



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 avril 2025

Commission de Transparence

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription
- EVRYSDI 0,75 mg/mL (risdiplam) (CT-21107)
Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-
21108)

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.

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription - EVRYSDI 0,75 mg/mL (risdiplam) (CT-21107)

Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL (Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à EVRYSDI avec Vincent Laugel comme expert qu'on peut faire entrer.

(Vincent Laugel rejoint la séance.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt, et dans le cadre de l'examen de cette spécialité à titre exceptionnel étant donné sa compétence particulière et la recherche infructueuse à trouver d'autres spécialistes ayant moins de liens d'intérêt, la commission a souhaité auditionner le Docteur Laugel.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Vincent. Merci beaucoup de te joindre à nous pour l'évaluation d'EVRYSDI qui va nous être présentée par notre cheffe de projet. Ensuite, on va écouter les contributions de deux associations ECHS Ensemble contre l'amyotrophie spinale de type 1 et l'AFM Téléthon. Ensuite, on te passera la parole. Ensuite, on aura l'expertise du professeur Chevret pour la méthodologie.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande de réévaluation et d'extension d'indication de la spécialité EVRYSDI à base de risdiplam en poudre pour solution buvable.

Le risdiplam est un modificateur d'épissage du pré-ARN messager de la protéine de survie du motoneurone 2. Ce médicament s'administre par une prise quotidienne par voie orale. EVRYSDI est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale chez les patients avec un diagnostic clinique de SMA de type 1, de type 2 ou de type 3 ou avec 1 à 4 copies du gène SMN2. Ce médicament avait fait l'objet d'une AMM par une procédure centralisée en mars 2021 et d'une extension d'indication en août 2023. Il y avait une ATU préalable.

Concernant les revendications du laboratoire, je vous les présenterai ensuite, car elles sont assez détaillées.

Le motif de l'examen aujourd'hui, il s'agit d'une réévaluation à la demande de la CT chez les patients âgés de 2 mois et plus, avec un diagnostic clinique de SMA de type 1, 2 ou 3 ; une réévaluation à la demande du laboratoire chez les patients présymptomatiques âgés de plus de 2 mois. Pour l'extension d'indication, il s'agit d'une levée de la restriction de l'âge pour les patients âgés de 2 mois et plus.

Vous voyez sur ce tableau les revendications du laboratoire. Il y a une colonne pour les patients présymptomatiques, une colonne pour les patients symptomatiques. Comme vous le

Commission de Transparence

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription - EVRYSDI 0,75 mg/mL (risdiplam) (CT-21107)

Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL (Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

voyez, lors de la primo-évaluation, le SMR était insuffisant chez les patients présymptomatiques, car le laboratoire n'avait pas fourni de données pour étayer sa demande. Le laboratoire revendique aujourd'hui un SMR suffisant, une ASMR III et un ISP chez les patients présymptomatiques.

Concernant les patients symptomatiques, vous le voyez, il y avait eu un SMR important chez les patients avec une SMA de type 1, 2 ou 3, avec une ASMR III au même titre que SPINRAZA et ZOLGENSMA pour les types 1, au même titre que SPINRAZA pour les types 2, une ASMR III chez les patients non ambulants et une ASMR V chez les patients ambulants. Chez les patients de type 4, le SMR était insuffisant pour absence de données.

Pour ce dossier, le laboratoire sollicite un maintien des évaluations précédentes ainsi qu'un alignement chez les patients âgés de moins de 2 mois.

Je vous ai remis les différentes indications AMM des différents produits indiqués dans la SMA. Comme vous le voyez, ZOLGENSMA est indiqué chez les patients atteints de SMA avec une mutation bi-allélique du gène SMN1, avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 ou jusqu'à 3 copies du gène SMN2. SPINRAZA a une indication plus large, car il est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale et EVRYSDI est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale chez les patients avec une SMA de type 1, 2 ou 3 ou avec 1 à 4 copies du gène SMN2.

Je laisserai peut-être le Professeur Laugel revenir plus en détail, mais vous voyez ici les évaluations précédentes de tous les médicaments dans la SMA.

À l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé un certain nombre d'études, à savoir une actualisation des données des études FIREFISH et SUNFISH, respectivement pour les types 1 et pour les types 2 et 3 et l'étude RAINBOWFISH chez les patients présymptomatiques âgés de moins de 2 mois. Je vais vous détailler les résultats.

On va commencer par l'étude FIREFISH, qui était une étude précédemment soumise lors du dossier de primo inscription. Il s'agit d'une étude de phase II/III non comparative qui portait chez 41 nourrissons âgés de 1 mois à 7 mois avec un diagnostic de SMA de type 1.

Le critère de jugement principal pour cette étude était la proportion de patients pouvant s'asseoir sans soutien pendant cinq secondes. On voit qu'à 12 mois, elle était de 29,3 %. À 24 mois, elle était de 61 %. Dans les données actualisées qui font l'objet de ce dossier, on a des données à 60 mois, 26 % des patients pouvaient s'asseoir sans soutien pendant cinq secondes.

Concernant les critères de jugement secondaire, il s'agissait de l'étude CHOP-INTENT avec le pourcentage de patients ayant un score supérieur à 40 points. Il y avait également l'amélioration de plus de quatre points du score CHOP-INTENT, ainsi que l'échelle HINE-2. On voit que concernant la proportion de patients ayant un score supérieur à 40 points à 12 mois,

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

ils étaient 56,1 % et à 60 mois, ils étaient 65,9 %. Le pourcentage d'amélioration de +4 points du CHOP-INTENT est passé de 90 % à 70 %. Concernant le score HINE-2, il était à 78 % à 12 mois et il est resté stable à 78 %. À 24 mois, on constate que 44 % des patients peuvent se tenir assis sans soutien, aucun ne se tient debout ou ne marche. À 60 mois, il y a 61 % des patients assis sans soutien, 7,3 % des patients qui peuvent se tenir debout et aucun patient qui peut marcher sans aide.

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans cette étude. Concernant le profil de tolérance, il est cohérent avec celui précédemment évalué par la Commission, à savoir principalement marqué par des effets de pyrexie, des infections des voies aériennes supérieures, des pneumonies et des effets indésirables digestifs, à savoir des constipations, de la diarrhée. Il y avait également des cas de rhinopharyngite.

Ensuite, le laboratoire a également fourni les données actualisées de l'étude SUNFISH qui avait été précédemment évaluée. Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, comparative versus placebo, en double aveugle, qui portait initialement sur 180 patients âgés de 2 à 25 ans avec un diagnostic de SMA de type 2 et 3.

Le critère de jugement principal pour cette étude était la variation du score MFM32, à savoir la mesure de la fonction motrice. À 12 mois, les patients étaient répartis dans deux groupes, à savoir un groupe recevant du risdiplam et un groupe recevant du placebo. On voit que l'échelle atteignait 1,36 point chez le groupe risdiplam et une diminution de 0,19 point dans le groupe placebo, avec un delta de 1,55 point. Concernant les données à 60 mois, à partir de 12 mois, les patients recevaient tous du risdiplam. Plus aucun n'était dans le groupe placebo, cependant, les données sont tout de même présentées en deux groupes, à savoir les patients recevant du risdiplam depuis le début. On voit une diminution de 0,08 point de l'échelle. Pour les patients qui recevaient initialement du placebo et qui ensuite sont passés sous risdiplam, on voit une diminution de l'échelle de -1,86.

Concernant les critères de jugement secondaire, ils concernaient une augmentation de 3 points du score MFM32 et l'échelle RULM, *revised upper limb module*. À 60 mois, on voit que dans le groupe risdiplam, depuis l'initiation du traitement, les patients étaient 28,7 % à avoir eu cette augmentation de 3 points et ils étaient seulement 17,2 % dans le groupe placebo puis risdiplam. Concernant le score RULM, l'échelle a varié de 5,5 points versus 3,89 dans les groupes précédemment mentionnés.

Aucune donnée de qualité de vie n'était prévue à l'évaluation dans cette étude. Concernant le profil de tolérance, il était cohérent avec celui précédemment évalué, avec majoritairement des infections des voies aériennes supérieures, des rhinopharyngites, des cas de pyrexie, des infections à Covid-19, des céphalées, des vomissements, des diarrhées, de la toux, des cas de gastro-entérites et des pneumonies.

Ensuite, parmi les nouvelles données fournies par le laboratoire, nous avons l'étude RAINBOWFISH, une étude de phase II, mono-bras, en ouvert qui portait chez 26 patients présymptomatiques avec 1 à 4 copies du gène SMN2 chez des patients âgés de moins de 2 mois.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients pouvant s'asseoir sans soutien pendant cinq secondes après douze mois de traitement. Sur les 26 patients inclus dans l'étude, le critère de jugement principal ne portait que sur cinq patients et on voit qu'il y avait quatre patients sur les cinq évalués qui pouvaient s'asseoir pendant cinq secondes.

Concernant les critères de jugement secondaire, on avait la proportion de patients qui pouvaient s'asseoir sans soutien pendant cinq secondes, mais sur l'entièreté de la population incluse à l'étude, à savoir les 26 patients, ils étaient 96,2 %. La proportion de patients pouvant s'asseoir sans soutien pendant 30 secondes, ils étaient 80,8 %. Concernant le score HINE-2, ils étaient 24 %.

