



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 JUILLET 2020

*nusinersen*

**SPINRAZA 12 mg, solution injectable**

**Nouvel examen**

### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement chez les nourrissons et enfants pré-symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q génétiquement diagnostiquée et ayant 2 à 3 copies du gène SMN2.

### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge des nourrissons et enfants pré-symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q génétiquement diagnostiquée et ayant 2 à 3 copies du gène SMN2.

### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge d'un patient ayant une amyotrophie spinale antérieure (ASA) est symptomatique et nécessite une approche pluridisciplinaire neurologique, orthopédique, respiratoire, digestive, éducationnelle, psychologique et sociale. Les spécialistes des centres de références ou de compétences doivent coordonner l'instauration du traitement et sa poursuite en prenant en compte : les indications de traitement et de non-traitement, les conditions d'arrêt (fonction respiratoire, souhait du patient ou des parents, mauvaise tolérance, aggravation de l'état de santé, absence d'efficacité...) et la qualité de vie des patients.

Il est établi que la prise en charge doit être faite le plus tôt possible notamment dans les types I et II afin d'anticiper les complications thoraciques et pulmonaires (hypoventilation nocturne, toux inefficace, sous-développement et déformation de la cage thoracique, risque d'infections).

Il n'existe pas de traitement dans la prise en charge pré symptomatique de l'ASA, hormis ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) disponible via une ATU (en date du 15/05/2020), et ayant obtenu l'AMM le 18/05/2020 chez les patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2, que la Commission n'a pas encore évalué.

### **Place du médicament**

Compte-tenu :

- des résultats d'efficacité suggérant une modification de l'histoire naturelle de la maladie notamment en termes de survie sans ventilation, de survie et d'acquisition de fonctions motrices, telles que la capacité à s'asseoir sans support ;
- des incertitudes sur l'évolution de ces patients, avec une progression plus favorable qu'en l'absence de traitement, mais sans guérison de la maladie ;
- de la voie d'administration intrathécale ;
- de l'absence de données chez les patients ayant 4 copies ou plus du gène SMN2,

SPINRAZA est un traitement de première intention chez les nourrissons et enfants pré-symptomatiques ayant une amyotrophie spinale génétiquement confirmée avec 2 à 3 copies du gène SMN2.

### **► Recommandations particulières**

En raison de la complexité de la prise en charge de cette maladie rare, la Commission rappelle qu'elle recommande que l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par SPINRAZA (nusinersen) soient prises lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires.

Motif de l'examen	Nouvel examen à la demande du laboratoire suite au dépôt de nouvelles données
Indication concernée	« Traitement de l'amyotrophie spinale 5q des nourrissons et enfants au stade pré-symptomatique <sup>1</sup> . »
SMR	Important uniquement chez les nourrissons et enfants pré-symptomatiques avec une amyotrophie spinale 5q génétiquement confirmée et ayant 2 à 3 copies du gène SMN2.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de données suggérant une modification de l'histoire naturelle de la maladie issues d'une étude de phase 2, non comparative chez des enfants pré-symptomatiques avec 2 à 3 copies du gène SMN2 notamment en termes : <ul style="list-style-type: none"> <li>o de survie sans ventilation (critère de jugement principal) pour 21 des 25 enfants,</li> <li>o de survie (pour la totalité des 25 enfants à un âge médian de 26 mois),</li> <li>o d'acquisition des fonctions motrices telles que la capacité à s'asseoir sans support pour la totalité de ces enfants ;</li> </ul> </li> <li>- du recul à un âge médian de 34,8 mois montrant une évolution de ces enfants plus favorable qu'en l'absence de traitement, mais sans guérison de la maladie,</li> <li>- du besoin médical non couvert ou partiellement couvert (via l'ATU de cohorte ZOLGENSMA<sup>2</sup> (onasemnogene abeparvovec) réservée aux patients ayant une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2) dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q des nourrissons et enfants au stade pré-symptomatique,</li> </ul> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'absence d'analyse robuste avec un appariement par rapport aux enfants d'une même fratrie, ce qui ne permet pas d'estimer précisément la quantité d'effet,</li> </ul> <p>la Commission considère que SPINRAZA (nusinersen) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les enfants pré-symptomatiques avec une amyotrophie spinale 5q génétiquement confirmée et ayant 2 à 3 copies du gène SMN2.</p>
ISP	SPINRAZA (nusinersen) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des résultats d'efficacité suggérant une modification de l'histoire naturelle de la maladie notamment en termes de survie sans ventilation, de survie et d'acquisition de fonctions motrices, telles que la capacité à s'asseoir sans support ;</li> <li>- des incertitudes sur l'évolution de ces patients, avec une progression plus favorable qu'en l'absence de traitement, mais sans guérison de la maladie;</li> <li>- de la voie d'administration intrathécale ;</li> <li>- de l'absence de données chez les patients ayant 4 copies ou plus du gène SMN2,</li> </ul> <p>SPINRAZA est un traitement de première intention chez les nourrissons et enfants pré-symptomatiques ayant une amyotrophie spinale génétiquement confirmée avec 2 à 3 copies du gène SMN2.</p>
Population cible	La population cible de SPINRAZA (nusinersen) est estimée à 5 nourrissons et enfants pré-symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q génétiquement diagnostiquée avec 2 ou 3 copies du gène SMN2.
Recommandations	<p>► <b>Demandes de données</b></p> <p>Dans son avis du 31 janvier 2018 lors de l'évaluation initiale de SPINRAZA (nusinersen), la Commission de la Transparence avait demandé la mise en place d'un registre national dans l'amyotrophie spinale de type 5q. Ce registre est en cours de mise en place dans le cadre d'un partenariat entre le laboratoire et l'AP-HP.</p>

<sup>1</sup>Il s'agit d'une sous-partie de l'AMM. L'AMM est plus large à savoir le traitement de l'amyotrophie spinale 5q.

La Commission souhaite que les nourrissons et enfants pré-symptomatiques soient inclus dans ce registre.

Une analyse des données du registre est attendue pour 2023. Les données issues du registre devront être fournies à la Commission dès que disponibles.

► **Autre demande**

En raison de la complexité de la prise en charge de cette maladie rare, la Commission rappelle qu'elle recommande que l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par SPINRAZA (nusinersen) soient prises lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires.

## 01 CONTEXTE

---

**Il s'agit d'un nouvel examen de SPINRAZA (nusinersen) à la demande du laboratoire dans une sous-partie de son indication d'AMM, à savoir le « traitement des nourrissons et enfants pré-symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q génétiquement diagnostiquée ».**

SPINRAZA (nusinersen) a obtenu l'AMM le 30 mai 2017 dans l'indication « traitement de l'amyotrophie spinale 5q ». Ce libellé est large et ne précise pas le caractère symptomatique ou pré-symptomatique de la maladie.

Lors de l'inscription de SPINRAZA en 2018 (avis en date du 31 janvier 2018<sup>3</sup>) la Commission de la Transparence s'était prononcée dans l'indication globale de l'AMM à savoir l'amyotrophie spinale 5q en attribuant :

- pour les types 1 et 2 : un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée, ASMR III ;
- pour le type 3 : un SMR important et une ASMR V ;
- pour le type 4 : un SMR insuffisant.

Cet avis était assorti d'une demande de mise en place d'un registre national dans l'amyotrophie spinale de type 5q. Ce registre est en cours de mise en place dans le cadre d'un partenariat entre le laboratoire et l'AP-HP. L'analyse finale est prévue sur la base des données de mars 2023.

La Commission avait également recommandé que l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par SPINRAZA soient prises lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires.

**En complément de cette première évaluation chez les patients symptomatiques, le laboratoire sollicite une évaluation spécifique du stade pré-symptomatique de l'amyotrophie spinale 5q. Il s'appuie sur les résultats de l'étude NURTURE réalisée spécifiquement chez ces enfants et dont les résultats n'étaient pas matures lors de l'évaluation de 2018.**

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« SPINRAZA est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q ».

La réévaluation porte uniquement sur la **population des nourrissons et enfants au stade pré-symptomatique** pour laquelle la Commission ne s'était pas prononcée lors de l'avis initial le 31 janvier 2018.

## 03 POSOLOGIE

---

Spinraza est administré par voie intrathécale par ponction lombaire.

La dose recommandée est de 12 mg (5 mL) par administration.

Le traitement par Spinraza doit débuter le plus tôt possible après le diagnostic, avec 4 doses de charge aux jours 0, 14, 28 et 63. Une dose d'entretien doit ensuite être administrée tous les 4 mois.

*Durée de traitement*

Il n'existe pas de données sur l'efficacité à long terme de ce médicament. La nécessité de la poursuite du traitement doit être évaluée régulièrement et envisagée au cas par cas en fonction du tableau clinique et de la réponse du patient au traitement. [...]

---

<sup>3</sup> Avis du 31 janvier 2018 de la commission de la Transparence pour l'inscription de SPINRAZA (nusinersen)

## 04 BESOIN MEDICAL

L'amyotrophie spinale antérieure (ASA ou SMA) est une maladie neuromusculaire progressive d'origine génétique, caractérisée par une dégénérescence des motoneurones. Elle entraîne une atrophie des muscles des membres et du tronc affectant la fonction respiratoire. C'est une maladie rare, avec une incidence de 2,6/100 000 cas par an et une prévalence globale à la naissance de 20/100 000<sup>4</sup>. Il s'agit d'une maladie grave allant jusqu'au décès dans les cas les plus sévères.

Dans 95 % des cas cette maladie est due à des mutations du gène SMN1 situé sur le chromosome 5q entraînant une diminution de production de la protéine SMN. Le déficit de cette protéine est responsable de la dégénérescence des motoneurones et de l'atrophie des muscles ciblés.

Un second gène *SMN2* est capable de produire la protéine SMN, mais celle-ci est non fonctionnelle dans 90 % des cas à cause d'une erreur d'épissage. Les 10 % de protéines SMN complètes produites par le gène, *SMN2*, sont insuffisantes pour maintenir la survie et le fonctionnement normal des motoneurones. L'amyotrophie spinale est d'autant plus sévère que le nombre de copies du gène *SMN2* est faible<sup>5</sup>.

Le classement des patients se fait en 4 types, I (forme la plus sévère) à IV, selon l'âge d'apparition des premiers symptômes, les capacités motrices fonctionnelles maximales acquises et l'espérance de vie<sup>6</sup>. Le développement psychologique et intellectuel est préservé.

La forme la plus sévère, avec une espérance de vie souvent limitée à 2 ans, est l'ASA infantile de type I apparaissant avant l'âge de 6 mois, caractérisée par l'absence d'acquisition de la station assise. Les principaux symptômes du type I sont l'hypotonie, les déformations articulaires, la cyphoscoliose, les troubles de la déglutition, une déformation de la cage thoracique et une faiblesse des muscles respiratoires entraînant une détresse respiratoire, une respiration paradoxale et des infections pulmonaires.

Le type II qui survient entre 6 et 18 mois de vie est caractérisé par l'absence d'acquisition de la marche, des complications orthopédiques et une atteinte respiratoire pouvant amener à une insuffisance respiratoire. Avec une prise en charge précoce, ces patients pourront avoir une espérance de vie proche de celle de la population générale.

L'ASA de type III débute entre 18 mois et 2 ans de vie après l'acquisition de la marche autonome. Ces patients restent capables de marcher plusieurs dizaines d'années, puis ils auront besoin d'assistance pour se déplacer. Un suivi de la fonction respiratoire est nécessaire tout au long de leur vie.

L'ASA de type IV débute après l'âge de 18 ans. L'évolution est généralement lente, avec une espérance de vie normale, sans atteinte de la marche pour la plupart des patients, avec cependant une faiblesse musculaire et quelques tremblements des extrémités<sup>7,8,9</sup>.

Dans la pratique courante, le diagnostic de l'amyotrophie spinale est très exceptionnellement posé en l'absence de symptômes cliniques. Le diagnostic de l'ASA repose sur les antécédents familiaux et l'examen clinique. Il sera confirmé par la recherche des mutations du gène SMN1.

