



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 SEPTEMBRE 2021

risdiplam

EVRYSDI 0,75 mg/ml, poudre pour solution buvable

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus avec un diagnostic clinique de SMA de type 1, 2 et 3.

Avis défavorable au remboursement chez les patients atteints de SMA avec un diagnostic clinique de SMA de type 4 et chez les patients pré-symptomatiques.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q avec un diagnostic clinique de SMA :

- de type 1, au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec),
- de type 2, au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et,
- de type 3 non ambulants.

Pas de progrès dans la prise en charge des patients symptomatiques atteints de SMA de type 3, ambulants.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Selon les recommandations de prise en charge, celle-ci doit être débutée le plus tôt possible, si possible au stade pré-symptomatique, afin d'anticiper les complications, notamment respiratoires. La prise en charge actuelle comprend :

- Le traitement symptomatique, avec une approche multidisciplinaire, qui 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.
- Les traitements à visée curative actuellement disponibles :
 - o ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), un vecteur viral utilisant la capsid d'un virus adéno-associé de sérotype 9 recombinant non répliquatif dont l'ADN a été remplacé par l'ADNc du gène humain de survie du motoneurone (SMN) et permettant l'expression de la protéine SMN déficitaire, en une injection intraveineuse unique ;
 - o SPINRAZA (nusinersen), un oligonucléotide antisens administré par voie intrathécale qui augmente la production de protéine SMN fonctionnelle en agissant sur l'épissage du gène SMN2, et ;
 - o Désormais EVRYSDI (risdiplam), un modificateur d'épissage du gène SMN2 par voie orale qui dispose d'une AMM européenne depuis le 26 mars 2021.

D'après les avis de la Commission de janvier 2018 et juillet 2020 pour SPINRAZA (nusinersen) et de décembre 2020 pour ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) :

- Dans la SMA de type 1 et chez les patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2, SPINRAZA et ZOLGENSMA sont des traitements de 1^{ère} intention. En l'absence de comparaison robuste, le choix entre ces deux traitements doit être fait au regard de l'âge, de l'état clinique et des comorbidités des patients, des modalités d'administration et du choix des familles ainsi que des données disponibles et de leur niveau de preuve. Pour les patients atteints de SMA de type 1 sévère ayant débuté avant l'âge de 3 mois, la décision de prescription de SPINRAZA doit être discutée au cas par cas en prenant en compte notamment l'existence d'un syndrome restrictif respiratoire sévère. A noter que les experts recommandent actuellement le traitement des patients diagnostiqués au stade pré-symptomatique avec 4 copies du gène SMN2 ;
- Dans la SMA de type 2, SPINRAZA est le traitement à privilégier alors que ZOLGENSMA est une option thérapeutique dans l'attente de données chez ces patients ;
- Dans la SMA de type 3, SPINRAZA est la seule option thérapeutique disponible, la décision de prescription devant être discutée au cas par cas en prenant en compte la date d'apparition des symptômes et la capacité de marche. La Commission a considéré que ZOLGENSMA n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique de ces patients ;
- Dans la SMA de type 4, aucun traitement n'est actuellement recommandé. ZOLGENSMA n'est en effet pas indiqué dans ce type clinique et la Commission a considéré que SPINRAZA n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Place du médicament

Compte-tenu :

- du besoin médical à disposer d'alternatives thérapeutiques, principalement chez les patients avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 et 2 mais également chez des patients de type 3 (y compris ambulants) en raison des modalités d'administration comme relayé par les associations de patients et d'usagers et les experts ;
- de l'efficacité du risdiplam administré quotidiennement par voie orale mise en évidence dans 2 études cliniques de phase II/III (FIREFISH et SUNFISH) chez des patients avec un diagnostic biologique de SMA et un diagnostic clinique de SMA de type 1, de type 2 et de type 3 (patients non ambulants) ;
- des résultats exploratoires qui suggèrent une amélioration importante par rapport à l'histoire naturelle de la maladie à 2 ans chez des patients symptomatiques mais sans guérison (persistance d'un handicap moteur et respiratoire) et avec des incertitudes sur le maintien de l'effet du traitement et l'évolution de ces patients à plus long terme ;

- des limites méthodologiques importantes des comparaisons indirectes ajustées effectuées par rapport à SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) en raison de développements concomitants, chez les patients atteints de SMA de type 1 et 2, ne permettant pas de connaître avec exactitude la place de d'EVRYSDI (risdiplam) dans la stratégie thérapeutique et ;
- d'une efficacité jugée extrapolable aux patients ambulants avec un diagnostic clinique de SMA de type 3 compte tenu du continuum clinique et de la physiopathologie de la maladie, du mécanisme d'action du médicament, et malgré l'absence de donnée chez ces patients ;

EVRYSDI (risdiplam) est un traitement de 1ère intention, à utiliser :

- chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type 1, au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec),
- chez les patients atteints de SMA de type 2 et 3, au même titre que SPINRAZA (nusinersen).

En l'absence de donnée et compte tenu d'une efficacité difficilement extrapolable, EVRYSDI (risdiplam) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients pré-symptomatiques atteints de SMA avec jusqu'à 4 copies du gène SMN2.

En raison de la complexité de la prise en charge de cette maladie, la décision de traitement par EVRYSDI (risdiplam) devra être prise au cas par cas lors de réunions de concertation pluridisciplinaire au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS. De plus, conformément au RCP, le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de SMA.

En l'absence de comparaison robuste (directe ou indirecte) par rapport à SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et dans l'attente des résultats issus du registre national SMA (cf. paragraphe 10 du présent avis), la Commission précise que le choix entre les traitements disponibles doit être fait en prenant en compte :

- l'âge des patients, dans un contexte où la Commission rappelle la nécessité de débiter le traitement le plus rapidement possible et si possible chez des patients pré-symptomatiques ;
- l'état clinique des patients ;
- les comorbidités des patients au regard du profil de tolérance de chaque traitement et notamment le risque grave de MAT avec ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) ;
- les modalités d'administration différentes de ces médicaments dans la mesure où la Commission souligne que l'administration par voie orale quotidienne d'EVRYSDI (risdiplam) peut être une option intéressante aux autres modalités d'administration disponibles mais qu'elle ne constitue pas nécessairement un avantage chez les jeunes enfants pour des raisons de compliance au traitement ;
- les données disponibles avec ces trois médicaments et leur niveau de preuve ;
- ainsi que le choix des familles et des patients.

La Commission souligne également qu'à ce jour, on ne dispose pas de données avec EVRYSDI (risdiplam) chez :

- les patients avec une SMA de type 1 ayant 1 ou 3 copies du gène SMN2 ;
- les patients ambulants avec un diagnostic clinique de SMA de type 3 ;
- et de données d'efficacité chez les patients qui auraient précédemment été traités par SPINRAZA (nusinersen) ou ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

Comme pour les alternatives précédemment analysées par la Commission, un suivi des patients à plus long terme dans le cadre d'un registre est indispensable pour évaluer, à moyen et long terme, l'effet

d'EVRYSDI (risdiplam) sur les fonctions respiratoires, motrice et cognitives, sur la mortalité et la qualité de vie ainsi que sa tolérance.

► Recommandations particulières

En raison de la complexité de la prise en charge de cette maladie rare, la Commission recommande que la décision de traitement soit prise au cas par cas lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS et que l'utilisation de ce médicament soit réservée aux médecins spécialistes de la SMA.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	EVRYSDI est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus, avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3 ou avec une à quatre copies du gène SMN2. ¹
SMR	<p><u>Patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 1, 2 ou 3 :</u> IMPORTANT</p> <p><u>Patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 4 et jusqu'à 4 copies du gène SMN2 :</u> INSUFFISANT, au regard des alternatives disponibles, pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</p> <p><u>Patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à 4 copies du gène SMN2 :</u> INSUFFISANT, au regard des alternatives disponibles, pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</p>
ASMR	<p><u>Patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 1 :</u> Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'efficacité du risdiplam mise en évidence dans l'étude de phase II/III non randomisée FIREFISH chez 41 patients atteints de SMA de type 1 avec 2 copies du gène SMN2 sur des critères de jugement considérés comme cliniquement pertinents avec en particulier : <ul style="list-style-type: none"> o une comparaison formalisée mais exploratoire des résultats de cette étude à ceux issus d'une cohorte historique décrivant l'histoire naturelle de la maladie (cohorte PNCR) suggérant un gain cliniquement pertinent par rapport aux soins de support, notamment en termes d'acquisition de la position assise sans soutien pendant plus de 5 secondes à 12 mois de traitement, critère de jugement principal (29,3 % vs 5 %) ; o des résultats exploratoires à 24 mois suggérant une amélioration des fonctions motrices et bien qu'aucun patient ne soit capable de se mettre debout et de marcher à cette date ; - du besoin médical à disposer d'alternatives thérapeutiques dans cette maladie rare ; <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à moyen et long terme compte tenu d'un suivi limité (24 mois) ; - l'absence de guérison des patients traités chez qui il persiste un handicap moteur et respiratoire important avec des incertitudes sur la caractérisation de ce handicap à ce stade ; - l'absence de données sur des critères pertinents de survie, relatifs à la fonction respiratoire, à la déglutition ainsi que sur le développement cognitif et la qualité de vie ; - les incertitudes sur l'apport d'EVRYSDI (risdiplam) dans la stratégie thérapeutique actuelle compte tenu des limites méthodologiques importantes des comparaisons indirectes ajustées effectuées par rapport à SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) ; <p>la Commission de la Transparence considère qu'EVRYSDI (risdiplam) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA de type 1.</p> <p><u>Patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 2 et de type 3 (non-ambulants) :</u> Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du risdiplam par rapport au placebo dans l'étude de phase III, randomisée, en double aveugle, SUNFISH, menée chez 180 patients atteints de SMA de type 2 (71 %) ou de type 3 non ambulants (29 %) avec principalement 3 copies du gène SMN2 (87 %), en

¹ Il s'agit de l'indication de l'AMM.

	<p>termes de variation du score de mesure de la fonction motrice (MFM32) au 12^{ème} mois de traitement, critère de jugement principal considéré comme pertinent (1,36 vs - 0,19 points ; $\Delta = 1,55$; IC_{95%} [0,30 ; 2,81] ; p = 0,0156) ou du score RULM évaluant les aspects fonctionnels des membres supérieurs, critère de jugement secondaire hiérarchisé (20,91 vs 19,65 points ; $\Delta = 1,59$; IC_{95%} [0,55 ; 2,62] ; p = 0,0469),</p> <ul style="list-style-type: none"> - du besoin médical de disposer d'alternatives pour la prise en charge de cette maladie rare, <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une quantité d'effet considérée comme modeste sur les critères de jugement de la fonction motrice (MFM32) et les aspects fonctionnels des membres supérieurs (RULM) ; - l'absence de démonstration de la supériorité du risdiplam par rapport au placebo sur le score fonctionnel HFMSE et sur le critère respiratoire de capacité respiratoire forcée (FVC) en raison de résultats non significatifs ; - l'hétérogénéité de la population incluse (patients de 2 à 25 ans, atteints de SMA de type 2 ou 3), limitant l'extrapolation des résultats à la pratique et ; - l'absence de données sur le développement cognitif et la qualité de vie des patients ; <p>la Commission de la Transparence considère qu'EVRYSDI (risdiplam) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des patients atteints de SMA de type 2, au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et, - des patients de type 3, non ambulants. <p><u>Patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 3 (ambulants) :</u> Malgré le continuum clinique de la maladie et l'efficacité attendue chez ces patients, en l'absence de données, la Commission de la Transparence considère qu'EVRYSDI (risdiplam) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des patients ambulants atteints de SMA de type 3.</p> <p><u>Patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 4 :</u> Sans objet</p> <p><u>Patients pré-symptomatiques avec jusqu'à 4 copies du gène SMN2 :</u> Sans objet</p>
ISP	EVRYSDI (risdiplam) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique, au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du besoin médical à disposer d'alternatives thérapeutiques, principalement chez les patients avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 et 2 mais également chez des patients de type 3 (y compris ambulants) en raison des modalités d'administration comme relayé par les associations de patients et d'usagers et les experts ; - de l'efficacité du risdiplam administré quotidiennement par voie orale mise en évidence dans 2 études cliniques de phase II/III (FIREFISH et SUNFISH) chez des patients avec un diagnostic biologique de SMA et un diagnostic clinique de SMA de type 1, de type 2 et de type 3 (patients non ambulants) ; - des résultats exploratoires qui suggèrent une amélioration importante par rapport à l'histoire naturelle de la maladie à 2 ans chez des patients symptomatiques mais sans guérison (persistance d'un handicap moteur et respiratoire) et avec des incertitudes sur le maintien de l'effet du traitement et l'évolution de ces patients à plus long terme ; - des limites méthodologiques importantes des comparaisons indirectes ajustées effectuées par rapport à SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) en raison de développements concomitants, chez les patients atteints de SMA de type 1 et 2, ne permettant pas de

connaître avec exactitude la place de d'EVERYSDI (risdiplam) dans la stratégie thérapeutique et ;

- d'une efficacité jugée extrapolable aux patients ambulants avec un diagnostic clinique de SMA de type 3 compte tenu du continuum clinique et de la physiopathologie de la maladie, du mécanisme d'action du médicament, et malgré l'absence de donnée chez ces patients ;

EVERYSDI (risdiplam) est un traitement de 1^{ère} intention, à utiliser :

- **chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type 1, au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec),**
- **chez les patients atteints de SMA de type 2 et 3, au même titre que SPINRAZA (nusinersen).**

En l'absence de donnée et compte tenu d'une efficacité difficilement extrapolable, EVERYSDI (risdiplam) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients pré-symptomatiques atteints de SMA avec jusqu'à 4 copies du gène SMN2.

En raison de la complexité de la prise en charge de cette maladie, la décision de traitement par EVERYSDI (risdiplam) devra être prise au cas par cas lors de réunions de concertation pluridisciplinaire au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS. De plus, conformément au RCP, le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de SMA.

En l'absence de comparaison robuste (directe ou indirecte) par rapport à SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et dans l'attente des résultats issus du registre national SMA (cf. paragraphe 10 du présent avis), la Commission précise que le choix entre les traitements disponibles doit être fait en prenant en compte :

- l'âge des patients, dans un contexte où la Commission rappelle la nécessité de débiter le traitement le plus rapidement possible et si possible chez des patients pré-symptomatiques ;
- l'état clinique des patients ;
- les comorbidités des patients au regard du profil de tolérance de chaque traitement et notamment le risque grave de MAT avec ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) ;
- les modalités d'administration différentes de ces médicaments dans la mesure où la Commission souligne que l'administration par voie orale quotidienne d'EVERYSDI (risdiplam) peut être une option intéressante aux autres modalités d'administration disponibles mais qu'elle ne constitue pas nécessairement un avantage chez les jeunes enfants pour des raisons de compliance au traitement ;
- les données disponibles avec ces trois médicaments et leur niveau de preuve ;
- ainsi que le choix des familles et des patients.

La Commission souligne également qu'à ce jour, on ne dispose pas de données avec EVERYSDI (risdiplam) chez :

- les patients avec une SMA de type 1 ayant 1 ou 3 copies du gène SMN2 ;
- les patients ambulants avec un diagnostic clinique de SMA de type 3 ;
- et de données d'efficacité chez les patients qui auraient précédemment été traités par SPINRAZA (nusinersen) ou ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

Comme pour les alternatives précédemment analysées par la Commission, un suivi des patients à plus long terme dans le cadre d'un registre est indispensable pour évaluer, à moyen et long terme, l'effet d'EVERYSDI (risdiplam) sur les fonctions respiratoires, motrice et cognitives, sur la mortalité et la qualité de vie ainsi que sa tolérance.