La qualité de vie a été évaluée dans cette étude selon le questionnaire *Infant toddler quality of life questionnaire*, mais étant donné la nature exploratoire de ces données, les résultats ne vous sont pas présentés. Concernant le profil de tolérance, il était majoritairement marqué par des poussées dentaires, des infections à Covid-19, des cas de gastro-entérite et de fièvre, de constipation, de diarrhée et d'eczéma, de congestion nasale, naso-pharyngite, rhinite et vomissement.

Le laboratoire a également soumis les résultats de l'étude post-inscription qui avait été demandée par la commission lors de l'évaluation précédente. Cette étude portait sur 326 patients qui étaient majoritairement atteints de SMA de type 2, ensuite de SMA de type 1 à 16 % et de SMA de type 3 à 23 %. Les résultats montraient majoritairement une stabilisation de la maladie, voire une amélioration sur les fonctions motrices, respiratoires et cognitives. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient l'infection des voies aériennes supérieures, l'infection à Covid-19 et les troubles intestinaux et digestifs.

Le laboratoire avait également déposé les données actualisées des différents modules d'ATU que les patients avaient pu recevoir pour cette spécialité. Cependant, nous ne les présentons pas car ils sont détaillés dans l'avis, car c'étaient des actualisations qui portaient sur quelques mois de 2021. Il y a maintenant plein d'études cliniques à disposition.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. On va laisser la parole aux associations. Je ne sais pas qui les rapporte, c'est Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT. - Je vais vous présenter l'AFM Téléthon, il y a aussi ECLS, Ensemble contre l'amyotrophie spinale de type 1. Je vais commencer par l'AFM Téléthon parce qu'elle est plus complète.

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

Cette classification-subdivision est uniquement clinique, elle n'est pas basée sur quelque chose qui est établi, il y a une continuité. Par convention, elles sont classées : en type 1, les malades chez qui les symptômes apparaissent avant six mois n'acquiescent pas la capacité à se tenir assis ; en type 2, entre 6 et 18 mois, les malades ont pu acquiescent la capacité de se tenir assis sans assistance ; en type 3, entre 18 mois et l'adolescence, les malades ont pu acquiescent une capacité limitée à marcher qu'ils perdent souvent ensuite ; et le type 4, pour les formes les plus tardives.

En grande majorité, en l'absence de traitement, les enfants classés en type 1 ne survivent pas au-delà de l'âge de 2 ans. Cependant, quelques enfants classés comme type 1 évoluent de façon similaire aux enfants présentant une forme de type 2, leur état restant stable, voire s'améliorant au début. Il y a des enfants âgés voire des adultes classés en type 1. Les patients de type 2 non traités n'acquiescent jamais la marche autonome. Les patients de type 3 acquiescent la marche, mais peuvent la perdre ensuite. La SMA est une maladie évolutive, dans tous les cas, les patients perdent peu à peu des capacités fonctionnelles suivant les personnes et les évolutions sont plus ou moins rapides, avec des phases de perte rapide, apparition des premiers symptômes à l'adolescence, puis les périodes de quasi-stabilisation. Au-delà des capacités motrices qui sont affectées, les fonctions de déglutition et respiration le sont aussi et représentent des 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 pour implication sur de nombreux systèmes biologiques et organes. Par-delà de cette diversité de situation clinique, le mécanisme causal, la mutation du gène SMN1 est unique. La typologie fondée sur les types est approximative et cliniquement indépendante. 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. Pour ces raisons, les cliniciens et l'ensemble des associations de patients au plan international refusent que cette classification soit utilisée pour encadrer les possibilités d'accès à une thérapeutique.

Impact de la maladie sur les aidants. D'après les témoignages et les publications sur les SMA, les aidants consacrent une part substantielle de leur temps à la personne malade. Ils

enregistrent en moyenne une qualité de vie dégradée, expérimentent une altération de la vie familiale, plus souvent la dépression et l'anxiété, ainsi qu'un impact important sur la vie professionnelle et de productivité au travail.

Les traitements actuels disponibles, je vais passer puisque cela a été présenté. Par contre, sur les modes d'administration, ils précisent que le SPINRAZA s'administre par ponction lombaire, pour les nourrissons et enfants présymptomatiques atteints d'amyotrophie spinale génétiquement diagnostiqués avec 2 ou 3 copies du gène SMN2. Ensuite, l'EVRYSOI, le même mode d'action que le SPINRAZA, il est administré par voie orale sous forme de sirop. L'indication est remboursée jusqu'ici pour les patients de 2 mois et plus atteints d'amyotrophie spinale avec un diagnostic clinique de SMA de type 1, 2, 3 de 1 à 4 copies. Le ZOLGENSMA est un traitement qui s'administre en une seule perfusion intraveineuse, en une seule fois. La perfusion dure 60 minutes. Une administration unique représente un avantage important en termes de qualité de vie. Elle ne concerne à ce jour que les jeunes enfants.

Le traitement de référence est la thérapie génique, mais les familles peuvent la refuser ou les bébés peuvent présenter des anticorps de vecteurs de thérapie génique. SPINRAZA et EVRYSOI doivent pouvoir être prescrits. EVRYSOI doit pouvoir être prescrit, notamment si l'administration intrathécale de SPINRAZA est difficile chez le nourrisson. Les études sont en cours pour évaluer l'effet d'un ajout d'EVRYSOI à la thérapie génique chez les personnes porteuses de 2 copies du gène SMN2. EVRYSOI est le seul médicament à avoir l'AMM pour les malades ayant 4 copies de SMN2.

Ces observations sont à mettre en relation avec les attentes des patients. Sur les études de l'AFM-Téléthon, 822 réponses dont 208 français avaient pu être exploitées. Parmi ces patients, seulement 14 % étaient encore ambulants, ce qui témoigne de l'impact de la maladie. Très massivement, ils répondaient qu'un médicament qui stabiliserait leur maladie serait considéré comme un important progrès. 96,5 % considéraient que ce serait un progrès. Les analyses des sous-groupes montraient qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative selon les pays ou l'âge des patients. Ce sont les données du registre.

Sur les inconvénients des traitements, les patients se sont plaints d'une prise de poids sous EVRYSOI, et c'est tout ce qu'ils repèrent.

En conclusion, ils reviennent sur la classification qui est trompeuse et que les 4 copies du gène SMN2 n'ont pas, à l'heure actuelle, de traitement.

Sur l'autre contribution, je vais essayer de ne pas revenir sur ce que j'ai dit. Je vais donc aller directement à la synthèse. L'avènement des trois thérapies innovantes actuellement accessibles est un bienfait et a grandement modifié la qualité de vie des patients sous traitement et amélioré le pronostic.

L'argument principal d'une nouvelle indication de l'EVRYSOI est l'intérêt de rajouter une offre thérapeutique à destination des patients présymptomatiques ou symptomatiques âgés de moins de 2 mois jusqu'à présent non éligibles à ce traitement, en complément des deux possibilités thérapeutiques existantes aujourd'hui dans ces cas de figure.

Un diagnostic précoce de l'amyotrophie spinale, voire un dépistage présymptomatique, même idéalement, sont primordiaux pour que les experts des réunions de concertation pluridisciplinaires puissent prescrire le traitement qui leur semble approprié le plus tôt possible et ainsi majorer les effets positifs. De manière générale, chaque jour non traité compte et a des conséquences cliniques pour les patients.

Nos arguments en faveur d'une extension de l'accès à ce médicament (la possibilité de couvrir par l'administration en sirop potentiellement rapide et disponible les jours/semaines de vie de l'enfant dépisté, en attendant les résultats des analyses sanguines et la mise en place de la thérapie génique si c'est le traitement de première intention choisi ; offrir une réponse aux besoins des patients ayant des anticorps ne les rendant pas éligibles à la thérapie génique ; offrir une option transitoire pour les patients éligibles à la thérapie génique, mais devant patienter quelques jours/semaines en cas de symptômes ou d'infections virales ; permettre une option thérapeutique pour les familles qui refusent la thérapie génique ou l'injection intrathécale ; un intérêt potentiel pour les patients ayant 4 copies qui n'ont aujourd'hui pas d'options thérapeutiques à part une surveillance par EMG ; une facilité d'administration moins invasive, notamment chez les nouveau-nés).

J'en ai terminé. Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président - Merci, Catherine. Je vais passer la parole à Vincent Laugel. Comme l'a dit Stéphanie en début, Vincent a des liens, mais c'est une pathologie extrêmement rare pour laquelle il est vraiment expert. Dans ce cadre, on peut l'auditionner. Il est impliqué aussi dans la mise en place du dépistage néonatal de cette maladie. Vincent, je te passe la parole.

M. LAUGEL - Merci beaucoup. Bonjour à tous. Je ne vais pas reprendre tout ce qui vous a été expliqué, juste insister sur les points essentiels de cette maladie qui est tout de même très particulière. C'est une maladie progressive, neurodégénérative, qui atteint spécifiquement le motoneurone et qui détruit ces motoneurones en allant vers une paralysie progressive, ascendante, des membres, des troubles de déglutition, une insuffisance respiratoire qui finira par être terminale, et emporter les enfants atteints.