**Actuellement, en l'absence de diagnostic néo-natal systématique, les nourrissons diagnostiqués à un stade pré-symptomatiques sont très peu nombreux.** Dans la plupart des cas, ce diagnostic concerne des nourrissons dont l'un des membres de la fratrie est déjà diagnostiqué. Le nombre de copies du gène *SMN2* est variable d'un individu à l'autre et constitue

<sup>4</sup> Les Cahiers d'Orphanet - Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques - Juillet 2017 - Numéro 2 [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence\\_des\\_maladies\\_rares\\_par\\_prevalence\\_decroissante\\_ou\\_cas.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf) page 15

<sup>5</sup> Site Orphanet. 2009

[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?Ing=FR&data\\_id=633&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=amyotrophie-spinale&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes\\_de\\_maladies=Amyotrophie-spinale-proximale&title=Amyotrophie-spinale-proximale&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=FR&data_id=633&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=amyotrophie-spinale&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes_de_maladies=Amyotrophie-spinale-proximale&title=Amyotrophie-spinale-proximale&search=Disease_Search_Simple)

<sup>6</sup> Munsat TL. International SMA Consortium meeting (ISMAL) 1992

<sup>7</sup> L'amyotrophie spinale proximale. Encyclopédie Orphanet Grand Public. 2007 <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/AmyotrophieSpinaleProximale-FRfrPub633.pdf>

<sup>8</sup> D'Amico et al. Spinal muscular atrophy. Orphanet Journal of Rare Dis.2011; 6:71.

<sup>9</sup> Association Française contre les Myopathies. Zoom sur l'amyotrophie spinale proximale. 2012.

un important facteur prédictif de la gravité de la maladie. Le nombre de copie *SMN2* est identique entre les frères et sœurs atteints, exception faite des rares cas de remaniement génétique. On observe une grande concordance dans l'expression phénotypique de la SMA au sein d'une fratrie dans laquelle plusieurs frères et sœurs sont atteints, le type de SMA est identique dans près de 9 cas sur 10<sup>10</sup>.

Dans d'autres cas plus limités, il peut s'agir d'un diagnostic sur d'autres membres de la famille (oncles, tantes, cousins).

**La prise en charge doit être faite le plus tôt possible en particulier dans les types I et II afin d'anticiper les complications thoraciques et pulmonaires<sup>8,9</sup>.**

La prise en charge actuelle comprend :

- Le traitement symptomatique, avec une approche multidisciplinaire a pour objectif d'améliorer la qualité de vie. Il comprend notamment la kinésithérapie, l'ergothérapie et les assistances respiratoires avec, dans certains cas, une ventilation non invasive et une gastrostomie.
- SPINRAZA (nusinersen), premier traitement disponible dans cette maladie.

Sur la base de l'avis de la Commission de 2018, SPINRAZA (nusinersen) est actuellement un traitement de première intention réservé aux patients ayant une amyotrophie spinale de type I dont les symptômes ont débuté après l'âge de 3 mois, ainsi qu'aux patients ayant une amyotrophie spinale de type II. La décision de prescription doit être discutée au cas par cas :

- dans l'amyotrophie spinale de type I sévère, ayant débuté avant l'âge de 3 mois, en prenant en compte notamment l'existence d'un syndrome restrictif respiratoire sévère,
- dans l'amyotrophie spinale de type III précoce, en prenant en compte la capacité de marche,

SPINRAZA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge l'amyotrophie spinale de type IV.

**A ce jour, il n'existe pas de médicament ayant une AMM pour les nourrissons et enfants atteints d'amyotrophie spinale 5q au stade pré-symptomatique.**

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est un médicament de thérapie génique conçu pour introduire une copie fonctionnelle du gène codant pour la protéine de survie des motoneurones (SMN1) dans les cellules transduites pour traiter la cause principale monogénique de la maladie. Cette spécialité fait l'objet d'une ATU de cohorte (en date du 15/05/2020)<sup>11</sup> qui correspond à son indication d'AMM (obtenue le 18/05/2020) :

- des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou
- des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2.

La commission de la Transparence ne l'a pas encore évalué.

**Le besoin médical est actuellement non couvert dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q des nourrissons et enfants au stade pré-symptomatique, excepté chez les patients ayant une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2 pour lesquels le besoin est actuellement partiellement couvert via l'ATU de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec). Néanmoins, la Commission souligne qu'elle n'a pas encore évalué cette autre spécialité.**

<sup>10</sup> Jones C, Cook SF et al. Spinal Muscular Atrophy (SMA) Subtype Concordance in Siblings: Findings From the Cure SMA Cohort. *J Neuromuscul Dis* 2020 ; 7:33-40.

<sup>11</sup> Des ATU nominatives ont été octroyées au cas par cas pour un traitement unique des nourrissons atteints de l'amyotrophie spinale de type 1 avec une validation par une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

Les comparateurs cliniquement pertinents de SPINRAZA (nusinersen) sont les thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q des nourrissons et enfants au stade pré-symptomatique.

### 05.1 Médicaments

Il n'existe pas de médicament ayant une AMM dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q des nourrissons et enfants au stade pré-symptomatique.

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) fait l'objet d'ATU de cohorte (en date du 15/05/2020)<sup>12</sup> qui correspond à son indication d'AMM (depuis le 18/05/2020) dans le traitement :

- des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou
- des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2.

La spécialité ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent chez les patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2. Néanmoins, la Commission de la Transparence souligne qu'elle ne l'a pas encore évalué.

### 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Traitements de support avec une approche pluridisciplinaire : neurologique, orthopédique, respiratoire, digestive, éducationnelle, psychologique et sociale<sup>13,14</sup>.

#### ► Conclusion

**Le comparateur cliniquement pertinent de SPINRAZA (nusinersen) est ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) pour les patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2. Néanmoins, la Commission de la Transparence souligne qu'elle ne l'a pas encore évalué.**

**En dehors de cette population, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.**

---

<sup>12</sup> Des ATU nominatives ont été octroyées au cas par cas pour un traitement unique des nourrissons atteints de l'amyotrophie spinale de type 1 avec une validation par une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

<sup>13</sup> Cuisset J M, Estournet B. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy. *Revue Neurologique* 2012; 168:902-9.

<sup>14</sup> Wang C H, Finkel R S et al. Consensus statement for standard of care un spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007; 22:1027-49.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	L'accès au traitement est immédiat pour les patients avec 1 copie si un type 0 n'est pas apparent. Les patients avec 2 copies <i>SMN2</i> sont éligibles au traitement. Les patients avec 3 copies <i>SMN2</i> et un membre plus âgé de la fratrie diagnostiqué avec un type I ou II sont éligibles au traitement. Les autres patients avec 3 copies <i>SMN2</i> et les patients avec 4 copies sont suivis régulièrement pour déceler l'apparition de symptômes. (Annexe 9).
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique	Oui	AMM
Espagne	Oui	AMM
Italie	Oui	AMM
USA	Oui	AMM

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	31 janvier 2018 (inscription)
Indication	SPINRAZA est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q.
SMR	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>Amyotrophie spinale 5q de types I, II et III</u></li> </ul> Important <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Amyotrophie spinale 5q de type IV</u></li> </ul> Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de : <ul style="list-style-type: none"> <li>l'efficacité démontrée par rapport à une procédure d'injection factice sur l'amélioration de la fonction motrice et l'amélioration de la survie sans ventilation, et le taux de survie dans l'amyotrophie spinale de type I et dans l'amyotrophie spinale de type II,</li> <li>la persistance d'un handicap moteur et respiratoire observé dans les études cliniques chez les patients ayant une amyotrophie spinale de types I ou II,</li> <li>l'absence de démonstration probante de l'efficacité dans l'amyotrophie spinale de type III et de l'intérêt potentiel de SPINRAZA sur l'amélioration de la fonction motrice chez les malades ayant des difficultés importantes à la marche ou risquant de perdre la marche, d'après les experts, au regard des résultats observés dans l'amyotrophie spinale de type II,</li> <li>l'absence de donnée dans l'amyotrophie spinale de type IV et de l'absence d'intérêt clinique attendu dans la mesure où la maladie progresse très lentement sans atteinte de la marche pour la plupart des patients,</li> <li>de la difficulté qu'il y a à administrer le médicament, par voie intrathécale, tout particulièrement chez les patients arthrodésés,</li> </ul> SPINRAZA est un traitement de première intention qui doit être réservé aux patients ayant une amyotrophie spinale de type I dont les symptômes

	<p>ont débutés après l'âge de 3 mois, ainsi qu'aux patients ayant une amyotrophie spinale de type II.</p> <p>La décision de prescription doit être discutée au cas par cas :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dans l'amyotrophie spinale de type I sévère, ayant débuté avant l'âge de 3 mois, en prenant en compte notamment l'existence d'un syndrome restrictif respiratoire sévère,</li> <li>- dans l'amyotrophie spinale de type III précoce, en prenant en compte la capacité de marche,</li> </ul> <p>SPINRAZA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge l'amyotrophie spinale de type IV.</p> <p>L'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par SPINRAZA devront être prises lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires.</p> <p>La durée de traitement dans l'amyotrophie spinale de types I, II ou III ainsi que les conditions d'arrêt ne sont pas connues. Dans ce contexte, et conformément au RCP, la Commission considère que l'arrêt du traitement notamment devant une inefficacité thérapeutique sur la fonction motrice et/ou respiratoire doit être envisagé et discuté de façon collégiale, au cas par cas, au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires.</p> <p>Un suivi à plus long terme, au titre d'un registre demandé par la Commission (cf. « Recommandations de la Commission »), est indispensable pour évaluer l'effet de SPINRAZA sur la fonction respiratoire, la fonction motrice et la mortalité.</p>
ASMR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Amyotrophie spinale 5q de types I et II</u></li> </ul> <p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la supériorité du nusinersen par rapport à une procédure d'injection factice sur des critères d'amélioration des fonctions motrices évalués sur des échelles validées (score HINE et score HFMSE selon l'étude) dans les deux études cliniques disponibles,</li> <li>- la démonstration de la supériorité du nusinersen par rapport à une procédure d'injection factice sur la survie sans ventilation et le taux de survie dans l'étude ENDEAR,</li> <li>- mais de la persistance d'un handicap moteur et respiratoire chez les patients inclus dans les études cliniques,</li> <li>- des incertitudes sur le bénéfice clinique et la tolérance à long terme,</li> <li>- du besoin médical non couvert dans cette population,</li> </ul> <p>la Commission considère que SPINRAZA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de l'amyotrophie spinale 5q de types I et II.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Amyotrophie spinale 5q de type III</u></li> </ul> <p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de démonstration probante de l'efficacité du nusinersen sur la fonction motrice dans l'amyotrophie spinale 5q de type III,</li> <li>- des incertitudes sur le bénéfice clinique et la tolérance à long terme,</li> <li>- et du besoin médical non couvert dans cette population,</li> </ul> <p>la Commission considère que SPINRAZA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de l'amyotrophie spinale 5q de type III.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Amyotrophie spinale 5q de type IV</u></li> </ul> <p>Sans objet</p>
Etudes demandées	<p><u>Demandes de données</u></p> <p>Considérant l'impact attendu de SPINRAZA et anticipant l'arrivée de nouvelles molécules, la Commission souhaite la mise en place d'un registre des patients ayant une amyotrophie spinale incluant l'ensemble des patients traités par SPINRAZA permettant un recueil d'information sur les caractéristiques de la maladie par type, l'évaluation de la fonction</p>

motrice et respiratoire, la qualité de vie, la tolérance, la mortalité, la stratégie thérapeutique (critère d'arrêt de traitement ou de poursuite). Elle recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence à partir des bases de données déjà existantes.

La Commission souhaite obtenir les données issues du registre dans un délai maximum de 5 ans.

Par ailleurs, la commission de la Transparence réévaluera la population cible de SPINRAZA dans un délai d'un an, puis le médicament SPINRAZA dans un délai de 2 ans sur la base des données des études en cours (cliniques et ATU) ainsi que sur les données issues du registre.

#### Autre demande

L'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par SPINRAZA devront être prises lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

SPINRAZA (nusinersen) a déjà été évalué par la Commission de la Transparence<sup>3</sup> chez les patients symptomatiques. Les principaux résultats des études dans l'ASA de type 1 et 2 seront rappelés :

- Etude ENDEAR(CS3B), randomisée, en double aveugle dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de nusinersen administré par voie intrathécale versus une procédure d'injection factice, dans l'amyotrophie spinale de type I, ayant débuté avant l'âge de 6 mois. Un total de 122 patients a été inclus dans cette étude.
- Etude CHERISH (CS4), randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de nusinersen administré par voie intrathécale versus une procédure d'injection factice dans l'amyotrophie spinale ayant débuté après 6 mois de vie chez des patients n'ayant jamais acquis la marche autonome (patients atteints d'une ASA de type II). Un total de 126 patients a été inclus dans cette étude.