Population cible	La population cible incidente d'EVRYSDI (risdiplam) est estimée au maximum à 140 nouveaux patients par an .
Recommandations	<p>► Demandes de données</p> <p>Considérant l'impact attendu d'EVRYSDI (risdiplam), les incertitudes sur sa place dans la stratégie thérapeutique et le maintien de son efficacité, la Commission souligne l'importance que les patients traités par EVRYSDI (risdiplam) soient inclus dans le registre SMA France mis en place par l'AP-HP et alimenté par l'ensemble des centres de référence de la filière FILNEMUS. Pour rappel ce registre maladie avait été demandé par la Commission en janvier 2018 lors de l'évaluation initiale de la spécialité SPINRAZA (nusinersen).</p> <p>Ce recueil de données devra permettre de documenter les caractéristiques de la maladie par type, l'évaluation des fonctions motrice, respiratoire et neurocognitive, la qualité de vie, la tolérance, la mortalité et la stratégie thérapeutique des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q.</p> <p>La Commission souhaite obtenir les données finales issues de ce registre dans un délai maximum de 5 ans. Par ailleurs, elle réévaluera EVRYSDI (risdiplam) dans un délai de 3 ans sur la base des données des études en cours (cliniques et ATU) et des données issues du registre.</p> <p>► Autres demandes</p> <p>En raison de la complexité de la prise en charge de cette maladie rare, la Commission recommande que la décision de traitement soit prise au cas par cas lors de réunions de concertation pluridisciplinaire au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS et que l'utilisation de ce médicament soit réservée aux médecins spécialistes de la SMA.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics de la spécialité **EVRYSDI (risdiplam) 0,75 mg/ml, poudre pour solution buvable**, dans le cadre de son AMM obtenue le 26 mars 2021 dans « *le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus, avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3 ou avec une à quatre copies du gène SMN2.* »

Pour rappel la SMA est due à un déficit fonctionnel en protéine de survie du motoneurone (SMN) causée par des mutations du gène SMN1 situé sur le chromosome 5q (cf. rubrique 04 du présent avis). **Le risdiplam est un modificateur d'épissage du pré-ARNm** du gène de survie du motoneurone 2 (SMN2). En corrigeant l'épissage du gène SMN2 le risdiplam modifie l'équilibre entre l'exclusion de l'exon 7 et son inclusion dans le transcrit ARNm conduisant à une augmentation de la production de protéine SMN fonctionnelle et stable².

En raison des multiples situations cliniques et diagnostiques existantes, cette indication large nécessite d'être explicitée. Elle comprend d'une part, les patients symptomatiques avec une SMA de type 1, 2 et 3 mais également certains patients avec une SMA de type 4 (avec 4 copies du gène SMN2) et, d'autre part, les patients pré-symptomatiques ayant 1 à 4 copies du gène SMN2 et donc susceptibles de développer une SMA de type 1 à 4 au regard de la corrélation existante entre le nombre de copie SMN2 et le phénotype clinique (cf. rubrique 04 du présent avis).

EVRYSDI (risdiplam) est le 3^{ème} médicament évalué par la Commission dans l'amyotrophie spinale 5q et le 1^{er} à être disponible par voie orale. La Commission a en effet précédemment évalué :

- **SPINRAZA (nusinersen)**, un oligonucléotide antisens administré par voie intrathécale qui agit sur l'épissage du gène SMN2 pour augmenter la production de protéine SMN fonctionnelle. Cette spécialité a obtenu une AMM le 30 mai 2017 dans le « traitement de l'amyotrophie spinale 5q » et a été évaluée à deux reprises par la Commission^{3,4}.
- **ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)**, un médicament de thérapie génique, vecteur viral utilisant la capsid d'un virus adéno-associé de sérotype 9 recombinant non répliquatif dont l'ADN a été remplacé par l'ADNc du gène humain de survie du motoneurone (SMN) et permettant l'expression de la protéine SMN déficiente, en une injection intraveineuse unique. Cette spécialité a obtenu une AMM conditionnelle le 19 mai 2020 dans le « *traitement des patients atteints de 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* » et a été évalué par la Commission en décembre 2020⁵.

Tableau 1. Conclusions de la Commission de la Transparence pour SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)

	SMA type 1	SMA type 2	SMA type 3	SMA type 4	SMA pré-symptomatique
SPINRAZA (nusinersen)	SMR important ASMR III	SMR important ASMR III	SMR important ASMR V	SMR insuffisant [¶]	SMR important ASMR III *
ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)	SMR important ASMR III	SMR important ASMR V	SMR insuffisant [¶]	NA [§]	SMR important ASMR III / V **

[¶] pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale

² EMA. EVRYSDI : EPAR – Product information. Annexe I - Résumé des caractéristiques du Produit. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrydsi-epar-product-information_fr.pdf

³ HAS. Avis d'inscription de la commission de la Transparence du 31/01/2018 pour SPINRAZA. Disponible sur : https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16362_SPINRAZA_PIC_INS_Avis3_CT16362.pdf

⁴ HAS. Nouvel examen du 22/07/2020 par la commission de la Transparence pour SPINRAZA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18244_SPINRAZA_PIC_NE_AvisDef_CT18244.pdf

⁵ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 16/12/2020 pour ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18743_ZOLGENSMA_PIC_INS_AvisDef_CT18743.pdf

* uniquement pour les patients ayant 2 à 3 copies du gène SMN2

** ASMR III pour les patientes ayant 1 à 2 copies du gène SMN2 (susceptibles de développer une SMA de type 1) / ASMR V pour les patients avec 3 copies du gène SMN2 (susceptibles de développer préférentiellement une SMA de type 2)

§ Non applicable. ZOLGENSMA (onsamenogene abeparavec) ne dispose pas d'une AMM dans la SMA de type 4, son indication étant limitée aux patients ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2.

A noter qu'EVRYSDI (risdiplam) a bénéficié d'ATU nominatives en France, depuis le 24 mars 2020 pour le traitement des patients atteints de SMA de type 1 et depuis le 13 mai 2020 pour le traitement des patients atteints de SMA de type 2, ainsi que d'une **ATU de cohorte** octroyée par l'ANSM le 2 mars 2021 et débutée le 6 avril 2021 dans l'indication : « *traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3 en cas d'échec, d'intolérance ou d'impossibilité d'administration des alternatives thérapeutiques disponibles, après avis d'une RCP nationale (pédiatrique ou adulte) de la filière Filnemus* ».

02 INDICATION

« Evrysdi est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus, avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3 ou avec une à quatre copies du gène SMN2. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement par Evrysdi doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la SMA.

Posologie

La dose quotidienne recommandée d'Evrysdi est déterminée en fonction de l'âge et du poids corporel (voir Tableau 1 [du RCP]). Evrysdi doit être pris par voie orale une fois par jour après un repas, à l'horaire habituel chaque jour.

Tableau 1 Schéma posologique en fonction de l'âge et du poids corporel

Âge et poids corporel	Dose quotidienne recommandée
2 mois à < 2 ans	0,20 mg/kg
≥ 2 ans (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 ans (≥ 20 kg)	5 mg

Une dose quotidienne du traitement supérieure à 5 mg n'a pas été étudiée.

Doses retardées ou oubliées

En cas d'oubli d'une dose prévue, celle-ci doit être administrée le plus tôt possible dans les 6 heures suivant la dose initialement prévue. Si ce délai est dépassé, la dose oubliée ne doit pas être prise et reportée à l'horaire prévu le jour suivant.

Si la totalité de la dose n'est pas avalée ou si des vomissements surviennent après la prise, il ne faut pas administrer une nouvelle dose pour compenser. La dose suivante doit être administrée à l'horaire prévu le lendemain.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés sur la base de données limitées chez des sujets de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Risdiplam n'a pas été étudié dans cette population. Aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés et ils peuvent présenter une augmentation de l'exposition au risdiplam.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de risdiplam chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 mois n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Evrysdi doit être reconstitué par un professionnel de santé avant d'être dispensé. Il est recommandé qu'un professionnel de santé discute avec le patient ou l'aidant de la façon de préparer la dose quotidienne prescrite avant la toute première administration.

Evrysdi est pris une fois par jour par voie orale après un repas, à l'horaire habituel, à l'aide de la seringue orale réutilisable fournie. Chez les nourrissons allaités, Evrysdi doit être administré après l'allaitement. Evrysdi ne doit pas être mélangé avec du lait ou du lait maternisé.

Evrysdi doit être pris immédiatement après avoir été prélevé dans la seringue orale. S'il n'est pas pris dans les 5 minutes, le produit doit être jeté et une nouvelle dose doit être préparée. Si Evrysdi se déverse ou est en contact avec la peau, la zone doit être lavée avec du savon et de l'eau.

Le patient doit boire de l'eau après avoir pris Evrysdi pour s'assurer que le médicament a été complètement avalé. Si le patient est incapable d'avaler et a une sonde nasogastrique ou de gastrostomie *in situ*, Evrysdi peut être administré par la sonde. La sonde doit être rincée à l'eau après l'administration d'Evrysdi.

Choix de la seringue orale pour la dose quotidienne prescrite :

<i>Taille de la seringue</i>	<i>Volume correspondant à la dose</i>	<i>Incréments de seringue</i>
6 mL	1 mL à 6 mL	0,1 mL
12 mL	6,2 mL à 6,6 mL	0,2 mL

Pour le calcul du volume correspondant à la dose, il est nécessaire de tenir compte des graduations de la seringue. Le volume correspondant à la dose doit être arrondi à la graduation la plus proche indiquée sur la seringue orale sélectionnée. »

Présentation^{6,7,8}

Les amyotrophies spinales (SMA - *Spinal Muscular Atrophy*) sont un groupe de maladies neuromusculaires, progressives, d'origine génétique. La plus fréquente est l'amyotrophie spinale proximale (également appelée amyotrophie spinale 5q ou amyotrophie spinale antérieure - ASA), une maladie héréditaire⁹, de transmission autosomique récessive, due à la mutation bi-allélique du gène *SMN1* situé sur le chromosome 5q (5q12.2-q13.3). Dans plus de 95 %, il s'agit de délétions homozygotes de l'exon 7 ou des exons 7 et 8 du chromosome 5q mais il peut aussi s'agir de mutations ponctuelles intragéniques.

Ces délétions ou mutations entraînent une diminution de la production de la protéine de survie du motoneurone (SMN), responsable de la dégénérescence et de la perte des motoneurons de la corne antérieure de la moelle épinière et des noyaux du tronc cérébral. La dégénérescence des motoneurons a pour conséquence une faiblesse puis une atrophie musculaire des membres et du tronc. Selon le phénotype, l'atteinte musculaire peut affecter la fonction respiratoire, être responsable d'une atteinte du squelette, d'une perte de la motricité ou encore de troubles de la déglutition et entraîner le décès dans les cas les plus sévères. Le développement cognitif et psychologique semble généralement préservé.

Un second gène (*SMN2*) est également responsable de la production de la protéine SMN. Celui-ci est intact chez tous les patients atteints de SMA mais ne contribue à produire que 10 à 15 % de la protéine SMN complète et fonctionnelle (la protéine est non fonctionnelle dans 85 à 90 % des cas en raison d'une erreur d'épissage). En cas de mutation du gène *SMN1*, le faible taux de protéine SMN fonctionnelle codée par le gène *SMN2* est insuffisant pour maintenir la survie et le fonctionnement normal des motoneurons. Le nombre de copies du gène *SMN2* est variable d'un individu à l'autre mais il existe une corrélation inverse entre le nombre de copies *SMN2* et le phénotype clinique (la maladie serait d'autant plus sévère que le nombre de copies est faible), bien qu'il existe des exceptions. Les analyses menées sur de grands échantillons^{10,11} rapportent qu'environ 80 % des patients avec une SMA de type 1 ont 1 à 2 copies du gène *SMN2* (20 % ont 3 copies), 80 % des patients avec une SMA de type 2 ont 3 copies *SMN2* (10 à 15 % ont 2 copies et 5 à 10 % ont 4 copies) et les patients avec une SMA de type 3 ont soit 3 soit 4 copies *SMN2* (seulement 5 % ont 2 copies). De la même façon les patients avec une SMA de type 4 ont généralement entre 4 et 6 copies *SMN2* mais peuvent également présenter 2 ou 3 copies¹².

A l'inverse, la probabilité de développer un type 1 pour un patient avec 1 copie *SMN2* est comprise entre 95 et 100 %, et entre 80 % et 97 % pour les patients avec 2 copies *SMN2*. Les SMA avec 3 copies *SMN2* sont les moins prédictifs et sont susceptibles de développer un type 2 dans 55 à 80 % des cas mais peuvent également aboutir à des type 1 ou 3 dans des proportions non négligeables (respectivement 7 à 15 % et 10 à 30 %). Enfin, un patient avec 4 copies *SMN2* aurait une probabilité élevée de développer une SMA de type 3.

A noter que des délétions du gène *NAIP* (5q13.1) ont aussi été identifiées, et pourraient influencer la sévérité de la maladie.

⁶ EMA. EVRYSDI : EPAR – Public Assessment report. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrysdi-epar-public-assessment-report_en.pdf

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

⁸ Orphanet. Amyotrophie spinale proximale. Juillet 2009 Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=633&Disease_Search_diseaseGroup=Amyotrophie-spinale-5q&Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Amyotrophie-spinale-proximale&title=Amyotrophie%20spinale%20proximale&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=633&Disease_Search_diseaseGroup=Amyotrophie-spinale-5q&Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Amyotrophie-spinale-proximale&title=Amyotrophie%20spinale%20proximale&search=Disease_Search_Simple)

⁹ A noter qu'environ 2 % des cas de SMA sont dus à des mutations *de novo*.

¹⁰ Feldkötter *et al.* Quantitative analyses of *SMN1* and *SMN2* based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70: 358–368.

¹¹ Calucho, M. *et al.* Correlation between SMA type and *SMN2* copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul. Disord.* 2018; 28 : 208–215.

¹² Souza PVS. *et al.* Clinical and radiological profile of patients with spinal muscular atrophy type 4. *Eur J Neurol.* 2021; 28(2):609-619.

Epidémiologie^{6,13,14}

L'amyotrophie spinale proximale est une maladie rare, avec une incidence de 2,6/100 000 cas par an en Europe (le type le plus fréquent étant la SMA de type 1 qui représente environ 60 % des cas) et une prévalence globale de 20/100 000 naissances.

En France, la prévalence serait de 15 à 19 patients atteints pour 100 000 naissances et le nombre de nouveaux cas annuels de SMA est estimé entre 110 et 140 nouveaux patients par an.

Classification pronostique et clinique des SMA^{15,16,17,18}

La SMA est une maladie grave qui se caractérise par un continuum clinique entre les différents types, qui partagent la même physiopathologie et une évolutivité de la maladie. On distingue ainsi 4 types de SMA de sévérité croissante selon l'âge des premiers symptômes, les capacités motrices fonctionnelles maximales acquises et l'espérance de vie :

- **SMA de type 1** (*maladie de Werdnig-Hoffmann ou amyotrophie spinale infantile sévère*) : la forme la plus sévère avec une espérance de vie souvent limitée à 2 ans. Elle apparaît avant l'âge de 6 mois et est caractérisée par l'absence d'acquisition de la station assise. Les principaux symptômes du type 1 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.
- **SMA de type 2** (*amyotrophie spinale infantile intermédiaire*), 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.
- **SMA de type 3** (*amyotrophie spinale juvénile ou maladie de Kugelberg-Welander*) 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.
- **SMA de type 4** (*amyotrophie spinale de l'adulte*) 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.