Avant les trois traitements dont on parle ici, c'était la première cause de mortalité d'origine génétique chez le nourrisson avant 2016-2017. C'est vraiment une maladie qui, pour nous, est assez emblématique et pour les patients aussi, d'archétypes de maladies neuromotrices, progressives, avec une morbi-mortalité extrêmement significative. Quand je faisais des cours d'éthique, c'est toujours l'exemple qu'on prenait pour parler d'une maladie absolument

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - EVRYSOI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

Examen - Extension d'indication - EVRYSOI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

difficile, sur le plan soit du handicap, ou même le plus souvent, sur le décès des enfants. Les formes les plus graves de la maladie que l'on vous a expliquées là, cette gradation en sous-type continu, sont aussi les plus fréquentes. Quand on parle des types 1, c'est vraiment la maladie sous sa forme la plus fréquente.

Vous avez compris certainement, puisque vous avez déjà dû voir passer dans cette commission, les autres médicaments et les autres domaines d'AMM, que EVRYSDI, SPRINRAZA et ZOLGENSMA sont vraiment les trois traitements qui sont pour nous des révolutions. C'est un terme souvent galvaudé, mais peut-être que ce que je peux partager comme témoignage pour ceux qui ne sont pas tout à fait dans le domaine, c'est que ça a vraiment été « *disease changing* », comme disent les Anglo-Saxons. Cela n'arrive qu'une fois dans une vie de neuropédiatre. Ces trois traitements ont profondément changé, complètement révolutionné la prise en charge de ces patients qui mourraient avant deux ans pour la plupart, et qui maintenant survivent tous.

La question, c'est plus la mise en main de ces traitements, l'appropriation de ces traitements, de savoir quand les met-on en place, quand les utilise-t-on et comment.

La stratégie thérapeutique est toujours fondée sur les soins de support, qui sont toujours très importants, il y a toujours énormément de kinésithérapie, de support ventilatoire, de support nutritionnel, et ça reste comme ça pour plein de patients qui n'ont pas pu bénéficier de ces traitements jusqu'à présent. Mais les trois traitements changent profondément les choses.

Il y a une particularité qui est cette HCP qui a été mentionnée déjà là et qui est très particulière à la France et qui fonctionne très bien. Tous les patients traités en France pour l'amyotrophie spinale passent par une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale, adulte et enfant séparée qui donne l'indication. C'est assez fluide. Au début on pensait que ça pouvait être un peu laborieux, mais c'est relativement fluide. On arrive à s'harmoniser, ça évite un nomadisme médical et une différence de traitement d'un endroit à l'autre, puisqu'on est un peu dans un *no man's land* encore, dans un petit *Far West*, où on prend nos marques dans l'indication de ces traitements.

Ce qui vous a également été dit et qui est absolument fondamental à comprendre, c'est que cette maladie est relativement monolithique, j'y reviendrai dans un instant. C'est-à-dire que la physiopathologie, c'est un seul gène, une seule mutation quasiment, une seule physiopathologie. C'est extrêmement cohérent comme maladie, très variable dans la gravité bien sûr, selon la date d'apparition, qui peut être fœtale ou adulte avec tous les intermédiaires, mais c'est exactement le même processus à chaque fois. C'est un processus qui est sur la destruction des motoneurones SMN1, le gène en question, c'est *survival motor neuron*, c'est un gène de survie, le motoneurone. Autrement dit, même si on imagine un traitement maximal de cette maladie, on ne pourra jamais que stabiliser, on ne pourra pas faire repousser des motoneurones, sauf avoir des thérapies cellulaires un jour.

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

Dans les traitements pharmacologiques classiques, y compris lorsqu'elle est à 100 % d'efficacité, cette thérapie idéale et un peu virtuelle, on ne pourra que stabiliser les choses. Une fois qu'on a dit ça, on sait très bien que la seule façon de traiter réellement ces patients, c'est bien sûr d'utiliser ces médicaments, mais c'est surtout le *timing* d'utilisation et donc ce dépistage néonatal. Je suis effectivement le coordonnateur du programme préfigurateur de dépistage. Il va être déployé en France complètement, ça ne sera plus un programme pilote. Il sera déployé en soins de routine, en soins courants, le 1^{er} septembre 2025, à la suite de l'avis de la HAS et des dernières notifications de la DGOS.

Les comparateurs, vous en avez déjà parlé également. Ce sont ces trois traitements, ZOLGENSMA, SPINRAZA et EVRYSDI. Je ne sais pas si je peux dire cette impression ici, mais le rendu en vie réelle, pour nous, ils sont d'efficacité à ce jour environ équivalente. Le ressenti qu'on a, c'est qu'on peut à peu près les considérer comme équivalents. C'est le sentiment de vie réelle des médecins du domaine. Les grosses différences, ce sont les modes d'administration.

ZOLGENSMA, c'est une thérapie génique en *one-shot*, une injection intraveineuse et c'est terminé. SPINRAZA, c'est l'injection intrathécale tous les quatre mois, a priori à vie, il y a bien une limite en général quand la scoliose arrive. EVRYSDI dont on parle aujourd'hui est un médicament quotidien oral. C'est surtout ça qui va déterminer la place de chacun dans l'arbre décisionnel thérapeutique. Un peu pour le ZOLGENSMA, une balance bénéfice-risque un peu moins favorable, mais une espérance plus définitive de traitement qui compense un peu ces effets secondaires sur lesquels on viendra si vous le souhaitez.

La couverture du besoin médical est partielle actuellement, puisque cela découle de ce que je viens de dire là. On a ces traitements actuels. Les AMM sont pour nous, de notre point de vue, un peu complexes à mettre en œuvre, vous l'avez dit. Même moi qui suis vraiment là-dedans, j'ai parfois du mal à me souvenir exactement de comment on peut utiliser tels médicaments en fonction de ce qui a été attribué, du poids, de l'âge, du nombre de copies, du sous-type, etc. Il y a donc quelques trous, dont le trou des présymptomatiques, où on n'a pas tous les médicaments utilisables en présymptomatique, ce qui, pour nous, limite assez notre arsenal et notre possibilité de traitement.

Sur les données que vous m'avez transmises et sur lesquelles on pourra discuter, la population présentée, étudiée, est-elle représentative de la population de patients que nous voyons en vie réelle ? Oui, pour moi, même s'il y a quelques différences. Dans le RAINBOWFISH dont on a parlé, le critère de jugement principal était limité à une sous-population de l'étude de 2 copies SMN2 et de CMAP, c'est un critère d'EMG de 1,5 millivolt, donc ce n'est pas tout à fait toute la population. Pour FIREFISH, pareil, les données qui ont été présentées par le laboratoire pour justifier de cette extension d'indication aux moins 2 mois ne commencent qu'à un mois.

Pour moi, après c'est mon sentiment d'expert, la pathologie étant tellement monolithique dans sa physiopathologie, que ce qui est vrai à un moment donné me paraît assez facilement extrapolable à un autre moment de la maladie. On est juste dans une question de démarrage du traitement et de pente. A priori, quel que soit le moment où l'on intervient, pour peu qu'il reste des motoneurons et qu'on ne soit pas dans un stade tout à fait terminal de la maladie, le médicament va marcher de la même façon. Il n'y a pas, pour moi, de différence fondamentale.

Le choix du comparateur était les bons. Il n'y a pas le choix, évidemment ce sont les trois médicaments qui sont en place actuellement. Le critère de jugement principal est cette position assise de cinq secondes, qui était à mon sens un peu timide. Le vrai jugement, quand on considère qu'un nourrisson tient assis, on veut qu'il tienne assis 30 secondes. C'était un critère de jugement secondaire seulement dans les études. On sent que le laboratoire a voulu assurer les choses en disant que 5 secondes, c'était déjà bien la plupart du temps, lorsque les enfants tiennent 5 secondes, ils tiennent 30 secondes. Quand parfois on dit qu'un enfant tient assis ou pas tout à fait, on a cette discussion avec les parents, c'est vraiment qu'ils oscillent comme ça, un peu en forme de culbuto, pendant une à deux secondes et finissent par tomber. Mais s'ils tiennent 5 secondes, c'est qu'a priori ils tiennent assis. Ce critère était donc un peu biaisé dans ce sens, mais à mon avis acceptable.

L'effet est significatif cliniquement. Je laisserai mon collègue méthodologiste dire ses remarques sur l'aspect purement statistique, etc. Pour moi, l'effet est effectivement très net et la tolérance du risdiplam est excellente. Il n'y a pas de signal particulier.

J'avais deux questions sur les anciennes données que l'on connaissait comme ça chez l'animal qui montraient des inquiétudes sur le plan ophtalmo et sur l'infertilité, notamment masculine. Sur le plan ophtalmo, ils apportent des réponses en disant qu'il n'y a pas de signal dans les études de vie réelle. Sur le plan de l'infertilité, évidemment, comme ce sont des enfants, des nourrissons traités, je crois qu'on ne peut pas avoir d'information, mais ça disparaît un peu. Les études chez l'animal ont été revues en partie, d'après ce que je crois savoir, et que ce signal n'est plus vrai. Mais cela avait beaucoup inquiété au démarrage.

