
QUESTIONNAIRE

Questionnaire pour la contribution des associations d'usagers

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

Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS.

Identité de l'association ou du groupe

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

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

Principales activités : Vaincre les maladies neuromusculaires grâce à la recherche et au développement de nouvelles thérapeutiques. Accompagner les malades au quotidien. Voir rapport annuel accessible sur le site internet de l'AFM-Téléthon : [AFM_RA2022_web.pdf \(afm-telethon.fr\)](#)

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

Personne contact pour les contributions : Hervé Nabarette

Fonction: Dir adjoint Affaires Publiques

Email: hnabarette@afm-telethon.fr

Informations sur le financement de votre structure

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

☐ Oui

☐ Non

Budget total de l'association pour l'année passée : l'intégralité des comptes de l'AFM-Téléthon et du rapport du commissaire aux comptes sont publiés sur le site internet de l'association [AFM-RA2023-web-20240612_0.pdf](#)

En 2023, les recettes ont été de 124,1 millions d'euros. 88 % provenait de la générosité du public, 7,5% de contributions publiques. (voir P19 du rapport annuel et financier cité ci-dessus)

Pour l'organisation par l'AFM-Téléthon du **Congrès scientifique international Myology 2022** qui a réuni plus de 800 personnes sur une semaine, sur un coût total de 707 000 euros, Roche dans le cadre d'un sponsoring a apporté un financement de 22 000 euros soit 3% du coût de ce congrès. Pour le même congrès en 2024, Roche n'a pas contribué au financement.

L'AFM-Téléthon assure la présidence de l'**Association Institut de Myologie**, support de l'Institut I-Motion. I-Motion est une plateforme d'essais cliniques pédiatriques pour les maladies neuromusculaires, située à Trousseau (enfants) et à la Pitié-Salpêtrière (adultes). I-Motion est centre investigateur pour des études cliniques académiques ou industrielles. Dans ce cadre, la plate-forme participe à des études sur la SMA, certaines ont été ou sont financées par Roche : contrat de parrainage pour l'étude SMAPAR- Parentalité Amyotrophie spinale, étude multidimensionnelle de la surcharge des parents (co-financée avec la Fondation Maladies Rares) ; contrat de prestation de service avec Roche Pharmaceutical Israel pour un partage d'expérience concernant des patients traités avec Evrysdi ; un contrat terminé en 2024 pour l'étude SMA At Home, visant à étudier les bénéfices d'une évaluation à domicile des patients atteints de SMA.

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial :

Evrysdi

Dénomination commune internationale (DCI) :

Risdiplam

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

Réévaluation dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus, avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3.

Extension d'indication : chez les patients présymptomatiques et chez les patients symptomatiques, avec un diagnostic de SMA, âgés de moins de deux mois.

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

☐ En vue du remboursement de droit commun/ réévaluation

☐ Pour une demande d'autorisation d'accès précoce

1. Questionnaire – Partie A

.1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie

.1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

.1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants

D'après les témoignages et les publications sur la 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 substantiel sur la vie professionnelle et la productivité au travail (Landfeldt, 2023). A ce jour, il n'y a que peu de données sur l'évolution du fardeau des aidants avec les récents traitements.

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

Longtemps, la prise en charge n'a été que symptomatique. Cette prise en charge est variable selon l'avancée de la maladie. Elle est avant tout orthopédique et respiratoire. Elle peut être très lourde et complexe (trachéotomie, arthrodèse, gastrostomie ...).

Ces dernières années, Spinraza (modificateur d'épissage du gène SMN 2), Zolgensma (thérapie génique agissant dans la cellule par apport du gène SMN 1) et Evrysdi (modificateur d'épissage du gène SMN 2) ont révolutionné la prise en charge de la SMA.

Zolgensma, traitement de thérapie génique est administré par perfusion intraveineuse en une seule fois (la perfusion dure environ 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.

Indication remboursée : chez les patients présymptomatiques ayant 1, 2 ou 3 copies du gène SMN2 ; chez les patients atteints d'une SMA de type 1 ; chez les patients atteints d'une SMA de type 2, jusqu'à 3 copies.