A noter qu'un 5^{ème} phénotype est également décrit (type 0) correspondant aux formes très sévères avec une atteinte anténatale.

L'annexe 1 présente les différents types de SMA selon l'âge d'apparition des symptômes et les fonctions motrices maximales (Kolb et al. 2011¹⁹), auxquels ont été ajoutés les probabilités de survie (Farrar et al. 2013²⁰) et la distribution du nombre de copies *SMN2* (Feldkötter et al. 2002¹⁰ ; Calucho et al 2018¹¹).

Evolution naturelle de la SMA de type 1

L'évolution naturelle de la SMA et le développement moteur des enfants atteints de SMA de type 1 ont été décrits dans plusieurs études.

¹³ Les Cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares. Données bibliographiques - 01/2020. Disponible sur : http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_ca_s.pdf

¹⁴ J. Andoni Urtizberea, Ferroudja Daidj et le réseau Filnemus. Combien de patients atteints de SMA en France ? Médecine/sciences 2018 ; 34 : 32-4.

¹⁵ Munsat TL et al. Meeting report. International SMA Consortium meeting (ISMAC). Neuromusc.Disord. 1992; 2: 423-428.

¹⁶ D'Amico A. et al. Spinal muscular atrophy. Orphanet Journal of Rare Disease. 2011; 6: 71.

¹⁷ Finkel RS. et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology. 2014; 83: 810-817.

¹⁸ Barnérias C. et al. Amyotrophie spinale type 1 : enquête multicentrique des pratiques de soins et d'accompagnement palliatif sur deux périodes successives de 10 ans. Archives de Pédiatrie. 2014; 21: 347-354.

¹⁹ Kolb S. J., Kissel J. T. Spinal muscular atrophy: a timely review. Arch Neurol. 2011; 68: 979-984.

²⁰ Farrar M. A. et al. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. J. Pediatr. 2013; 162: 155-159.

Une enquête rétrospective multicentrique de la Société Française de neuropédiatrie réalisée sur une période de 20 ans (1989-2009)¹⁸ chez 222 patients atteints de SMA de type 1 qui rapporte un âge médian au diagnostic de 3 mois et un âge médian du décès de 7 mois (min-max : 1-24).

Une étude de cohorte prospective¹⁷ réalisée à partir de la base de données du *Pediatric Neuromuscular Clinical Research network* (PNCr database) concernant l'histoire naturelle de la maladie et recensant 337 patients atteints de SMA (types 1, 2 et 3) suivis dans 3 centres aux États-Unis. Au total, 34 patients atteints de SMA de type 1 diagnostiqués génétiquement (délétion homozygote *SMN1*) dont 23 patients avec 2 copies *SMN2* et 9 avec 3 copies *SMN2*, ont été inclus dans l'étude de cohorte entre mai 2005 et avril 2009 et suivi jusqu'à 36 mois. La survie sans ventilation permanente médiane était de 13,5 mois (10,5 mois chez les patients avec 2 copies *SMN2*). Chez les 23 patients avec 2 copies *SMN2*, le taux de survie à 13,6 mois était de 25 % (6/23). La fonction assise indépendante pendant plus de 10 secondes n'a été atteinte par aucun des patients. Aucun patient n'a eu de score CHOP-INTEND supérieur à 40 à la visite du 6^{ème} mois. La mutation c.859G>C du gène *SMN2* associé à un pronostic moins sévère n'a cependant pas été relevé dans cette étude.

Une étude longitudinale, prospective réalisée dans 21 centres aux États-Unis par le groupe NeuroNext (*NeuroNext Clinical Trial Network*). Cette étude a inclus 26 patients atteints de SMA de type 1 âgés de moins de 6 mois (dont 16 et 5 patients avec 2 et 3 copies *SMN2*). Après un suivi 21 mois (décembre 2012 - septembre 2014), la survie sans trachéotomie médiane (critère de jugement moins strict que la survie sans ventilation permanente) a été de 8 mois. Aucun enfant n'a acquis d'étape motrice du développement. Aucun patient n'a atteint un score CHOP-INTEND > 33 à la visite du 6^{ème} mois.

Prise en charge diagnostique^{21,22}

En pratique clinique, le diagnostic est généralement évoqué sur la symptomatologie clinique. L'hypotonie, la faiblesse musculaire symétrique et progressive des membres inférieurs et parfois des muscles bulbaires, les troubles de la déglutition et la respiration paradoxale sont les principaux signes cliniques faisant évoquer une SMA.

Le diagnostic sera confirmé par des tests génétiques moléculaires. L'analyse quantitative des gènes *SMN1* et *SMN2* par MLPA (*multiplex ligation dependent probe amplification*), qPCR (*quantitative polymerase chain reaction*) ou NGS (*next generation sequencing*) constitue la référence (cf. annexe 2). Il sera également nécessaire de réaliser une détection de mutation/délétion par PCR s'il existe au moins 1 copie du gène *SMN1*.

A noter que le nombre de copies du gène *SMN2* ne permet pas de poser le diagnostic mais sa quantification est fortement recommandée au diagnostic car elle constitue un important facteur prédictif de la gravité de la maladie.

A l'heure actuelle, le diagnostic néo-natal, n'est pas systématique en France comme dans la plupart des autres pays en Europe. Le diagnostic de SMA est donc exceptionnellement posé en l'absence de symptômes cliniques. Seuls les nourrissons issus d'une fratrie comportant au moins un enfant atteint de SMA sont en mesure de bénéficier d'un test génétique pour diagnostiquer une forme pré-symptomatique de SMA (dans de rares cas il peut aussi s'agir d'autres membres de la famille). A noter dans ce sens que le nombre de copie *SMN2* est identique entre les frères et sœurs atteints, exception faite des rares cas de remaniement génétique. On observe également 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 90 % des cas).

A noter que le diagnostic anténatal (prénatal ou préimplantatoire) est également possible par l'analyse moléculaire des prélèvements de choriocentèse ou d'amniocentèse chez les femmes enceintes avec un cas index.

²¹ Mercuri E. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul. Disord.* 2018; 28: 103–115.

²² Jones C. et al. Spinal Muscular Atrophy (SMA) Subtype Concordance in Siblings: Findings From the Cure SMA Cohort. *J Neuromuscul Dis.* 2020; 7: 33-40.

Prise en charge thérapeutique^{21,23,24,25,26}

Selon les recommandations de prise en charge celle-ci doit être débutée le plus tôt possible, si possible au stade pré-symptomatique, afin d'anticiper les complications, notamment respiratoires. La prise en charge actuelle comprend :

- Le traitement symptomatique, avec une approche multidisciplinaire, qui 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.
- Les traitements à visée curative actuellement disponibles :
 - o ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), un vecteur viral utilisant la capsid d'un virus adéno-associé de sérotype 9 recombinant non répliatif dont l'ADN a été remplacé par l'ADNc du gène humain de survie du motoneurone (SMN) et permettant l'expression de la protéine SMN déficitaire, en une injection intraveineuse unique ;
 - o SPINRAZA (nusinersen), un oligonucléotide antisens administré par voie intrathécale qui augmente la production de protéine SMN fonctionnelle en agissant sur l'épissage du gène SMN2, et ;
 - o Désormais EVRYSDI (risdiplam), un modificateur d'épissage du gène SMN2 par voie orale qui dispose d'une AMM européenne depuis le 26 mars 2021.

D'après les avis de la Commission de janvier 2018³ et juillet 2020⁴ pour SPINRAZA (nusinersen) et de décembre 2020⁵ pour ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) :

- Dans la SMA de type 1 et chez les patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2, SPINRAZA et ZOLGENSMA sont des traitements de 1^{ère} intention. En l'absence de comparaison robuste, le choix entre ces deux traitements doit être fait au regard de l'âge, de l'état clinique et des comorbidités des patients, des modalités d'administration et du choix des familles ou encore des données disponibles et de leur niveau de preuve. Pour les patients atteints de SMA de type 1 sévère ayant débuté avant l'âge de 3 mois, la décision de prescription de SPINRAZA doit être discutée au cas par cas en prenant en compte notamment l'existence d'un syndrome restrictif respiratoire sévère. A noter que les experts recommandent actuellement le traitement des patients diagnostiqués au stade pré-symptomatique avec 4 copies du gène SMN2²⁷ ;
- Dans la SMA de type 2, SPINRAZA est le traitement à privilégier alors que ZOLGENSMA est une option thérapeutique dans l'attente de données chez ces patients ;
- Dans la SMA de type 3, SPINRAZA est la seule option thérapeutique disponible, la décision de prescription devant être discutée au cas par cas en prenant en compte la date d'apparition des symptômes et la capacité de marche. La Commission a considéré que ZOLGENSMA n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique de ces patients ;
- Dans la SMA de type 4, aucun traitement n'est actuellement recommandé. ZOLGENSMA n'est en effet pas indiqué dans ce type clinique et la Commission a considéré que SPINRAZA n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec). Il persiste néanmoins un besoin à disposer d'alternatives plus efficaces, avec des données notamment à long terme, permettant d'améliorer le développement moteur, la qualité de vie et la survie des patients atteints de SMA, notamment chez ceux avec un type 1 et 2. L'impact important de la maladie et le besoin de nouvelles alternatives a été fortement relayé par les associations de patients et d'usagers.

²³ Finkel R. S. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul. Disord.* 2018; 28: 197–207.

²⁴ Cuisset J M, Estournet B. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy. *Revue Neurologique* 2012; 168: 902-909.

²⁵ Waldrop MA, Elsheikh BH. Spinal Muscular atrophy in the treatment era. *Neurol Clin*; 2020;38 ; 505-518.

²⁶ Glascock J et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(2):145-158

²⁷ Glascock J et al. Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy via newborn screening who have 4 copies of SMN2. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(2):97-100.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été réalisée dans l'indication de l'AMM. Les CCP d'EVRYSDI (risdiplam) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés dans le traitement de la SMA chez les patients âgés de ≥ 2 mois, avec un diagnostic clinique de SMA de type 1, 2 ou 3 ou avec 1 à 4 copies du gène *SMN2*.

05.1 Médicaments

Les spécialités ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et SPINRAZA (nusinersen) disposent d'une AMM et ont été évalués par la Commission dans une indication superposable. Elles sont retenues comme des comparateurs cliniquement pertinents d'EVRYSDI (risdiplam).

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication AMM	Date des avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
SPINRAZA (nusinersen) Biogen France SAS	Non	« SPINRAZA est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q »	31/01/2018 (inscription)	<u>SMA de types I, II et III :</u> SMR important <u>SMA de type IV :</u> SMR insuffisant	ASMR III dans la stratégie thérapeutique de la SMA de <u>types I et II.</u> ASMR V dans la stratégie thérapeutique de la SMA de <u>type III.</u>	Oui (SMA de types 1, 2 et 3)
			22/07/2020 (nouvel examen chez les pré-symptomatiques)	SMR important <u>uniquement</u> chez les pré-symptomatiques avec une SMA confirmée et 2 à 3 copies <i>SMN2</i> .	ASMR III chez les enfants pré-symptomatiques avec une SMA confirmée et 2 à 3 copies du gène <i>SMN2</i>	Oui
ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) Novartis Gene Therapy	Non	« Traitement des patients de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène <i>SMN1</i> et un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène <i>SMN1</i> et jusqu'à 3 copies du gène <i>SMN2</i> »	16/12/2020 (inscription)	<u>SMA de types I et II et patients pré-symptomatiques avec ≤ 3 copies <i>SMN2</i> :</u> SMR important <u>SMA de type III :</u> SMR insuffisant	<u>SMA de type I et patients pré-symptomatiques avec 1 et 2 copies <i>SMN2</i> :</u> ASMR III dans la stratégie thérapeutique <u>SMA de type II et patients pré-symptomatiques avec 3 copies <i>SMN2</i> :</u> ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Non (post-ATU)

*classe pharmaco-thérapeutique

Plusieurs autres molécules ont fait l'objet d'essais cliniques dans le traitement de l'amyotrophie spinale mais aucune n'a montré de résultats satisfaisants²³. L'albuterol, un agoniste β -adrénergique est utilisé dans certains pays chez des patients ambulatoires capables de s'asseoir, néanmoins compte tenu du faible niveau de preuve de son efficacité, ce traitement ne constitue pas un CCP d'EVRYSDI (risdiplam)

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Traitements de support avec approche pluridisciplinaire : neurologique, orthopédique, respiratoire, digestive, éducationnelle, psychologique et sociale.

► Conclusion

A la date de réalisation des études, les comparateurs cliniquement pertinents d'EVRYSDI (risdiplam) étaient les traitements de support.

A la date du présent avis, les comparateurs cliniquement pertinents d'EVRYSDI (risdiplam) sont les spécialités SPINRAZA (nusinersen), ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et les traitements de support. Compte tenu des développements concomitants, des données de comparaison directe à SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) ne sont pas attendues dans le cadre de cette évaluation.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité EVRYSDI (risdiplam) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 7 août 2020 avec un libellé superposable, à savoir : « *EVRYSDI is indicated for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in patients 2 months of age and older.* »

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui/ Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne	Oui	Population AMM
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	En cours	-
Espagne	En cours	-
Italie	En cours	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données disponibles à l'appui de la demande de remboursement d'EVRYSDI (risdiplam) reposent principalement sur les résultats d'efficacité et de tolérance de 2 études cliniques réalisées chez des patients symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA (cf. rubriques 07.1 et 07.3 du présent avis) :

- L'étude de phase II/III **FIREFISH**, toujours en cours, non comparative, menée en ouvert chez des nourrissons âgés de 1 à 7 mois atteints de SMA de type 1 ;
- L'étude de phase II/III **SUNFISH**, toujours en cours, comparative versus placebo, menée en double aveugle chez des patients âgés de 2 à 25 ans atteints de SMA de types 2 et 3.

Chacune de ces deux études a été menée en deux parties distinctes, la 1^{ère} partie évaluant la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la dose optimale du risdiplam à utiliser dans la partie 2 et la 2^{ème} partie évaluant son efficacité à la dose sélectionnée. Seules les données d'efficacité du risdiplam à la dose validée par l'AMM (parties 2) sont décrites dans le présent avis.

Le laboratoire a également fourni :

- des données d'utilisation en France issues d'un rapport final d'**ATU nominatives protocolisées** octroyées depuis le 1^{er} décembre 2020 (cf. rubrique 07.4 du présent avis) ;
- les données de tolérance inhérentes à l'étude de phase II **JEWELFISH** menée chez des patients symptomatiques âgés de 6 mois à 60 ans précédemment traités (cf. rubrique 07.3 du présent avis) ;
- les résultats de **comparaisons indirectes** à SPINRAZA (nusinersen), ZOLGENSMA (onasemnogene abeparavec) et aux traitements de de support (cf. rubrique 07.1 du présent avis).

A noter enfin qu'à la date du dépôt du dossier par le laboratoire, l'étude de phase III RAINBOWFISH menée chez les patients pré-symptomatiques était toujours en cours d'inclusion et aucun résultat n'était disponible.