L'impact du médicament, de mon point de vue, est indiscutable. On est face à des médicaments qui changent complètement l'approche et qui changent complètement l'approche en présymptomatique. Peut-être ce que je n'ai pas dit, mais je crois que l'association de famille l'avait fait suivre, c'est que ce dépistage néonatal change tellement les choses que la maladie ne sera plus la même. Les sous-types de la maladie ou la classification de la maladie ne sont plus utilisables puisqu'il s'agit de savoir quand un enfant tient assis, tient debout et qu'après, on peut classer. Là, on va traiter avant même de savoir toute évolution clinique, avant même que l'enfant ait des symptômes. Toute la classification type 1, type 2, type 3, type 4, etc., sera bientôt, dans quelques années, nulle et non avenue. On aura juste le

nombre de copies à la naissance. Là-dessus, c'est vraiment une modification assez fondamentale.

Sur l'organisation des soins, oui aussi. Le fait que ce médicament est une forme orale va tout de même simplifier cette prise en charge si on peut avoir accès à ce médicament de façon plus large. Ça pourrait tout particulièrement modifier, pour les présymptomatiques, la balance bénéfice-risque dans certaines situations des 4 copies. Puisque pour l'instant, en présymptomatique, il y a un débat en France et dans d'autres pays. La thérapie génique a tout de même des effets secondaires possibles. L'intrathécale a tout de même des effets sur les injections répétées, les piqûres répétées pour les enfants petits. Pour les enfants, 4 copies dont les symptômes peuvent apparaître seulement quelques mois ou quelques années après la naissance, on se dit que la balance paraît peut-être moins favorable dans cette situation. Pour le risdiplam, si c'est un médicament oral avec le même effet positif la balance sera réévaluée.

La place du médicament, je vous en ai déjà parlé, elle est actuellement utile en première intention dans les types 2-3 ou en relais de SPINRAZA ou en relais de ZOLGENSMA en cas de contre-indication ou en cas d'effet considéré comme insuffisant. Dans l'extension dont on parle aujourd'hui, cela paraît surtout intéressant, comme je l'ai dit dans mon avis, en post-dépistage, en *bridge*, c'est-à-dire en pont, pour attendre la thérapie génique qui met quelques semaines souvent à se mettre en place, deux semaines dans notre expérience de DEPISMA, de programme préfigurateur, ou pour les 4 copies, comme je l'ai dit.

La dernière remarque que je peux faire, c'est la compliance, parce qu'en vie réelle, lorsqu'on a eu ce médicament oral, on s'est dit : c'est très bien, c'est beaucoup mieux que l'injection, etc., mais les parents considèrent cela comme presque un médicament de deuxième zone puisqu'il est oral, il est en sirop, il impressionne moins qu'une injection intrathécale. On a parfois eu quelques difficultés, je parle là de post symptomatique dans l'indication actuelle, bien sûr, de patients qui considéraient que le médicament oral n'était pas si important que cela. Il y a une espèce de chose un peu paradoxale, on a l'impression que c'est plus facile pour les parents, mais la compliance est peut-être moins bonne que dans les autres médicaments. Ce sera notamment à suivre pour des familles qui n'ont pas vu la maladie, puisqu'on aura des enfants traités à la naissance, non malades, et les parents pourront se dire « À quoi bon. On traite un peu dans le vide. » À mon avis, ce sera peut-être un point de vigilance dans la suite.

Je ne sais pas si vous voulez que je fasse plus, ou si cela vous convient.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, c'est parfait, d'autant que j'espère qu'il y aura des questions. Gardons la suite pour les questions. Je vais passer la parole à Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour. Je voulais rappeler qu'effectivement, c'est une pathologie complexe et qui a des développements de médicaments depuis 2017, puisque SPINRAZA a eu l'AMM en mai, qu'il a été suivi par ZOLGENSMA en 2020, trois ans plus tard, et

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

on voit apparaître EVRYSDI en bleu sur sa première autorisation en mars 2021, pour les enfants de plus de 2 mois, pour les types 1, 2, 3 ou 1 à 4 copies.

Comme on vous l'a dit, on a des données à la fois pour les patients symptomatiques, avec des actualisations pour les types 1 de l'étude FIREFISH, pour les types 2 et 3 de l'étude SUNFISH et pour les enfants présymptomatiques, on n'avait pas de données disponibles en 2021, mais on dispose aujourd'hui des résultats de l'étude RAINBOWFISH, qui concerne les enfants de moins de 2 mois, présymptomatiques, qui avaient au moins 2 copies et un cycle de comparaison indirecte.

Ce que j'ai résumé là, c'est le type de données qu'on a. Vous avez bien compris que la sévérité diminue avec le type et avec le nombre de copies.

Je vais commencer par les présymptomatiques, les petits enfants. On vous l'a dit, c'est une étude mono-bras qui inclut des enfants dès 2019, et qui avait pour critère de jugement principal la proportion d'enfants assis sans soutien pendant au moins cinq secondes à un an, avec une lecture centralisée que je n'ai pas très bien compris comment elle a été mise en place. Une analyse, on vous l'a dit, qui a été restreinte aux seuls enfants qui étaient porteurs de 2 copies, qui n'avaient pas de mutation C859G et qui avaient une amplitude du potentiel d'action musculaire d'au moins 1,5 millivolt, ce qui explique pourquoi, à partir des 26 inclus, on se retrouve avec une analyse de l'efficacité sur le critère de jugement principal qui ne concerne que cinq enfants évaluable qui respectent les deux critères, parmi les huit enfants qui ont 2 copies. Alors que sur les 26, 15 avaient 3 copies et 5 avaient même au moins 4 copies.

Il y a eu des amendements à l'étude, notamment sur les critères secondaires et la décision de fin de l'étude. Les résultats qui nous sont présentés ont une date de point qui a été mise au 20 février 2023. C'est une de mes premières questions. Ça remonte tout de même, il me semble, à plus de deux ans. Dans une étude qui concerne une maladie, qui est si dramatique pour ces enfants, vous venez de nous dire qu'en absence de traitement, ces enfants décèdent en moins de deux ans, je trouve ça dommage qu'on n'ait pas l'état actuel de ces enfants en 2025. Parenthèse fermée.

Effectivement, sur les cinq enfants évaluable, quatre étaient capables de s'asseoir en cinq secondes. J'étais aussi un peu surprise de ce critère de jugement qui me semble tout de même extrêmement faible. En se demandant si cinq secondes, c'est vraiment suffisant. On a des résultats que sur les huit enfants qui ont 2 copies, mais sept sur huit étaient assis encore à trente secondes, ce qui confirme ce que vient de nous dire l'expert. Six sur huit pouvaient se tourner, sept sur huit mangeaient par voie orale et n'étaient pas hospitalisés pendant plus de 48 heures, on n'a pas d'informations sur les hospitalisations plus faibles. Enfin, trois sur huit seulement marchaient à quatre pattes.

On a une comparaison indirecte aux deux autres médicaments, SPINRAZA et ZOLGENSMA, mais sans ajustement aucun. On nous dit que ce n'est pas réalisable en raison de la petite

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

taille de l'échantillon. Un appariement exact aurait pu être tenté. Même si on ne nous donne pas d'ajustement, on nous donne des informations qui suggèrent l'absence de différence. On ne nous donne aucune comparaison en revanche, je trouve dommage, aussi sur la tolérance de ces produits.

Ici, j'ai résumé tout de même les données dont on disposait pour ces trois médicaments dans cette population. : EVRYSDI, c'est par voie orale une administration quotidienne, SPINRAZA, c'est par voie intrathécale le premier qui est tous les quatre mois en entretien, et ZOLGENSMA, qui a l'avantage d'une injection intraveineuse en perfusion unique. On note tout de même que, même si les deux premières études étaient des phases mono-bras, que ZOLGENSMA utilisait un comparateur externe et que les critères de jugement principaux de ces études étaient différents, avec notamment pour SPINRAZA, une survie sans ventilation en critère principal et une tenue assise au moins 30 secondes à 18 mois pour ZOLGENSMA.

J'ai rappelé les évaluations de la CT.

Le suivi aussi, j'en ai parlé, mais je trouve ça vraiment dommage qu'on n'ait qu'un suivi médian de 12 mois pour cette étude, alors que vous voyez qu'il était de 35 mois pour SPINRAZA.

Brièvement, sur les enfants paucisymptomatiques, tout d'abord de type 1, c'est l'étude FIREFISH pour laquelle on a une actualisation. C'étaient les nourrissons qui étaient inclus de 1 à 7 mois, avec là encore un critère de jugement principal qui est assis sans soutien plus de 5 secondes à M12, le même critère que précédemment. On dispose cette fois-ci d'une actualisation des données non seulement à M12, avec un pourcentage tout de même de succès qui me semble nettement moindre. Vous voyez, à 29 %. Puis des confrontations à des valeurs théoriques hypothétiques que j'ai rappelées en rouge. Puis des estimations à M24 sur des enfants qui sont les mêmes, puisque ce sont des rapports sur les 41 enfants inclus. On a des estimations qui se poursuivent jusqu'à M60, mais en revanche, avec des effectifs qui sont soit non précisés, soit on note tout de même dans le dossier qu'on n'a plus que 38 enfants qui sont évalués après M24. Il y a donc un biais d'attrition qui limite l'interprétation des résultats ultérieurs.

Pour les types II à III, on a aussi l'étude SUNFISH qui était plus complexe puisqu'il y avait deux parties avec cinq cohortes en phase II, puis une comparaison randomisée versus placebo pour les types II ou types III non ambulants, avec un critère de jugement principal à M12 qui était un score MFM, avec un bénéfice attendu dans le calcul d'effectifs de 3 points évalués à M12.