¹ Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E, van der Pol WL, Quijano-Roy S, Sejersen T, Tizzano EF, Ziegler A, Servais L, Muntoni F, European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy,

European Journal of Paediatric Neurology (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.07.001>.

Spinraza est un modificateur d'épissage du pré-ARNm SMN2. Administré par ponction lombaire. Indication remboursée de Spinraza : nourrissons et enfants pré-symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q génétiquement diagnostiquée avec 2 ou 3 copies du gène SMN2 ; amyotrophie spinale 5q de types I, II et III.

Evrysdi a le même mode d'action que Spinraza. Il est administré par voie orale, sous forme de sirop. Indication remboursée jusqu'ici : les patients de 2 mois et plus atteints d'amyotrophie spinale 5q (SMA) avec un diagnostic clinique de SMA de type 1, 2 et 3 (1 à 4 copies).

L'absence d'hospitalisation représente un avantage pour le système de soins.

.1.3. Le médicament évalué

.1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire

Extension d'indication

L'extension d'indication est effective en Europe (AMM) depuis décembre 2023. L'inscription au remboursement pour les présymptomatiques avant généralisation du dépistage néonatal en 2025 est logique.

.1.1.1. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)

.1.1.1.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :

Extension d'indication (présymptomatiques)

Deux communications récentes apportent des éléments sur les enfants traités à la naissance (en présymptomatique), qui connaissent un développement normal, mais avec des résultats inférieurs s'ils n'ont que deux copies du gène SMN2.

L'étude RAINBOWFISH (RS Finkel et al) a fait l'objet d'un poster présenté à la conférence de l'Association de la dystrophie musculaire (MDA), Orlando, États-Unis, en mars 2024. Il s'agissait de données d'analyse au 12e mois de cette étude sur 26 enfants qui évaluent l'efficacité et la sécurité de risdiplam chez les nourrissons atteints d'une SMA présymptomatique diagnostiquée génétiquement. La plupart des enfants traités depuis un an pouvaient atteindre les critères fixés : s'asseoir, se tenir debout, marcher, avec des résultats légèrement inférieurs pour les enfants avec seulement deux copies du gène SMN2. Tous les enfants pouvaient avaler et se nourrir normalement. Les capacités cognitives à 12 mois reflétaient celles mesurées habituellement chez les enfants. Les enfants n'avaient pas besoin d'assistance respiratoire. Il n'y a pas eu de décès ou événements indésirables amenant au retrait de l'essai.

La même étude a fait l'objet d'une présentation au congrès de la World Muscle Society, en octobre 2024, avec deux ans de suivi (L Servais et al). Le suivi concernait 23 enfants, du fait du retrait de 3 enfants de l'étude, traités par thérapie génique. Les enfants traités depuis deux ans pouvaient

s'asseoir, se tenir debout, marcher, sauf 2 enfants sur 5 ayant deux gènes SMN2 qui ne pouvaient ni marcher ni se tenir debout (mais pouvaient rester assis 30 secondes sans aide). 1 enfant n'a pas été testé. En tout, sur 26 enfants, 6 sont considérés comme ayant finalement manifesté les signes de la maladie (tous avec deux copies SMN2) : 3 traités avec Zolgensma, 3 qui n'ont pas réussi le test de la marche. Tous les nourrissons sous risdiplam pendant deux ans ont conservé leur fonction bulbaire et aucun n'a eu besoin d'une ventilation permanente. Les nourrissons traités par risdiplam ont montré des aptitudes cognitives typiques d'un développement normal de l'enfant. Il n'y a pas eu d'effets indésirables liés au traitement entraînant un retrait ou un arrêt du traitement. La majorité des effets indésirables n'ont pas été considérés comme liés au traitement et se sont résorbés avec le temps.

L'extension du remboursement est à replacer dans le contexte de la mise en place prochaine du dépistage néonatal (DNN).