En complément de l'évaluation de 2018, le laboratoire sollicite l'évaluation de SPINRAZA (nusinersen) dans la population des enfants pré-symptomatiques, il s'appuie sur une étude clinique :

- étude NURTURE, de phase II, non comparative, multicentrique, en ouvert. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de SPINRAZA chez des enfants pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA 5q et 2 ou 3 copies du gène SMN2, âgés de moins de 6 semaines à l'inclusion. Au total, 25 enfants ont été inclus. Les données présentées sont celles issues du rapport d'étude clinique pour la 6<sup>ème</sup> analyse intermédiaire, en date du 15 mai 2018. Des données de suivi en date du 29 mars 2019 sont également succinctement présentées, sur la base d'une publication<sup>15</sup>. A noter que la collecte de données d'enfants ayant une ASA génétiquement confirmée issues des fratries des patients inclus dans l'étude NURTURE, constituait une analyse exploratoire d'après le plan d'analyse statistique de l'étude NURTURE.

Le laboratoire a également déposé 4 études de la littérature concernant l'histoire de la maladie en l'absence de traitement :

- 2 études prospectives ayant inclus 79 nourrissons<sup>16</sup> et 26 nourrissons<sup>17</sup>

<sup>15</sup> De Vivo DC, Bertini E et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 2019 ; 29:842-56

<sup>16</sup> Finkel RS, McDermott MP et al. Observational study of spinal muscular atrophy type 1 and implications for clinical trials. *Neurology* 2014 ; 83:810-7.

<sup>17</sup> Kolb SJ, Coffey CS et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017 ; 82:883-91.

- 2 études rétrospectives ayant inclus 33 nourrissons<sup>18</sup> et 20 nourrissons<sup>19</sup>

Ces données cohérentes avec les données issues de la fratrie des patients NURTURE ne seront pas détaillées.

Enfin, l'actualisation des données de l'EAP (early access programme) à l'international et de l'ATU de Cohorte en France seront présentées succinctement car elles concernent les patients symptomatiques, atteint d'ASA. Au total, 103 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte en France sur la période du 23 mai 2017 au 21 août 2017.

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Rappel des données de l'évaluation initiale de SPINRAZA (avis du 18 janvier 2018)<sup>3</sup>

L'efficacité et la tolérance du nusinersen ont été évaluées dans 2 études de phase III, randomisées, en double aveugle, comparatives versus une procédure d'injection factice, l'une d'elle dans une population de patients ayant une amyotrophie spinale de type I (étude ENDEAR, CS3B) et l'autre dans l'amyotrophie spinale de type 2 ayant débuté après l'âge de 6 mois (CHERISH, CS4).

En l'absence de comparateur cliniquement pertinent, la procédure d'injection factice utilisée dans le groupe contrôle permettant de garantir au maximum le respect de l'aveugle est acceptable.

Ces 2 études ont été arrêtées prématurément suite à l'obtention de résultats statistiquement significatifs sur le critère de jugement principal lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole.

#### 8.1.1.1 Etude ENDEAR dans l'amyotrophie spinale de type I ayant débuté avant l'âge de 6 mois

Dans cette étude, 122 patients ont été inclus, 81 dans le groupe nusinersen et 41 dans le groupe contrôle. A la fin de l'étude, arrêtée prématurément, les résultats sur les 2 critères de jugement principaux étaient les suivants :

- la proportion de patients répondeurs sur la fonction motrice (évaluée sur la section 2 de l'échelle Hammersmith Infant Neurological Examination) évaluée dans l'analyse intermédiaire, comme prévu au protocole, à J183, après le début du traitement, a été significativement supérieure dans le groupe nusinersen avec 21/51 patients répondeurs (41%) par rapport au groupe contrôle 0/27 (0 %) ( $p < 0,0001$ ).

- dans l'analyse en fin d'étude, la survie sans ventilation (sans décès ni mise sous ventilation permanente), a été significativement supérieure dans le groupe nusinersen suivi sur une durée médiane de 280 jours par rapport au groupe contrôle suivi sur une durée médiane de 187 jours (HR = 0,53 ; IC<sub>95</sub> % [0,316 ; 0,890] ;  $p = 0,0046$ ).

Parmi les critères de jugement secondaires, analysés de manière hiérarchisée à la fin de l'étude, une amélioration significative de la proportion de répondeur sur le score CHOP-INTEND, 68,53 % (IC<sub>95</sub> % [51,27 ; 81,99] ;  $p < 0,0001$ ) a été montrée dans le groupe nusinersen par rapport au groupe contrôle, et une réduction significative du risque de décès de 62,8 % (HR = 0.372 ; IC<sub>95</sub> % [0,1787 ; 0,7745] ;  $p = 0,0041$ ) a été montrée dans le groupe nusinersen par rapport au groupe contrôle. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 groupes pour le critère hiérarchisé suivant.

Par conséquent, étant donné l'analyse hiérarchisée, les résultats relatifs aux autres critères secondaires et tertiaires sont exploratoires et ne sont donc pas présentés.

#### 8.1.1.2 Etude dans l'amyotrophie spinale de type II ayant débuté après l'âge de 6 mois (CHERISH, CS4)

Dans l'étude CHERISH, 126 patients ont été inclus, 84 dans le groupe nusinersen et 42 dans le groupe contrôle. La totalité des patients avaient une ASA de type II. Le critère de jugement principal (évaluation du score Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded), testé dans l'analyse intermédiaire comme prévu au protocole, a montré une différence statistiquement significative de

<sup>18</sup> De Sanctis R, Coratti G et al. Developmental milestones in type i spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord 2016 ; 26:754-9.

<sup>19</sup> De Sanctis R, Pane M et al. Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord 2018 ; 28:24-8.

+5,9 points (IC95 % [3,7 ; 8,1] ; p = 0,0000002) entre les 2 groupes en faveur du groupe traité avec une augmentation moyenne du score HFMSE à 15 mois par rapport à l'inclusion de +4 points dans le groupe nusinersen et une baisse moyenne de -1,9 points dans le groupe contrôle.

Parmi les critères de jugement secondaires, analysés de manière hiérarchisée à la fin de l'étude, la proportion de patients atteignant une amélioration de 3 points du score HFMSE à 15 mois a été supérieure dans le groupe nusinersen par rapport au groupe contrôle avec une différence statistiquement significative de 30,5 % en faveur du groupe nusinersen (IC95 % [12,74 ; 48,31] ; p = 0,0006). Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 groupes pour le critère hiérarchisé suivant. Par conséquent, étant donné l'analyse hiérarchisée, les résultats relatifs aux autres critères secondaires et tertiaires sont exploratoires et ne sont donc pas présentés.

Dans l'étude CHERISH, les résultats en termes de qualité de vie sur le CGI, le PedsQL et l'ACEND à 15 mois ont été exploratoires, et ont été en faveur du nusinersen par rapport au groupe contrôle.

### 8.1.2 Etude NURTURE, phase II, non comparative chez les nourrissons pré-symptomatiques avec 2 ou 3 copies du gène SMN2

Référence	
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01703988
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de nusinersen 12 mg chez des nourrissons pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA 5q et 2 ou 3 copies du gène SMN2.
Type de l'étude	Étude de phase II, non comparative, multicentrique, en ouvert.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 <sup>ère</sup> patient inclus) : mai 2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 15 mai 2018 Etude conduite dans 15 centres dans 7 pays (pas de centre en France)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nourrissons âgés de moins de 6 semaines à la 1<sup>ère</sup> injection ;</li> <li>- Diagnostic de SMA 5q confirmé par un test génétique ;</li> <li>- 2 ou 3 copies du gène SMN2</li> <li>- CMAP nerf cubital <math>\geq</math> 1 mV</li> <li>- Poids <math>\geq</math> 3<sup>ème</sup> percentile pour l'âge donné en suivant les recommandations spécifiques du pays</li> <li>- Age gestationnel de la mère de 37 à 42 semaines pour les naissances uniques et 34 à 42 semaines pour les naissances gémellaires.</li> </ul>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tout signe ou symptôme clinique fortement évocateur d'une SMA lors de la phase de sélection ou juste avant l'administration de la 1<sup>ère</sup> dose (J1)</li> <li>- Hypoxémie (saturation en oxygène &lt; 96% en éveil ou endormi sans supplémentation en oxygène ou assistance respiratoire, ou pour les altitudes &gt; 1000 m, saturation en oxygène &lt; 92 % en éveil ou endormi sans supplémentation en oxygène ou assistance respiratoire)</li> <li>- Présence d'une infection active non traitée ou insuffisamment traitée nécessitant un traitement antiviral ou antimicrobien durant la période de sélection.</li> <li>- Antécédent de méningite bactérienne ou encéphalite virale.</li> <li>- Antécédent de maladie cérébrale ou de la moelle épinière qui pourrait interférer avec l'injection intrathécale, la circulation du LCR ou les évaluations de sécurité.</li> <li>- Diagnostic de détresse respiratoire néonatal nécessitant un traitement par surfactant ou une ventilation invasive.</li> </ul>
Schéma de l'étude	Après une période de sélection de 3 semaines, les enfants étaient traités avec 4 injections IT de nusinersen 12 mg pendant la phase d'attaque (J1, J15, J29 et J64) suivies d'une injection réalisée tous les 4 mois (119 jours) au cours de la phase d'entretien (de J183 à J1730), soit au total 18 injections pendant 5 ans, conformément au schéma d'administration validé par l'AMM. Une dernière visite était prévue à J1820, soit 3 mois après la dernière injection dans le cadre de l'étude. Un échantillon de liquide céphalo rachidien - LCR - était prélevé lors de chaque injection pour réaliser les analyses prévues au protocole. En plus des visites prévues lors des jours d'injection, une visite à J365 et à J700 était réalisée pour collecter les données des nourrissons à l'âge de 13 mois et de 24 mois.

<p><b>Traitements étudiés</b></p>	<p><u>Traitement à l'étude</u> Injection de nusinersen 12 mg par voie intrathécale (IT) selon le schéma de l'AMM ; 4 injections en phase d'attaque (J1, J15, J29 et J64) puis une injection tous les 4 mois pendant la phase d'entretien (de J183 à J1730).</p> <p><u>Traitements concomitants</u> Durant toute la durée de l'étude, les investigateurs étaient autorisés à prescrire tout traitement ou à initier toute procédure considérée comme nécessaire pour prendre en charge le patient. Les traitements expérimentaux ou utilisés hors AMM n'étaient pas autorisés.</p>
<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p><b><u>Survie sans assistance respiratoire</u></b> définie par la survie en absence de trachéotomie ou de ventilation invasive ou non invasive durant au moins 6 h par jour pendant au moins 7 jours consécutifs. Il s'agit d'une analyse dans la population ITT/ES.</p>
<p><b>Parmi les critères de jugement secondaires</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pourcentage d'enfants vivants ;</b></li> <li>• <b>Atteinte des étapes motrices telles que définies par les critères OMS évalué aux âges de 13 et 24 mois, 3, 4 et 5 ans;</b> <i>Le développement moteur selon l'OMS comporte 6 étapes majeures (station assise sans support, station debout avec assistance, marche à 4 pattes, marche avec assistance, station debout sans assistance, marche autonome) que les enfants non malades acquièrent avant l'âge de 2 ans. Dans 95% des cas, le développement moteur d'un enfant non malade lui permet en moyenne de tenir assis sans assistance à l'âge de 8,0 mois, de marcher avec assistance à l'âge de 11,8 mois et de marcher de façon autonome à l'âge de 15,3 mois<sup>20</sup>. Ces critères ont été évalués par les aidants avec confirmation par les sites investigateurs lors des visites.</i></li> <li>• <b>Atteinte des étapes de développement moteur évaluées dans la section 2 de l'échelle HINE (HINE-2) évalué aux âges de 13 et 24 mois ;</b> <i>La section 2 de l'échelle HINE évalue 8 étapes motrices différentes du développement : préhension volontaire, capacité à lever le pied, contrôle de la tête, capacité à se retourner, à tenir assis, à marcher à quatre pattes, à se tenir debout et à marcher. Le score maximal est de 26, avec un score maximal pour chaque catégorie allant de 2 à 4 points. C'est une échelle générique, validée pour la population infantile générale. Un patient répondeur était défini par : - une augmentation d'au moins 2 points de l'item « capacité à lever le pied » OU un score maximal de 4 points de cette étape motrice OU une augmentation d'au moins 1 point dans les catégories suivantes : contrôle de la tête, capacité à tenir assis, à se retourner, à marcher à quatre pattes, à se tenir debout ou à marcher, ET, -le nombre de catégories dans lesquelles la fonction motrice du patient s'est améliorée est plus important que celui dans lesquelles elle s'est dégradée (la catégorie préhension volontaire n'est pas prise en compte dans ce critère).</i></li> <li>• <b>Evolution du score CHOP-INTEND par rapport à l'inclusion ;</b> <i>Evalue la fonction motrice chez des patients avec une faiblesse motrice significative, en particulier les patients SMA de type I. - Comprend 16 items évaluant les mouvements, les capacités de se retourner, de flexion, extension, chacun avec un score de 0 à 4, soit un score maximal de 64 points. - Un patient était considéré comme répondeur si une amélioration d'au moins 4 points était observée entre le score mesuré à la dernière visite (J183, J302 ou J394 selon les patients) et le score à l'inclusion.</i></li> <li>• <b>Evolution des paramètres de croissance par rapport aux valeurs à l'inclusion ;</b> <i>Le poids, la taille, le périmètre crânien, le périmètre thoracique, le tour de bras, ont été mesurés tout au long de l'étude et mise en regard avec les valeurs normales standard de croissance de ces paramètres selon l'OMS.</i></li> </ul>