Quand on regarde les résultats, la différence observée est moitié celle attendue. Sur les données initiales, il y avait une différence à 1,34. Dans le dossier, il rapporte une différence observée à 1,55. Quelle que soit la méthode d'analyse, on est tout de même loin de la différence attendue lors de la planification de l'étude. On a des évaluations là encore, on vous l'a dit, actualisées après un an, à 2, 3, 4 et 5 ans, avec des effectifs qui diminuent au cours du

temps, puisqu'on passe de 112 enfants à un an, 99 à 4 ans et 94 à 5 ans, dans le groupe de traités, contre aucun enfant à 5 ans dans le groupe placebo.

Là encore, on dispose d'une comparaison indirecte, cette fois-ci qui a été réalisée par une méthode d'appariement de MAIC sur des données agrégées publiées de SPINRAZA, dans l'essai CHERISH. On voit, malgré la persistance de différences résiduelles importantes, ce que j'ai souligné sur le tableau, l'absence de différences rapportées sur les critères de jugement. On peut aussi noter qu'il n'y avait pas la prise en compte de l'âge au diagnostic, il ne semble une variable pronostique, ni de la durée des symptômes, justifiée par le laboratoire comme une donnée non fiable.

J'ai terminé.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci beaucoup. J'ai deux groupes de questions pour Vincent. Catherine qui a rapporté l'avis des patients a signalé deux points sur lesquels j'aimerais ton avis. Elle a signalé la prise de poids et finalement ni la cheffe de projet ni toi l'aviez mis en avant, et les patients le mettent en avant.

Deuxième point concernant les patients, Catherine a fait aussi allusion aux familles qui ne souhaitent pas de thérapie génique ou d'injection intrathécale. Dans ce contexte, il y en a beaucoup ?

Dernière question qui est plus dirigée vers toi. Tu as insisté sur le fait que la stratégie de dépistage néonatal était très axée actuellement plus sur le nombre de copies que sur le reste. Finalement, ne devrait-on pas revoir notre copie sans jeu de mots et faire des classifications qui soient basées uniquement sur le nombre de copies et non pas sur les types ?

M. LAUGEL. - Sur la prise de poids, je n'ai pas de signal dans la vie réelle. Ce n'est pas une préoccupation. Je ne sais pas ce qu'il y a. Je pense que c'est surtout les adultes ou les grands. Pour les nourrissons en plus, la maladie provoquant des troubles alimentaires, on a plutôt envie qu'ils grossissent. Le fait qu'ils prennent du poids, c'est plutôt bien pour nous, c'est-à-dire qu'ils prennent du poids « normalement ». On n'a pas de surpoids ou d'obésité. Après, peut-être que chez les adultes qui prennent, il y en a quelques-uns, il y a peut-être ce signal, mais non, ce n'est pas un sujet dans mon expérience.

Le dépistage néonatal, oui, certainement. De mon point de vue, on n'aura plus le choix, c'est qu'il n'y aura plus de sous-types. Même mes collègues neuropédiatres, qui font peut-être un peu moins d'amyotrophie spinale ne s'en rendent pas compte. Dans les congrès, quand ce n'est pas du congrès SMA pur et dur, toutes les présentations parlent encore gentiment des registres qui divisent ça en sous-types. Effectivement, c'est tout à fait juste ce que tu dis, il n'y aura plus de possibilités. Ce même pas qu'on pourrait choisir de faire ça ou pas, c'est qu'il n'y aura plus de possibilités de classer les patients en sous-types, puisqu'on les aura traités avant d'avoir les seuils assis, debout, qui sont à la base de la classification en sous-types. Je pense

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

effectivement que cette commission aurait tout intérêt à se poser les questions uniquement en nombre de copies, puisque c'est la seule information que nous aurons en dépistage néonatal et que maintenant, dans le monde entier, les enfants seront dépistés. On est plutôt en retard en France. On est l'un des derniers pays développés, à mettre en place ce dépistage donc oui, certainement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Cette histoire des copies me paraît aussi pertinente, excuse-moi, je te coupe, mais y compris en dehors du dépistage néonatal. Il me semble aussi, mais je ne suis pas du tout expert.

M. LAUGEL.- En dehors du dépistage néonatal, c'est un peu plus discutable parce qu'en fait, il n'y a pas une corrélation stricte entre le nombre de copies et le sous-type clinique. On peut avoir 2 copies et être de type 1-2-3, cliniquement. Si on a le sous-type clinique, c'est tout de même un peu mieux pour préciser la gravité de la maladie et donc l'impact du traitement, etc. En dehors du dépistage néonatal, je dirais que c'est normal d'avoir eu cette classification en sous-type clinique. Mais la question, c'est qu'on ne l'aura plus. Dans cinq à dix ans, il y aura plus de patients ou quelques survies prolongées de type 3 à 4 qui seront, bien sûr, je l'espère, encore vivants et qui auront eu ces traitements en fonction du sous-type. Tous ceux qui vont rentrer dans la vie de la maladie actuellement vont rentrer par le dépistage néonatal.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La dernière question, c'était sur le nombre de patients qui ne voulaient pas de thérapie génique ou d'injection intrathécale.

M. LAUGEL.- Oui, ça arrive, mais c'est tout de même extrêmement minoritaire. Ça arrive en symptomatique. En dehors du dépistage néonatal, on a eu des parents qui disent : pour la thérapie génique, d'une part, il est déjà très malade, vraiment cela vaut-il la peine de traiter tout court et cela vaut-il la peine de lui imposer un traitement très lourd pour un bénéfice, alors qu'il est déjà en train de respirer très mal, de manger très mal, de ne pas tenir la tête, etc. C'était des vieilles questions, mais c'est presque plus sur le traitement lui-même que le traitement par thérapie génique, etc. Mais parfois, ils acceptaient le risdiplam, en disant « OK, le risdiplam, pourquoi pas, c'est plus simple. » On avait un peu cette discussion en post symptomatique. En présymptomatique, suite au dépistage néonatal, pour l'instant, je n'ai pas eu cette question. On a dépisté 16 enfants sur 160 000 *screenings* qu'on a faits depuis deux ans dans le programme préfigurateur. Pour les 16 enfants, il n'y a pas eu de discussion de refus de traitement. La RCP a parfois considéré qu'il ne fallait pas traiter, etc. Mais les parents ont toujours accepté ce que l'on proposait.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Merci, Pierre. J'ai une question, par rapport à ce que dit l'association. Il n'y aurait pas de traitement à l'heure actuelle pour les 4 copies du gène. On va donc aller sur des diagnostics précoces. Si on n'a rien à proposer aux parents, cela va

poser une question éthique, à mon avis. Il faudrait tout de même avoir un traitement positionné sur ces enfants qui vont être dépistés. Il y a un positionnement qui n'existe pas.

Après, les 4 copies sont d'un meilleur pronostic. Aujourd'hui, ils n'ont pas de traitement sur les enfants qui sont dépistés. Au contraire, s'ils ont un meilleur pronostic, on aurait intérêt à favoriser ce meilleur pronostic en les traitant précocement, pour éviter la dégénérescence. C'est une question que je vous pose.

M. LAUGEL.- L'argument sur les 4 copies, c'est qu'en fait, ils pourraient ne développer un symptôme que dix ans, quinze ans, vingt ans après le dépistage néonatal. Faut-il être ce n'est pas utile de leur imposer un traitement d'emblée, puisqu'on ne sait pas quand les symptômes vont se déclencher, quand on renverse les choses et qu'on dépiste à la naissance. Faut-il vraiment traiter pour des symptômes qui n'apparaîtront que possiblement très tardivement ?

Je suis convaincu qu'il faut les traiter également. La première raison, c'est que dans le registre, on sait qu'en fait, ces 4 copies, la plupart des patients déclenchent tout de même des symptômes dans les trois ou quatre premières années. Le patient qui commence ses symptômes à 40 ans, c'est l'exception. Certes, pour celui-là, s'il rentre dans un programme de dépistage et de traitement dès la naissance, il aurait été traité 40 ans quelque part pour rien. Mais c'est un cas, ce n'est pas du tout représentatif des 4 copies. Même si c'est le spectre le plus *mild* de la maladie, ils ont tout de même des symptômes à 2, 3 ou 4 ans et ils ont tout de même un handicap extrêmement sévère à l'âge scolaire. On est tout de même dans une population qui, certes, toute proportion gardée est le moins sévère, mais qui est tout de même assez sévère.

Je suis entièrement d'accord avec ce que vous dites, c'est qu'il faut tout de même que le traitement puisse être mis en œuvre et on n'a rien à proposer. Pour l'instant, aujourd'hui, dans le dépistage néonatal, si on dépiste un 4 copies, ils ne sont que surveillés cliniquement et électriquement. On a considéré qu'on les traiterait dès l'apparition d'un symptôme, dès que le potentiel moteur est en dessous d'un certain seuil. Là, on se retrouve dans le droit commun où, même si c'est un symptôme électrique, on a un minimum de symptômes pour traiter. Mais on pourrait les traiter dès la naissance. C'est le sens du combat des associations qui disent que les patients sont un peu entre deux feux.