- Le traitement de référence est la thérapie génique (TG), mais des familles peuvent la refuser, où le bébé peut présenter des anticorps au vecteur de TG, Spinraza et Evrysdi doivent pouvoir être prescrits. Evrysdi doit pouvoir être prescrit, notamment si l'administration intrathécale de Spinraza est difficile chez le nourrisson
- Des études sont en cours pour évaluer l'effet d'un ajout de Evrysdi à la thérapie génique, chez les malades porteurs de 2 copies du gène SMN2
- Evrysdi est le seul médicament à avoir l'AMM pour les malades ayant 4 copies de SMN2. L'étude RAINBOFISH comprenait 5 patients avec 4 copies. Aujourd'hui, un bébé diagnostiqué SMA qui a 4 copies de SMN2 n'est pas traité. Il le sera peut-être demain, en fonction des recommandations professionnelles. Sur la base de l'AMM et des données RAINBOFISH, le remboursement devrait être possible.

Réévaluation (types 1, 2 et 3)

Deux communications récentes apportent des informations sur des patients type 1, 2, et 3, après quelques années de traitement.

Lors du congrès de Cure SMA de juin 2024, Maria Mazurkiewicz-Beldzińska et al ont présenté des données sur l'étude FIREFISH qui traitait de l'efficacité et de la sécurité à 5 ans du risdiplam dans la SMA de type 1, chez 58 enfants.

A leur entrée dans l'étude, entre 1 mois d'âge et 7 mois, la majorité des nourrissons souffraient depuis plus de trois mois d'une SMA de type 1 symptomatique et présentaient des troubles de la fonction motrice.

Après 5 ans de traitement par risdiplam, la survie sans événement (décès, ventilation permanente : trachéotomie ou ventilation non invasive nécessaire 16 heures ou plus par jour) a été considérablement améliorée chez les enfants traités par rapport à l'histoire naturelle. 91% des enfants étaient en vie et 81% ne présentaient aucun événement (sur les 58 enfants : 5 décès, 6 ventilation permanente). Dans l'histoire naturelle de la maladie, à 18 mois, 80% de ces enfants sont décédés ou ventilés de façon permanente. A 2 ans, 90% sont décédés.

La majorité des enfants traités par risdiplam sur cette période de 5 ans ont atteint et conservé la capacité de s'asseoir sans soutien : 62% 5 secondes, 59% 30 secondes. Par ailleurs, 7% tiennent debout, 5% se tiennent debout avec support, aucun ne marche de façon indépendante, 10% marchent en s'agrippant. Ainsi, les enfants ont gardé ou acquis des étapes motrices, alors que les enfants non traités ne peuvent s'asseoir, contrôler leur tête, se tenir debout ...

La majorité des enfants traités par risdiplam pendant 5 ans ont conservé leurs capacités de déglutition et d'alimentation. 96% peuvent avaler, 91% peuvent se nourrir oralement, 80% se nourrissent exclusivement de façon orale. Dans l'histoire naturelle de la maladie, tous les enfants atteints de SMA de type 1 qui sont en vie après 12 mois ont besoin d'une aide à l'alimentation.

Les hospitalisations ont diminué au cours de la période de traitement de 5 ans par risdiplam. Dans l'histoire naturelle, les enfants atteints de SMA de type 1 subissent entre 4 et 8 hospitalisations par an. Aucun événement indésirable n'a entraîné le retrait ou l'arrêt du traitement par risdiplam au cours de la période d'étude de 5 ans. Le taux d'événement indésirable a diminué après la première année de traitement par risdiplam et s'est stabilisé jusqu'à la cinquième année.

Le traitement change donc profondément l'histoire de la maladie, en termes de survie, respiratoire, acquisition d'étapes motrices, alimentation, avec une décroissance des événements indésirables et hospitalisations.

NB : la revendication d'extension de l'indication remboursée porte aussi sur les formes symptomatiques avant deux mois. Le remboursement du médicament dans cette situation est logique, en raison d'une part du mécanisme causal unique de la maladie et du caractère extrapolable de l'efficacité chez des enfants dont les signes arrivent avant deux mois, et d'autre part de la nécessité d'administrer Evrysdi si les deux autres traitements de la SMA ne peuvent être prescrits (voir plus haut).