<sup>20</sup> WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. Acta Paediatr Suppl 2006 ; 450:86-95.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Proportion d'enfants développant des symptômes cliniques de SMA évalué à l'âge de 13 et/ou 24 mois</b></li> </ul> <p><i>Il est considéré qu'un enfant développe des symptômes de SMA si:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- à l'âge de 13 ou 24 mois le poids de l'enfant est en dessous du 5<sup>ème</sup> per-centile ou si, par rapport à l'inclusion, le poids pour l'âge décroît d'au moins 2 percentiles majeurs [3ème, 5ème, 10ème, 25ème ou 50ème) ou, si une gastrostomie percutanée pour assistance nutritionnelle est mise en place ;</li> <li>- Si à l'âge de 13 ou 24 mois l'enfant est incapable de tenir assis sans support, de tenir debout avec assistance ou de marcher à quatre pattes ;</li> <li>- Si à l'âge de 24 mois l'enfant est incapable de marcher avec assistance, de tenir debout seul ou de marcher seul ;</li> <li>- Si l'enfant a arrêté le traitement ou est décédé avant la visite prévue à l'âge de 13 ou 24 mois.</li> </ul> <p><i>Les données relatives à l'âge de 13 et de 24 mois, étaient recueillies respectivement lors de la visite à J365 et de la visite à J700.</i></p> <p><u>Parmi les 13 critères de jugements exploratoires suivants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Evolution de l'amplitude CMAP par rapport à l'inclusion ;</b> <i>Un enfant était considéré comme répondeur si l'amplitude du signal CMAP du nerf péronier observée à la dernière visite réalisée (J183, J302 ou J394) était augmentée ou maintenue à <math>\geq 1mV</math> par rapport à la valeur à l'inclusion.</i></li> <li>• <b>Evolution de la distance au 6-Minute Walking Test (6MWT) une fois la marche acquise ;</b> <i>Score mesurant la distance maximale qu'une personne peut marcher en 6 minutes.</i></li> <li>• <b>Survie sans assistance respiratoire permanente ;</b> <i>Définie par l'occurrence d'une trachéotomie ou d'une ventilation durant au moins 16 h par jour pendant plus de 21 jours consécutifs, en l'absence d'un épisode aigu réversible ;</i></li> <li>• <b>Etude des données dans la fratrie des patients</b> <i>Les données rétrospectives et prospectives des frères et sœurs d'enfants inclus dans NURTURE ayant une SMA ont été collectés. Les différences en termes d'âge de survenue de symptômes, âge de décès, âge au moment d'assistance pour la ventilation, et plus haute étape atteinte de développement moteur.</i></li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	Il n'a pas été calculé de taille d'échantillon.
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Critères de jugement principal et critère de jugements secondaires</u> Les analyses intermédiaires ont été réalisées dans la population ITT/ES.</p> <p>Le critère de jugement principal sur la survie sans assistance respiratoire a été évalué avec une courbe de Kaplan-Meier pour décrire l'âge médian de la survenue d'un événement répondant à ce critère. L'atteinte d'étape spécifique sur les scores HINE et les étapes motrices définies par l'OMS étaient également présenté avec une courbe de Kaplan-Meier.</p> <p>Les critères secondaires exploratoires ont été obtenus sur des analyses intermédiaires pour les nourrissons qui atteignaient la visite cible pour la mesure du critère. Tous les critères secondaires ont été évalués à l'âge de 13 et 24 mois. Les analyses sont descriptives et aucune gestion du risque <math>\alpha</math> n'était prévue.</p> <p>Pour les critères de jugement continu, les résultats descriptifs étaient présentés avec le nombre de patient concernés, moyenne, écart-type, médiane, minimum et maximum. Pour les critères de jugement par catégorie, les résultats descriptifs comprenaient le nombre de patients concernés et le pourcentage de patients dans chaque catégorie.</p> <p>Les dates des analyses intermédiaires étaient déterminées en fonction de l'avancement de l'étude et du nombre de patients ayant effectué des visites spécifiques. Les données disponibles correspondent à la 6<sup>ème</sup> analyse intermédiaire, en date du 15 mai 2018, date à laquelle tous les patients avaient une durée de traitement minimale de traitement de 421 jours. Cette étude est toujours en cours.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p>

Population ITT : ensemble des patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement par nusinersen.

Population ITT/ES : patients ITT qui ont réalisé la visite de suivi correspond à l'analyse intermédiaire prévue ou qui auraient pu faire cette visite s'ils n'avaient pas quitté l'étude ou étaient décédé.

Population PP (per-protocol) : correspond aux patients ITT ayant reçu au moins 4 injections de nusinersen

#### Principaux amendements au protocole

Dans les versions 1 à 5 du protocole, le volume d'injection était ajusté en fonction de l'âge du patient et du volume de LCR estimé. A partir de la version 6 du protocole, tous les patients recevaient 12 mg de nusinersen dans 5 mL de solution.

A partir de la version 4 du protocole (Septembre 2015), l'étude des données de la fratrie sur l'évolution de la maladie a été ajouté comme critère exploratoire.

## **Résultats :**

### **► Effectifs**

Le nombre de patients inclus à la date de l'analyse intermédiaire du 15 mai 2018 était de 25 nourrissons : 15 avec 2 copies du gène SMN2 et 10 avec 3 copies.

Tous les enfants ont effectué la visite à J64 et constituent donc la population ITT/ES.

Des déviations majeures au protocole ont été rapportées pour 19/25 (76 %) enfants concernant notamment l'évaluation de valeurs de laboratoire, les procédures de l'étude, le calendrier de visite et le consentement éclairé. Aucune de ces déviations n'a conduit à un arrêt de l'étude.

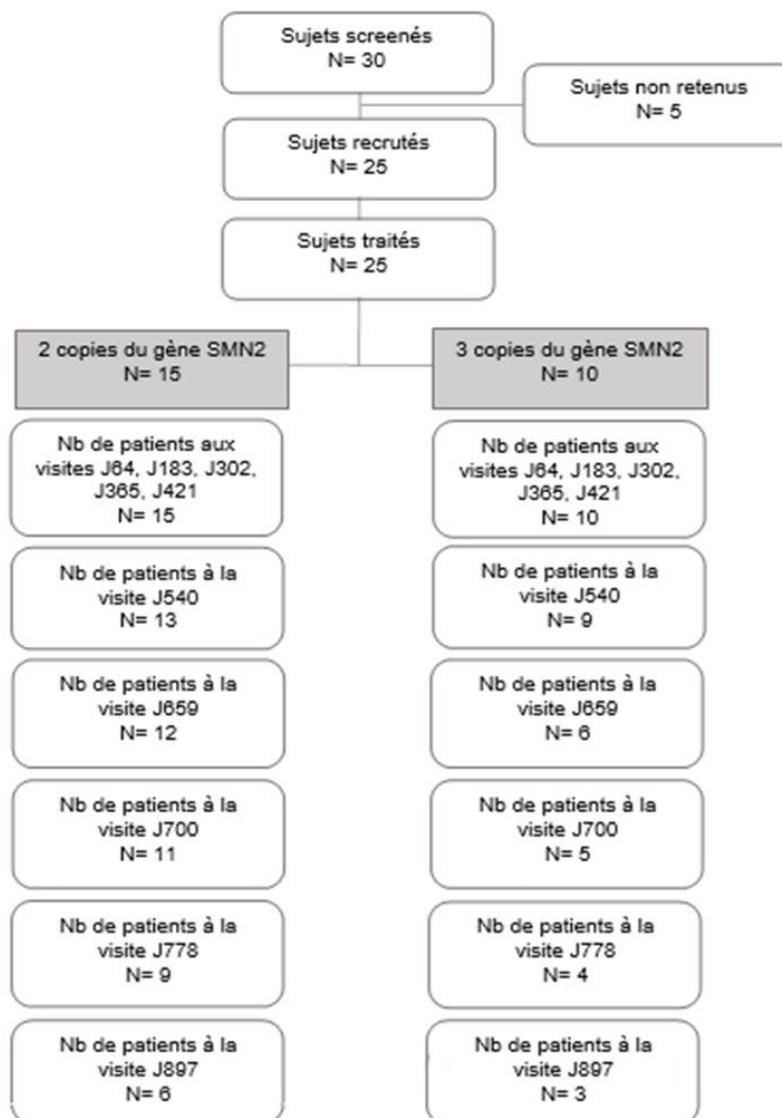


Figure 1 : Répartition et durée de suivi des patients dans l'étude NURTURE

## Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude NURTURE

	Nourrissons avec 2 copies du gène SMN2 (N = 15)	Nourrissons avec 3 copies du gène SMN2 (N = 10)	Total (N = 25)
<b>Age, jours</b>			
Moyenne (Ecart-type)	19,5 (9,29)	22,3 (12,45)	20,6 (10,51)
Médiane	19	23	22
Minimum-maximum	8 - 41	3-42	3-42
<b>Sexe, n (%)</b>			
Masculin	8 (53)	4 (40)	12 (48)
Féminin	7 (47)	6 (60)	13 (52)
<b>Score CHOP-INTEND</b>			
Médiane	45,0	53,5	50,0
Min-Max	25-60	40-60	25-60
<b>Score HINE-2</b>			
Moyenne (écart-type)	2,7 (1,59)	3,2 (1,87)	2,9 (1,69)
Médiane	3,0	3,0	3,0
Min-Max	0-5	0-7	0-7
<b>Mesure CMAP (mV) - Amplitude du nerf cubital</b>			
N	14	10	24
Médiane	2,30	2,90	2,65
Min-Max	1,0 – 6,7	1,8 – 4,9	1,0 – 6,7

## Durée de suivi des patients dans l'étude

La durée médiane de suivi des 25 patients dans l'étude était d'environ 27 mois, soit 826 jours allant d'environ 15 à 35 mois, soit 461 à 1 081 jours. L'âge médian des patients à la dernière visite était de 26 mois (minimum : 14 mois ; maximum : 34 mois)

Tous les enfants ont reçu au moins 7 injections, et 2 ont reçu un maximum de 12 injections. Le nombre médian d'injections était de 10 (moyenne de  $9,6 \pm 1,56$ ). Lors de leur dernière visite, l'âge moyen des 25 enfants était de plus de 2 ans (26 mois) allant de 14 à 34 mois.