Sur les 16 dépistés tout à l'heure dont je vous parlais dans notre programme DEPISMA, on a quatre 4 copies qui, pour l'instant, sont entre deux eaux. Ils ont été dépistés, ils savent qu'ils seront malades, enfin les parents savent qu'ils seront malades, mais on ne peut rien leur proposer d'emblée. On les suit tous les six mois par EMG et dès que l'EMG va sortir ou même qu'il va bouger, on va les traiter. Mais ce n'est pas tout à fait satisfaisant.

Les Allemands, nos voisins directs à Strasbourg, sont clairement dans un objectif de traiter ces 4 copies comme les autres. Ils ont un recul un peu plus important que nous, puisqu'ils ont commencé le dépistage général en 2021.

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé, il y a des millions de bras qui se lèvent, mais je ne pourrai sûrement pas satisfaire tout le monde. Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je vais essayer d'être très rapide dans mes questions. Merci pour vos expertises. Quel est votre constat sur la complétude des données ? Il y a notamment un patient pour lequel il n'y a pas d'évaluation dans RAINBOWFISH. Et la durée de suivi qui est imparfaite ? Cela préjuge-t-il une perte d'efficacité avec le temps ou d'un défaut d'efficacité ?

Deuxième point, on a eu des effets indésirables qui ressemblent beaucoup à ce que vivent tous les enfants en période infantile. Est-ce imputable au médicament ou pas ?

M. LAUGEL.- Non, les effets indésirables sont clairement la vie des enfants en crèche, pas de problème là-dessus. Votre première question, c'était ?

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Pour des patients très graves et suivis dans des centres de compétences ou centres d'expertise comment sur des critères de jugement très simples on n'a pas la data ?

M. LAUGEL.- Je regrette un peu comme vous pour un médicament qui change vraiment les choses, de mon point de vue il n'y a pas de débat sur l'efficacité de ce traitement, pour une maladie qui n'est pas si rare que cela, dont l'évolution est très rapide, je trouve un peu dommage qu'on n'ait pas donné plus de patients, plus de durée, qu'il y ait quelques perdus de vue ou quelques données manquantes. C'est vrai que c'est un peu regrettable. Je partage cela complètement.

J'avoue que les données brutes du laboratoire que je reçois sont assez différentes de ce qui est habillé un peu dans les congrès. C'est vrai que je suis un peu déçu de ça. Après, de mon point de vue, cela n'enlève pas l'intérêt. L'effet est tellement massif, il est tellement évident pour les trois traitements, il change tellement la donne que j'ai envie de dire. Vous n'allez pas être d'accord avec moi, parce que vous avez ce regard et c'est normal, il faut des preuves, il faut une méthodologie et il faut des choses solides, mais de notre point de vue clinicien, c'est tellement évident. Dans le tableau que vous avez montré tout à l'heure en disant 60 %, 80 %, tiennent assis, est-ce assez ? N'est-ce pas assez à 24 mois. En fait dans les types 1 à 24 mois, ils sont tous morts d'habitude. Le fait qu'ils tiennent assis un peu plus, un peu moins, ils sont déjà là. Pour nous, c'est tellement une révolution absolue qu'on est peut-être un peu moins regardant sur les aspects purement « il y a un perdu de vue, il y a une donnée manquante », etc.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je demande vraiment aux questions et aux réponses d'être brèves, sinon on ne va pas y arriver, mais je vais arrêter. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je pensais que vous aviez l'information concernant RAINBOWFISH sur le devenir des quatre enfants, dont le plus âgé a 6 ans maintenant, j'espère

qu'il est toujours vivant. Aujourd'hui, vous avez zéro information sur le devenir de ces quatre enfants ?

M. LAUGEL.- Je ne suis pas un investigateur de RAINBOWFISH. J'avoue que je ne sais pas, mais j'avais l'impression, c'est ce que je vous disais à l'instant, que dans les congrès, on avait des données un peu plus complètes. Je suis un peu surpris que vous n'ayez pas autant de données là au-delà de 12 mois. Après, je n'ai pas revérifié ce qui était publié dans un poster ou pas dans des congrès. Je n'ai pas regardé ça. Mais de mon point de vue, ces enfants sont toujours là.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- On a des informations ou pas ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je vais essayer de regarder rapidement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Patrick.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- En dehors des quatre patients qui avaient 4 copies, pour les autres patients qui ont été diagnostiqués en prénatal, quelles ont été vos décisions de traitement ? Quel type de traitement a été choisi ?

M. LAUGEL.- 16 patients dépistés, 11 traités par thérapie génique ZOLGENSMA, 4 patients, 4 copies non traitées encore, mais qui seront traités bientôt. Pour ceux-là, je ne sais pas ce que la RCP décidera comme traitement. Un patient type 0, déjà trop grave à la naissance, ou même le dépistage néonatal arrive trop tard, et on a choisi de ne pas traiter et d'aller en soins palliatifs pour ce patient.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- C'est donc essentiellement ZOLGENSMA.

M. LAUGEL.- C'est essentiellement ZOLGENSMA, en néonatal.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Dominique.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Bonjour et merci. Je vais être rapide. C'est simplement sur le conditionnement du médicament, la posologie est exprimée en milligrammes par kilo. Or, je crois que les seringues sont graduées en millilitres, ce qui oblige à faire des conversions. Je voulais avoir la confirmation de cela et voir si le laboratoire pourrait mieux adapter ses seringues.

M. LAUGEL.- Oui, je ne sais pas si la question m'est adressée, mais oui, je vous confirme que c'est milligrammes millilitres et que c'est un peu tordu pour faire la conversion à chaque fois. Même moi, je suis obligé de revérifier que c'est bien écrit et bien calculé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Mathieu.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- J'avais une question, justement, sur les 4 copies, puisqu'on va changer de contexte, comme vous l'avez dit, et passer vers du dépistage systématique. On est d'accord que les formes les moins graves, on retrouve plus fréquemment du 4 copies, mais si on *screen* tous les enfants parmi ceux qui ont 4 copies, quel est le pronostic chez ces patients ? Connaît-on cette information ? Parce que cela implique, si j'ai bien compris, un traitement à vie, alors que là, on n'a que cinq enfants qui étaient dans cette situation sur les données de RAINBOWFISH. Finalement, même dans votre RCP, pour l'instant, vous ne les traitez pas tous. Je voulais vraiment avoir votre avis là-dessus.

M. LAUGEL.- Le pronostic des 4 copies, dans le registre actuellement national, il y a tout de même pas mal de data qui sont maintenant connues. Je ne sais pas si elles sont publiées, mais on les partage. La plupart des 4 copies ont tout de même un handicap significatif.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Pardon, ce n'est pas ma question, parce que j'imagine que ce registre, c'est le registre des malades. Or, ce que je veux dire, c'est que dans le cadre d'un dépistage, il y a probablement des patients qui ont 4 copies qui ne sont pas malades et qui ne sont pas dans le registre. Vous avez compris ma question.

M. LAUGEL.- Non, ils finissent tous par être malades, les 4 copies, donc on les a dans le registre, tardivement peut-être. À la naissance ils ne sont pas symptomatiques, mais je ne pense pas qu'il y ait des 4 copies qui se dégradent dans la nature. Si pendant quelque temps, quelques années, mais comme on connaît cette maladie depuis longtemps, si on avait une foultitude de patients 4 copies qui passent à l'as, on le saurait, je pense.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Dernière question, Charlotte. Après, je suis désolé pour Clara, Michel, Véronique et Sylvie, mais on ne pourra pas avoir vos questions.

M^{me} MASIA, pour la MAS.- J'ai juste une question parce que je comprends bien que tout l'intérêt d'un tel traitement, et surtout depuis la mise en place du dépistage néonatal, c'est bien de traiter les patients avant la déclaration des symptômes, chez les patients présymptomatiques. Vous dites aussi que chez ces patients, le pronostic est variable, que certains déclarent les symptômes très tardivement, il y a des profils très variés. Comment peut-on s'assurer de l'efficacité d'un tel traitement dans ces cas, sur les patients présymptomatiques, avec des données de suivi à un an ? Comment peut-on dire que ce traitement est *game changer* pour ces patients qui seraient traités très tôt, alors qu'aujourd'hui, les preuves qu'on a à disposition sont très limitées, avec un recul très faible ?

M. LAUGEL.- Ces patients sont là, ils seraient morts. La plupart, 60 % des amyotrophies spinales, sont de type 1. La plupart des enfants, on parle des types 2, 3, 4 copies, mais ce n'est pas la majorité. La maladie fait qu'ils meurent avant 2 ans. Lorsqu'on les a, toujours avec nous, au bout d'un an, c'est déjà un succès énorme. C'est pour cela que le laboratoire, je pense, sans faire de la psychologie, a peut-être un peu sous-estimé, ou n'a peut-être pas donné énormément d'infos sur le suivi à long terme. Mais c'est tellement massif, tellement évident,

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

c'est que ces quatre enfants, quatre sur quatre sont morts, et là quatre sur quatre ou cinq sur cinq sont vivants. Pour nous, c'est déjà une situation blanc-noir.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Le tableau est très noirci, on se satisfait d'une couleur grise aujourd'hui, alors qu'on pourrait voir ce qui se passe un peu plus tard. Comment ces enfants se développent ? S'ils sont tous vivants, certes, à un an, mais aucun d'entre eux ne pourra marcher, aucun d'entre eux ne respirera sans ventilation.