Lors de la conférence de l'Association de la dystrophie musculaire (MDA) de 2023, une présentation par Oscoui et al a apporté des éléments sur l'étude SUNFISH, pour éclairer l'efficacité et la sécurité à 4 ans du risdiplam dans la SMA de type 2 et 3. Les patients sont âgés de 2 à 25 ans.

L'étude a intégré une recherche de dose, puis la confirmation de l'efficacité du risdiplam avec utilisation d'un groupe contrôle jusqu'à 12 mois, puis tous les patients ont pris du risdiplam jusqu'à 24 mois, et l'étude a été ensuite étendue entre 24 et 48 mois. Les patients sont non ambulants.

Sans traitement, les patients atteints de SMA de types 2 et 3 présentent une diminution des scores sur différentes échelles : MFM32, RULM et HFMSE au fil du temps.

MFM 32 : mesure des capacités fonctionnelles motrices chez une personne atteinte d'une maladie neuromusculaire (32 items cotés de 0 à 3).

RULM : mesure de la fonction motrice des membres supérieurs, chez les patients atteints de SMA ou autres maladies neuromusculaires.

HFSME : évaluation des capacités physiques chez les patients SMA de type 2 et 3 (score sur 66).

Avec le traitement, les patients connaissent en moyenne une amélioration les 12 premiers mois pour l'échelle MFM 32 (environ 2 points), puis en moyenne une stabilité (ou léger déclin) sur les 36 mois qui suivent (35% des patients ont une hausse de 3 points ou plus).

On note une amélioration progressive et continue pendant les 4 années de l'échelle RULM (gain moyen entre 2 et 3 points).

En revanche l'échelle HFMSE montre une amélioration (en moyenne 2 points) puis un déclin sur 48 mois, avec retour à la position initiale à 4 ans en moyenne.

Par ailleurs, le laboratoire Roche a développé avec les patients et des méthodologistes la SMA Independence Scale (SMAIS), l'indépendance dans les activités quotidiennes étant un facteur de qualité de vie souvent cité par les malades SMA. Cette échelle a été développée avec des items qui déclinent la toilette, s'habiller, manger, bouger dans le fauteuil, tourner des pages, utiliser un clavier... (Trundell, 2022). Dans l'étude, les patients (plus de 12 ans) rapportent une amélioration puis une stabilisation de cette échelle sur 48 mois (1 point). Les proches témoignent d'une amélioration continue sur 48 mois (3 points).

Les augmentations dans les scores de fonction motrice observées dans la première année de traitement, modérées, ont donc été conservées à 4 ans dans cette population diversifiée de types 2 et 3 non ambulants. Les patients et les proches ont rapporté une amélioration continue ou une stabilisation concernant l'aide nécessaire pour les activités de la vie quotidienne, dimension importante pour les

malades. Les événements indésirables étaient principalement liés à la maladie, ils ont décru pendant les 4 ans de suivi. Une histoire naturelle pour les enfants traités a été initiée par le CHU de Lyon.

Ces observations sont à mettre en relation avec les **attentes** des malades :

En 2017, l'AFM-Téléthon, en collaboration avec l'association SMA-Europe, avait conduit une enquête européenne sur les attentes des patients concernés par des SMA de types II et III. (*Françoise Rouault, et al., Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients, Neuromuscular Disorders (2017), doi: 10.1016/j.nmd.2017.01.018*)

822 réponses (dont 208 français) avaient pu être exploitées. Parmi ces malades, seulement 14,1% étaient encore ambulants ce qui témoigne de l'impact de la maladie.

Très massivement, (81,3%), ils répondaient qu'un médicament qui stabiliserait leur maladie serait considéré comme un important progrès (96,5% à considérer que ce serait un progrès). Les analyses des sous-groupes montraient qu'il n'y avait pas de différences statistiquement significatives selon les pays ou l'âge des malades.

La stabilisation de l'évolution de cette maladie grave, évolutive et invalidante est un progrès de santé considéré comme majeur par les malades.

Il en est de même pour les activités dont le maintien ou l'amélioration sont considérées comme prioritaires. Parmi les personnes enquêtées, lorsqu'il leur était demandé d'identifier parmi 10 propositions trois activités qu'ils souhaiteraient voir améliorées par un traitement, 48 % citent la possibilité d'aller aux toilettes seuls, 39% de pouvoir se laver seuls, 34 % de pouvoir se retourner dans leur lit. D'une manière générale, l'importance de préserver ce qui peut encore l'être est rapporté par la grande majorité des malades, quel que soit le stade de leur maladie.

