



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 mai 2024

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. SPINRAZA - Examen — Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à SPINRAZA. Nous faisons entrer Brigitte Chabrol.

(Mme le Pr Brigitte Chabrol rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Brigitte, merci de nous avoir rejoints pour l'évaluation de SPINRAZA qui va dans un premier temps nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous aurons la contribution de l'association AFM-Téléthon puis nous te passerons la parole.

Mme MASIA, pour la HAS.- Je précise que pour ce dossier il n'y a pas de doute et qu'il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Chabrol en situation de conflit d'intérêts.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Vous réévaluez aujourd'hui SPINRAZA, le nusinersen 12 milligrammes en solution injectable. Il s'agit d'un oligonucléotide antisens administré par voie intrathécale par ponction lombaire, par 4 doses de charge puis une dose tous les 4 mois. C'est un médicament qui est actuellement inscrit à l'hôpital et sur la liste TAA.

L'indication de l'AMM est le traitement de l'amyotrophie spinale 5q. Là, vous le revoyez dans le périmètre dans lequel il est remboursé, c'est-à-dire les nourrissons et enfants présymptomatiques avec une amyotrophie spinale 5q génétiquement confirmée et ayant 2 à 3 copies du gène SMN2, et également l'amyotrophie spinale 5q de types 1, 2 et 3. C'est une AMM qui date de mai 2017 avec une prescription réservée aux spécialistes en neurologie et pédiatrie.

La réévaluation était motivée dans les deux avis précédents de la commission de transparence, donc dans l'avis initial de janvier 2018 qui concernait à cette époque uniquement les types 1, 2 et 3, qui demandait une réévaluation dans un délai de 5 ans sur la base des données issues d'un registre. Lorsqu'elle avait vu l'extension d'indication aux patients en juillet 2020, la commission avait demandé à intégrer également ces patients dans la réévaluation.

Vous avez ensuite un schéma qui vous montre les évaluations faites par la commission, initialement en 2018 puis en 2020. Chez les patients présymptomatiques, le SMR est important, il y a un ISP et une ASMR III. Dans le type 1 et type 2, il y a également un SMR important, un ISP et une ASMR III. Pour le type 3, c'est un SMR important. Il n'y a pas d'ISP et il y a une absence d'amélioration du service médical rendu.

Le laboratoire demande le maintien des notes, excepté dans le type 3 où il revendique une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique à l'exclusion de EVRYSDI, le risdiplam, et il demande également un ISP.

Vous avez ensuite un tableau qui vous montre les comparateurs cliniquement pertinents. Il y a trois médicaments indiqués dans l'amyotrophie spinale. Historiquement, le premier médicament évalué était SPINRAZA. Il y a ensuite eu le ZOLGENSMA que vous avez réévalué il

Il y a un an à peu près, et EVRYSDI qui est le seul médicament par voie orale dans cette indication.

Chez les patients présymptomatiques, comme comparateur à SPINRAZA, il y a uniquement ZOLGENSMA. Ces deux médicaments ont un SMR important et une ASMR III. Dans le type 1 et le type 2, il y a trois médicaments disponibles. Tous ces médicaments ont une ASMR III excepté ZOLGENSMA qui a une ASMR V dans le type 2 et dans le type 3, le comparateur cliniquement pertinent de SPINRAZA est uniquement EVRYSDI qui a une ASMR III chez les patients non ambulants et une absence d'ASMR chez les patients ambulants.

Concernant les données disponibles pour SPINRAZA, initialement la commission avait vu, chez les patients présymptomatiques, une étude de phase 2 NURTURE, qui était non comparative et qui avait inclus 25 enfants. Elle avait à l'époque une durée médiane de suivi de 13 mois avec un critère de jugement principal de survie sans assistance respiratoire, un critère de jugement secondaire de motricité. Il y avait un suivi à l'âge de 2 ans pour les enfants qui avait montré que 7 enfants sur 25, c'est-à-dire 28 %, avaient eu des symptômes de l'amyotrophie spinale.

Dans les types 1 et types 2, il y a deux études randomisées en double aveugle qui ont été réalisées versus une procédure d'injection factice. Dans le type 1, c'était l'étude ENDEAR qui avait inclus 122 patients avec une durée maximale d'exposition de 13 mois. Dans le type 2, il s'agissait de l'étude CHERISH, qui avait inclus 126 patients avec une durée d'exposition maximale de 15 mois. Ces deux études avaient des critères cliniquement pertinents d'évaluation de la fonction motrice. Il y avait également dans l'étude ENDEAR une évaluation de la survie sans ventilation et l'évaluation des décès dans le type 1.