M. LAUGEL.- On sait qu'à long terme, ces patients, par les trois médicaments, vont plutôt bien. Mais on posait la question tout à l'heure, y a-t-il un épuisement de l'effet ? Possiblement, il y a un épuisement de l'effet au bout de quelque temps. C'est pour cela que certains font du *switch*. Après thérapie génique, on peut passer en risdiplam. Après risdiplam, on peut passer en SPINRAZA. Après SPINRAZA, on peut passer en risdiplam, etc. Je vois l'avenir.

Pour terminer là-dessus et ne pas vous prendre trop de temps, c'est comme ce qui a été fait pour les leucémies de l'enfant. Les leucémies de l'enfant, il y a 30 ans, c'était 100 % de mortalité. Maintenant, c'est 98 % de survie. Quel est le médicament qui a permis cela ? Non, pas un seul. C'est tout un schéma, un algorithme de traitements successifs qui a permis cela. Je vois l'histoire de l'amyotrophie spinale comme quelque chose comme cela, en disant que c'est un médicament comme cela à la naissance, puis un autre médicament derrière, puis des algorithmes de traitement successifs qui vont probablement permettre, j'espère un jour, d'arrêter cette maladie.

Certainement, on aura besoin, comme on en a parlé en préparant cette audition, d'études comparatives peut-être de sociétés savantes, comme cela a été le cas en onco-hématopédiatrique pour les leucémies, de dire maintenant prévoir ce protocole, thérapie génique, puis ça, thérapie génique à tel âge puis ça. Les laboratoires ne feront jamais cela. Mais on aura besoin au niveau mondial d'essai comme ça pour essayer de trouver la meilleure place de ces traitements. Pour l'instant, on a besoin de briques.

Mon plaidoyer, c'est de dire, si vous pouvez, si vous le souhaitez, ne mettez pas trop de limites. Faites confiance à la RCP nationale en France, faites confiance à la communauté scientifique, parce qu'on aura besoin de positionner ces médicaments les uns par rapport aux autres. On aura besoin de les utiliser à bon escient. Mais pour l'instant, on est un peu bridé par des AMM très restrictives qui ne nous permettent pas d'être tout à fait libres dans les choix. L'évolution des connaissances dans ce domaine est extrêmement rapide, beaucoup plus rapide que le libellé des AMM. Pour l'instant, c'est ce que disent les associations de patients que vous avez lues, on est un peu bridé dans la possibilité de traiter ces enfants, alors qu'on est persuadé que tous ces traitements sont *game-changing*.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Vincent, un grand, grand merci pour ton topo et pour tes réponses à nos multiples questions. Désolé pour celles qu'on n'aura pas pu poser. Merci, au revoir, bonne journée.

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

(Vincent Laugel quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Comme vous le voyez, on a beaucoup de retard. S'il y a peut-être encore deux ou trois questions brûlantes, je crois que Michel tu en avais.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Non, il a répondu. Il a dit à un moment donné, ça stabilise parce qu'il y a toujours le facteur trophique avec le gène SMN2 et sa production. Mais on se rend compte que la question, il l'a dit après, ça ne stabilise pas. Ça décale le processus dégénératif, mais qui continue. Ceci étant, il est évident qu'il y aura d'autres approches thérapeutiques dans le contexte.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais il serait logique de se dire que quand on démarre plus tôt, c'est effet de décalage est moins marqué.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il est très logique de dire que quand on commence tôt, on va avoir un impact plus important. Je reviens à ce qu'on me disait tout à l'heure. Dans un cadre de dépistage néonatal, on parle d'une maladie qui est une maladie gravissime. On va dire à des parents : on vous a dépisté une maladie gravissime à votre enfant, mais on ne vous donne pas le traitement parce que quoi ? Pour moi, éthiquement, c'est inacceptable.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- C'est une question à l'expert, donc je ne sais pas si par rapport à la HINE. Il a dit qu'ils utilisaient la HINE et j'étais un peu surprise qu'ils n'utilisent pas ce critère comme critère de jugement en pratique, parce que c'est tout de même une échelle qui est reconnue, et qui avec des scores et qui aurait permis d'être un peu plus nuancé. J'aurais dû enlever ma main.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avant, Véronique, il y avait Clara. Je ne sais pas si c'est toujours bon, Clara.

M^{me} le Dr LUCHER, membre de la CT.- Non, on en a parlé. Pour moi, c'est vraiment la discordance entre l'idée que c'est *disease changing* et d'avoir un critère de jugement principal aussi faible. C'est décevant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il l'a bien expliqué tout de même. J'avais la même question que je n'ai finalement pas posée, parce qu'il a tout de même très bien fait la corrélation entre les 5 secondes et les 30 secondes. Pour lui, 5 secondes, c'est tout de même très différent du gamin qui passe simplement par la position assise. Le fait de pouvoir la maintenir 5 secondes, et c'est un pédiatre qui te le dit, c'est vrai que ça change tout. 5 secondes, c'est assez long, finalement. C'est beaucoup moins long que 30, on est d'accord. Mais ce n'est pas comme le gamin qui passe simplement par la position assise et qui se casse la figure.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Oui, mais à un an, il me semble que la mise à jour, ça redescend.

M. Le Pr COCHAT, Président.- En partie, oui, je suis d'accord. Véronique.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- J'avais deux commentaires. Je partageais l'avis de Charlotte sur le fait qu'on avait cette zone grise. On manque d'informations à moyen terme. On a un suivi à un an, on a un manque de suivi au-delà. Surtout, on est très limité par le nombre de patients de l'étude en présymptomatique. Je crois que c'est sur cinq patients. Quatre sur cinq. Il n'y a pas beaucoup de discussion.

M. Le Pr COCHAT, Président.- À 60 mois. À 24, il y en a plus.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Sur le critère de jugement principal ?

M. ROUSTIT, membre de la CT.- C'est cinq sur la population avec l'électromyogramme, c'est ça ? Cela pose la question de la place de l'électromyogramme, d'ailleurs, dans la sélection des patients.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui. Je suis d'accord.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Je me demandais juste si, puisqu'on a un nombre de patients limités, je pense qu'il n'y a pas de doute sur le fait que c'est un effet biologique et un effet clinique. L'expert était très clair là-dessus. Ma question, c'est qu'il n'y a aucune donnée de registre de vie réelle. Il nous a bien dit qu'à la RCP nationale, présymptomatique, finalement, ce n'était pas leur recommandation aujourd'hui. Mais dans les autres pays, le laboratoire n'a aucune donnée de vie réelle à partager avec nous.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Sur les données en vie réelle, le laboratoire a tout de même, et je les ai présentées tout à l'heure, donné les résultats de l'étude EPICEAS qui était l'étude demandée par la Commission. Elle a été mise en place par le laboratoire suite à la demande de la Commission en 2021. Après, il existe un registre international. Le laboratoire, je crois, n'a pas déposé dans ce dossier les données de cette comparaison internationale, mais elles sont disponibles. Il me semble qu'elles avaient été analysées dans le dossier SPINRAZA, qui est assez récent, qui date de 2024. Là, le laboratoire avait déposé et il y avait eu un résumé des données internationales de suivi des patients dans le dossier SPINRAZA. C'est la réévaluation de juillet 2024.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Étienne.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Peut-être pour rebondir sur les données de vie réelle et sur la place de la stratégie. Ce que j'ai compris de l'intervention de l'expert, c'est que

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de -2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

globalement, on n'allait avoir plus que des patients très symptomatiques, puisqu'il y a le dépistage néonatal qui va intervenir. Dans ce contexte, il privilégie actuellement ZOLGENSMA. La place qui définit ce médicament, c'est en gros la petite période de temps qui vient avant l'injection de ZOLGENSMA. Sachant qu'on n'a aucune donnée pour savoir si c'est bénéfique de prendre une semaine ou deux semaines du traitement avant d'avoir ZOLGENSMA. Et dans les données de vie réelle, probablement on va avoir des espèces de séquences sur lesquelles ce sera extrêmement complexe, je pense, de dire quelque chose.

