patients traités par Zolgensma IV avaient 3,7 ans en moyenne, les 18 patients traités par Zolgensma IT 5,3 ans. La durée moyenne de suivi était de 3,4 ans et 3,6 ans.

Survie et assistance respiratoire permanente : 62 patients traités par Zolgensma IV et les 18 patients traités par Zolgensma IT étaient en vie et n'avaient pas besoin d'assistance permanente. 1 patient était en vie et sous assistance permanente (BiPAP plus de 16 heures par jour).

Assistance respiratoire

- Aucun des patients de la cohorte présymptomatique traitée par IV n'avait besoin d'une quelconque assistance respiratoire (assistance invasive ie trachéotomie, dispositif BiPAP ou assistance à la toux)
- 68,4 % des patients de la cohorte symptomatique traités par IV n'ont pas eu besoin d'assistance respiratoire (BiPAP et/ou assistance à la toux)
- 71,1 % des patients de la cohorte symptomatique traités par Zolgensma IV n'ont pas eu besoin de BiPAP.
- 94,4 % des patients de la cohorte symptomatique traités par Zolgensma IT n'ont pas eu besoin d'assistance respiratoire (BiPAP et/ou assistance à la toux).

Assistance à l'alimentation

- 100 % des patients présymptomatiques traités par IV se sont alimentés par voie orale
 - 100 % des cohortes traités par IT se sont alimentées par voie orale
 - 92 % des patients symptomatiques traités par IV se sont alimentés par voie orale.
- Ces résultats étaient la plupart du temps stables dans le temps ou en amélioration.

Acquisition des étapes de développement moteur:

- Tous les patients, toutes cohortes et études confondues, ont maintenu les étapes motrices précédemment atteintes.

Depuis l'administration de Zolgensma IV jusqu'à l'arrêt des données dans l'étude LT-002, les étapes du développement atteintes comprenaient le "contrôle de la tête" chez tous les patients (100 %), la "position assise sans soutien" chez 93,4 % des patients, la "position debout seul" chez 44,3 % des patients et la "marche seul" chez 44,3 % des patients.

Les 25 patients pré-symptomatiques ont atteint l'étape la plus importante "marcher seul".

Les résultats de l'efficacité à long terme de l'étude LT-002 semblent donc montrer une efficacité substantielle et durable chez les patients traités par Zolgensma par voie IV ou IT.

On ne note pas de gain avec une combinaison de thérapies (30% des patients reçoivent l'add-on mais les rares gains de nouvelles fonctions motrices ne sont pas nécessairement à attribuer à l'add-on).

Sécurité du traitement

Il n'y a eu aucun décès ni aucun effet indésirable lié au traitement ayant entraîné l'interruption de l'étude. Sur les 63 patients ayant reçu Zolgensma IV dans une étude mère, 20 (31,7 %) ont présenté au moins un tel effet. Pour les 18 patients qui ont reçu Zolgensma IT, le pourcentage de patients présentant au moins un effet indésirable lié au traitement était plus faible que celui observé dans le groupe Zolgensma IV (11,1%. n=2). Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

Questionnaire – Partie C : Demande d'audition

Souhaitez-vous être auditionné ?

- ☐ Oui
☐ Non

Questionnaire – Partie D : Synthèse

L'AFM-Téléthon regrette vivement de ne pas avoir eu accès au dossier présenté par l'industriel dans le cadre de cette ré-évaluation. 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 de ce produit.

1 - **La différenciation clinique classique de la SMA en plusieurs types est trompeuse. Il s'agit d'une même et seule maladie grave.** Toutes les formes de la maladie 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. Mais avec deux ou trois copies du gène SMN2, dans tous les cas il s'agit d'une maladie grave lourdement invalidante ayant des conséquences négatives importantes sur les parcours de vie des personnes et de leur entourage. Chaque année en France, naît une centaine de bébés atteints d'amyotrophie spinale et parmi ceux-ci environ 60 sont atteints de la forme la plus grave qui, jusqu'à hier, tuait 95% d'entre eux avant l'âge de 24 mois et une vingtaine de la forme infantile non létale mais très sévère.

2 – Du fait de son **mode d'administration** par une intraveineuse unique **mais aussi de son efficacité** mesurée dans les essais cliniques et observée auprès des premiers enfants traités en France, **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.** L'AFM-Téléthon avait donc été soulagée que la commission de la transparence dans son avis de décembre 2020 recommande le remboursement pour les patients avec un diagnostic clinique de SMA de type I et II, ou des patients pré-symptomatiques, et ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2

3- Les données les plus récentes des études LT-001 et LT-002 sont riches d'enseignements. Dans la première étude sur des patients SMA de type 1 (les plus gravement atteints), l'administration du médicament à la dose thérapeutique a procuré une efficacité sur une durée de 7,5 ans de suivi. Différents critères en témoignent : survie, absence d'assistance respiratoire permanente, diminution progressive de l'assistance à la toux et à l'assistance respiratoire non permanente, maintien des étapes de développement moteur précédemment acquises (par exemple, 2 patients marchent) ou progression parfois.