Dans le type 3, la commission, dans son avis initial de 2018, avait juste mentionné qu'il y avait deux études de phase 2 en ouvert qui n'étaient pas suffisantes pour conclure sur l'efficacité et la tolérance de SPINRAZA dans le type 3. Elle avait malgré tout attribué une ASMR V dans le type 3 à l'époque.

Dans son dossier de réévaluation, le laboratoire a fourni différents types de données. Il y a une actualisation des données de l'étude NURTURE chez les patients présymptomatiques avec un recul plus important d'environ 5 ans. Il a également fourni des résultats intermédiaires d'une étude de suivi qui inclut les patients qui ont participé aux études dans le type 1, 2 et 3. C'est l'étude SHINE, qui est une étude ouverte.

Il a également fourni, pour répondre à la demande de la commission, des données observationnelles d'analyse du registre français de l'amyotrophie spinale, quelques données de registres internationaux ainsi qu'une importante revue de la littérature.

Voici les nouvelles données. Chez les patients présymptomatiques, nous avons les résultats actualisés de NURTURE. Les patients étaient âgés en médiane de presque 5 ans lors de la dernière visite, avec une durée médiane de suivi d'environ 5 ans. Tous les enfants étaient vivants et aucun enfant n'avait eu recours à une ventilation permanente. Tous les enfants avec trois copies du gène SMN2 avaient atteint l'ensemble des étapes motrices dans le cadre d'un développement normal excepté la marche avec assistance pour un enfant. Pour les 15 enfants avec deux copies du gène SMN2, tous ont réussi à atteindre l'étape station assise sans

support, 14 sur 15 enfants ont atteint la marche avec assistance et 13 enfants sur 15 la marche autonome.

Dans les données pour les types 1, 2, 3, les données de l'étude d'extension SHINE montrent pour le type 1 des résultats qui suggèrent un bénéfice de SPINRAZA en termes de délai avant le décès ou la ventilation permanente parce que dans l'étude, on voit que les patients qui ont précédemment reçu des injections factices s'améliorent dans l'étude d'extension lorsqu'ils reçoivent SPINRAZA. Il y a également une amélioration des fonctions motrices qui est suggérée. Les patients qui auraient reçu précédemment une injection factice s'améliorent ensuite dans l'étude d'extension.

Dans les types 2 et 3, il y a également une suggestion d'amélioration des bénéfices, mais il y a un très faible effectif de patients de type 3. Ils n'étaient que 17 patients.

Concernant les données du registre, on a des données sur les types 1, 2 et 3. Pour le type 1, il y avait 102 patients traités par SPINRAZA. Il a été constaté 20 décès. Il y avait un constat de baisse du taux de patients qui n'avaient aucune assistance respiratoire par rapport à l'initiation du traitement. Il y avait une augmentation du taux de patients qui avaient une assistance respiratoire non invasive. Le taux de patients nécessitant une ventilation invasive restait stable. Concernant les fonctions motrices, aucun patient n'a dégradé son état fonctionnel. 29 % s'amélioraient et 42 % restaient stables.

Dans le type 2, qui concernait 228 patients traités, il a été constaté 3 décès. Les évolutions du statut respiratoire entre l'initiation et la dernière évaluation étaient globalement stables. Concernant les acquisitions motrices, 18 patients se sont améliorés, 55 patients sont restés stables et seuls 3 % des patients ont vu leur état se détériorer.

Dans le type 3, qui concernait 207 patients, il y avait 34 % des patients qui avaient reçu leur première injection avant l'âge de 18 ans et 65 % après 18 ans. Il n'a été constaté qu'un seul décès pour le type 3. Pour ce type-là, je vais laisser Brigitte Chabrol vous parler des résultats puisqu'il s'agit du type 3 dans lequel le laboratoire revendique une ASMR de niveau IV.

Concernant les données de tolérance, dans le RCP il y a la mention de céphalées, vomissements et douleurs. Dans les essais, on relève des événements indésirables liés à la procédure de ponction lombaire. Le laboratoire, dans son dossier, mentionne un signal d'arachnoïdite qui a été confirmé après la période couverte par le PSUR, qui a été versée au dossier. Dans les essais cliniques fournis et les données du registre, il n'y a pas de nouveau signal identifié.