07.1 Efficacité clinique

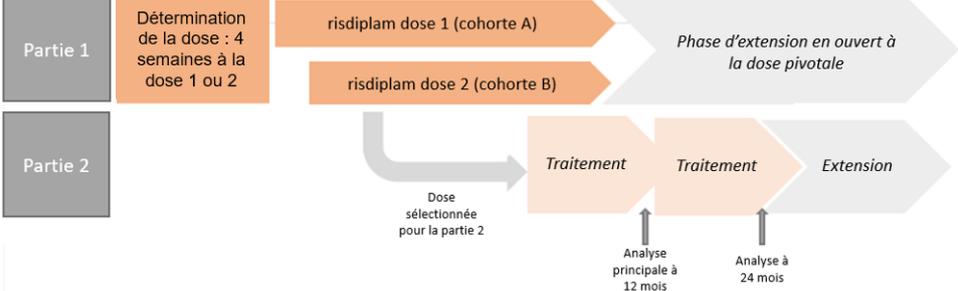
7.1.1 Patients symptomatiques atteints de SMA infantile de type 1

7.1.1.1 Etude pivot de phase II/III – FIREFISH

➤ Méthode

Référence	Etude FIREFISH (BP39056) ²⁸
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02913482
Type d'étude	Étude clinique de phase II/III, multicentrique, internationale, en ouvert, non randomisée, non comparative , réalisée en deux parties distinctes.
Objectifs principaux de l'étude	Évaluer la tolérance, la pharmacocinétique (PK), la pharmacodynamie (PD) et la dose optimale du risdiplam (partie 1) ainsi que son efficacité en termes d'acquisition de la station assise indépendante pendant ≥ 5 secondes après 12 mois de traitement (partie 2) chez des enfants de 1 à 7 mois atteints de SMA de type 1.
Date et durée de l'étude	Partie 1 : <ul style="list-style-type: none">- <u>Début de l'étude (1^{er} patient inclus)</u> : 23 décembre 2016- <u>Dernier patient inclus</u> : 21 février 2018- <u>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale</u> : 27 février 2019 Partie 2 : <ul style="list-style-type: none">- <u>Début de l'étude (1^{er} patient inclus)</u> : 13 mars 2018- <u>Dernier patient inclus</u> : 19 novembre 2018- <u>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale</u> : 14 novembre 2019- <u>Date de l'extraction des données pour l'analyse actualisée</u> : 12 novembre 2020
Cadre de l'étude	L'étude a été conduite dans 17 centres dans 12 pays (dont 1 centre en France ayant inclus 8 patients).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">▪ Patients de sexe masculin et féminin, âgés de 28 jours (1 mois) à 210 jours (7 mois) * ;▪ Patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA 5q de type 1, avec :<ul style="list-style-type: none">▪ une confirmation génétique d'une délétion homozygote du gène SMN1 (ou hétérozygotie composite prédictive de la perte de fonction du gène SMN1) ;▪ des antécédents cliniques, signes ou symptômes attribuables à la SMA de type 1 (hypotonie, absence de réflexe tendineux profond et/ou de fasciculations de la langue avec une apparition entre 28 jours et 3 mois d'âge et incapacité à se tenir assis de façon indépendante)▪ Patients avec 2 copies du gène SMN2 (test génétique centralisé) ;▪ Âge gestationnel de 37 à 42 semaines ;▪ Poids ≥ au 3^{ème} percentile pour l'âge et selon les recommandations en vigueur dans le pays d'inclusion* (poids corporel minimum de 7 kg pour le premier nourrisson inclus)▪ Recevant une hydratation et une nutrition adéquate (avec ou sans gastrostomie) ;▪ Acceptant le recours à une nutrition et une hydratation par sonde nasogastrique, nasojejunale ou gastrostomie si nécessaire pendant l'étude. <p><i>*A noter que les 3 premiers patients devaient avoir au moins 5 mois et le premier devait avoir un poids corporel de 7 kg minimum</i></p>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none">▪ Antécédents ou traitement concomitant par oligonucléotide antisens ciblant le gène SMN2, modificateur de l'épissage du gène SMN2, thérapie génique et cellulaire ;▪ Hospitalisation pour événement pulmonaire dans les 2 mois précédant l'inclusion ou prévue au moment de la sélection ;▪ Pathologies gastro-intestinales, rénales, hépatiques, endocriniennes ou cardiovasculaires instables ;▪ Patients nécessitant une ventilation invasive ou une trachéotomie ;▪ Patients nécessitant une ventilation non-invasive éveillée, ou avec une hypoxémie (SaO₂ < 95 %) avec ou sans assistance respiratoire ;▪ Patients avec antécédents d'insuffisance respiratoire ou de pneumonie sévère et une fonction pulmonaire non rétablie au moment de la sélection ;▪ Contractures et/ou luxation ou dislocation de la hanche à la naissance ;▪ Anomalie à l'ECG ; antécédent personnel ou familial d'allongement de l'intervalle QT ; QTcB > 460 ms.▪ Antécédents de pathologies ophtalmologiques dans les 6 mois précédant l'inclusion.

²⁸ Seuls les résultats de la partie 1 de l'étude FIREFISH ont été publiés à la date du présent avis : Baranello G. et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2021;384:915-23.

<p>Schéma de l'étude</p>	 <p>L'étude comprenait 2 parties distinctes ; la partie 1 (exploratoire) permettant d'évaluer la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du risdiplam et de déterminer la dose à utiliser dans la partie 2 et la partie 2 permettant d'évaluer l'efficacité du risdiplam.</p> <p><u>Partie 1 :</u> Le premier nourrisson inclus dans la partie 1 de l'étude a reçu une dose unique de risdiplam afin d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique du produit. En cas de profil de tolérance favorable, ce premier patient a continué à recevoir le traitement par risdiplam à la dose 1 (ciblant une AUC_{0-24h, ss} = 700 ng/h/mL). En cas de profil de tolérance favorable observé chez cet enfant pendant au moins une semaine après avoir atteint l'état d'équilibre (ou deux semaines de traitement) deux nourrissons supplémentaires ont été inclus dans l'étude pour recevoir cette dose, puis encore deux patients supplémentaires. En cas de profil de tolérance favorable observé chez les 5 premiers nourrissons inclus, pendant au moins une semaine après avoir atteint l'état d'équilibre (ou deux semaines de traitement) et en l'absence d'éléments indiquant l'arrêt de l'escalade de dose, le 5^{ème} enfant pouvait recevoir le risdiplam au niveau de dose 2 (c'est-à-dire la dose permettant l'augmentation maximale de la protéine SMN tout en restant en dessous du seuil d'exposition maximal avec une AUC_{0-24h,ss} = 2000 ng/h/mL), puis 3 patients supplémentaires pouvaient ensuite être inclus et recevoir la dose 2. A noter que des patients supplémentaires pouvaient être inclus dans la partie 1 de l'étude si nécessaire. Une fois que les 4 derniers patients avaient reçu 4 semaines de traitement à la dose 2, toutes les données de tolérance, PK et PD ont été revues par un comité de surveillance interne qui s'est prononcé sur la dose à utiliser dans la partie de 2 de l'étude. Quand cette dose était connue, il a été proposé à toutes les familles dont les enfants ont participé à la partie 1 de l'étude de continuer le traitement à la dose 2 dans la phase d'extension à long terme.</p> <p><u>Partie 2</u> Dans la partie 2, les patients ont été inclus pour recevoir le traitement par risdiplam à la dose validée dans la partie 1. Les patients de la partie 1 ne pouvaient intégrer la partie 2 de l'étude. L'analyse principale a eu lieu après que tous les patients eurent été suivis au moins 12 mois. A l'issue des 24 premières semaines de traitement, tous les patients ont pu entrer dans la phase d'extension à long terme.</p>
<p>Traitement étudié</p>	<p><u>Partie 1 :</u> Doses croissantes de risdiplam par voie orale, une fois par jour pendant 4 semaines (cf. schéma de l'étude ci-dessus). Au cours de cette phase de dose-sélection, les niveaux de dose de risdiplam ont été échelonnés entre 0,04 mg/kg et 0,25 mg/kg (seul le premier nourrisson a reçu un dose de 0,00106 mg/kg).</p> <p><u>Partie 2 :</u> Risdiplam par voie orale, pendant une durée maximale de 24 mois selon une dose initiale définie dans la partie 1 à savoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ > 1 mois et < 3 mois à l'inclusion : 0,04 mg/kg/j ○ ≥ 3 mois et < 5 mois : 0,08 mg/kg/j ○ ≥ 5 mois : 0,2 mg/kg/j <p><i>Dans la partie 2 les patients devaient rester à la dose attribuée à l'inclusion (y compris au passage des 3 et 5 mois d'âge) sauf si nécessaire sur la base des paramètres pharmacocinétique et à la demande du promoteur. Une fois que la posologie optimale eut été validée, tous les patients de < 2 ans sont passés à la dose de 0,2 mg/kg (dose permettant d'atteindre les objectifs d'exposition d'AUC_{0-24h,ss} moyenne de 2 000 ng.h/mL). Quand un patient atteignait l'âge de 2 ans, la dose pouvait être ajustée à 0,25 mg/kg, et quand un patient atteignait le poids de 20 kg, la dose pouvait être ajustée à 5 mg par jour.</i></p>
<p>Traitements concomitants</p>	<p>Les médicaments concomitants non autorisés pour le patient ou les mères allaitantes pendant l'étude étaient tous les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4, les substrats des enzymes OCT-2 et MATE, les inducteurs ou substrats des enzymes FMO1 ou FMO3. Les médicaments avec un effet confondant potentiel avec l'efficacité du risdiplam (riluzole, acide valproïque, hydroxyurée, phénylbutyrate, créatine, carnitine, hormones de croissance, corticoïdes oraux ou parentéral, nusinersen ou oligonucléotide antisens ciblant le gène SMN2, modificateur de l'épissage du</p>

	<p>gène SMN2, thérapie génique etc..). ainsi que les médicaments phototoxiques ou avec une toxicité rétinienne (rétinoïdes topiques ou oraux, amiodarone, phénothiazines, minocycline, quinolines, thioridazine, vigabatrine, retigabine, deferoxamine, topiramate, latanoprost, niacin, rosiglitazone, tamoxifen, canthaxanthine, sildenafil, interféron etc.) étaient également interdits à partir de 90 jours avant l'inclusion</p> <p>Hormis les médicaments interdits précédemment cités, tous les autres traitements étaient autorisés s'ils étaient pris à dose stable pendant l'étude et pendant au moins 6 semaines précédant la randomisation (corticoïde inhalés, anticholinergiques et anti-allergiques inhalés, antagonistes des récepteurs des leucotriènes, laxatifs et autres médicaments pour les troubles gastro-intestinaux fonctionnels, utilisation occasionnelle d'antalgiques, y compris opioïdes, antibiotiques, antihistaminiques, inhibiteurs de la pompe à protons, vaccin etc).</p>
Critère de jugement principal (partie 2)	Proportion de patients pouvant s'asseoir de façon indépendante (sans soutien) pendant 5 secondes après 12 mois de traitement conformément à la sous-échelle de mesure de la motricité globale de l'échelle BSID-III (<i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development</i> version 3)
Principaux critères de jugement secondaires d'efficacité (partie 2)	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés (dans l'ordre de la séquence hiérarchique prédéfinie) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Proportion de patients atteignant un score ≥ 40 sur l'échelle CHOP-INTEND²⁹ après 12 mois de traitement ; ▪ Proportion de patients avec une amélioration de ≥ 4 points du score CHOP-INTEND à 12 mois de traitement ; ▪ Proportion de patients répondeurs sur les étapes motrices évaluées via l'échelle HINE-2³⁰ à 12 mois de traitement ; ▪ Proportion de patients pouvant s'asseoir sans soutien pendant 30 secondes, à 24 mois de traitement, (item 26 de l'échelle BSID-III modifiée) ; ▪ Proportion de patients pouvant se tenir debout à 24 mois de traitement (item 40 de l'échelle BSID-III modifiée) ; ▪ Proportion de patients pouvant marcher à 24 mois de traitement (item 42 de l'échelle BSID-III modifiée). <p><u>Principaux critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Critères de survie :</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Survie globale (médiane ; à 12 et 24 mois) ; ○ Survie sans ventilation permanente (médiane ; à 12 et 24 mois) définie comme une ventilation non invasive ≥ 16 heures par jour ou une durée d'intubation > 21 jours consécutifs en l'absence ou après la résolution d'un événement aigu réversible ou d'une trachéotomie ; ▪ <u>Autres critères relatifs à la fonction motrice et au développement :</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Proportion de patients avec un contrôle de la tête à 8, 12 et 24 mois de traitement (score ≥ 3 sur l'item 12 de l'échelle CHOP-INTEND) ; ○ Évolution du score brut mesuré sur l'échelle BSID-III à 12 et 24 mois de traitement par rapport à l'inclusion ; ○ Proportion de patients atteignant les étapes motrices suivantes de l'échelle HINE-2 à 8, 12 et 24 mois de traitement (contrôle de la tête, position assise, préhension volontaire, capacité à donner des coups de pieds couché sur le dos, capacité à se retourner, capacité à ramper, capacité à tenir debout et à marcher) ; ○ Proportion de patients pouvant s'asseoir sans soutien pendant 5 secondes au 24^{ème} mois de traitement ; ▪ <u>Autres critères :</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Délai jusqu'à ventilation permanente ;

²⁹ Le score CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) est une échelle allant de 0 à 64 points (meilleur score) permettant l'évaluation des capacités motrices chez les enfants atteints d'amyotrophie spinale 5q de type I. Au total, 16 items évaluent les mouvements, les capacités à se retourner, de flexion, extension, chacun avec un score de 0 à 4. Un patient est considéré comme répondeur si une amélioration d'au moins 4 points est observée entre le score mesuré à la dernière visite et le score à l'inclusion. [Glanzman AM, et al. *The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. Neuromuscul Disord.* 2010;20(3):155-61. Glanzman AM, et al. *Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). Pediatr Phys Ther.* 2011;23(4):322-6.]