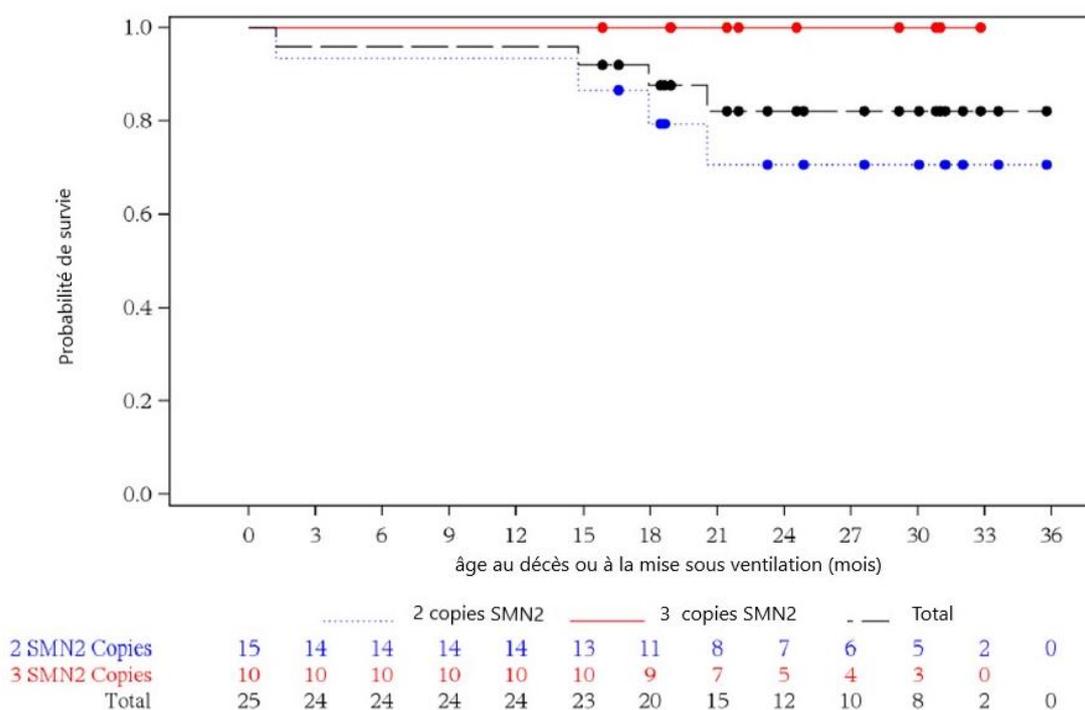
Tableau 2 : Durée de suivi des patients dans l'étude NURTURE

	2 copies SMN2 (N = 15)	3 copies SMN2 (N = 10)	Total (N = 25)
<b>Age à la dernière visite (mois)</b>			
Moyenne (écart-type)	25,76 (6,244)	23,28 (6,083)	24,77 (6,177)
Médiane	26,9	22,7	26,0
Min – Max	14 – 34,3	14,5 – 31	14 – 34,3
<b>Durée de suivi à la dernière injection (mois)</b>			
Moyenne (écart-type)	25,15 (6,336)	22,58 (5,871)	24,12 (6,164)
Médiane	26,4	22,5	25,4
Min – Max	13,7 – 33,8	13,8 – 29,7	13,7 – 33,8
<b>Durée de suivi total (mois)</b>			
Moyenne (écart-type)	26,84 (6,363)	23,84 (5,806)	25,64 (6,206)
Médiane	27,3	23,0	27,14
Min – Max	16,3 – 35,5	15,1 – 31,5	15,1 – 35,5

## Critères de jugement principal, survie sans assistance respiratoire dans la population ITT/ES

A la date du 15 mai 2018, avec un âge médian à la dernière visite de suivi de 26 mois (moyenne de  $24,8 \pm 6,2$ ), 21 enfants sur les 25, répondaient à ce critère (cf Figure 2). Pour 4 enfants, avec 2 copies du gène SMN2, une ventilation a été instaurée durant au moins 6 h par jour pendant au moins 7 jours consécutifs suite à une affection aiguë réversible : une pneumonie, une pathologie infectieuse intercurrente (infections à rhinovirus), une bronchiolite et un cas de sinusite accompagné d'infection des voies aériennes supérieures. Aucun enfant n'est décédé ni n'a eu recours à une trachéotomie.

A la date de la dernière visite, 2 enfants ne recevaient plus aucun support ventilatoire et 2 enfants continuaient de bénéficier d'une ventilation non invasive.



**Figure 2 : Courbe de Kaplan Meier sur le critère de jugement principal de l'étude NURTURE : survenue du décès ou de la mise sous ventilation permanente ou de la mise en place d'une trachéotomie**

#### ► Critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion de la multiplicité

##### ➤ Pourcentage d'enfants vivants

A la date du 15 mai 2018, les 25 patients (100 %) étaient vivants, avec un âge médian à la dernière visite de suivi de 26 mois et le patient le plus âgé avait 34 mois à la dernière visite de suivi.

##### ➤ Atteinte des étapes motrices telles que définies par les critères OMS

A la date du 15 mai 2018, et considérant pour chaque enfant la dernière visite effectuée dans l'étude NURTURE, avec un âge médian de 26 mois et un âge minimum de 14 mois pour les plus jeunes :

- 100% (25/25) des enfants avaient acquis la station assise sans support.
- 88% (22/25) des enfants avaient acquis la marche avec assistance, 12/15 (80%) des enfants avec 2 copies SMN2, et 10/10 (100%) des enfants avec 3 copies SMN2.
- 77% (17/22) des enfants de plus de 15,3 mois avaient acquis la marche autonome, 8/13 (62%) des enfants avec 2 copies SMN2, et 9/9 (100%) des enfants avec 3 copies SMN2.
- 3 enfants (2 enfants avec 2 copies SMN2 et 1 enfant avec 3 copies) n'avaient pas acquis la marche autonome, mais leur âge à la dernière visite était inférieur au 95ème percentile de l'âge attendu pour cette acquisition chez l'enfant sain (15,3 mois), et n'ont pas été pris en compte dans l'analyse de cette acquisition.

La Figure 3 illustre pour chacun des 25 patients l'acquisition des étapes de développement moteur, selon l'OMS, sur observation des aidants et avec confirmation des sites investigateurs lors des visites.

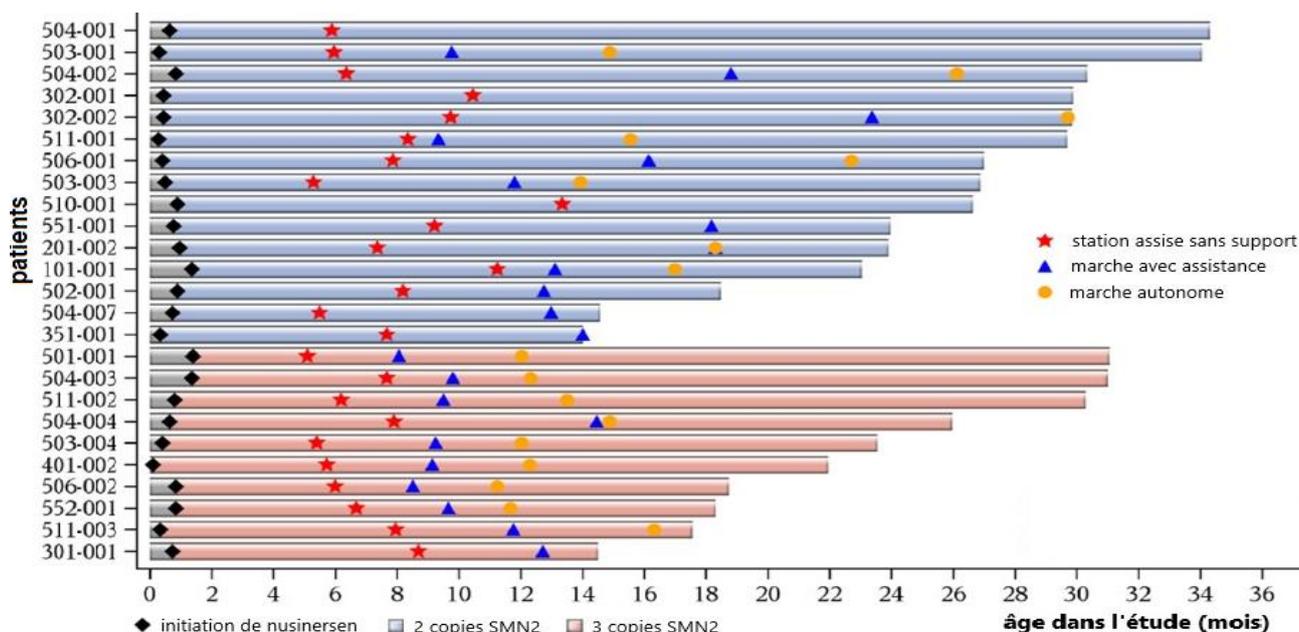


Figure 3 : Atteinte des étapes de développement moteur (OMS) en date du 15 mai 2018 sur observation des aidants et avec confirmation des sites investigateurs

Le Tableau présente les résultats sur les 6 étapes de développement moteur de l'OMS en fonction du nombre de copies SMN2 avec l'âge d'acquisition une fois validé par le site investigateur.

Tableau 3 : Résultats sur le critère d'atteinte des étapes du développement moteur de l'OMS sur observation des aidants et avec confirmation des sites investigateurs

Etape OMS du développement moteur % (n/N)	2 copies SMN2 (N=15)	3 copies SMN2 (N=10)	Effectif total (N=25)	Age médian selon OMS
<b>Station assise sans support</b>				
Enfants ayant acquis cette étape	100 % (15/15)	100 % (10/10)	100 % (25/25)	-
Médiane	10,3	7,1	10,3	5,9
IC 95%	6,6 - 10,8	6,0 - 10,4	6,7 - 10,5	5,8 - 6,0
<b>Station debout avec assistance</b>				
Enfants ayant acquis cette étape	93 % (14/15)	100 % (10/10)	100 % (25/25)	-
Médiane	10,4	10,4	10,4	7,4
IC 95%	6,7 - 14,2	4,5 - 10,7	10,2 - 10,9	7,3 - 7,5
<b>Marche à 4 pattes</b>				
Enfants ayant acquis cette étape	73 % (11/15)	100 % (10/10)	84 % (21/25)	-
Médiane	18,4	10,5	12,4	8,3
IC 95%	10,4 - 22,5	7,3 - 10,9	10,4 - 21,8	8,2 - 8,4
<b>Marche avec assistance</b>				
Enfants ayant acquis cette étape	80 % (12/15)	100 % (10/10)	92 % (23/25)	-
Médiane	18,0	11,1	13,2	9,0
IC 95%	12,5 - 22,5	10,2 - 12,9	11,3 - 18,0	8,9 - 9,1
<b>Station debout sans assistance</b>				
Enfants ayant acquis cette étape	60 % (9/15)	90 % (9/10)	72 % (18/25)	-
Age médian d'acquisition	23,8	13,3	17,9	10,8
IC 95%	14,5 - NA	10,3 - 17,5	14,3 - 23,98	10,7 - 11,0
<b>Marche autonome</b>				
Enfants ayant acquis cette étape	53 % (8/15)	90 % (9/10)	68 % (17/25)	-
Enfants âgés d'au moins 15,3 mois (95 <sup>ème</sup> percentile selon l'OMS)	13	9	22	-
Enfants âgés d'au moins 15,3 mois ayant acquis l'étape (J459)	62 % (8/13)	100 % (9/9)	77 % (17/22)	-
Age médian d'acquisition	26,4	13,7	18,4	12,0
IC 95%	18,0 - NA	12,4 - 17,5	14,3 - 26,4	11,9 - 12,1

➤ **Atteinte des étapes de développement moteur évaluées dans la section 2 de l'échelle HINE (HINE-2) évalué aux âges de 13 et 24 mois**

A J365, tous les enfants (25/25) étaient répondeurs. A J700, 15 enfants avaient fait la visite et étaient tous répondeurs. Pour la dernière visite effectuée à J778, les 13 enfants ayant effectué la visite étaient répondeurs. La médiane du score HINE-2 à l'inclusion était de 3,0 (min : 0 ; max : 7), il est passé à J365 à 23 (min : 13 ; max : 26), puis à J700 à 24 (min : 13 ; max : 26) et enfin à J778 à 26 (min : 18 ; max : 26).

A la date du 15 mai 2018, tous les enfants (25/25) avaient atteint le score maximal au cours de l'étude dans 3 des 8 catégories de développement du score HINE-2 :

- Maintien de la tête (« maintenue droite de façon constante »)
- Préhension volontaire (« pince acquise »)
- Retournement (« capacité de se retourner de plat ventre à plat dos dans les 2 sens »)

A la date de la dernière visite :

- 1 patient sur 25 n'avait pas atteint le score maximal pour la « station assise » et avait besoin de soutien ;
- 1 patient sur 25 n'avait pas atteint le score maximal pour la « capacité à toucher ses orteils » et il pouvait toucher ses jambes ;
- 5 patients n'avaient pas atteint le score maximal pour « marcher à 4 pattes », 2 se tenaient sur les coudes et 3 savaient ramper ;
- 9 patients sur 25 n'avaient pas atteint la « station debout sans support », 7 se tenaient debout avec support, 1 était capable de porter son poids, et 1 n'était pas capable de porter son poids ;
- 9 patients sur 25 n'étaient pas capables de « marcher en autonomie », 6 avaient besoin de support pour avancer et 3 ne marchaient pas.

➤ **Evolution du score CHOP-INTEND par rapport à l'inclusion**

En moyenne le score CHOP-INTEND entre l'inclusion et la dernière visite a été amélioré de  $12,7 \pm 9,11$  points (en médiane 10,0 ; min : 1 ; max 37).

La médiane du score CHOP-INTEND à l'inclusion était de 50,0 (min : 25 ; max : 60). Ce score est passé à J365 à 62 (min : 44 ; max : 64) évalué chez 25 patients, puis à J700 à 60 (min : 43 ; max : 64) évalué chez 12 patients et enfin à la dernière visite pour l'ensemble des patients à 64, score maximal atteignable (min : 46 ; max : 64).