Je vais laisser la parole à Madame Chabrol.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Avant, nous allons écouter AFM-Téléthon.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- AFM-Téléthon est une association agréée du système de santé. Ils regrettent de ne pas avoir eu la précision sur la demande de remboursement à cette occasion. Comme dans les contributions précédentes, l'AFM-Téléthon rappelle que la typologie fondée sur les types est approximative et clinicien-dépendante. Elle 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. Elle met en référence une conférence de consensus publiée en 2020 dans *European Journal of Pediatric Neurology* citant notamment la thérapie génique.

Je passe assez vite sur les trois médicaments disponibles, nous en avons parlé dans les indications. Après, ils reviennent sur la littérature qui montre l'efficacité du médicament dans les différentes indications. Le registre SMARTCARE est cité, l'étude de Gunther. D'autres études montrent que de manière générale, l'efficacité du nusinersen est confirmée sur la fonction motrice, mais moins sur la fonction respiratoire.

La partie intéressante, ce sont des données du registre SMA France qu'apporte l'AFM-Téléthon puisqu'au 30 avril 2024, ils ont eu des réponses de 610 enfants et 675 adultes, et on apprend que 9 patients présymptomatiques sont traités avec SPINRAZA, que 169 patients SMA 1 sont traités par SPINRAZA pour 25 %, c'est-à-dire 43, qu'il y a des switches vers EVRYSDI, la forme orale, mais qu'il y a aussi 4 patients qui sont repassés sur SPINRAZA à partir d'EVRYSDI. Il y a 409 patients SMA 2 dont 38 % traités par SPINRAZA. Là aussi, on a des switches vers EVRYSDI pour 20 % et 4 patients sont revenus vers SPINRAZA.

On a 331 patients SMA 3, 229 traités avec SPINRAZA ce qui fait 69 %. Il y en a un qui a switché vers EVRYSDI et qui est revenu à SPINRAZA. Au total, c'est 42 % qui ont switché vers EVRYSDI. Il y a eu 5 patients SMA 4 traités avec SPINRAZA, 100 %.

Ils reviennent évidemment sur la lourdeur du traitement par SPINRAZA et des limites notamment en cas d'arthrodèse et complication orthopédique. Cela s'accompagne de douleurs. Le switch vers EVRYSDI a été favorisé par la pandémie de Covid-19 même si, ils le disent, on observe des retours à SPINRAZA chez certains patients, comme on l'a vu sur le registre.

Dans leur synthèse, j'en viens au point le plus important, c'est l'urgence de la généralisation du dépistage néonatal pour l'AFM-Téléthon. Les données de suivi montrent le sort très différent des enfants qui sont traités dans les jours et semaines qui suivent la naissance que ce soit avec ZOLGENSMA ou SPINRAZA.

Ils rappellent qu'en juillet 2020, la CT avait donné un avis positif pour SPINRAZA chez les enfants présymptomatiques, mais qu'aujourd'hui, faute de dépistage, à l'exception de très rares cas de fratries ou de deux régions pilotes, les enfants français ne peuvent toujours pas bénéficier de ces traitements évalués positivement.

En Europe, ils rappellent que 65 % des naissances bénéficient du dépistage. Pour eux, pour terminer, il est très urgent que la HAS, en cohérence avec les avis de la CT, émette un avis préconisant la mise en place en France d'un dépistage néonatal systématique de la SMA et que les pouvoirs publics finalisent et dévoilent l'organisation prévue pour la généralisation de ce dépistage.

M. le Pr COCHAT, Président. - Juste, pour le dépistage, avant de passer la parole à Brigitte, c'est dans le programme de travail de la Haute Autorité de Santé de cette année.

Mme le Pr CHABROL.- C'est la troisième ou quatrième fois qu'on présente les amyotrophies spinales dans le cadre de la commission de transparence donc je vais passer sur les groupes tels qu'ils ont été décrits. Je vais quand même revenir sur le nombre de copies pour bien préciser que le nombre de copies SMN2 est tout à fait variable d'un individu à l'autre et que la mise en évidence de ces copies est importante, car il y a une forte corrélation au pronostic bien qu'elle ne soit pas de 100 %.