³⁰ L'échelle *Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE) est une échelle de mesure destinée à évaluer le développement de la fonction neurologique globale (26 items) destinée aux enfants avec un développement typique entre deux mois et deux ans. La partie 2 de la HINE (HINE-2) est composée de huit items visant à mesurer les étapes du développement moteur (tenue de tête ; tenue assise; préhension volontaire; mobilité des membres inférieurs; retournement, ramper, position debout et marche). Plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles sont importantes. [Haataja L, Mercuri E, Regev R. *Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. J Pediatr.* 1999 ;135:153-61]

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Proportion de patients sans ventilation permanente à 12 et 24 mois de traitement ; ○ Proportion de patients avec une réduction de ≥ 30 degrés de leur angle de phase par rapport à l'inclusion, mesuré par pléthysmographie respiratoire, à 12 mois de traitement ; ○ Proportion de patients ne nécessitant pas d'assistance respiratoire (invasive ou non invasive) à 12 et 24 mois de traitement ; ○ Proportion de patients capables de se nourrir par voie orale à 12 et 24 mois de traitement.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Aucun calcul du nombre de sujet nécessaire n'a été réalisé pour la partie 1 (exploratoire) de cette étude. La taille minimale de l'échantillon de la partie 1 a été fixée à 8 enfants (4 enfants recevant chacun des 2 niveaux de dose) avec un maximum de 24 patients.</p> <p>Concernant la partie 2, avec une hypothèse (non justifiée) selon laquelle 20 % des patients traités par risdiplam dans l'étude seraient capables de s'asseoir de façon indépendante pendant plus de 5 secondes (critère de jugement principal) et dans l'optique de détecter une différence statistiquement significative par rapport à une valeur théorique d'évolution naturelle de la maladie fixée à 5 % (test binomial) au risque d'erreur alpha unilatéral de 5 % et avec une puissance de 90 %, un total de 40 enfants devaient être inclus dans la partie 2 de l'étude. Avec 40 patients dans l'étude, un minimum de 5 patients atteignant le critère de jugement principal permettrait de détecter un résultat statistiquement significatif.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Dates d'analyses des données</u> Aucune analyse intermédiaire n'était prévue. L'analyse principale de la partie 2 de l'étude a été réalisée quand tous les patients avaient terminé les 12 premiers mois de traitement (ou avaient arrêté prématurément l'étude) et avant que les patients aient terminé les 24 premiers mois de traitement (analyse du 14 novembre 2019). Une analyse supplémentaire a été réalisée quand tous les patients avaient terminé les 24 premiers mois de traitement (analyse du 30 novembre 2020).</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population de tolérance : définie comme l'ensemble des patients inclus dans l'étude et ayant reçu au moins une dose de risdiplam - Population ITT : définie comme l'ensemble des patients inclus dans la partie 2 de l'étude ; <p><u>Méthode d'analyse des critères de jugement</u> Les analyses menées sur le critère de jugement principal et les critères secondaires hiérarchisés ont été effectuées dans la population ITT via un test binomial exact avec un taux de significativité unilatéral de 5 %. Les intervalles de confiance à 90 % ont été calculés. Les résultats ont été comparés à des valeurs théoriques (ou « critères de performance ») d'évolution naturelle de la maladie chez des patients non traités. Ces valeurs ont été prédéfinies sur la base des données en vie réelle ou d'études observationnelles disponibles les plus en ligne avec les caractéristiques démographiques des patients de l'étude FIREFISH. Concernant le critère de jugement principal, la valeur théorique des patients acquérant la station assise indépendante a été fixée à 5 % car aucun patient SMA de type 1 non traité n'est capable de s'asseoir de façon indépendante (<i>Cobben et al 2008 ; Finkel et al 2014 ; De Sanctis et al 2016</i>). Concernant les principaux critères de jugement secondaires, les valeurs théoriques d'évolution naturelle de la maladie pour des patients non traités ont été fixées à : <ul style="list-style-type: none"> - 17 % pour l'atteinte d'un score CHOP-INTEND ≥ 40 ou d'une amélioration de ce score ≥ 4 points (<i>NeuroNEXT SMA, Kolb et al 2017</i>) ; - 12 % pour l'atteinte des étapes motrices du score HINE-2 (<i>De Sanctis et al 2016</i>) ; - 5 % pour l'atteinte d chacune des étapes du développement moteur selon le score BSID-III (<i>non justifié</i>) ; - 42 % pour la survie sans ventilation permanente à 12 mois (<i>NeuroNEXT SMA, Kolb et al 2017</i>) ; - 60 % pour la survie globale à 12 mois (<i>NeuroNEXT SMA, Kolb et al 2017</i>). </p> <p><u>Gestion de la multiplicité</u> Tous les tests ont été réalisés avec un risque alpha bilatéral de 5 %. Afin de contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests, une séquence hiérarchique a été mise en place pour l'analyse des co-critères de jugement principaux et secondaires d'efficacité selon la séquence hiérarchique définie ci-dessus. Chaque critère de jugement était testé uniquement si le résultat sur le critère de jugement précédent était statistiquement significatif en faveur du traitement par EVRYSDI (risdiplam) par rapport aux « critères de performance » préétablis au risque d'erreur alpha bilatéral 5 %. Aucune hiérarchisation n'a été mise en place pour les autres critères de jugement secondaires considérés comme exploratoires.</p>

Aucun contrôle du risque alpha n'a été mis en place pour l'analyse des sous-groupes dont les résultats sont également considérés comme exploratoires.

Principaux amendements au protocole

- Introduction d'une nouvelle formulation optimisée pour risdiplam (version 3) ;
- Mise à jour du protocole afin de permettre à tous les patients de la partie 1 de recevoir la dose sélectionnée pour la partie 2 (version 4) ;
- Ajout de l'évaluation de la capacité à déglutir et d'alimentation par voie orale sous risdiplam (version 4)
- Retrait des EI de réaction cutanée, pharyngée/laryngée ou de la muqueuse et les anomalies rétinienne des EI non graves présentant un intérêt particulier (version 4) ;
- Mise à jour de la section « traitement concomitant » indiquant le droit d'utiliser tout substrat de la CYP3A4 suite à la mise en évidence de l'activité inhibitrice du risdiplam (version 5) ;
- Réduction de la fréquence des évaluations ophtalmologiques tous les 6 mois et suppression de la photographie du fond de l'œil (version 7) ;
- Modification de la durée de la phase d'extension en ouvert à 3 ans pour chaque patient afin de permettre une période de suivi de sécurité plus longue (version 7) ;
- Suppression des mises en garde concernant l'utilisation concomitante de substrats du CYP3A4 sur la base des résultats récents de l'étude BP41361 (version 7).

➤ **Résultats**

Pour rappel, seuls les résultats d'efficacité de la partie 2 de l'étude FIREFISH, réalisée avec la dose validée par l'AMM, sont présentés ci-dessous.

▮ **Effectifs et suivi**

Au total, 41 patients ont été inclus dans la partie 2 l'étude FIREFISH correspondant à la population ITT.

A la date de l'analyse principale à 12 mois (cut-off du 14 novembre 2019), 38 patients (92,7 %) étaient toujours dans l'étude et 3 patients étaient décédés en raison de complications respiratoires. A la date de l'analyse supplémentaire réalisée à 24 mois (cut-off du 12 novembre 2020), aucun patient supplémentaire n'avait arrêté prématurément l'étude et les 38 patients étaient entrés dans la phase d'extension à long terme.

▮ **Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

Concernant les caractéristiques démographiques des patients inclus dans la partie 2 de l'étude FIREFISH, il s'agissait en majorité de filles (53,7 %), d'âge médian de 5,3 mois (> 50 % avait plus de 5 mois et aucun patient n'avait moins de 2 mois). Les patients avaient un poids médian de 6,60 kg (seuls 29,3 % avaient un poids > 50^{ème} percentile selon âge et 21,9 % avaient un poids ≤ 5^{ème} percentile selon âge) et une taille médiane de 66,2 cm (plus de 63 % avaient une taille > 50^{ème} percentile selon âge).

Concernant les caractéristiques cliniques, conformément aux critères d'inclusion, 100 % des patients avaient 2 copies du gène SMN2. L'âge d'apparition des premiers symptômes était de 1,64 mois, plus d'un patient sur deux avait une hypotonie (56 %) et 95 % n'avaient aucune fonction motrice acquise. Néanmoins, tous les patients (sauf un) étaient capables de déglutir, 80 % s'alimentaient exclusivement oralement, aucun patient n'était trachéotomisé et plus de 70 % d'entre eux ne nécessitaient aucune assistance ventilatoire.

Les scores moyens CHOP-INTEND, BSID-III et HINE-2 à l'inclusion étaient respectivement de 21,71, 1,85 et 0,93 points.

Tous les patients étaient naïfs de traitement pour la SMA mais 14,6 % avaient déjà eu une gastrostomie.

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude FIREFISH

Caractéristiques	Etude FIREFISH (N = 41)
Age - mois	
Moyenne (ET)	5,20 (1,47)
Médiane (min-max)	5,32 (2,2 – 6,9)
≤ 5 mois– n (%)	19 (46,3)
> 5 mois - n (%)	22 (53,7)
Sexe - n (%)	
Garçon	19 (46,3)

Fille	22 (53,7)
Origine ethnique - n (%)	
Asiatique	14 (34,1)
Caucasien	22 (53,7)
Inconnue	5 (12,2)
Âge d'apparition des premiers symptômes - mois	
Moyenne (ET)	1,64 (0,70)
Age au diagnostic - mois	
Moyenne (ET)	2,81 (1,38)
Poids - kg	
Moyenne (ET)	6,25 (1,37)
Médiane (min-max)	6,60 (4,1 - 10,6)
≤ 3 ^{ème} percentile selon âge – n (%)	6 (14,6)
> 3 ^{ème} - ≤ 5 ^{ème} percentile selon âge – n (%)	3 (7,3)
> 5 ^{ème} - ≤ 25 ^{ème} percentile selon âge – n (%)	13 (31,7)
> 25 ^{ème} - ≤ 50 ^{ème} percentile selon âge – n (%)	7 (17,1)
> 50 ^{ème} percentile selon âge – n (%)	12 (29,3)
Taille - cm	
Moyenne (ET)	60,32 (35,53)
Médian (min-max)	66,2 (0,3-100,0)
≤ 3 ^{ème} percentile selon âge – n (%)	4 (9,8)
> 3 ^{ème} - ≤ 5 ^{ème} percentile selon âge – n (%)	0
> 5 ^{ème} - ≤ 25 ^{ème} percentile selon âge – n (%)	5 (12,2)
> 25 ^{ème} - ≤ 50 ^{ème} percentile selon âge – n (%)	6 (14,6)
> 50 ^{ème} percentile selon âge – n (%)	26 (63,4)
Principaux symptômes de la SMA – n (%)	
Hypotonie	23 (56,1)
Faiblesse des membres	7 (17,1)
Retard de développement moteur	4 (9,8)
Capacité à déglutir - n (%)	
Oui	40 (97,6)
Eau	36 (87,8)
Aliment solide	0 (0)
Manquant	3 (7,3)
Non	1 (2,4)
Alimentation – n (%)	
Orale	33 (80,5)
Sonde exclusive	4 (9,8)
Orale et sonde	2 (4,9)
Non disponible	2 (4,9)
Assistance respiratoire – n (%)	
Non	29 (70,7)
Oui	12 (29,3)
BiPAP ³¹ < 16h par jour	10 (24,4)
BiPAP ≥ 16h par jour	0 (0)
Trachéotomie	0 (0)
Dispositif « Cough assist »	4 (9,7)
Fonction motrice	
Actuelle – n (%)	
Tenue de la tête droite	1 (2,4)
Tenue de la tête en position allongé	1 (2,4)
Aucune fonction appropriée indiquée	39 (95,1)
La plus élevée atteinte – n (%)	
Tenue de la tête droite	2 (4,9 %)
Coup de pied horizontal	2 (4,9 %)
Coup de pied vertical	2 (4,9 %)
Aucune fonction appropriée indiquée	35 (85,4 %)
Score CHOP-INTEND	
Moyenne (ET)	21,71 (7,10)
Médiane (min-max)	22,00 (8,0 – 37,0)
Score BSID-III	
Moyenne (ET)	1,85 (1,61)
Médiane (min-max)	2,00 (0,0 – 8,0)
Score HINE-2	
Moyenne (ET)	0,93 (1,08)
Médiane (min-max)	1,00 (0,0 – 5,0)
Traitements antérieurs liés à la SMA	

³¹ BiPAP : ventilation à pression positive à 2 niveaux

Gastrostomie	6 (14,6 %)
--------------	------------

ET : écart-type ; BiPAP : ventilation à pression positive à 2 niveaux ; SMN : *survival motor neuron* ; CHOP-INTEND : *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* ; BSID-III : *Bayley Scale of Infant Development 3rd edition* ; SMA : amyotrophie spinale 5q ; HINE-2 : *Hammersmith Infant Neurological Examination part 2*.

► **Critère de jugement principal : Proportion de patients pouvant s'asseoir de façon indépendante pendant 5 secondes après 12 mois de traitement (item 22 de l'échelle BSID-III) selon l'évaluation par un comité de revue indépendant (analyse principale du 14 novembre 2019 ; population ITT ; étude FIREFISH)**

A la date de l'analyse principale, le pourcentage de patients pouvant s'asseoir sans soutien pendant au moins 5 secondes à l'issue des 12 mois de traitement était de 29,3 % (n = 12/41 ; IC_{90%} [17,8 ; 43,1]). La différence, par rapport à la valeur théorique d'histoire naturelle de la maladie prédéfinie à 5 %, était statistiquement significative au risque d'erreur alpha 5 % (p < 0,0001).

➤ **Analyses de sensibilité**

Une analyse de sensibilité a été réalisée selon l'évaluation par les investigateurs. Celle-ci rapport un pourcentage de patients pouvant s'asseoir sans soutien pendant 5 secondes de 34,1 % à 12 mois. Une deuxième analyse de sensibilité a été réalisée selon la définition de la capacité à s'asseoir sans soutien (échelle HINE-2). Un pourcentage de 24,4 % a été mis en évidence dans cette analyse.

➤ **Analyses en sous-groupes**

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées sur le critère de jugement principal en fonction de différentes caractéristiques à l'inclusion (âge, sexe, race, région, durée de la maladie, score CHO-INTEND). Les résultats ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale et ont tous suggéré (à l'exception du sous-groupe de patients de sexe masculin) la supériorité du traitement par risdiplam par rapport à la valeur théorique de 5 % (cf. annexe 3).

➤ **Analyse exploratoire à 24 mois**

A titre informatif, le pourcentage de patients pouvant s'asseoir de façon indépendante pendant 5 secondes après 24 mois de traitement (item 22 de l'échelle BSID-III) était de 61,0 % (IC_{90%} [46,94 ; 73,77]).

► **Critères de jugement secondaires hiérarchisés**

Pour rappel, une séquence hiérarchique a été mise en place pour les 6 critères de jugement secondaires ci-dessous afin de contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests.

Tableau 3. Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (analyses du 14 novembre 2019 et du 12 novembre 2020 ; population ITT ; étude FIREFISH)

	Eude FIREFISH N = 41
Patients avec un score ≥ 40 sur l'échelle CHOP-INTEND à 12 mois	
N (%)	23 (56,1)
[IC _{90%}]	[42,13 ; 63,38]
p* (vs valeur théorique de 17 %)	< 0,0001
Patient avec une amélioration ≥ 4 points du score CHOP-INTEND à 12 mois	
N (%)	37 (90,2)
[IC _{90%}]	[79,05 ; 96,60]
p* (vs valeur théorique de 17 %)	< 0,0001
Patients acquérant les étapes motrices évaluées par l'échelle HINE-2 à 12 mois	
N (%)	32 (78,0)
[IC _{90%}]	[64,82 ; 88,04]
p* (vs valeur théorique de 12 %)	< 0,0001
Patients pouvant s'asseoir sans soutien pendant 30 secondes à 24 mois (item 26 de l'échelle BSID-III modifiée)	
N (%)	18 (43,9)
[IC _{90%}]	[30,6 ; 57,9]
p* (vs valeur théorique de 5 %)	< 0,0001
Patients pouvant se tenir debout à 24 mois (item 40 de l'échelle BSID-III modifiée)	
N (%)	0 (0)
[IC _{90%}]	-

p* (vs valeur théorique de 5 %)	NS
Patients pouvant marcher à 24 mois (item 42 de l'échelle BSID-III modifiée)	
N (%)	0 (0)
[IC _{90%}]	-

IC_{90%} : intervalle de confiance à 90% ; p : degré de significativité ; HINE-2 : Hammersmith Infant Examination Module 2 ; BSID-III : Bayley scale of Infant Toddler Development -third edition ; CHOP-INTEND : Children's Hospital of Philadelphia Infant test of neuromuscular Disorders

La supériorité du risdiplam par rapport aux valeurs théoriques prédéfinies au protocole d'histoire naturelle de la maladie a été démontrée de façon statistique significative sur les quatre premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés évaluant la fonction motrice, à savoir les pourcentages de patients avec un score CHOP-INTEND ≥ 40 , avec une amélioration ≥ 4 points du score CHOP-INTEND ou acquérant l'ensemble des étapes motrices de l'échelle HINE-2 à 12 mois ainsi que le pourcentage de patients pouvant s'asseoir sans soutien pendant 30 secondes selon l'échelle BSID-III modifiée à 24 mois.