Les **données du registre SMA France** apportent des informations précieuses sur l'utilisation des nouveaux médicaments.

Au 31 octobre 2024, 1354 patients ont accepté de participer, au moins à minima, au registre SMA (1331 patients ayant consenti à participer pleinement et 23 patients participant par un nombre minimal de données anonymisées). Il s'agit de 621 enfants et 733 adultes.

62 centres ouverts dont 60 actifs

10 patients traités en présymptomatiques vivants : 8 traités avec Zolgensma, 2 traités avec Spinraza

179 patients SMA 1 traités et vivants : 34 traités avec Spinraza (19%), 63 traités avec Zolgensma (35,2%), 15 traités avec **Evrysdi (8,4%)**, 46 patients ont switché de **Spinraza vers Evrysdi (25,7%)**, 3 patients ont switché de Spinraza vers Evrysdi puis sont revenus à Spinraza (1,7%), 10 patients ont pris Spinraza puis bridge ou switch vers Zolgensma (5,6%), 6 patients traités par **Zolgensma puis bridge ou switch vers Evrysdi (3,3%)**, 2 patients traités par Zolgensma puis addition de Spinraza (1,1%)

431 patients SMA 2 traités et vivants : 159 traités avec Spinraza (36,9%), 26 patients traités avec Zolgensma (6%), 154 patients traités avec **Evrysdi (35,7%)**, 83 patients ont switché de **Spinraza vers Evrysdi (19,3%)**, 4 patients ont switché de Spinraza vers Evrysdi puis sont revenus à Spinraza (0,9%), 1 patient traité par Evrysdi puis switch vers Spinraza (0,2%), 1 patient traité par **Zolgensma puis addition de Evrysdi (0,2%)**, 3 patients ont pris Spinraza puis bridge ou switch vers Zolgensma (0,7%)

359 patients SMA 3 traités et vivants : 228 traités avec Spinraza (63,5%), 2 patients traités avec Zolgensma (0,6%), 70 patients traités avec **Evrysdi (19,5%)**, 57 patients ont switché de **Spinraza vers Evrysdi (15,9%)**, 1 patient a switché de Spinraza vers Evrysdi puis est revenu à Spinraza (0,3%), 1 patient a pris Evrysdi puis switch vers Spinraza (0,3%)

5 patients SMA 4 traités et vivants : 5 traités avec Spinraza (100%)

43,9% des patients traités actuellement le sont avec Evrysdi (432/984). Chez les patients présymptomatiques Zolgensma est le médicament le plus utilisé (80%). Chez les patients type 1, Zolgensma (38%) et Evrysdi (37%) sont les 2 traitements les plus utilisés. Chez les patients de type 2, Evrysdi est le traitement le plus utilisé (55%). Chez les types 3 et 4, Spinraza est le plus utilisé (64% et 100%). Par ailleurs, les patients traités par Evrysdi étaient souvent auparavant traités avec Spinraza, en particulier chez les types 1. Evrysdi a été utilisé après (Spinraza) ou, à la marge, en plus d'un autre traitement (Zolgensma) dans 45% de ses utilisations (193/432).

L'accompagnement des malades nous a permis d'identifier quelques situations :

- Traitement Evrysdi après Spinraza, dans des situations où celui-ci n'avait pas été efficace, ou chez des enfants ou adultes qui préféraient renoncer à l'injection intrathécale
- Evrysdi comme premier traitement, chez des patients pour qui les complications orthopédiques au niveau de la colonne vertébrale faisaient obstacle à l'injection intrathécale, ou chez des patients qui avaient reculé devant la lourdeur de cette injection.
- Des patients type 3 et 4 qui ont plus de facilités de déplacement préfèrent continuer d'aller à l'hôpital pour une injection de Spinraza tous les 4 mois (parfois couplée à une visite de suivi), et ainsi éviter une prise quotidienne de produit.