On peut dire que 73 % des patients atteints d'amyotrophie spinale de type 1 ont deux copies, que 78 % des patients atteints d'amyotrophie spinale de type 2 ont 3 copies du gène SMN2, et pour le groupe dont nous parlons aujourd'hui de façon plus spécifique, les amyotrophies spinales de type 3, 49 % ont 3 copies du gène SMN2 et 44 % ont 4 copies du gène SMN2.

Si on prend le nombre de copies et pas les types, on voit que finalement, avec trois copies, on peut être aussi bien SMN2 que SMN3. C'était un point à préciser. Je ne vais pas reprendre les tableaux cliniques même s'il y a effectivement un continuum entre les formes, mais quand même, le type 1 est une maladie qui commence très tôt, dès la naissance, quelques jours ou semaines après la naissance, pour le type 2 au moment de la station assise, et le type 3 au moment de l'acquisition de la marche ou un peu plus tard.

Ce que je voulais aussi reprendre comme fait vraiment marquant, c'est que suite à ce qui avait été demandé en 2018, c'est-à-dire un suivi par des registres en vie réelle et pas uniquement des données issues d'essais cliniques, il a été mis en place le registre français SMA dont le principal investigateur est le professeur Susana Quinto, qui a permis de recueillir, et on le voit 5 ans après, des données inestimables.

Il faut vraiment remercier les efforts de tous les promoteurs qui l'ont mis en place, remercier bien sûr l'AFM, mais également tous les cliniciens et les patients qui ont participé puisqu'ils ont donné leur accord pour chaque donnée collectée à ce registre et qui nous permettent d'avoir des données qui sont d'une très grande qualité et que l'on ne retrouve pas dans le registre international porté par BIOGEN. Il y a des différences et surtout, il manque des informations extrêmement précieuses.

Cela montre aussi qu'il y a une très bonne coordination au niveau des centres de référence et de compétence maladies rares puisque globalement, on a des données obtenues dans 70 % à 80 % des cas, qu'il s'agisse d'utilisation des chaînes motrices, qu'il s'agisse de mesures de la fonction respiratoire et autres, où il y a une grande homogénéité dans le recueil et c'est très précieux pour un registre de qualité.

Dans ce registre, au niveau des formes de type 3, ce qui est quand même important, c'est qu'il y a eu une différence dans le registre, une fois que les données ont été analysées, entre les patients de moins de 18 ans et les patients de plus de 18 ans. On retrouve des capacités motrices qui ont été évaluées par les différentes échelles que je ne reprendrai pas (MFM-20, MFM-32, ce que l'on appelle RULM ou le test de marche de 6 minutes), qui sont des tests courants dans les maladies neuromusculaires qui ont été parfaitement validés au niveau national et international.

On va voir que l'application de ces échelles a montré que globalement, les patients de type 3 qui sont traités avant l'âge de 18 ans avaient un score, lorsqu'il s'agit de la première

échelle MFM-20 chez l'enfant et MFM-32 chez l'adulte, qui était de 78,87 à l'initiation du traitement et qui augmente de 2,83 points par an après le début du traitement chez les jeunes avant 18 ans.

Lorsque le traitement a été initié après l'âge de 18 ans, le score est de 60,3 à l'initiation du traitement et il n'a pas été enregistré pour l'instant de modification significative observée avec le temps après le début du traitement. Il en est de même du test de marche de 6 minutes, puisqu'avant l'âge de 18 ans, on a un score de marche de 254,18 avec une augmentation de 27,4 par an après le début du traitement.

Par contre, chez les patients traités après l'âge de 18 ans, le score est de 258 à l'initiation du traitement, et il n'y a pas de modification significative pour l'instant observée sur la durée du traitement. Enfin, le troisième score, le score RULM, va tout à fait dans le même sens avec avant l'âge de 18 ans un score à 31,31 avec une augmentation de 1,4 par an après le début du traitement, et, chez les patients après 18 ans, un score de 24,87 à l'initiation du traitement, et pas de modification significative avec le temps après le début du traitement.

Pour la fonction respiratoire, il existe exactement la même variation la même tendance, avec, avant l'âge de 18 ans, une CV de 2 222 millilitres à l'initiation du traitement et une augmentation de 231,26 millilitres par an après le début du traitement. Pour les patients de plus de 18 ans, la CV à l'initiation du traitement est de 3 482,65 millilitres et il n'y a pas de modification significative avec le temps.