Tous les patients ont eu une amélioration de leur score CHOP-INTEND :

- 80% (20/25) des enfants avaient eu une amélioration supérieure ou égale à 5 points
- 52% (13/25) des enfants avaient eu une amélioration supérieure ou égale à 10 points. Deux enfants avaient un score total de 60 à l'inclusion.

➤ **Proportion d'enfants développant des symptômes cliniques d'ASA**

A l'âge de 13 mois (visite J365 effectuée chez tous les enfants), 12/25 (48%) ont présenté des symptômes de SMA :

- 67% (10/15) dans le groupe des nourrissons avec 2 copies *SMN2*,
- 20% (2/10) dans le groupe des nourrissons avec 3 copies *SMN2*.

A l'âge de 24 mois (visite J700 effectuée chez 16 patients, 11 patients avec 2 copies *SMN2* et 5 patients avec 3 copies *SMN2*), 7/16 enfants (44%) ont présenté des symptômes de SMA :

- 64% (7/11) dans le groupe des enfants avec 2 copies *SMN2*,
- aucun (0/5) dans le groupe des enfants avec 3 copies *SMN2*.

➤ **Données issues des fratries des patients inclus dans NURTURE**

Pour chaque enfant inclus dans NURTURE, il était prévu, si possible, de collecter des données issues des enfants de la même fratrie concernant le nombre de copie du gène *SMN2*, l'histoire de la maladie et les éventuels traitements. Cependant aucune analyse statistique n'était prévue au protocole sur la base de ces données.

L'objectif était d'illustrer la progression de la maladie en l'absence de traitement en phase pré-symptomatique.

En considérant la concordance des phénotypes d'ASA au sein d'une même fratrie (cf. chapitre 04 Besoin médical) les données disponibles des frères et sœurs de patients inclus dans l'étude NURTURE (n = 25) sont considérées évocatrices de la progression de la maladie en l'absence de traitement par SPINRAZA (nusinersen) au stade pré-symptomatique.

En date du 15 mai 2018, des données étaient disponibles dans les fratries de 19 nourrissons inclus dans l'étude NURTURE non traités au stade pré-symptomatique :

Les 19 nourrissons inclus dans l'étude NURTURE avaient un ou plusieurs frère(s) ou sœur(s) non inclus. Au total des données étaient disponibles pour 22 frères et sœurs et 2 demi-frère/sœur correspondant à 24 liens fraternels pour l'analyse, dont 1 lien fraternel reliant 2 jumeaux inclus dans NURTURE à 1 frère/sœur non inclus.

Au total, parmi les 24 liens relationnels frères/sœurs, le nombre de copies *SMN2* était connu pour 17 des frères ou sœurs de 15 nourrissons inclus dans NURTURE, 9 avec 2 copies *SMN2*, 5 avec 3 copies *SMN2* et 1 avec 3 copies *SMN2* sur l'exon 7 et 2 copies *SMN2* sur l'exon 8. Ce nombre de copies était strictement concordant pour ces fratries. A noter que par rapport au total de patients inclus dans NURTURE, les données par rapport à la fratrie sont manquantes pour 40 % des nourrissons (10/25).

Les données disponibles pour les fratries des enfants de l'étude NURTURE sont présentées dans le Tableau 1.

Pour les 23 frères et sœurs non inclus dans NURTURE :

- huit frères et sœurs étaient décédés, aucun de ces 8 enfants n'était traité ou inclus dans un essai clinique pour leur SMA,
- six enfants étaient décédés avant l'âge de 18 mois, un à l'âge de 84 mois et un à un âge non connu,
- un seul des frères et sœurs avec 3 copies *SMN2* avait acquis la marche,
- aucun des frères et sœurs avec 2 copies *SMN2* en âge de marcher de façon autonome n'avait acquis la marche.

En considérant la définition des patients ASA de type 1 comme étant les patients avec l'apparition des premiers symptômes de la maladie avant 6 mois, 10/12 patients avec 2 copies *SMN2* et 4/11 patients avec 3 copies *SMN2* pouvaient être considérés de type 1. Pour un enfant avec 2 copies *SMN2*, l'âge d'apparition des symptômes était inconnu. Pour les autres enfants, l'âge d'apparition des symptômes d'ASA était de 6 à 18 mois, correspondant à des patients ASA de type 2 : 1 patient avec 2 copies *SMN2* et 7 patients avec 3 copies *SMN2*.

Concernant les étapes motrices les plus élevées atteintes par les enfants :

- Pour 8 enfants, les capacités motrices étaient insuffisantes pour tenir assis sans support.
- Pour 5 enfants, la capacité à tenir assis sans support a été atteinte (âge à la dernière visite : 33, 46, 80, 124 et 153 mois), 3 d'entre eux étaient inclus dans une étude clinique.
- Pour 2 enfants, la marche avec assistance a été atteinte (âge à la dernière visite : 117 et 129 mois), l'un des enfants recevait du nusinersen (traitement symptomatique) et l'autre était inclus dans une autre étude clinique.
- Pour 1 enfant, la capacité à marcher avec assistance et à 4 pattes (âge à la dernière visite : 108 mois), cet enfant était traité par le nusinersen (traitement symptomatique).
- Dans une même fratrie l'étape motrice la plus élevée a été la capacité à marcher 2 pas (âge à la dernière visite : 61 mois) et la capacité à être ambulant (âge à la dernière visite : 36 mois)

**Tableau 1 : Données disponibles dans les fratries des enfants de l'étude NURTURE.**

	ID du Patient	ID du frère / sœur	Nombre de copies du gène SMN2			Age d'apparition des symptômes	Age d'acquisition de la station assise	Age d'acquisition de la marche	Vivant / Age au dernier contact	Age au décès	Age d'inclusion dans un essai	Age d'initiation de SPINRAZ <sup>®</sup>	Etape de développement moteur la plus importante accomplie (rapportée par les parents)	
			2	3	inconnu									
Patients avec 2 copies SMN2	101-001	-1	1			3 mois	non atteint	non atteint	vivant / 108 mois			119 mois	capacité à bouger le doigt en distal	
	201-002	-1	1			2 mois	non atteint	non atteint	décédé	10 mois			Inconnue	
	302-001	-1	*			0,09 mois	9 mois	non atteint	vivant / 53 mois				inconnue	
	302-002		*	1										
	351-001	-1			1	inconnu	inconnu	inconnu	décédé	inconnu			inconnue	
	502-001	-1	1			3 mois	non atteint	non atteint	décédé	4 mois				inconnue
	503-001	-1	1			8 mois	6 mois	non atteint	vivant / 129 mois		82 mois			marcher avec assistance
	504-001	-1			1	1 mois	non atteint	non atteint	vivant / 58 mois					aucun développement moteur
	504-002	-1	1			2 mois	non atteint	non atteint	décédé	16 mois				capacité à lever les bras mais pas les jambes
	506-001	-1	1			0 mois	non atteint	non atteint	vivant / 64 mois			75 mois		capacité à porter la main à la bouche
			-2	1		0 mois	non atteint	non atteint	vivant / 3 mois		0 mois			
	510-001	-1			1	3 mois	non atteint	non atteint	décédé	13 mois				capacité à lever les jambes
511-001	-1	1			3 mois	non atteint	non atteint	décédé	7 mois				capacité à être nourri au biberon jusqu'à 5 mois	
Patients avec 3 copies	401-002	-1		1 <sup>y</sup>	4 mois	22 mois	non atteint	vivant / 46 mois					capacité à s'asseoir sans support	
	501-001	-1		1	6 mois	7 mois	non atteint	vivant / 80 mois		45 mois			capacité à s'asseoir sans support	
	504-003	-1		1	4 mois	6 mois	non atteint	vivant / 153 mois		8 mois				capacité à s'asseoir sans support
		-2		1	3 mois	8 mois	non atteint	vivant / 108 mois		3 mois	89 mois			marcher avec assistance et à 4 pattes
		-3 <sup>z</sup>		1	1 mois	non atteint	non atteint	décédé	84 mois					aucun développement moteur
		-4 <sup>z</sup>		1	6 mois	non atteint	non atteint	décédé	18 mois					capacité à tenir sa tête
	504-004	-1		1	12 mois	6 mois	non atteint	vivant / 124 mois		108 mois			capacité à s'asseoir sans support	
	506-002	-1		1	15 mois	6 mois	non atteint	vivant / 61 mois						capacité à marcher 2 pas
		-2		1	18 mois	5 mois	12 mois	vivant / 36 mois						capacité à être ambulant
511-002	-1			1	15 mois	5 mois	non atteint	vivant / 117 mois			105 mois		marcher avec assistance	
511-003	-1			1	6 mois	5 mois	non atteint	vivant / 33 mois					capacité à s'asseoir sans support	

### ► **Données de suivi en date du 29 mars 2019**

A la dernière visite, l'âge médian des enfants était de 34,8 mois (min : 25,7 – max : 45,4). Tous les enfants étaient vivants, sans trachéotomie ni ventilation permanente. Au total, pour 4 enfants, une ventilation a été initiée durant au moins 6 h par jour pendant au moins 7 jours consécutifs.

Tous les enfants avaient atteint la capacité de s'asseoir sans support, 92 % (23/25) étaient capables de marcher avec assistance et 88 % (22/25) avaient atteint la marche autonome (10/10 patients avec 3 copies SMN2 et 12/15 avec 2 copies SMN2).

A la dernière visite, 20/25 patients (80 %) avaient atteint le score CHOP-INTEND maximal de 64. Les 5 patients qui n'avaient pas atteint le score maximal, mais avaient un score  $\geq$  48 avaient 2 copies SMN2.

A l'âge de 13 mois (visite J365 effectuée chez tous les enfants), 12/25 (48%) ont présenté des symptômes de SMA :

- 67 % (10/15) dans le groupe des nourrissons avec 2 copies SMN2,
- 20 % (2/10) dans le groupe des nourrissons avec 3 copies SMN2.

A l'âge de 24 mois (visite J700 effectuée chez tous les enfants, 7/25 enfants (28 %) ont présenté des symptômes de SMA :

- 47 % (7/15) dans le groupe des enfants avec 2 copies SMN2,
- aucun (0/10) dans le groupe des enfants avec 3 copies SMN2.

## **08.2** Qualité de vie

Une analyse exploratoire de la qualité de vie des patients était prévue dans l'étude NURTURE à partir de J700 à l'aide de questionnaires complétés par les parents ou les aidants. Il s'agissait du questionnaire ACEND et de 2 questionnaires PedsQL pour les enfants à partir de 2 ans : PedsQL 4.0 score générique et PedsQL 3.0 module neuromusculaire. Il n'y avait pas de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples, ni d'objectif pré-spécifié au protocole. Lors de l'analyse intermédiaire du 15 mai 2018 et dans la publication sur les données de suivi en date du 29 mars 2019 il n'y avait pas de résultats disponibles sur la qualité de vie.

## **08.3** Tolérance

### **8.3.1** Données issues des études cliniques

#### **8.3.1.1** Rappel des données de l'évaluation initiale de SPINRAZA 18 janvier 2018

Les événements indésirables des études ENDEAR et CHERISH étaient majoritairement d'ordre respiratoire et infectieux, en accord avec l'histoire naturelle de la maladie ou en lien avec le mode d'administration par injection intrathécale et ponction lombaire.

Les données de l'EAP (Early Access Program) et de l'ATU en France, mis en place en septembre 2016, n'ont pas mis en évidence la survenue d'autres types d'effets indésirables.

#### ► **Etude ENDEAR dans l'amyotrophie spinale de type I ayant débuté avant l'âge de 6 mois**

Des événements indésirables ont été rapportés dans des proportions similaires dans les 2 groupes avec 40/41 patients dans le groupe contrôle (98 %) et 77/80 dans le groupe nusinersen (96 %). Aucun événement indésirable n'a été considéré comme lié au traitement. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez davantage de patients du groupe contrôle avec 39/41 patients (95 %) versus 61/80 patients (76 %) dans le groupe nusinersen. De même que les événements indésirables entraînant le décès des patients, ont été rapportés chez 16/41 patients (39 %) dans le groupe contrôle versus 13/80 patients (16 %) dans le groupe nusinersen.

### ► Etude dans l'amyotrophie spinale de type II ayant débuté après l'âge de 6 mois (CHERISH, CS4)

Dans l'étude CHERISH, des événements indésirables ont été rapportés chez 42 patients (100 %) du groupe contrôle et 78/84 patients (93 %) du groupe nusinersen. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez davantage de patients du groupe contrôle avec 12/42 patients (29 %) versus 14/84 patients (17 %) du groupe nusinersen. Aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme lié au traitement. Aucun décès n'a été rapporté dans l'étude.