Dans la deuxième étude, la durée moyenne de suivi était de 3,5 ans. Les 81 patients suivis correspondent aux différents types de la maladie. Ils sont en vie et n'ont pas besoin d'assistance respiratoire permanente. Les paramètres de respiration, d'alimentation et de capacités motrices sont meilleurs que l'histoire naturelle, et sont stables ou en progrès.

Les données sur les patients traités en présymptomatique sont particulièrement encourageantes. Aucun des 25 patients concernés n'a besoin d'une quelconque assistance respiratoire (assistance invasive ie trachéotomie, dispositif BiPAP ou assistance à la toux). Ces 25 patients sont tous alimentés par voie orale. Tous marchent. (A contrario, dans cette étude de suivi, pour les patients traités plus tard, sur 47 patients évalués, seuls 4 sont capables de marcher).

Les résultats à moyen terme montrent donc une efficacité substantielle et durable chez les patients traités par Zolgensma.

4- Au vu des données très positives concernant les enfants traités alors qu'ils étaient présymptomatiques, l'urgence réside aujourd'hui dans la généralisation du dépistage néonatal. Les données de suivi montrent le sort très différent des enfants lorsqu'ils sont traités dans les jours et semaines qui suivent la naissance. La commission de la transparence a déjà donné un avis positif pour le remboursement du traitement chez les enfants présymptomatiques. Les nouvelles données ne peuvent que confirmer cette opinion. **Ce remboursement est aujourd'hui effectif mais faute de dépistage néonatal, à l'exception de très rares cas de fratries, les enfants français ne peuvent pas en bénéficier !**

Ces enfants seront diagnostiqués plus tard et traités, mais lorsque la maladie aura déjà produit des effets irréversibles et que le traitement sera moins efficace.

Il devient urgent que la HAS, en cohérence avec l'avis de la Commission de transparence, puissent émettre un avis préconisant la mise en place en France d'un dépistage néonatal systématique de la SMA.

Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques

L'avis de la commission de la transparence du 8 septembre 2021 concernant le Zolgensma énonce dans ses recommandations : « *La Commission rappelle qu'elle souhaite obtenir les données finales issues de ces registres dans un délai maximum de 5 ans à compter de la date de l'évaluation initiale. Par ailleurs, en raison des incertitudes liées aux risques graves de microangiopathie thrombotique et d'atteinte hépatique, la Commission souhaite réévaluer ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans un délai de 1 an à compter de la date de cet avis sur la base notamment des données des études en cours (cliniques et ATU), des données issues du registre et des données de pharmacovigilance.* »

L'AFM-Téléthon regrette vivement de ne pas avoir eu accès au dossier présenté par l'industriel dans le cadre de cette ré-évaluation. 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 de ce produit.

Un tel accès, tout particulièrement après plusieurs années d'utilisation du produit en pratique de soins courants, aurait permis d'améliorer la pertinence de notre contribution.

Pour rappel, avec les autres associations de France Assos Santé, nous demandons la mise en place d'un système où la HAS pourrait communiquer aux associations qui contribuent le dossier soumis par le laboratoire, à chaque fois que celui-ci a donné son accord, dans le cadre d'un engagement de confidentialité.

L'AFM-Téléthon finance l'association de recherche Généthon et en assure la présidence. En 2007, Martine Barkats chercheuse du laboratoire Généthon a démontré qu'un vecteur recombinant de type AAV9 était capable de franchir la barrière hémato-encéphalique et donc d'atteindre les motoneurones, dont la mort prématurée est responsable de l'amyotrophie spinale. Elle a ensuite montré que ce vecteur portant le gène SMN 1 prolongeait la durée de vie de souris modèles d'amyotrophie spinale.

C'est sur la base des brevets issus de ces travaux que Généthon a signé en 2018 avec Avexis un accord exclusif mondial de licence pour l'administration in vivo dans le système nerveux central du vecteur de thérapie génique AAV9 pour le traitement de l'amyotrophie spinale. Avexis a ultérieurement été racheté par la société Novartis et a été rebaptisé Novartis Gene Therapies. Généthon touche des revenus issus des ventes **mais n'a aucun lien privilégié ou influence sur les choix et les stratégies commerciales de Novartis Gene Therapies**. Elle a d'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.

Questionnaire – Partie F : Méthodes

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 traitement.

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 disponible sur son site internet www.afm-telethon.fr/

Par ailleurs, l'AFM-Téléthon a développé un réseau de 120 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 les différents types de SMA liée au gène SMN1, présents sur le territoire français, sont **connus et accompagnés par les RPS de l'AFM-Téléthon.**

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.