Au travers de ces différentes échelles, qu'elles soient motrices ou de surveillance de la fonction respiratoire, il est clair qu'il y a un gain plus net, et on l'observe vraiment en clinique lorsque le traitement est commencé d'autant plus tôt. Actuellement, le diagnostic est fait devant des signes cliniques, il n'y a pas encore de diagnostic présymptomatique et donc, effectivement, il existe une logique dans l'évolutivité de la maladie. Plus le diagnostic est fait tôt, plus la forme sera sévère et meilleure sera le résultat en diminuant les effets délétères de la mutation, et permettant une amélioration motrice et respiratoire.

Par contre, lorsque les traitements sont faits plus tard — et là, il est difficile de corréliser vraiment avec l'âge de début, ce sont des patients qui ont été vus par exemple à l'âge de 30 ans et chez lesquels on a initié un traitement alors qu'ils avaient une forme plus sévère d'emblée —, on voit qu'on a des difficultés à montrer cette amélioration au cours du temps.

Par contre, il ne faut pas oublier non plus que c'est une maladie dégénérative et qu'on ne voit pas d'aggravation avec le traitement au cours du temps. Même s'il n'y a pas d'amélioration, cela montre une efficacité du traitement puisqu'il n'y a pas de dégradation telle qu'observée dans l'histoire naturelle. Pour parler de l'apport du médicament, pour l'instant, outre le SPINRAZA, il y a une autre thérapie qui est disponible dont nous avons parlé, le risplidam. Par contre, le ZOLGENSMA n'a pas d'indication dans le type 3 actuellement.

Je voudrais préciser que la décision pour tous ces traitements continue à être prise lors de réunions pluridisciplinaires nationales sous l'égide de la filière de santé maladies rares FILNEMUS. Il y a deux types de RCP, l'une dans le secteur pédiatrique intitulée maladies neuromusculaires SFNP et FILNEMUS, et une dans le secteur adultes, intitulé thérapies innovantes pour les patients adultes porteurs d'une amyotrophie spinale. Toutes les

indications sont discutées et validées dans ce groupe de médecins experts au sein de cette RCP, ces médecins travaillant dans des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires.

Les thérapeutiques non médicamenteuses sont celles de la prise en charge du handicap, je ne vais pas les détailler. Par contre, elles restent bien sûr très importantes et ne doivent pas être oubliées, ainsi que le niveau d'aide sociale, scolaire et familiale.

Dans la prise en charge globale de la maladie, on a un impact sur la morbidité qui est très important avec un schéma qui est le même pour toutes les formes. Je vous rappelle que c'est une injection intrathécale de 5 millilitres par injection, avec 4 doses de charge à 15 jours d'intervalle, puis une injection tous les 4 mois.

Les effets secondaires qui ont été mentionnés sont liés principalement à la voie intrathécale avec les syndromes post-PL, des infections méningées, une hydrocéphalie très rare qui avait été retrouvée lors des essais cliniques, mais pas dans le registre, et enfin, cette notion d'arachnoïdite qui est quelque chose qui peut être observé lorsqu'il y a des injections intrathécales répétées, des ponctions lombaires répétées, qu'on peut voir dans d'autres types de pathologies et qui est mise en évidence lorsqu'on fait des IRM.

Ces enfants n'ont pas d'IRM médullaire ou de la racine systématique, donc il est très difficile de mettre en évidence cette arachnoïdite. Il est difficile de le considérer comme un effet secondaire dans la mesure où les radiologues nous disent que si ces enfants ont une PL, l'aspect que l'on voit est l'aspect habituel, quelle que soit l'indication de la ponction lombaire.

Bien sûr, il y a l'organisation des soins spécifique dans des unités de soins au niveau des centres experts lors d'une séance d'hôpital de jour avec un personnel suffisant, il faut le souligner, pour répondre aux protocoles d'injection qui sont lourds, individualisés et personnalisés, et de même pour le suivi.

Enfin, concernant la qualité de vie, les études de qualité de vie sont toujours difficiles dans cette population, puisqu'il y a non seulement les enfants, les parents, les accompagnants, la fratrie et des études de qualité de vie seraient certainement très importantes, mais elles ne sont pas encore disponibles.