Notons aussi qu'à notre connaissance, il y a peu de données sur l'efficacité des switches.

Rappelons que la prise du médicament se fait **après avis d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire** (RCP) nationale (pédiatrique ou adulte) de la filière FILNEMUS. Les switches sont aussi validés par cette RCP. Les spécialistes se fondent sur l'évolution de l'état clinique du patient, et les attentes qu'il exprime (voir Salort 2024 pour la RCP adultes). Celles-ci permettent ensuite de suivre l'efficacité du traitement choisi. Ce fonctionnement aide à la pertinence des prescriptions et à leur amélioration dans le temps, en fonction du retour d'expérience.

1.1.1.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement

Des patients se sont plaints d'une prise de poids sous Evrysdi. Ceci peut être préjudiciable à leur mobilité. A contrario, dans certains cas, la prise de poids peut être bienvenue (forte maigreur liée à la maladie). Souvent, les patients adoptent un régime adapté dès le début de traitement pour prévenir la prise de poids.

Nous avons connaissance de quelques cas où les effets secondaires de maux de tête et de diarrhée ont conduit à un switch.

Quelques patients, peu nombreux, font un switch de Spinraza vers Evrysdi, puis reviennent à Spinraza pour cause de résultats insuffisants avec Evrysdi.

1. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)

.1.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce

.1.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé

.1.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir

.1.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données

2. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition

Souhaitez-vous être auditionné ?

☐ Oui

☐ Non

3. Questionnaire – Partie D : Synthèse

La SMA est une maladie génétique qui se manifeste par la dégénérescence des motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière. Quel que soit l'âge d'apparition des premiers symptômes, elle est due à une délétion homozygote du gène SMN1. La distinction en types (type, 1, 2, 3, 4) permet de caractériser cliniquement le patient au début de sa maladie, en fonction du moment de l'apparition des symptômes. Toutefois, cette différenciation est trompeuse, car **il s'agit d'une même et seule maladie grave, avec le même mécanisme causal**. Les formes précoces les plus fulgurantes (type 1) ne doivent pas masquer la gravité de toutes les autres car toutes sont caractérisées par une atteinte génétique unique et les mêmes mécanismes physiopathologiques de destruction irréversible des neurones moteurs. La typologie classique ne donne pas une vision prédictive de l'évolution de la pathologie qui reste individuelle. Il y a aussi un véritable continuum de la maladie, et toutes les situations intermédiaires existent. Par ailleurs, soulignons que la typologie n'est pas opérationnelle pour les malades en phase présymptomatique, et on se fonde alors sur le nombre de copies du gène SMN2, qui compense en partie la mutation du gène SMN1 dans la production de la protéine SMN, pour estimer la lourdeur du pronostic (corrélations entre nombre de copies du gène SMN2 et types de la maladie, 2 copies menant souvent à un futur « type 1 »).

Evrysdi est un traitement modificateur d'épissage du gène SMN 2 administré par voie orale. **Pour les malades SMA type 1, 2 et 3, des publications récentes confirment les résultats obtenus dans le cadre des premiers essais cliniques.**

Pour les types 1, le traitement change l'histoire de la maladie, en termes de survie, de fonction respiratoire, d'alimentation. La plupart de ces malades (90%) mourraient avant 2 ans, aujourd'hui, après 5 ans de traitement, 90% survivent et 80% n'ont pas besoin d'une ventilation permanente. Ils conservent leurs capacités de déglutition et d'alimentation. 60% s'assoient sans soutien, mais aucun ne marche de façon indépendante. Les hospitalisations diminuent régulièrement au fil des années.

Pour les types 2 et 3 (étude chez des patients de 2 à 25 ans, non ambulants), les augmentations dans les scores de fonction motrice observées dans la première année de traitement avec Evrysdi, même modérées, sont conservées à ce jour (4 ans de suivi) et sont à comparer avec la dégradation de la fonction motrice dans l'histoire naturelle. Les patients et les proches ont rapporté une amélioration continue ou une stabilisation concernant l'aide nécessaire pour les activités de la vie quotidienne, dimension importante pour les malades. Ces observations sont à mettre en relation avec les attentes, nos enquêtes d'il y a quelques années montrant qu'un traitement qui stabiliserait leur maladie serait considéré comme un progrès.