#### 8.3.1.2 Etude NURTURE

Les 25 patients inclus ont tous rapporté au moins un événement indésirable.

Les événements indésirables les plus fréquents concernaient le système organe classe des infections avec 24 patients qui ont rapporté un total de 158 événements. Les événements indésirables rapportés chez au moins 5 patients ont été :

- Parmi les infections : infection des voies aériennes supérieures (n =17), rhinopharyngite (n =11), otite (n = 7), grippe (n =5), pneumonie (n=5),
- Parmi les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux (n =10), rhinorrhée (n =8), congestion nasale (n =6)
- Parmi les troubles gastrointestinaux : constipation (n =5), diarrhée (n =5), vomissement (n = 5).
- Parmi les troubles cutanés et sous-cutanés : érythème fessier (n = 5)
- Dans d'autres systèmes organe classe (classification MedDRA) : anémie (n =5), allergie saisonnière (n =7), tachycardie (n = 5) ont également été rapportés.

Des événements indésirables ont été considérés comme reliés à la ponction lombaire pour 6 patients.

Au total, 9 patients ont rapporté au moins un événement indésirable grave, considéré comme non lié au traitement, avec notamment : pneumonie (n = 4), bronchiolite (n= 2) et détresse respiratoire (n =2). Tous les événements indésirables graves ont été résolus.

Aucun de ces événements indésirables n'a conduit à un arrêt de traitement.

Aucun patient n'est décédé au cours de l'étude.

### ► Données de suivi en date du 29 mars 2019

Au total, 8 enfants ont rapporté des événements indésirables susceptibles d'être lié au nusinersen.

#### 8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du plan de gestion de risques en vigueur au 19 novembre 2019 (version 12 .0) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	- -
<b>Risques importants potentiels</b>	- Hydrocéphalie - Thrombocytopénie et anomalies de la coagulation - Toxicité rénale
<b>Informations manquantes</b>	- Profil de sécurité chez les patients de plus de 18 ans - Profil de sécurité chez les patients ayant une scoliose sévère et progressive - Profil de sécurité chez les patients recevant des ponctions lombaires à répétition - Profil de sécurité chez les patients exposés au long cours à Spinraza - Profil de sécurité en cas de grossesse et d'allaitement - Profil de sécurité chez les patients ayant un nombre de copies de SMN2 élevé ou bas et/ou une sévérité de la pathologie différente de celle de la majorité des patients inclus dans le programme clinique de Spinraza (c'est-à dire SMA de type 0 ou de type IV).

### 8.3.3 Données issues des PSUR

Le PSUR n°4, couvrant la période du 01 décembre 2018 au 30 mai 2019 a été fourni par le laboratoire.

Au total, 352 patients ont été exposés à SPINRAZA (nusinersen) au cours du développement clinique.

Sur la période un signal d'insuffisance hépatique aigüe a été clos.

A la demande des autorités (FDA et Swiss medic) plusieurs événements sont sous surveillance renforcée : thrombocytopénie, anomalies de la coagulations, anomalies rénales incluant une discussion de tous les cas de glomérulonéphrite, de syndrome néphrotique ou de protéinurie d'origine néphrotique, complications graves liées à la ponction lombaire, troubles hépatiques graves, cas graves d'hyponatrémie, tous les cas rapportés de vascularite ou de suspicion de vascularite, événements cardiaques, neurotoxicité, éruptions cutanées en plus des vascularites, hydrocéphalie.

Il n'a pas été mis en évidence de nouveaux signaux susceptibles de modifier les conclusions du dernier PSUR.

### 8.3.4 Données issues du RCP

#### « Résumé du profil de sécurité

L'évaluation de la sécurité de Spinraza est basée sur deux études cliniques de phase III menées chez des nourrissons (étude CS3B) et des enfants (étude CS4) atteints de SMA, ainsi que sur une étude de phase II menée chez des nourrissons et des enfants atteints de SMA (étude CS7) et des études en ouvert incluant des nourrissons pré-symptomatiques (étude CS5) ayant un diagnostic génétique de SMA et des nourrissons et enfants atteints de SMA. L'étude CS11 a inclus des nourrissons et des enfants chez lesquels la SMA a été d'apparition plus tardive, notamment ceux issus des études CS3B, CS4 et CS12. Sur les 346 patients ayant reçu Spinraza pendant une durée allant jusqu'à 5 ans, 258 patients ont été traités pendant au moins un an.

#### Liste tabulée des effets indésirables

[...]

**Tableau 2: Effets indésirables liés à la ponction lombaire rapportés dans l'étude CS4 (SMA d'apparition plus tardive) avec une incidence supérieure d'au moins 5 % chez les patients traités par Spinraza que chez les patients du groupe de traitement simulé**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Terme préférentiel MedDRA	Catégorie de fréquence dans le groupe Spinraza, n = 84
Affections du système nerveux	Céphalées*	Très fréquent (≥ 1/10)
Affections gastro-intestinales	Vomissements*	Très fréquent (≥ 1/10)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgies*	Très fréquent (≥ 1/10)

\* Effets indésirables jugés comme étant liés à la ponction lombaire. Ces événements peuvent être considérés comme des manifestations du syndrome post ponction lombaire.

#### Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation

Des effets indésirables ont été identifiés lors de l'utilisation de Spinraza depuis la commercialisation. Chez des patients traités par Spinraza administré par ponction lombaire, une infection grave telle qu'une méningite, a été observée. Des cas d'hydrocéphalie communicante, de méningite aseptique et d'hypersensibilité (ex., angio-œdème, urticaire et éruption cutanée) ont également été rapportés. La fréquence de ces effets indésirables est indéterminée car ils ont été notifiés dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation.

#### Description de certains effets indésirables

Des effets indésirables associés à l'administration de Spinraza par ponction lombaire ont été observés. Dans la majorité des cas, ils ont été rapportés dans les 72 heures suivant l'acte. L'incidence et la sévérité de ces événements sont conformes avec celles attendues lors d'une ponction lombaire. Il n'a pas été observé de complications graves des ponctions lombaires, telles que des infections graves, dans les études cliniques de Spinraza.

Certains événements indésirables fréquemment associés à une ponction lombaire (par exemple céphalées et dorsalgies) ne pouvaient pas être évalués dans la population de nourrissons exposés à Spinraza en raison de la communication limitée dans cette tranche d'âge.

#### Immunogénicité

La réponse immunitaire au nusinersen a été déterminée chez 346 patients dont les échantillons plasmatiques prélevés à l'inclusion et après le début de l'étude ont été analysés pour la recherche d'anticorps anti-médicament (AAM). L'incidence des AAM a été globalement faible, avec au total 15 patients (4 %) classés comme positifs pour les AAM, parmi lesquels 4 présentaient une réponse thérapeutique transitoire, 5 une réponse persistante et 6 une réponse ne pouvant pas être classée comme transitoire ou persistante au moment du gel des données. L'impact de l'immunogénicité sur la sécurité n'a pas été formellement analysé car le nombre des enfants présentant des AAM était faible. Cependant, les données de sécurité individuelles des patients ayant développé des AAM sous traitement ont été examinées et aucun EI d'intérêt n'a été identifié.

## **08.4 Données relatives aux études post inscription sollicitées par la CT**

Sans objet. Cf rubrique 08.7 Programme d'études pour les prochains résultats de l'étude post inscription.

## **08.5 Données d'utilisation**

Une EAP (early access program) dans la SMA de type I a été initiée dans 31 pays. Au total, 856 patients ont été inclus entre le 12 septembre 2016 et le 31 mai 2019. Au 31 mai 2019, 91 patients avaient arrêté l'ATU et 639 patients avaient continué via le traitement commercialisé lorsque l'ATU s'était terminée dans leur pays. Au total, 120 patients continuaient à recevoir le traitement dans le cadre de l'ATU lorsque celle-ci était encore ouverte.

A titre informatif, en France, l'ATU de cohorte a concerné 103 patients sur la période du 23 mai 2017 au 21 août 2017 uniquement chez des patients ASA de type I et ASA de type II (inclus dans l'avis initial avec données en date de juin 2017).

L'ATU et l'EAP ne concernaient pas l'indication chez les enfants pré-symptomatique, aucune donnée n'est donc disponible dans cette population.

## **08.6 Résumé & discussion**

La Commission de la Transparence a évalué SPINRAZA (nusinersen) dans une sous-partie de l'indication de son AMM, à savoir le « traitement des nourrissons et enfants pré-symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q génétiquement diagnostiquée » en complément de son avis rendu le 31 janvier 2018 pour les patients symptomatiques de types 1 à 4.

L'évaluation de SPINRAZA (nusinersen) dans la population des nourrissons et enfants pré-symptomatiques repose essentiellement sur 1 étude clinique : l'étude NURTURE, de phase II, non comparative, multicentrique, en ouvert. L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de SPINRAZA chez des nourrissons et enfants pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA 5q et 2 ou 3 copies du gène SMN2, âgés de moins de 6 semaines à l'inclusion.

De plus, le laboratoire a fourni les données issues des fratries des patients inclus dans l'étude NURTURE. La collecte de ces données était prévue dans l'étude NURTURE, pour illustrer la progression de la maladie en l'absence de traitement, avec une analyse uniquement exploratoire.

### **► Efficacité**

Dans l'étude NURTURE, 25 enfants ont été inclus, avec un âge médian à la dernière visite de suivi au 15 mai 2018 de 26 mois (moyenne de 24,8 ± 6,2). Le critère de jugement principal de l'étude était la survie sans assistance respiratoire, défini par la survie en absence de trachéotomie ou de

ventilation invasive ou non invasive durant au moins 6 h par jour pendant au moins 7 jours consécutifs. Au total, 21 enfants sur les 25, répondaient à ce critère. Pour 4 enfants, avec 2 copies du gène SMN2, une ventilation a été instaurée durant au moins 6 h par jour pendant au moins 7 jours consécutifs suite à une affection aiguë réversible, mais aucun enfant n'est décédé ni n'a eu recours à une trachéotomie.

La totalité des enfants (25/25) étaient vivants et le patient le plus âgé avait 34 mois.

Les critères de jugements secondaires exploratoires de l'étude NURTURE ont suggéré :

A J365, tous les enfants (25/25) étaient répondeurs sur le score HINE-2. A J700, 15 enfants avaient fait la visite de suivi et étaient tous répondeurs. Pour la dernière visite effectuée à J778, les 13 enfants ayant effectué la visite étaient répondeurs. La médiane du score HINE-2 à l'inclusion était de 3,0 (min : 0 ; max : 7), il est passé à J365 à 23 (min : 13 ; max : 26), puis à J700 à 24 (min : 13 ; max : 26) et enfin à J778 à 26 (min : 18 ; max : 26).

A la date du 15 mai 2018, et considérant pour chaque enfant la dernière visite effectuée dans l'étude NURTURE, avec un âge médian de 26 mois et un âge minimum de 14 mois pour les plus jeunes :

- 100% (25/25) des enfants avaient acquis la station assise sans support.
- 88% (22/25) des enfants avaient acquis la marche avec assistance, 12/15 (80%) des enfants avec 2 copies SMN2, et 10/10 (100%) des enfants avec 3 copies SMN2.
- 77% (17/22) des enfants de plus de 15,3 mois avaient acquis la marche autonome, 8/13 (62%) des enfants avec 2 copies SMN2, et 9/9 (100%) des enfants avec 3 copies SMN2.
- 3 enfants (2 enfants avec 2 copies SMN2 et 1 enfant avec 3 copies) n'avaient pas acquis la marche autonome, mais leur âge à la dernière visite était inférieur au 95ème percentile de l'âge attendu pour cette acquisition chez l'enfant sain (15,3 mois), et n'ont pas été pris en compte dans l'analyse de cette acquisition.

Les données de l'analyse de suivi en date du 29 mars 2019 ont suggéré qu'à l'âge de 24 mois (visite J700 effectuée chez tous les enfants), 7/25 enfants (28 %) ont eu des symptômes de SMA :

- 47 % (7/15) dans le groupe des enfants avec 2 copies SMN2,
- aucun (0/10) dans le groupe des enfants avec 3 copies SMN2.

En parallèle, des données ont été collectées chez 23 frères et/ou sœurs, correspondant à 19 liens fraternels avec des enfants inclus dans l'étude NURTURE. Au total, 8/23 frères et sœurs non traités au stade pré-symptomatique étaient décédés avec six enfants décédés avant l'âge de 18 mois, un à l'âge de 84 mois et un à un âge non connu.