La population cible de 130 par an, c'est le chiffre des amyotrophies spinales par an, toutes formes confondues. En conclusion, on a une efficacité sur l'atteinte motrice et respiratoire qui conditionne le pronostic des enfants atteints, modifie l'histoire naturelle de la maladie et c'est d'autant plus efficace que ce traitement est commencé tôt avant l'âge de 18 ans, ce qui constitue la cohorte des patients atteints les plus précocement, comme nous l'avons dit. Les données actuelles ne permettent pas encore de conclure quant à l'efficacité chez les patients dont le traitement a commencé après l'âge de 18 ans en termes d'amélioration. Par contre, l'absence de dégradation va dans le sens de l'efficacité.

Enfin, il y a la poursuite du registre qui est vraiment exemplaire. Il est national, mais en termes d'international, c'est un registre qui a une très grande valeur et qui devrait être mieux publié à l'heure actuelle. Il fournit des données très précieuses indispensables sur le moyen et long terme, et il permettra non seulement d'affiner la stratégie et le choix thérapeutique, puisque

nous avons vu qu'il y avait trois molécules, à envisager en particulier après la mise en place du dépistage néonatal qui théoriquement va pouvoir être mis en place en 2025.

Effectivement il y a les recommandations de la Haute Autorité de Santé qui sont en train d'être étudiées et l'organisation au niveau du COPIL dépistage de la DGOS. Cela permettra de mieux connaître l'évolution des enfants traités en termes non seulement de survie, mais aussi de qualité de vie, de niveau de handicap et d'organisation des soins nécessaire.

Je voudrais rappeler que, quand même, avant 2017, on ne pouvait proposer aucun traitement à ces patients dont l'histoire naturelle était fort bien connue et que là, on voit avec ces nouveaux traitements qui arrivent et les registres, comme avec la disponibilité du registre français, que cela permet d'avoir une meilleure idée de l'évolution sous traitement qui est tout à fait différente de l'histoire naturelle.

Voilà ce que je voulais dire dans mon rapport sur l'évaluation de la commission de transparence.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup, Brigitte. J'ai une question. Ce sont des données de registre, mais je n'y vois pas très clair dans les choix thérapeutiques qui sont faits en premier traitement. Peux-tu nous éclairer là-dessus par rapport à ces trois médicaments, et aussi par rapport aux séquences thérapeutiques ?

Tu dis qu'il y a une RCP nationale. Sur quels critères décidez-vous que tel patient aura un des médicaments, deux, voire trois, et si oui, dans quel ordre ? Ce n'est pas directement en rapport avec l'évaluation dont nous parlons aujourd'hui, mais j'avoue que plus le temps passe, plus je suis perdu.

Mme le Pr CHABROL.- Je comprends tout à fait ta question. C'est vrai que ce qui est fait, c'est que chaque fois qu'il y a un nouveau patient, donc qu'il va y avoir un nouveau diagnostic, il va être discuté d'abord avec les parents des différentes possibilités de traitement qui existent. C'est un premier point, avec les bénéfices et les risques possibles en fonction de chaque thérapeutique, qu'il s'agisse d'un enfant dont le diagnostic est celui de 1, 2 ou 3. Là encore, on a forcément un diagnostic confirmé génétiquement et avec les copies SMN2. C'est quelque chose qui est vraiment rentré dans les recommandations de bonnes pratiques et qui sont efficaces actuellement.

Je vais parler pour les enfants. Il est ensuite expliqué aux parents que cela va être discuté au niveau de la commission nationale. Pour le type 1, actuellement, au niveau national, on s'oriente plus vers une thérapie génique au départ plus que vers le nusinersen, mais ceci a changé et peut-être que nous aurons un autre retour. Je pense que pour le type 1, le problème va se poser surtout concernant le protocole qu'on va prendre après le dépistage néonatal.

Je pense que dès qu'il sera possible, on va complètement changer notre paradigme puisqu'on fera du présymptomatique et qu'on ne se posera plus la question de savoir s'il faut ou non traiter. Premièrement, les enfants seront traités, et deuxièmement, on a l'impression qu'on va plus s'orienter vers la thérapie génique, mais il y a aussi une possibilité de nusinersen qui existe, qui existera et qu'il ne faut pas totalement méconnaître.