Actuellement, d'après le registre français de la SMA, 43,9% des patients traités le sont avec Evrysdi (432/984). Les chiffres du registre illustrent la place de ces traitements dont l'efficacité est proche mais les mécanismes d'action différents, la thérapie génique Zolgensma (une seule administration) qui joue sur le gène SMN1, les traitements modificateurs d'épissage du gène SMN 2 Spinraza et Evrysdi, le premier étant administré par injection intrathécale via ponction lombaire, le deuxième par voie orale. Chez les patients présymptomatiques, Zolgensma est le médicament le plus utilisé (80%). Evrysdi est très utilisé chez les types 1 et 2. Par ailleurs, les patients traités par Evrysdi étaient souvent auparavant traités avec Spinraza, en particulier chez les types 1. Evrysdi a été utilisé après (Spinraza) ou, à la marge, en plus d'un autre traitement (Zolgensma), dans 45% de ses utilisations (193/432). D'après notre expérience d'accompagnement des malades, Evrysdi peut être utilisé après Spinraza si celui-ci

n'a pas été efficace, ou chez des enfants ou adultes qui préféreraient renoncer à l'injection intrathécale. Il peut être utilisé comme premier traitement, chez des patients pour qui les complications orthopédiques au niveau de la colonne vertébrale font obstacle à l'injection intrathécale, ou chez des patients qui ont reculé devant la lourdeur de l'injection intrathécale. Certains patients qui ont plus de facilités de déplacement (surtout chez les types 3 et 4) préfèrent continuer d'aller à l'hôpital pour une injection de Spinraza tous les 4 mois (parfois couplée à une visite de suivi), et ainsi éviter une prise quotidienne de produit. Les évaluations d'efficacité des switchs sont encore parcellaires.

Les prescriptions, y compris les switchs, sont validés par une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) nationale (pédiatrique ou adulte) de la filière FILNEMUS.

Concernant les **enfants traités à la naissance (en pré-symptomatique)**, les publications montrent **qu'ils connaissent un développement quasi-normal, avec un résultat légèrement inférieur s'ils n'ont que deux copies du gène SMN 2**. Rappelons que la dégénérescence neuronale débute avant les symptômes, plus le traitement est commencé tôt, meilleurs sont les résultats : le moment de l'initiation du traitement est donc crucial.

Le remboursement en présymptomatique pour Zolgensma et Spinraza est aujourd'hui effectif mais faute de dépistage néonatal, à l'exception de très rares cas de fratries, ou de deux régions pilotes, les enfants français ne peuvent bénéficier des traitements évalués positivement. Ces enfants seront diagnostiqués plus tard et traités, mais lorsque la maladie a déjà produit des effets irréversibles et que le traitement est moins efficace. D'autres décèdent car ils arrivent dans un état trop dégradé devant la RCP qui oriente alors vers des soins palliatifs. Aujourd'hui en Europe, 66 % des naissances bénéficient de ce dépistage. Notre association attend impatiemment la généralisation de ce dépistage en France.

Les données présentées permettent qu'Evrysdi puisse aussi être utilisé dans le cadre du futur dépistage néonatal, en fonction des préférences des familles ou de difficultés dans l'administration de Zolgensma ou Spinraza. Par ailleurs, Evrysdi est le seul médicament à avoir l'AMM pour les malades ayant 4 copies de SMN2 et l'étude RAINBOFISH comprenait des patients avec cette caractéristique. Le périmètre de remboursement en présymptomatique doit donc logiquement inclure les malades avec 4 copies du gène SMN2.

4. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques

5. Questionnaire – Partie F : Méthodes

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

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

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

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

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

C'est sur la base de cette expérience et de la connaissance ancienne et précise de la maladie, de ses enjeux et de ses conséquences que ce questionnaire a été rempli. Nous avons aussi utilisé les données du registre SMA France et d'autres communications récentes dans des congrès. Le questionnaire a été complété en toute indépendance des laboratoires ou des cliniciens impliqués dans les essais cliniques.