Aucun patient n'a cependant acquis la station debout à 24 mois. La supériorité n'a pas été démontrée par rapport à la valeur théorique prédéfinie de 5% sur ce critère. Par conséquent, la séquence hiérarchique a été interrompue. Les résultats sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé suivant (patients acquérant la marche à 24 mois) sont donc exploratoires. Aucun patient n'était capable de marcher à 24 mois.

➤ **Analyse exploratoire à 24 mois**

Concernant les trois premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés, l'analyse actualisée à 24 mois a rapporté des pourcentages de :

- 75,6 % pour les patients atteignant un score CHOP-INTEND ≥ 40 ;
- 90,2 % pour les patients avec une amélioration du score CHOP-INTEND de ≥ 4 points ;
- 85,4 % pour les patients répondant aux étapes motrices du score HINE-2.

▮ **Critères de jugement secondaires exploratoires**

L'étude FIREFISH prévoyait également de tester de nombreux autres critères de jugement secondaires. En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha, ceux-ci sont exploratoires. Certains résultats sont néanmoins présentés à titre purement descriptif en raison de la pertinence clinique des critères en question.

➤ **Survie globale**

A la date de l'analyse principale (14 novembre 2019), 3 patients (7,3 %) étaient décédés en raison de complications respiratoires. Le pourcentage de patients en vie à 12 mois était donc de 92,7 % (n = 38/41 ; IC_{90%} [82,2 ; 97,1]). A noter que le pourcentage théorique d'évolution naturelle de la maladie prédéfini au protocole était de 60 %.

A la date de l'analyse actualisée (12 novembre 2020) à 24 mois de traitement, aucun décès supplémentaire n'avait été rapporté.

➤ **Survie sans ventilation permanente**

Pour rappel la ventilation permanente était définie comme une trachéotomie, une intubation pendant > 21 jours consécutifs en l'absence d'une pathologie respiratoire aiguë ou une ventilation non invasive pendant ≥ 16 heures par jour.

A la date de l'analyse principale (14 novembre 2019) à 12 mois de traitement, en plus des 3 patients décédés, 3 patients étaient sous ventilation permanente. Le taux de survie sans ventilation permanente était donc de 85,4 % (n = 35/41 ; IC_{90%} [73,4 ; 92,2]). A noter que le pourcentage théorique d'évolution naturelle de la maladie prédéfini au protocole était de 42 %.

A la date de l'analyse actualisée (12 novembre 2020), à 24 mois de traitement, 1 patient supplémentaire était sous ventilation permanente, ramenant le taux de survie sans ventilation permanente à 82,9 % (n = 34/41 ; IC_{90%} [70,5 ; 90,4]).

➤ **Assistance respiratoire**

A la date de l'analyse actualisée à 24 mois, 8 patients (19,5 % ; IC_{90%} [10,1 ; 32,5]) ne nécessitaient aucune assistance respiratoire.

Au total, 18 patients (43,9 %) nécessitaient une assistance par BiPAP < 16h par jour et 1 patient ≥ 16 h par jour, 25 patients (61,0 %) nécessitaient une ventilation prophylactique, et 20 (48,8 %) une assistance journalière prophylactique contre la toux.

➤ **Patients capables de s'alimenter oralement**

A la date de l'analyse actualisée à 24 mois, 85,4 % des patients avaient conservé leur capacité à s'alimenter oralement (incluant une alimentation orale exclusive et une alimentation mixte orale/sonde).

7.1.1.2 Comparaisons indirectes à SPINRAZA (nusinersen), ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et aux traitements de support

➤ **Comparaison du risdiplam au nusinersen et aux traitements de supports**

Une première comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) a été réalisée afin de comparer l'efficacité du risdiplam à celle du nusinersen et des traitements de supports chez les patients atteints de SMA de type 1.

Les données relatives au risdiplam sont les données individuelles issues de l'étude FIREFISH (patients ayant reçu la haute dose de risdiplam au cours de la partie 1 et patients inclus dans la partie 2). Les données relatives au nusinersen et aux traitements de supports sont les données agrégées issues de la publication de l'étude ENDEAR

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans les études FIREFISH et ENDEAR sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4. Caractéristiques des patients et de la maladie (études FIREFISH, ENDEAR)

Caractéristiques à l'inclusion	risdiplam (FIREFISH) n = 58	nusinersen (ENDEAR) n = 80	injection simulée (ENDEAR) N = 41
Âge moyen à la première dose, jour (ET)	163 (44)	163 (NA)	181 (NA)
Sexe féminin, %	57 %	54 %	59 %
Âge moyen au diagnostic, semaine (ET)	12,7 (6)	12,6 (NA)	17,5 (NA)
Âge moyen à l'apparition des symptômes, semaine (ET)	7,2 (3)	7,9 (NA)	9,6 (NA)
Durée moyenne de la maladie à la sélection, semaine (ET)	13 (5,9)	13,2 (NA)	13,9 (NA)
Score moyen CHOP-INTEND, point (ET)	22,47 (6,79)	26,63 (8,13)	28,43 (7,56)
Patients avec assistance nutritionnelle : incapables de déglutir/sonde de gastrostomie, %	9 %	9 %	12%
Patients sous ventilation, %	29 %	26 %	15 %
Score moyen HINE-2, point (ET)	0,93 (0,95)	1,29 (1,07)	1,54 (1,29)
CMAP, pic d'amplitude négative du nerf ulnaire, mV (ET)	0,199 (0,15)	0,226 (0,19)	0,225 (0,12)

L'appariement a été réalisé sur les facteurs pronostiques et prédictifs suivants :

- L'âge à la première dose ;
- La durée des symptômes ;
- Le score CHOP-INTEND à l'inclusion.

Le tableau 5 ci-dessous présente les résultats de la comparaison indirecte ajustée par appariement du risdiplam au nusinersen et aux traitements de support sur les principaux critères de jugement utilisés dans les études FIREFISH et ENDEAR,

Tableau 5. Résultats de la comparaison indirecte ajustée avec appariement FIREFISH vs ENDEAR

Comparateurs	Nombre pondéré d'événements ou de répondeurs / Somme	HR/OR risdiplam vs comparateur [IC _{95%}]
Survie sans ventilation permanente (SSVP)		
risdiplam (FIREFISH)	5,12/44,42	-

Comparateurs	Nombre pondéré d'évènements ou de répondeurs / Somme	HR/OR risdiplam vs comparateur [IC _{95%}]
Survie sans ventilation permanente (SSVP)		
nusinersen (ENDEAR)	31/80	HR = 0,197 [0,056 ; 0,415]
Traitement de support (ENDEAR)	28/41	HR = 0,091 [0,024 ; 0,193]
Survie globale		
risdiplam (FIREFISH)	2,34/44,42	-
nusinersen (ENDEAR)	13/80	HR = 0,442 [0,089 ; 1,020]
Traitement de support (ENDEAR)	16/41	HR = 0,163 [0,0035 ; 0,383]
Fonction motrice évaluée par le score HINE-2		
risdiplam (FIREFISH)	35,67/44,42	-
nusinersen (ENDEAR)	37/73	OR = 3,967 [2,033 ; 8,381]
Traitement de support (ENDEAR)	0/37	OR = 293,301 [184,942 ; 532,020]
Capacité à s'asseoir sans soutien à 12 mois		
risdiplam (FIREFISH)	12,33/44,42	-
nusinersen (ENDEAR)	6/73	4,292 [1,142 ; 14,900]
Traitement de support (ENDEAR)	0/37	29,533 [9,792 ; 49,927]

Ces résultats suggèrent la supériorité du risdiplam par rapport au nusinersen et aux traitements de support sur la survie sans ventilation permanente sur le score HINE-2 et sur la capacité à s'asseoir de façon indépendante et l'absence de supériorité sur la survie globale par rapport au nusinersen. Aucune conclusion ne peut cependant être tirée de ces résultats en raison des limites méthodologiques soulevées, notamment l'utilisation de l'ensemble des patients de l'étude ENDEAR quel que soit leur groupe de randomisation pour le calcul de la pondération alors que les comparaisons sont établies 2 à 2 (risdiplam vs nusinersen et risdiplam vs traitements de support), le caractère non ancré des comparaisons, le suivi limité, les effectifs restreints et le nombre restreint (n=3) de facteurs de confusion utilisés dans le score de propension ainsi que l'absence de description des différences potentielles résiduelles sur les facteurs déséquilibrés.

➤ **Comparaison du risdiplam à ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)**

Une seconde comparaison indirecte a été réalisée afin de comparer l'efficacité du risdiplam à celle de l'onasemnogene abeparvovec chez les patients atteints de SMA de type 1.

Les données relatives au risdiplam sont les données individuelles issues de l'étude FIREFISH (patients ayant reçu la haute dose de risdiplam au cours de la partie 1 et patients inclus dans la partie 2). Les données relatives à l'onasemnogene abeparvovec sont les données agrégées issues de la publication de l'étude STRIVE US.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans les études FIREFISH et STRIVE US sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6. Caractéristiques des patients et de la maladie (études FIREFISH, ENDEAR)

Caractéristiques à l'inclusion	risdiplam (FIREFISH) n = 58	onasemnogene abeparvovec (STRIVE-US) n = 22
Âge moyen à la première dose, jour (ET)	163 (44)	114 (49)
Sexe féminin, %	57 %	55 %
Origine caucasienne, %	53 %	50 %
Poids moyen à l'inclusion, kg (ET)	6,8 (1,2)	5,8 (1,1)
Âge moyen au diagnostic, semaine (ET)	12,7 (6)	9,1 (NA)
Âge moyen à l'apparition des symptômes, semaine (ET)	7,2 (3)	8,2 (NA)
Score moyen CHOP-INTEND, point (ET)	22,47 (6,79)	32,0 (9,9)
Patients avec assistance nutritionnelle : incapables de déglutir/sonde de gastrostomie, %	9 %	0 %
Patients sous ventilation, %	29 %	0 %

L'appariement a été réalisé sur les facteurs pronostiques et prédictifs suivants :

- L'âge à la première dose ;
- L'âge à l'apparition des symptômes ;

- Le score CHOP-INTEND à l'inclusion.

En raison d'une trop grande différence de facteurs modificateurs d'effet entre les populations des essais (après appariement, il restait seulement 2 patients), la MAIC n'a pas pu être réalisée. Les résultats présentés dans le tableau ci-dessous sont relatifs à une comparaison indirecte de type STC (*Simulated treatment Comparison*).

Tableau 7. Résultats de la comparaison indirecte de type STC (FIREFISH vs STRIVE US)

Comparateurs	Probabilité de SSVF Nombre de répondeurs / total	HR/OR risdiplam vs comparateur [IC _{95%}]
Survie sans ventilation permanente (SSVP) à 14 mois		
Risdiplam (FIREFISH)	93%	-
onasemnogene abeparvovec (STRIVE-US)	91%	HR = 0,936 [0,033 ; 4,064]
Capacité à s'asseoir sans soutien pendant 30 secondes		
Risdiplam (FIREFISH)	30,17/58	-
onasemnogene abeparvovec (STRIVE-US)	13/22	OR = 0,750 [0,149; 5,264]

Les résultats de cette comparaison indirecte suggèrent l'absence de supériorité du risdiplam par rapport à l'onasemnogene abeparvovec sur la survie sans ventilation permanente et sur la capacité à s'asseoir de façon indépendante.

Aucune conclusion ne peut cependant être tirée de ces résultats en raison des limites méthodologiques soulevées, notamment les différences initiales entre les groupes, y compris après pondération, les différences en termes de critères de jugement et de suivi et le caractère non ancré de la comparaison effectuée, suggérant que tous les modificateurs d'effet et facteurs pronostiques ont été pris en compte.

7.1.2 Patients symptomatiques atteints de SMA de types 2 et 3

7.1.2.1 Etude pivot de phase II/III – SUNFISH

➤ Méthode

Référence	Etude SUNFISH (BP39055) ³²
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02908685
Type d'étude	Étude clinique de phase II/III, multicentrique, internationale, randomisée, comparative vs placebo, menée en double aveugle , en groupes parallèles et réalisée en deux parties distinctes.
Objectifs principaux de l'étude	Évaluer la tolérance, la pharmacocinétique (PK), la pharmacodynamie (PD) et la dose optimale du risdiplam à utiliser dans la partie 2 (partie 1) ainsi que son efficacité par rapport au placebo en termes de fonction motrice évaluée par le score MFM32 à 12 mois (partie 2) chez des enfants de 2 à 25 ans atteints de SMA de type 2 et 3.
Date et durée de l'étude	<p>Partie 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Début de l'étude (1^{er} patient inclus)</u> : 19 octobre 2016 - <u>Dernier patient inclus</u> : 6 juillet 2017 - <u>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale à 12 mois</u> : 9 janvier 2019 - <u>Date de l'extraction des données pour l'analyse à 24 mois</u> : 15 janvier 2020 <p>Partie 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Début de l'étude (1^{er} patient inclus)</u> : 9 octobre 2017 - <u>Dernier patient inclus</u> : 14 septembre 2018 - <u>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale à 12 mois</u> : 6 septembre 2019 - <u>Date de l'extraction des données pour l'analyse à 24 mois</u> : 30 septembre 2020
Cadre de l'étude	L'étude a été conduite dans 43 centres dans 15 pays (dont 5 centres en France ayant inclus 21 patients).

³² Etude non publiée à la date du présent avis.