Le vrai problème qu'on a là pour évaluer, c'est tout de même la place dans la stratégie. Il y a plusieurs médicaments. A priori, le médicament privilégié, c'est ZOLGENSMA. Il a parlé d'éventuellement de contre-indications au ZOLGENSMA, mais qui n'est pas été tellement précisées à part le refus des parents, mais qui est plutôt un refus des traitements en général plutôt que le refus de ZOLGENSMA en particulier. Ma question est sur la place dans la stratégie et le fait que les enfants vont recevoir des séquences, voire des associations, pour lesquelles aujourd'hui on n'a pas d'évaluation et que les évaluations n'ont pas l'air d'être en cours non plus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord, mais chaque jour est important. Si on l'utilise comme *bridge* avant l'introduction de ZOLGENSMA cela me paraît important. On ne peut pas l'évaluer dans ce cadre. Le dépistage n'est pas encore en place. On n'a pas de données suffisamment là-dessus, mais il ne faudrait pas fermer la porte à cette possibilité. Il ne faut pas fermer non plus la porte aux possibilités d'alternance de traitements, d'alternance ou de complément de traitement, comme il l'a dit. Sa comparaison avec les leucémies était intéressante. Je pense effectivement au vu de ce qu'on arrive à voir de ces trois médicaments, on arrive bien à penser qu'ils vont être complémentaires les uns des autres, complémentaires et/ou séquentiels. C'est un point qui est important, mais on ne peut pas demander, dans les données qui nous sont fournies, de remplir ces deux cases, ces cases du complément des autres, et ces cases du prétraitement par ZOLGENSMA. Ce n'est pas possible. On est obligé de faire avec ce que l'on a. Je crois que c'est clair.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Sur la contre-indication, le traitement de référence est la thérapie génique, mais des familles peuvent refuser, c'est leur droit, où le bébé peut présenter des anticorps au vecteur de thérapie génique. Il y a donc des anticorps qui existent et qui contre-indiquent ZOLGENSMA aussi.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est à la marge, il ne l'a pas signalé. Cette théorique.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- C'est l'AFM Téléthon.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je pense que c'est marginal. Mathieu dernière intervention.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Je voulais juste avoir une confirmation, mais il y avait zéro patient avec une copie, si je me souviens bien, dans RAINBOWFISH, en présymptomatique. Je

me demandais, pour rebondir sur la remarque d'Étienne, s'il n'y avait pas un risque de perte de chance chez ces patients, parce que finalement, on n'a absolument aucune donnée. Je voulais savoir si dans le vote, on pouvait restreindre le périmètre de l'AMM qui dit 1 à 4 copies. À la fois pour le 1 et pour le 4, pour les raisons évoquées tout à l'heure, je trouve que la situation est très différente du 2 ou 3 copies, même s'il a bien identifié que les trous dans la raquette étaient un peu là.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce que j'ai retenu de ce qu'il a dit, c'est surtout ne pas restreindre, parce qu'ils ont une RCP qui tient compte de tout cela. J'avais un peu anticipé sa demande, parce que plus je lis des choses sur l'amyotrophie, plus je le pense. Je crois qu'on a été beaucoup trop restrictifs, qu'on a fait trop de catégories. La proposition que je lui faisais de se limiter au nombre de copies me paraît assez acceptable. Ce que tu dis, oui, en théorie, mais en pratique c'est leur RCP qui va permettre de faire le tri.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est quoi les types 0 ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce sont les enfants qui naissent déjà avec des symptômes importants, c'est-à-dire que les enfants très graves, en somme, ils ont commencé leur maladie in utero.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il y en a qu'il faut intuber à 1.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas ceux-là les 1 copie ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Effectivement, sinon ils sont morts avant.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais il a dit tout de même que ces enfants il ne l'acceptait pas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il a parlé de l'enfant qui était dans l'essai, qui n'avait pas été traité. Maintenant, de dire qu'on ne les traite pas en général, je ne sais pas. C'est vrai que c'est les formes les plus graves, j'en ai vu, ce sont des enfants qu'on intube dans les premières 24 heures de vie, c'est assez dramatique. Je propose qu'on passe au vote. Y a-t-il une diapositive de vote ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- J'avais préparé ça, un peu basé sur la demande du laboratoire, mais c'est ajustable si besoin. On avait un seul bloc pour les présymptomatiques, quel que soit le nombre de copies du gène. En sachant qu'il n'y a pas de données chez les patients avec une copie, mais il y a des données qui sont ce qu'elles sont, mais chez les patients avec 4 copies et plus, qui n'apparaissent pas dans le tableau.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je pense que le présymptomatique, il faut absolument l'ouvrir. Il faut que l'on puisse donner le choix au diagnostic prénatal une fois qu'il sera fait, pour que l'on puisse d'emblée instaurer le traitement que la RCP aura décidé.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Petite remarque par rapport à ce tableau, les 4 copies, il ne faut pas les inclure dans le présymptomatique ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, effectivement, c'était les anciens tableaux parce qu'il n'y avait pas de données, mais là, effectivement, il faudra que je rajoute une colonne avec les 4 copies. Oui, bien sûr, pas de problème.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais je ne comprends pas comment tu veux qu'on vote sur le tableau.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je vous avoue que ce n'est pas facile. Je vais vraiment essayer de faire au plus clair pour cadrer un peu. Ça, c'était les revendications du laboratoire. Ils souhaitent un maintien des notes qu'ils avaient précédemment chez les symptomatiques de types 1, 2 et 3 et pas de modification chez les types 4, passer d'un SMR insuffisant à un SMR suffisant chez les patients présymptomatiques et également aussi lever la restriction sur l'âge, parce que pour l'instant, ce n'est pas administrable chez les patients de moins de 2 mois. Là, ils souhaiteraient dans l'entière des patients atteints de pouvoir administrer ce traitement avant 2 mois.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Il n'y a pas une superposition entre les présymptomatiques et les types 1, 2, 3 de moins de 2 mois ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- On le vu, c'est un peu artificiel, ces classifications. Entre les présymptomatiques et les moins de 2 mois, je ne sais pas trop. Effectivement, l'étude RAINBOWFISH est chez les patients présymptomatiques de moins de 2 mois. Elle est vraiment dans le petit carré présymptomatique. Après, chez les symptomatiques de moins de 2 mois, il y avait des données de l'étude FIREFISH dont les inclusions commençaient à un mois.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Il faut faire un vote dans les présymptomatiques et un vote dans les symptomatiques.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais j'aurais bien regroupé les moins de 2 mois et les présymptomatiques, parce que c'est la même problématique.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, je suis d'accord aussi.

Une intervenante.- Et les types 4.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Peut-on voter tout simplement, revendication du laboratoire ou pas ?

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de < 2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

Examen - Extension d'indication - EVRYSDI 0,75 mg/mL
(Amyotrophie spinale (SMA) âgés de < 2 mois)) (risdiplam) (CT-21108)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas une mauvaise idée. Je ne sais plus quelle était la revendication du laboratoire.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Il demande ASMR III chez les présymptomatiques.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, on ne va peut-être pas.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Et l'ISP ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.-Et un ISP, oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- L'ISP peut se discuter, on n'a pas de démonstration dans les présymptomatiques de l'ISP. Je propose qu'on vote les présymptomatiques et les moins de 2 mois, qu'on les regroupe, si vous êtes d'accord. Si quelqu'un n'est pas d'accord, il nous le dit. Et les 4 copies, je suis d'accord. Ensuite, les symptomatiques. Donc deux votes.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ce serait présymptomatique de 1 à 4 copies.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avec les moins de 2 mois, la problématique étant comparable. Puis les symptomatiques.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Pierre par contre entre un moins de 2 mois qui est symptomatique, on pense à une forme grave. Pour moi, ce n'est pas tout à fait la même chose qu'un présymptomatique à 4 copies. Là, on est dans un contexte très différent.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est vrai. Tu as raison. Ce n'est pas que le dépistage. Mais tu peux avoir des fratries.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- C'est du dépistage tout de même.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est vrai, mais ça oblige à faire trois votes.

Un intervenant.- Non c'est symptomatique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, d'accord, sans tenir compte de l'âge. OK, ça me va, dans les présymptomatiques. Donc présymptomatiques en incluant les 4 copies qui ne sont pas sur le tableau, mais on les met, et les symptomatiques.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Maintenant, l'AMM ne comporte plus de restrictions sur l'âge. C'était ça, la demande d'extension d'indication. Avant, il y avait une restriction uniquement chez les patients de plus de 2 mois. Là, depuis 2023, et l'extension d'indication, il n'y a plus de restrictions sur l'âge, comme c'est le cas pour SPINRAZA et ZOLGENSMA.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On ne vote donc pas sur l'âge, je suis d'accord. On vote les présymptomatiques et les 1, 2, 3, 4 copies et les symptomatiques.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant les présymptomatiques, concernant l'ISP, il y avait 20 voix contre, 2 voix pour. Pour le SMR, 18 voix pour important, 4 voix pour modéré. Concernant l'ASMR, 20 voix pour le niveau IV et 2 voix pour le niveau III.

Concernant le vote symptomatique, j'ai 22 voix pour l'ISP, 22 voix pour un SMR important et 22 voix pour un SMR de niveau III.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. C'est important, IV, pas d'ISP pour les présymptomatiques et important, III, ISP pour les symptomatiques.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Pierre, on pourra demander au laboratoire le devenir des quatre enfants ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- De tous, pourquoi des quatre ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, de tous.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Peut-on demander au laboratoire de revoir son problème de seringue ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je disais à Thierno qu'il fallait qu'on le note dans l'avis, absolument.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Parce que c'était toujours récurant ce problème de graduation. Ça risque de poser des problèmes d'erreur de délivrance.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tout de même, on est arrivé à une évaluation qui, finalement, est moins bonne pour ceux chez lesquels il va y en avoir le plus besoin. Il ne faut pas le perdre de vue. J'espère qu'on aura des données par la suite qui nous permettront de faire évoluer.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Étant donné le pronostic catastrophique, si les enfants avaient été vivants, il est tout de même étonnant que le laboratoire ne l'ait pas annoncé. Ça aurait été spectaculaire s'ils avaient été vivants toujours à deux ans. Forcément, on n'aurait probablement pas eu le même avis. Or, s'ils ne l'ont pas mis, c'est que probablement le devenir des enfants n'est probablement pas aussi bon que ce que l'on pourrait imaginer après un an.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Peut-être, on a presque une heure de retard. Je vous arrête.