Concernant les capacités motrices chez les 23 frères/sœurs des patients inclus dans NURTURE :

- Pour 8 enfants, les capacités motrices étaient insuffisantes pour tenir assis sans support.
- Pour 5 enfants, l'étape de développement moteur la plus élevée obtenue a été la capacité à tenir assis sans support (âge à la dernière visite : 33, 46, 80, 124 et 153 mois), 3 d'entre eux étaient inclus dans une étude clinique.
- Pour 2 enfants la marche avec assistance a été atteinte (âge à la dernière visite : 117 et 129 mois), l'un des enfants recevait du nusinersen (traitement symptomatique) et l'autre était inclus dans une autre étude clinique.
- Pour 1 enfant, la capacité à marcher avec assistance et à 4 pattes (âge à la dernière visite : 108 mois), cet enfant était traité par le nusinersen (traitement symptomatique).
- Dans une même fratrie, l'étape motrice la plus élevée a été la capacité à marcher 2 pas (âge à la dernière visite : 61 mois) et la capacité à être ambulant (âge à la dernière visite : 36 mois)

Concernant la qualité de vie, des analyses exploratoires étaient prévues au protocole. En date de l'analyse intermédiaire du 15 mai 2018 ou de l'analyse de suivi en date du 29 mars 2019, aucun résultat n'était disponible.

## ► Tolérance

Les événements indésirables de l'étude NURTURE étaient majoritairement d'ordre respiratoire et infectieux, en accord avec l'histoire naturelle de la maladie ou en lien avec le mode d'administration

par injection intrathécale et ponction lombaire. Ces événements indésirables étaient cohérents avec ceux rapportés dans les études chez les patients symptomatiques (ENDEAR et CHERISH).

## Discussion

Considérant que 14 enfants parmi les frères et sœurs non inclus dans NURTURE avaient une ASA (amyotrophie spinale antérieure) de type 1 (ayant débuté avant l'âge de 6 mois) et que l'histoire naturelle de la maladie, implique une espérance de vie souvent limitée à 2 ans chez ces patients, sans acquisition de la station assise, il est notable de constater dans l'analyse de suivi en date du 29 mars 2019 issue de l'étude NURTURE, que chez 25 patients avec 2 à 3 copies du gène SMN2 et un âge médian de 34,8 mois (min : 25,7 – max : 45,4) :

- tous les patients étaient vivants,
- tous ont atteint la capacité de s'asseoir sans support,
- à l'âge de 24 mois, 72 % (18/25) des enfants n'ont eu aucun symptôme de SMA.

Il persiste néanmoins des incertitudes sur :

- la quantité d'effet et la comparabilité principalement liées à l'absence d'analyse comparative robuste versus la fratrie ou un appariement qui aurait permis de mieux estimer la quantité d'effet.
- l'évolution de ces patients, avec une progression qui apparaît plus favorable qu'en l'absence de traitement, mais sans guérison de la maladie.

La Commission regrette l'absence de données de qualité de vie disponible à ce stade de l'analyse de l'étude.

Aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant 4 copies ou plus du gène SMN2.

Les données de tolérance sont cohérentes avec celles observées chez les patients symptomatiques. Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance déjà disponibles chez les patients symptomatiques et des nouvelles données chez les nourrissons et enfants pré-symptomatiques, une modification de l'histoire naturelle de la maladie est attendue avec un impact de SPINRAZA (nusinersen) sur la morbi-mortalité. Il n'y a pas d'impact démontré à ce stade sur la qualité de vie. En conséquence, SPINRAZA (nusinersen) apporte une réponse partielle au besoin médical non couvert ou partiellement couvert (via l'ATU de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)<sup>21</sup> dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q des nourrissons et enfants au stade pré-symptomatique ayant 2 à 3 copies du gène SMN2.

On ne dispose pas de donnée sur un éventuel impact de SPINRAZA (nusinersen) sur l'organisation des soins.

## 08.7 Programme d'études

La Commission de la Transparence avait demandé la mise en place d'un registre national dans l'amyotrophie spinale de type 5q dans son avis du 31 janvier 2018 lors de l'évaluation initiale de SPINRAZA (nusinersen). Ce registre est en cours de mise en place dans le cadre d'un partenariat avec l'AP-HP. L'analyse finale est prévue en 2023.

Ces données finales sont attendues et devront être déposées à la Commission dès que disponibles.

<sup>21</sup> Réservé aux patients ayant une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

A ce jour, le diagnostic de l'ASA (amyotrophie spinale antérieure) repose sur les antécédents familiaux et l'examen clinique. Il est ensuite confirmé par la recherche des mutations du gène SMN1. Le dépistage néonatal en population générale n'est pas effectué à l'heure actuelle.

Il n'existe pas de traitement dans la prise en charge pré symptomatique de l'ASA, hormis ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) disponible via une ATU (en date du 15/05/2020), et ayant obtenu l'AMM le 18/05/2020 chez les patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2, que la Commission n'a pas encore évalué.

La prise en charge d'un patient ayant une ASA est symptomatique et nécessite une approche pluridisciplinaire neurologique, orthopédique, respiratoire, digestive, éducationnelle, psychologique et sociale<sup>13,14</sup>.

Il est établi que la prise en charge doit être faite le plus tôt possible notamment dans les types I et II afin d'anticiper les complications thoraciques et pulmonaires (hypoventilation nocturne, toux inefficace, sous-développement et déformation de la cage thoracique, risque d'infections).

Dans toutes les situations, l'instauration du traitement et sa poursuite doivent être effectuées dans le cadre d'une prise en charge globale, multidisciplinaire et coordonnée par les spécialistes des centres de références ou de compétences.

Doivent être en particulier discutées : les indications de traitement et de non-traitement et les conditions d'arrêt (fonction respiratoire, souhait du patient ou des parents, mauvaise tolérance, aggravation de l'état de santé, absence d'efficacité...) en tenant compte de la qualité de vie des patients.

### **Place de SPINRAZA (nusinersen) dans la stratégie thérapeutique :**

Compte-tenu :

- des résultats d'efficacité suggérant une modification de l'histoire naturelle de la maladie notamment en termes de survie sans ventilation, de survie et d'acquisition de fonctions motrices, telles que la capacité à s'asseoir sans support ;
- des incertitudes sur l'évolution de ces patients, avec une progression plus favorable qu'en l'absence de traitement, mais sans guérison de la maladie ;
- de la voie d'administration intrathécale ;
- de l'absence de données chez les patients ayant 4 copies ou plus du gène SMN2,

SPINRAZA est un traitement de première intention chez les nourrissons et enfants pré-symptomatiques ayant une amyotrophie spinale génétiquement confirmée avec 2 à 3 copies du gène SMN2.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

### 010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'amyotrophie spinale 5q est une maladie grave, impactant le pronostic vital pour les types I et II. La plupart des patients ayant 2 à 3 copies du gène SMN2 évoluent vers un type I ou II.
  - ▶ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
  - ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de SPINRAZA (nusinersen) est important.
  - ▶ Il existe une seule alternative médicamenteuse disponible uniquement via une ATU : ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) réservée aux patients ayant une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2. Néanmoins, la Commission de la Transparence souligne qu'elle ne l'a pas encore évalué.
- Pour les autres patients atteints d'amyotrophie spinale 5q au stade pré-symptomatique ne répondant pas aux critères de l'ATU de ZOLGENSMA, il n'existe pas d'alternative.
- ▶ SPINRAZA est un traitement de première intention chez les nourrissons et enfants pré-symptomatiques ayant une amyotrophie spinale génétiquement confirmée avec 2 à 3 copies du gène SMN2.

#### Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité potentielle de l'ASA (amyotrophie spinale antérieure), tout particulièrement dans les types I et II où le pronostic vital est engagé, correspondant généralement à des patients avec un faible nombre de copies SMN2.
  - de sa rareté avec un diagnostic actuellement en pré symptomatique chez 5 patients par an, et une incidence dans le type 1 de 0,26/100 000, et dans le type 2 de 1,23/100 000<sup>4</sup>.
  - du besoin médical non couvert dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q des nourrissons et enfants au stade pré-symptomatique, excepté chez les patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2 pour lesquels le besoin est actuellement partiellement couvert par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), actuellement uniquement via une ATU,
  - du parcours de vie amélioré par rapport à l'histoire naturelle de la maladie,
  - de l'impact sur l'organisation des soins en raison de la nécessité d'une administration régulière du médicament par voie intrathécale, qui doit se faire en milieu hospitalier,
  - de la réponse partielle au besoin identifié au regard des données suggérant une modification de l'histoire naturelle de la maladie,
- SPINRAZA (nusinersen) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SPINRAZA (nusinersen) est important chez les nourrissons et enfants pré-symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q génétiquement diagnostiquée avec 2 ou 3 copies du gène SMN2.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les nourrissons et enfants pré-symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q génétiquement diagnostiquée avec 2 ou 3 copies du gène SMN2 et aux posologies de l'AMM.

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de données suggérant une modification de l'histoire naturelle de la maladie issues d'une étude de phase 2, non comparative chez des enfants pré-symptomatiques avec 2 à 3 copies du gène SMN2 notamment en termes :
    - de survie sans ventilation (critère de jugement principal) pour 21 des 25 patients,
    - de survie (pour la totalité des 25 patients à un âge médian de 26 mois),
    - d'acquisition des fonctions motrices telles que la capacité à s'asseoir sans support pour la totalité de ces enfants ;
  - du recul à un âge médian de 34,8 mois montrant une évolution de ces enfants plus favorable qu'en l'absence de traitement, mais sans guérison de la maladie,
  - du besoin médical non couvert ou partiellement couvert (via l'ATU de cohorte ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) réservée aux patients ayant une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2) dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q des nourrissons et enfants au stade pré-symptomatique,
- et malgré :
- l'absence d'analyse robuste avec un appariement par rapport aux enfants d'une même fratrie, ce qui ne permet pas d'estimer précisément la quantité d'effet,

la Commission considère que SPINRAZA (nusinersen) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) chez les nourrissons et enfants pré-symptomatiques avec une amyotrophie spinale 5q génétiquement confirmée et ayant 2 à 3 copies du gène SMN2.

## 010.3 Population cible

La population cible de SPINRAZA (nusinersen) dans le cadre de cette réévaluation correspond aux nourrissons et enfants pré-symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q génétiquement diagnostiquée avec 2 ou 3 copies du gène SMN2.

En l'absence de diagnostic néo-natal systématique, les nourrissons diagnostiqués à un stade pré-symptomatiques sont très peu nombreux. Dans la plupart des cas, ce diagnostic concerne des nourrissons dont l'un des membres de la fratrie est déjà diagnostiqué.

Dans d'autres cas plus limités, il peut s'agir d'un diagnostic sur d'autres membres de la famille (oncles, tantes, cousins).

D'après avis d'expert, en France, chaque année environ 5 nourrissons sont génétiquement diagnostiqués avant l'apparition des symptômes, il s'agit le plus souvent d'enfants dont la fratrie est atteinte sévèrement de la maladie, avec notamment 2 ou 3 copies du gène SMN2.

La population cible de SPINRAZA (nusinersen) est estimée à 5 nourrissons et enfants pré-symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q génétiquement diagnostiquée avec 2 ou 3 copies du gène SMN2.

## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Demandes de données

Dans son avis du 31 janvier 2018 lors de l'évaluation initiale de SPINRAZA (nusinersen), la Commission de la Transparence avait demandé la mise en place d'un registre national dans l'amyotrophie spinale de type 5q. Ce registre est en cours de mise en place dans le cadre d'un partenariat entre le laboratoire et l'AP-HP.

La Commission souhaite que les nourrissons et enfants pré-symptomatiques soient inclus dans ce registre.

Une analyse des données du registre est attendue pour 2023. Les données issues du registre devront être fournies à la Commission dès que disponibles.

### ► Autre demande

En raison de la complexité de la prise en charge de cette maladie rare, la Commission rappelle qu'elle recommande que l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par SPINRAZA (nusinersen) soient prises lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires.

## 012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 9 juillet 2020 Date d'adoption : 22 juillet 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui, AFM Téléthon
Présentations concernées	<u>SPINRAZA 12 mg, solution injectable</u> 1 flacon en verre (CIP : 34009 550 331 5 8)
Demandeur	BIOGEN FRANCE SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 30 mai 2017 Date des rectificatifs pour des modifications de RCP suite à la survenue d'effets indésirables : <ul style="list-style-type: none"><li>- septembre 2017 : infection grave telle qu'une méningite dans le cadre de la ponction lombaire</li><li>- août 2018 : hydrocéphalie</li><li>- mars 2019 : méningite aseptique</li><li>- août 2019 : hypersensibilité</li></ul>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (02 avril 2012 renouvelé le 25 avril 2017), Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie
Code ATC	M09AX07