<p>Principaux critères d'inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients de sexe masculin et féminin, âgés de 2 à 25 ans ; ▪ Patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA 5q de type 2 ou 3 *, avec : <ul style="list-style-type: none"> ▪ une confirmation génétique d'une délétion homozygote du gène SMN1 (ou hétérozygotie composite prédictive de la perte de fonction du gène SMN1) ; ▪ des symptômes cliniques attribuables à la SMA de type 2 ou 3 ; ▪ Pour les patients non ambulants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Item A du RULM ≥ 2 à l'inclusion (patients capables de lever une ou deux mains vers la bouche mais incapables de soulever un poids de 200 grammes vers la bouche) ; ▪ Capacité de s'asseoir de manière autonome qui se traduit par un score ≥ 1 sur l'item 9 de l'échelle MFM 32 (maintien de la position assise pendant 5 secondes en s'appuyant sur l'un ou les deux membres supérieurs). <p><i>*A noter que dans la partie 1, les patients atteints de SMA de type 3 pouvaient être ambulants ou non ambulants. Dans la partie 2, il s'agissait uniquement de patients atteints de SMA de type 3 non ambulants. Ces patients étaient définis comme des patients incapables de marcher sans soutien sur une distance ≥ 10 mètres.</i></p>
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Administration concomitante ou antérieure d'un oligonucléotide antisens ciblant le gène <i>SMN2</i>, d'un modificateur de l'épissage du gène <i>SMN2</i> ou d'une thérapie génique dans le cadre d'une étude clinique ou dans le cadre de soins médicaux ; ▪ Antécédents de thérapie cellulaire ; ▪ Hospitalisation pour événement pulmonaire dans les 2 mois précédant l'inclusion ou prévue au moment de la sélection ; ▪ Intervention chirurgicale pour scoliose ou fixation de la hanche dans l'année précédant l'inclusion, ou planifiée dans les 18 mois à venir ; ▪ Pathologies gastro-intestinales, rénales, hépatiques, endocriniennes ou cardiovasculaires instables ; ▪ Tension artérielle et fréquence cardiaque : <ul style="list-style-type: none"> ○ Adultes : pression artérielle systolique au repos > 140 mmHg ou < 80 mmHg, et/ou pression artérielle diastolique > 90 mmHg ou < 40 mmHg ; fréquence cardiaque au repos < 45 battements par minute (bpm) ou > 100 bpm. ○ Adolescents (12 à 17 ans) : pression artérielle systolique et/ou diastolique située en dehors du 95^{ème} percentile pour l'âge ; fréquence cardiaque au repos < 50 bpm ou > 100 bpm. ○ Enfants (6 à 11 ans) : pression artérielle systolique et/ou diastolique située en dehors du 95^{ème} percentile pour l'âge ; fréquence cardiaque au repos < 60 bpm ou > 120 bpm. ○ Enfants (2 à 5 ans) : pression artérielle systolique et/ou diastolique située en dehors du 95^{ème} percentile pour l'âge ; fréquence cardiaque au repos < 70 bpm ou > 140 bpm. ▪ Présence d'anomalies significatives de l'électrocardiogramme avant l'administration du traitement ; ▪ Antécédents récents de pathologies ophtalmologiques ; ▪ Patients nécessitant une ventilation invasive ou une trachéotomie.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude comportait 2 parties distinctes ; la partie 1 (exploratoire) permettant d'évaluer la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du risdiplam et de déterminer la dose à utiliser dans la partie 2 et la partie 2 permettant d'évaluer l'efficacité du risdiplam.</p> <p>Partie 1 : La partie 1, de recherche de dose, a été menée en double aveugle versus placebo dans deux groupes d'âge : chez les patients adolescents et adultes de 12 à 25 ans et chez les enfants de 2 à 11 ans. Le profil de tolérance a tout d'abord été évalué pendant au moins 4 semaines chez 3 adolescents de 12 à 17 ans avec une dose de 3 mg de risdiplam ciblant une $AUC_{0-24h, ss} = 700$ ng/h/mL (cohorte 1). En cas de profil de tolérance favorable, l'administration du risdiplam à une dose équivalente en termes d'exposition ($AUC_{0-24h, ss} = 700$ ng/h/mL) a été réalisée chez des patients</p>

	<p>de 2 à 11 ans (cohorte 2). La dose initiale choisie pour la cohorte 2 ayant provoqué une exposition moins importante que prévue, une cohorte supplémentaire a été ajoutée (Cohorte 4) afin d'atteindre l'objectif d'exposition du premier niveau de dose ($AUC_{0-24h, ss} = 700 \text{ ng/h/mL}$).</p> <p>Si le profil de tolérance de ce premier niveau de dose était satisfaisant après au moins 4 semaines de traitement chez tous les patients des deux groupes d'âge, une nouvelle cohorte d'au moins 9 patients dans chaque groupe (cohortes 3 et 5) a été ouverte à un niveau de dose supérieure ($C_{max} = 400 \text{ ng/mL}$; $AUC_{0-24h, ss} = 2000 \text{ ng/h/mL}$).</p> <p>Une fois que le dernier patient de la dernière cohorte de la partie 1 dans les deux groupes d'âge avait terminé les 4 semaines de traitement, toutes les données de tolérance, PK et PD ont été revues par un comité de surveillance interne qui s'est prononcé sur la dose à utiliser dans la partie 2 de l'étude.</p> <p>A l'issue des 12 semaines de traitement en double aveugle, tous les patients sont passés à la dose sélectionnée pour la partie 2 et ont pu entrer dans la phase d'extension à long terme en ouvert pendant 3 ans maximum.</p> <p><u>Partie 2 :</u> La partie 2, d'efficacité, a été menée en double aveugle versus placebo chez des patients atteints de SMA de type 2 ou 3 non ambulants de 2 à 25 ans. Les patients de la partie 1 ne pouvaient intégrer la partie 2 de l'étude.</p> <p>Après randomisation, les patients recevaient pendant une durée maximale de 24 mois le risdiplam à la dose validée dans la partie 1 ou le placebo.</p> <p>L'analyse principale a eu lieu après que tous les patients eurent été suivis au moins 12 mois. A l'issue des 12 premiers mois les patients du groupe placebo recevaient le risdiplam jusqu'au 24^{ème} mois (l'aveugle était maintenu).</p> <p>A l'issue des 24 semaines de traitements en double aveugle, tous les patients ont pu entrer dans la phase d'extension à long terme en ouvert pendant 5 ans maximum.</p>
Randomisation	<p>Dans chaque partie de l'étude, les patients ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir le risdiplam ou le placebo.</p> <p>La randomisation était centralisée et, dans la partie 2, stratifiée sur l'âge (2 à 5 ans, 6 à 11 ans, 12 à 17 ans, 18 à 25 ans).</p>
Traitement étudié	<p><u>Groupe risdiplam :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Partie 1 : risdiplam par voie orale à doses croissantes (cf. schéma de l'étude), à savoir : <ul style="list-style-type: none"> o Premier niveau de dose : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cohorte 1 : 3mg ▪ Cohorte 3 : 5 mg o Second niveau de dose : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cohorte 2 : 0,02 mg/kg ▪ Cohorte 4 : 0,05 mg/kg ▪ Cohorte 5 : 0,25 mg/kg - Partie 2 : risdiplam par voie orale à la dose de 5 mg/jour (patients de $\geq 20 \text{ kg}$) ou de 0,25 mg/kg/jour (patients de $< 20 \text{ kg}$) <p><u>Groupe placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo du risdiplam par voie orale
Traitements concomitants	<p>Les médicaments concomitants non autorisés pour le patient ou les mères allaitantes pendant l'étude étaient tous les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4, les substrats des enzymes OCT-2 et MATE, les inducteurs ou substrats des enzymes FMO1 ou FMO3. Les médicaments avec un effet confondant potentiel avec l'efficacité du risdiplam (riluzole, acide valproïque, hydroxyurée, phénylbutyrate, créatine, carnitine, hormones de croissance, corticoïdes oraux ou parentéral, nusinersen ou oligonucléotide antisens ciblant le gène SMN2, modificateur de l'épissage du gène SMN2, thérapie génique etc..), ainsi que les médicaments phototoxiques ou avec une toxicité rétinienne (rétinoïdes topiques ou oraux, amiodarone, phénothiazines, minocycline, quinolines, thioridazine, vigabatrine, retigabine, deferoxamine, topiramate, latanoprost, niacin, rosiglitazone, tamoxifen, canthaxanthine, sildenafil, interféron etc.) étaient également interdits à partir de 90 jours avant l'inclusion</p> <p>Hormis les médicaments interdits précédemment cités, tous les autres traitements étaient autorisés s'ils étaient pris à dose stable pendant l'étude et pendant au moins 6 semaines précédant la randomisation (corticoïde inhalés, anticholinergiques et anti-allergiques inhalés, antagonistes des récepteurs des leucotriènes, laxatifs et autres médicaments pour les troubles gastro-intestinaux fonctionnels, utilisation occasionnelle d'antalgiques, y compris opioïdes, antibiotiques, antihistaminiques, inhibiteurs de la pompe à protons, vaccin etc).</p>

Critère de jugement principal (partie 2)	Variation moyenne du score MFM32³³ total à 12 mois par rapport à l'inclusion
Principaux critères de jugement secondaire d'efficacité (partie 2)	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés (dans l'ordre de la séquence hiérarchique prédéfinie) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Proportion de patients qui ont une variation du score MFM total ≥ 3 points à 12 mois par rapport à l'inclusion ▪ Variation du score RULM³⁴ total à 12 mois par rapport à l'inclusion ▪ Variation du score HFMSE³⁵ total à 12 mois par rapport à l'inclusion ▪ Variation du score FVC³⁶ à 12 mois par rapport à l'inclusion ▪ Variation du score SMAIS total³⁷ à 12 mois par rapport à l'inclusion ▪ Proportion de patients évalués par les cliniciens présentant une amélioration sur l'échelle CGI-C³⁸ à 12 mois <p><u>Principaux critères de jugement secondaires exploratoires (non présentés) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Critères relatifs à la fonction motrice</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Proportion de patients qui atteignent une stabilisation ou une amélioration du score MFM total à 12 mois (variation ≥ 0) ○ variation des scores D1, D2, D3 de l'échelle MFM et du score total combiné D1 + D2 et D2 + D3 à 12 mois ○ Proportion de patients qui atteignent une stabilisation ou une amélioration du score HFMSE total à 12 mois (variation ≥ 0) ○ Proportion de patients qui atteignent une stabilisation ou une amélioration du score RULM total à 12 mois (variation ≥ 0) ○ Proportion de patients qui ont une variation du score HFMSE total ≥ 2 points à 12 mois ○ Proportion de patients qui ont une variation du score RULM total ≥ 2 points à 12 mois ▪ <u>Critères respiratoires</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Évolution du meilleur score SNIP (<i>Sniff Nasal Inspiratory Pressure</i>, qui représente la pression nasale à l'inspiration) à 12 mois par rapport à l'inclusion ○ Évolution du score FEV₁ (<i>Forced Expiratory Volume 1</i>, qui représente le volume expiratoire forcé) à 12 mois par rapport à l'inclusion ○ Évolution du débit de pointe à la toux ou PCF (<i>Peak Cough Flow</i>, qui représente le débit de toux maximal) à 12 mois par rapport à l'inclusion ○ Évolution du meilleur score MIP (<i>Maximal Inspiratory Pressure</i>, qui représente la pression maximale à l'inspiration) à 12 mois par rapport à l'inclusion ○ Évolution du meilleur score MEP (<i>Maximal Expiratory Pressure</i>, qui représente la pression maximale à l'expiration) à 12 mois par rapport à l'inclusion ▪ <u>Critères rapportés par les cliniciens</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Evolution du score SMAIS total à 12 mois par rapport à l'inclusion chez les patients âgés de 12 à 25 ans

³³ Le score de mesure de la fonction motrice (MFM) est une échelle à 32 items spécifique des patients atteints de troubles neuromusculaires et qui évalue la fonction physique selon 3 dimensions : les fonctions associées à la stature et au transfert (13 items), les fonctions axiales et proximales relatives aux position assises et couchée (12 items) et les fonctions motrices distales (7 items). Chaque item est noté de 0 à 3 et le score total est donné sur une échelle de 0 (atteinte sévère) à 100 (pas d'atteinte). [Bérard C et al & MFM Collaborative Study Group. A motor function measure scale for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord.* 2005;15:463-470.]

Une variation positive du score MFM32 voire une stabilisation est considérée comme cliniquement pertinente au regard des données suggérant une diminution lente du score au fil du temps chez des patients atteints de SMA non traités (-0,9 points/an chez les patients atteints SMA de type 2 et -0,6 points par an chez les patients atteints de SMA de type 3)

³⁴ Le score *Revised Upper limb Module* (RULM) est une échelle de mesure destinée à évaluer les capacités fonctionnelles des membres supérieurs. Elle contient 20 items cotés de 0 à 2. Plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles sont importantes. Elle est destinée aux enfants (à partir de 30 mois) et adultes avec SMA, quel que soit le type de SMA. [Mazzone ES et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve.* 2017;55(6):869-874]

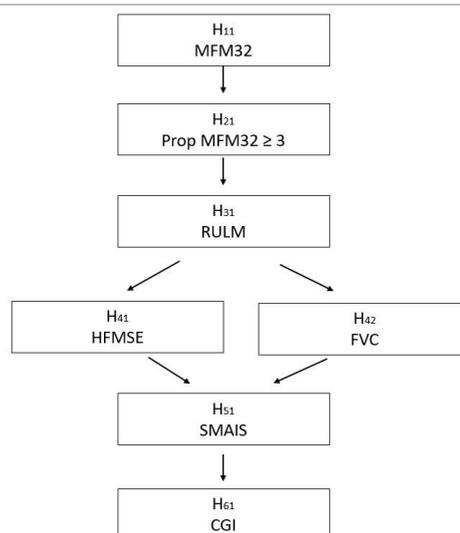
³⁵ Le score *Hammersmith Functional Motor scale Expanded* (HFMSE) est une échelle de mesure destinée à évaluer les capacités fonctionnelles motrices globales. Elle est composée de 33 items cotés de 0 à 2. Plus le score est élevé, plus les capacités fonctionnelles sont importantes. Cette échelle est destinée aux enfants à partir de 30 mois et adultes avec une SMA de type II ou III. [O'Hagen JM et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul Disord.* 2007;17(9-10):693-7]

³⁶ La capacité respiratoire vitale forcée (ou FVC = *Forced Vital Capacity*) est le volume d'air expulsé avec force jusqu'au volume résiduel à partir de la capacité pulmonaire totale)

³⁷ SMAIS = Score of the caregiver-reported SMA Independence Scale

³⁸ CGI-C = Clinical Global Impression of Change

<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Aucun calcul du nombre de sujets nécessaire n'a été réalisé pour la partie 1 (exploratoire) de cette étude. La taille minimale de l'échantillon de la partie 1 a été fixée à 36 enfants (18 enfants dans chacun des groupes d'âge)</p> <p>Concernant la partie 2, avec un taux de perdu de vue estimé à 10 % et une hypothèse (non justifiée) d'une différence sur le critère de jugement principal d'efficacité de 3 points ([ET] = 6) en faveur du risdiplam par rapport à placebo, soit une taille d'effet hypothétique de 0,5 et une différence minimale détectée d'environ 2,03 et dans l'optique de détecter une différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo au risque d'erreur alpha unilatéral de 5 % et avec une puissance de 80 %, un total de 168 enfants devaient être inclus dans la partie 2 de l'étude et randomisés selon un ratio 2 :1 (soit 112 patients dans le groupe risdiplam et 56 dans le groupe placebo).</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Dates d'analyses des données</u> Aucune analyse intermédiaire n'était prévue. L'analyse principale de la partie 2 de l'étude a été réalisée quand tous les patients avaient terminé les 12 premiers mois de traitement (ou étaient sortis d'étude) et avant que les patients aient terminé les 24 premiers mois de traitement (analyse du 6 septembre 2019). Une analyse supplémentaire a été réalisée quand tous les patients avaient terminé les 24 premiers mois de traitement pour l'analyse des critères de jugement exploratoire à 18 et 24 mois (analyse du 30 septembre 2020)</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population ITT : définie comme l'ensemble des patients randomisés dans la partie 2 de l'étude (population d'analyse pour les critères d'efficacité) - Population de tolérance : définie comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du risdiplam ou de placebo. Les patients seront distingués en fonction du traitement reçu - Population exposée au risdiplam : définie comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de risdiplam dans la partie 2. <p><u>Méthode d'analyse des critères de jugement</u> Aucune analyse statistique n'a été effectuée dans la partie 1 de l'étude. Concernant la partie 2, l'analyse du critère de jugement principal a été réalisée via un modèle mixte de mesures répétées MMRM (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>) associé à un test bilatéral de significativité (p-value) au seuil de 5 %. La moyenne de la variation a été calculée ainsi que son intervalle de confiance à 95%. Les patients ont arrêté prématurément l'étude, décédés ou pour lesquels des scores MFM totaux étaient manquants après 12 mois de traitement ont été considérés comme non-répondeurs lors de l'analyse principale. Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, l'analyse des critères continus a été réalisée de la même façon que pour le critère de jugement principal (MMRM). L'analyse des critères binaires a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique. Les odds ratio ainsi que leurs intervalles de confiance à 95 % ont été calculés. Des analyses en sous-groupe ont été réalisées sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires en fonction notamment de l'âge (critère de stratification à la randomisation).</p> <p><u>Gestion de la multiplicité</u> Tous les tests ont été réalisés avec un risque alpha bilatéral de 5 %. Afin de contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, une séquence hiérarchique a été mise en place pour l'analyse du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaire hiérarchisés selon la séquence hiérarchique suivante :</p>



Chaque critère de jugement était testé uniquement si le résultat sur le critère de jugement précédent était statistiquement significatif en faveur du traitement par risdiplam par rapport aux résultats du groupe placebo au risque d'erreur alpha bilatéral 5 %.