Dans le type 2 ou le type 3, c'est le même processus. Là, j'ai entendu dire que c'était médecin-dépendant ou quoi. Non, ce sont des décisions qui sont vraiment pluridisciplinaires, cela va dépendre de beaucoup de choses. On le sait, les traitements parfois per os chez l'enfant posent un certain nombre de problèmes, en fonction de l'enfant, en fonction de son entourage, et parfois, en fonction de cette évaluation, il est plus simple ou moins complexe de proposer du nusinersen avec une injection intrathécale tous les 4 mois.

Il y a une réflexion pour qu'on puisse augmenter le temps entre deux injections, et on peut penser très raisonnablement qu'on arrive à une injection tous les 8 mois, donc une injection par an. Là, je parle vraiment en termes d'absorption du médicament et de prescription du médicament, a contrario avec un comprimé à prendre tous les jours, qui n'est pas toujours facile.

L'évaluation est discutée. Pour les centres de référence, que ce soit adultes ou enfants, il y a toujours plus d'une dizaine de participants, ce n'est pas à deux, ni un gonfleur tout seul qui va dire « il faut faire ceci et pas cela ». Par contre, là où tu as tout à fait raison — et il faut que j'en rediscute avec la filière — c'est qu'il faut que nous soyons plus clairs sur nos indications pour voir comment on les détermine. Là, on est au tout début de cette histoire. Il faut se rappeler qu'on a commencé en 2017, et le recul et les données qu'on a vont nous permettre de mieux le faire.

Mon impression, c'est qu'entre le nusinersen et le risdiplam, entre la forme orale et la forme intrathécale, si on élargit vraiment cette intrathécale et que l'on arrive à la faire une fois tous les 8 mois voire plus, probablement que le choix se fera plus vers cette injection intrathécale qu'une forme d'oubli d'une forme per os. Là aussi, je pense que vous aurez d'autres commissions dans les années qui viennent, parce que les choses évoluent, on connaît de mieux en mieux l'injection intrathécale, par exemple. Maintenant, on travaille avec une association que tu connais bien qui s'appelle le Rire Médecin, comme distracteur, et toutes les injections dont on en pensait certaines très difficiles, on arrive à les faire sans problème. On fait plein de progrès aussi dans l'observation, l'accompagnement qui est nécessaire pour poser ces indications.

M. le Pr COCHAT, Président. - D'accord. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Non ? Écoute, je pense que tu as été complète par rapport aux données dont nous disposons actuellement. Merci à toi et bonne journée.

Mme le Pr CHABROL. - Merci à vous, bon courage pour votre travail.

(Mme le Pr Brigitte Chabrol quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président. - Y a-t-il des questions ou commentaires ? Jean-Christophe ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT. - Ce qui apparaît net, c'est qu'après 18 ans, cela ne change rien. Cela permet de répondre à un certain nombre de questions. Ensuite, lorsqu'on va vers les formes graves, on a encore ce problème éthique, mais ce n'est pas notre problème, en termes de valorisation. Tu as posé la bonne question, mais c'est certain que si on a le choix entre un comprimé tous les jours et une injection intrathécale avec le Rire Médecin distracteur une fois tous les ans, voilà.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il y a un autre point qui a été soulevé par Jean-Pierre à propos de l'association de patients, c'est cette demande que nous avons déjà eue lors d'une évaluation précédente, si je me rappelle bien, cette demande des patients de ne pas séparer les différentes entités. Moi, je trouve que c'est assez pertinent parce que la corrélation génotype/phénotype n'est quand même pas terrible. Elle est globalement satisfaisante, mais elle ne couvre absolument pas la totalité des populations.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est finalement plus l'âge qui semble jouer un rôle déterminant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Absolument.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Faut-il que nous le prenions en considération dans notre vote aujourd'hui ?

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est la vraie question, si on se dit qu'on fait abstraction des types, mais les études nous sont présentées par type quand même, donc méthodologiquement parlant, nous sommes obligés de respecter les types présentés.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Dans le type 3, devons-nous faire une différence ? Elle a souligné la grande qualité de ce registre qui apporte des informations qui sont pertinentes sur l'évolution. Faut-il que nous fassions une sous-catégorie ou est-ce que nous attendons et nous restons comme nous étions avant ?

M. le Pr COCHAT, Président.- C'était un peu d'idée, c'était de ne pas changer, mais nous pouvons mettre dans les commentaires que nous rejoignons cette position des patients. Je trouve que c'est pertinent. Au début, on se disait « intellectuellement, c'est très satisfaisant de raisonner comme ça », mais plus le temps passe dans ces évaluations dans l'amyotrophie spinale, plus je pense que c'est un excès de zèle.

Mme MASIA, pour la HAS.- Peut-être que pour le cas présent, nous en restons là. En revanche, si vraiment on a un intérêt, on peut tout à fait réévaluer les trois produits dans cette indication pour ne plus faire cette distinction.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous pouvons peut-être dès ce stade le noter, quand même.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Puis-je poser une question ? Qu'est-ce que cela change en pratique que l'on mette une ASMR V dans le type 3, qu'il y ait une ASMR III dans les autres ? Est-ce que cela change quelque chose que le plan pratique vis-à-vis de l'évaluation ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce sont des patients qui sont pris en charge à 100 %.

Mme MASIA, pour la HAS.- Cela nous concerne moins, mais cela a des impacts sur les process de tarification. Ce n'est pas notre sujet, effectivement.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On est bien d'accord, mais je veux comprendre. On a saucissonné, mais est-ce que cela change quelque chose dans la réalité ? Je n'en suis pas persuadé.

Mme MASIA, pour la HAS.- Ils y ont tous accès.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ils y ont tous accès et le prix du médicament ne doit pas être fixé en fonction du type.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est ce que j'allais te demander. Un patient qui a un type 3 actuellement ne sera pas tarifé de la même façon ?

Mme MASIA, pour la HAS.- Je ne peux pas répondre à cette question. Les négociations de prix se font au regard de chaque indication thérapeutique et de chaque niveau d'ASMR.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous ne pouvons pas baser nos évaluations là-dessus, mais c'est vrai que c'est pertinent. Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Sur la différence entre les moins de 18 ans et les plus de 18 ans, si j'ai bien compris ce que dit l'experte, c'est quand même qu'après 18 ans, on n'observait pas d'évolution, ce qui était déjà en soi un résultat favorable par rapport à l'histoire naturelle.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas évalué précisément, donc je serais prudent là-dessus.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ok.

Mme MASIA, pour la HAS.- Sylvie demande l'espérance de vie des patients de type 3.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne sais pas. Elle est longue. Vous avez un bouquin qui a été écrit par quelqu'un qui avait une amyotrophie spinale qui est mort à 70 ans, là. Non, je ne sais pas. Je ne peux pas répondre de façon pertinente à la question.

M. le Pr COCHAT, Président.- Patiha ?

Mme BARKA, membre de la CT.- Je confirme qu'elle est longue, effectivement. Elle est quasiment la même que pour une personne qui n'a pas de pathologie.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Sylvie demande comment ils se déplacent, s'ils sont en fauteuil roulant.

Mme BARKA, membre de la CT.- Il y a les deux cas de figure, dans les types 3 il y en a qui se déplacent en fauteuil roulant très tard et d'autres en marchant.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y en a d'autres qui sont très handicapés, mais qui sont pris en charge comme des personnes lourdement handicapées.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bien, je propose que nous passions au vote. La question concernait donc principalement les trois types, mais plutôt le type 3. C'est sur ce type que nous avons des éléments de discussion importants. Pour autant, il n'y a pas de groupe contrôle significatif. Nous n'avons pas de données sur l'évolution naturelle et le Bureau se proposait

de maintenir l'avis précédent qui est affiché ici. Est-ce que notre chef de projet voulait réintervenir avant le vote ?

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

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Du coup, Pierre, nous votons le maintien ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, entre le maintien et le non-maintien.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- ASMR V, cela veut dire que le traitement n'amène aucune amélioration par rapport à l'existant où il n'y avait pas de traitement ? C'est ce que cela voulait dire à l'époque quand nous avons voté ASMR V ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Si, il y avait déjà EVRYSDI.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, il est arrivé le premier donc il n'avait rien et nous avons dit « ASMR V dans la stratégie thérapeutique ».

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Là, nous n'avons pas une modification de la perspective ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a EVRYSDI, et le laboratoire demande une ASMR IV à l'exclusion d'EVRYSDI.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas très entendable.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ils ne se sont pas comparés.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est une ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous votez pour ou contre le maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Il y a 12 voix pour le maintien et 7 voix contre le maintien. C'est donc un maintien de cet avis.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous pouvons l'adopter sur table.