Concernant les critères secondaires hiérarchisés HFMSE et FVC, une procédure de Hochberg a été mise en place pour contrôler l'inflation du risque alpha. Le critère suivant pouvait être testé si le résultat de seulement un des deux critères HFMSE ou FVC était significatif. Plus précisément, si la p value la plus grande était $\leq 0,04875$ alors les deux hypothèses nulles étaient rejetées et le critère hiérarchisé suivant (SMAIS) pouvait être testé. Si la p value la plus grande était $> 0,04875$ alors l'hypothèse nulle n'était pas rejetée et la p value la plus petite devait être testée à 0,025. Si la p value la plus petite était $\leq 0,025$, l'hypothèse nulle était rejetée et le critère hiérarchisé suivant (SMAIS) pouvait être testé.

Aucune hiérarchisation n'a été mis en place pour :

- les autres critères de jugement secondaires considérés comme exploratoires et non détaillés dans le présent avis.
- l'analyse des sous-groupes dont les résultats sont également considérés comme exploratoires,
- l'analyse supplémentaire à 24 mois.

Principaux amendements au protocole

- Mise à jour de la section « traitement concomitant » permettant d'utiliser tout substrat de la CYP3A4 (précautions et monitoring requis) suite à la mise en évidence de l'activité inhibitrice du risdiplam sur l'enzyme
- Ajout des évaluations de l'efficacité à 12 mois de traitement par risdiplam sur l'échelle MFM, HFMSE et RULM comme critères secondaires

➤ Résultats

Pour rappel, seuls les résultats d'efficacité de la partie 2 de l'étude SUNFISH, réalisée avec la dose validée par l'AMM, sont présentés ci-dessous.

Concernant la partie 1 (exploratoire), un total de 51 patients a été inclus (31 patients de 2 à 11 ans et 20 patients de 12 à 25 ans). À la date de gel des données du 15 janvier 2020, sur la base des données de pharmacocinétique, le schéma posologique suivant a été sélectionné pour la partie 2 de l'étude SUNFISH :

- 5 mg/jour pour les patients dont le poids est ≥ 20 kg ;
- 0,25 mg/kg/jour pour les patients avec un poids corporel < 20 kg.

▀ Effectifs

Au total, 180 patients ont été randomisés dans la partie 2 l'étude SUNFISH, 120 dans le groupe risdiplam et 60 dans le groupe placebo, correspondant à la population ITT.

Parmi ceux-ci, à la date de l'analyse principale (cut-off du 6 septembre 2019), 176 patients avaient terminé la période de traitement de 12 semaines en double aveugle (117 dans le groupe risdiplam et 99 dans le groupe placebo) et 4 patients ont arrêté prématurément l'étude (3 patients du groupe

risdiplam et 1 patient du groupe placebo). A noter qu'au cours de la deuxième année, 2 patients supplémentaires ont arrêté prématurément l'étude dans le groupe risdiplam.

▮ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patients inclus dans la partie 2 de l'étude SUNFISH étaient globalement comparables entre les groupes. Au total, 50,6 % étaient des filles, d'âge médian 9 ans (min-max : 2-25), seulement 8 patients [13,3 %] avaient entre 18 et 25 ans.

Concernant les caractéristiques cliniques, une majorité des patients était atteinte de SMA de type 2 (71,1 %) et 87,2 % avaient 3 copies du gène SMN2 (4 patients [2,2 %] avaient 2 copies et 18 [10,0 %] avaient 4 copies SMN2). L'âge d'apparition des premiers symptômes était de 15,5 mois (18,5 mois dans le groupe placebo vs 14,1 mois dans le groupe risdiplam).

Environ 90 % et 98 % des patients inclus n'étaient pas capables de se tenir debout et de marcher. Plus de patients du groupe placebo avaient une scoliose (73,3 % vs 63,3 %) mais moins de patients avaient eu une fracture (11,7 % vs 20,9 %).

Les scores moyens MFM32, HFMSE et RULM étaient comparables entre les groupes. Néanmoins l'analyse de ces scores selon le critère de stratification d'âge a montré des différences notables entre les sous-groupes d'âge (les patients des groupes d'âge élevés avaient des scores plus faibles que les autres sous-groupes). Les patients âgés étaient également plus fréquemment atteints de scoliose.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude SUNFISH

Caractéristiques	Groupe risdiplam (N = 120)	Groupe placebo (N = 60)	Total (N = 180)
Age - ans			
Moyenne (ET)	9,9 (5,8)	10,3 (6,1)	10,0 (5,9)
Médiane (min-max)	9,0 (2-25)	9,0 (2-24)	9,0 (2-25)
2 - 5 ans - n (%)	37 (30,8)	18 (30,0)	55 (30,6)
6 - 11 ans - n (%)	39 (32,5)	18 (30,0)	57 (31,7)
12 - 17 ans - n (%)	30 (25,0)	16 (26,7)	46 (25,6)
18 - 25 ans - n (%)	14 (11,7)	8 (13,3)	22 (12,2)
Sexe - n (%)			
Homme	59 (49,2)	30 (50,0)	89 (49,4)
Femme	61 (50,8)	30 (50,0)	91 (50,6)
Origine ethnique - n (%)			
Asiatique	23 (19,2)	12 (20,0)	35 (19,4)
Noir ou afro-américain	2 (1,7)	0 (0)	2 (1,1)
Caucasien	80 (66,7)	41 (68,3)	121 (67,2)
Multiple	1 (0,8)	0 (0)	1 (0,6)
Inconnue	14 (11,7)	7 (11,7)	21 (11,7)
Type de SMA - n (%)			
Type 2	84 (70,0)	44 (73,3)	128 (71,1)
Type 3	36 (30,0)	16 (26,7)	52 (28,9)
Nombre de copies du gène SMN2 - n (%)			
2	3 (2,5)	1 (1,7)	4 (2,2)
3	107 (89,2)	50 (83,3)	157 (87,2)
4	10 (8,3)	8 (13,3)	18 (10,0)
Inconnu	0 (0)	1 (1,7)	1 (0,6)
Âge d'apparition des premiers symptômes - mois			
Moyenne (ET)	14,1 (8,4)	18,5 (21,1)	15,5 (14,1)
Délai entre premiers symptômes et premier traitement - mois			
Moyenne (ET)	111,3 (67,1)	111,3 (70,2)	111,3 (68,0)
Capacité à se tenir debout - n (%)			
Oui	13 (10,8)	6 (10,0)	19 (10,6)
non	107 (89,2)	54 (90,0)	161 (89,4)
Capacité à marcher - n (%)			
Oui	3 (2,5)	1 (1,7)	4 (2,2)
non	117 (97,5)	59 (98,3)	176 (97,8)
Scoliose - n (%)			
Oui	76 (63,3)	44 (73,3)	120 (66,7)
non	44 (36,7)	16 (26,7)	60 (33,3)
Fractures - n (%)			
Non	94 (78,5)	53 (88,3)	147 (81,7)
1-2	20 (16,7)	7 (11,7)	27 (15,0)
3-5	5 (4,2)	0	5 (2,8)
Fonction motrice			

Score total MFM32			
N	115	59	NR
Moyenne (ET)	45,48 (12,09)	47,35 (10,12)	
Médiane (min-max)	46,88 (16,7 – 71,9)	47,92 (17,7 – 71,9)	
Score total RULM			
N	119	58	NR
Médiane (min-max)	19,00 (3,0 – 36,0)	20,00 (9,0 – 38,0)	
Score total HFMSE			
N	120	60	NR
Médiane (min-max)	14,00 (0,0 – 48,0)	13,00 (2,0 – 43,0)	

MFM32 : *Motor fonction mesure scale 32 items* ; RULM : *Revised Upper limb Module* ; HFMSE : *Hammersmith Functional Motor scale Expanded* ; ET : écart-type ; SMN : *survival motor neuron* ; SMA : amyotrophie spinale 5q

► **Critère de jugement principal : variation moyenne du score MFM32 total à 12 mois par rapport à l'inclusion (population ITT ; analyse du 6 septembre 2019 ; étude SUNFISH)**

Pour rappel, le score total MFM32 moyen à l'inclusion (sur une échelle de 0 à 100) était de 45,48 (ET = 12,09) dans le groupe risdiplam et de 47,35 (ET = 10,12) dans le groupe placebo. Cette donnée était disponible uniquement pour 115 patients du groupe risdiplam et 59 patients du groupe placebo. Les 6 patients avec une données manquante à l'inclusion ont été retirés de l'analyse.

A la date de l'analyse principale (6 septembre 2019) quand tous les patients avaient été suivis au moins 12 mois, la moyenne des moindres carrés de la variation du score MFM32 total était de 1,36 points (ET = 0,38) dans le groupe risdiplam et de - 0,19 point (ET = 0,52) dans le groupe placebo, soit une différence statistiquement significative de 1,55 points entre les deux groupes (IC_{95%} [0,30 ; 2,81] ; p = 0,0156).

Le figure 1 et le tableau 8 ci-dessous résument l'évolution du score moyen MFM32 total et des variations moyennes aux différentes visites jusqu'au 12^{ème} mois.

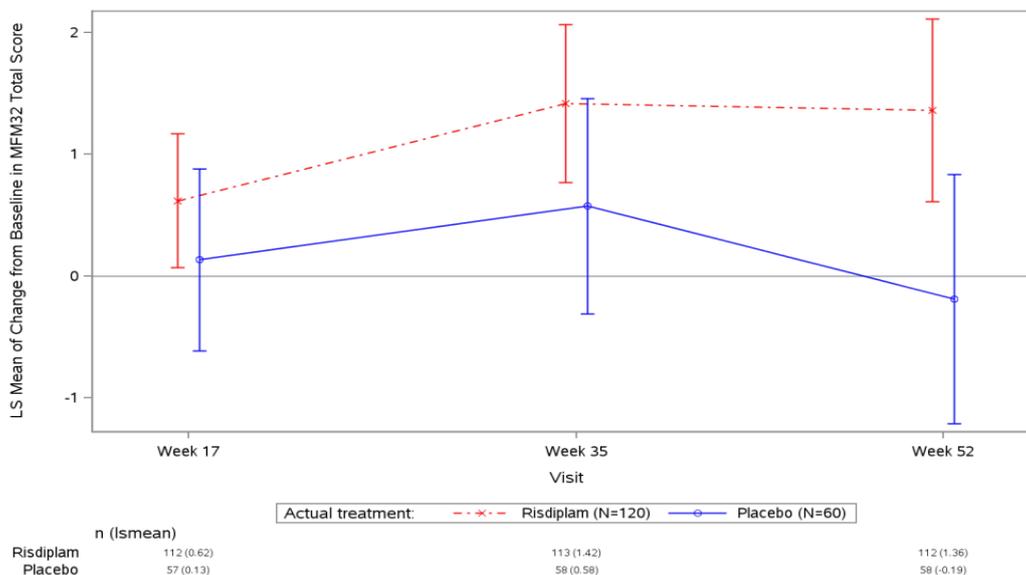


Figure 1. Evolution de la MMC de la variation du score total MFM32 jusqu'au 12^{ème} mois (analyse du 6 septembre 2019 ; population ITT ; étude SUNFICH)

Tableau 8. Moyennes et variations du score MFM32 total jusqu'au 12^{ème} mois par rapport à l'inclusion (analyse du 6 septembre 2019 ; population ITT ; étude SUNFICH)

	Groupe risdiplam N = 120	Groupe placebo N = 60
Inclusion		
N	115	59
Moyenne (ET) [IC _{95%}]	45,48 (12,09) [43,25 ; 47,71]	47,35 (10,12) [44,71 ; 49,99]
Semaine 17		
N	112	57
Moyenne (ET) [IC _{95%}]	46,52 (12,20) [44,24 ; 48,81]	47,83 (10,54) [45,03 ; 50,62]

Variation moyenne (ET) [IC _{95%}]	0,85 (3,21) [0,24 ; 1,45]	0,35 (2,60) [-0,34 ; 1,04]
Semaine 35		
N	112	58
Moyenne (ET) [IC _{95%}]	47,46 (11,67) [45,28 ; 49,65]	47,99 (9,91) [45,38 ; 50,59]
Variation moyenne (ET) [IC _{95%}]	1,76 (9,91) [1,00 ; 2,52]	0,61 (3,15) [-0,22 ; 1,44]
Semaine 52		
N	112	58
Moyenne (ET) [IC _{95%}]	47,34 (11,96) [45,10 ; 49,58]	47,14 (10,87) [44,29 ; 50,00]
Variation moyenne (ET) [IC _{95%}]	1,65 (4,70) [0,77 ; 2,53]	0,00 (3,57) [-0,94 ; 0,94]
MMC de la variation (ET) [IC _{95%}]	1,36 (0,38) [0,61 ; 2,11]	-0,19 (0,52) [-1,22 ; 0,84]
Différence intergroupe ; [IC _{95%}] ; p	1,55 [0,30 ; 2,81] ; p = 0,0156	

ET : écart type ; MMC : moyenne des moindres carrés ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; p : degré de significativité

➤ **Analyses de sensibilité**

Des analyses de sensibilité ont été réalisées en intégrant les données jusqu'à l'arrêt prématuré de l'étude d'un patient ayant reçu un traitement interdit ou encore selon une analyse des points de basculements (« *tipping point analysis* »). Les résultats de ces analyses ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale.

➤ **Analyses en sous-groupe**

Des analyses en sous-groupe, exploratoires en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests, ont été réalisées sur le critère de jugement principal en fonction de différentes caractéristiques à l'inclusion et notamment de l'âge qui était le facteur de stratification à la randomisation (2-5 ans vs 6-11 ans vs 12-17 ans vs 18- 25 ans). Les résultats sont détaillés en Annexe 1. Ces analyses ont suggéré que le risdiplam était statistiquement supérieur au placebo uniquement dans les sous-groupes de patients de 2-5 ans, européens, avec une maladie sévère à l'inclusion (score MFM ≤ 37,50), atteints de SMA de type 2 ou avec 3 copies du gène SMN2. Ces résultats sont à interpréter avec précaution en raison de leur caractère exploratoire et des faibles effectifs dans certains sous-groupes.

▶ **Critères de jugement secondaires hiérarchisés**

Pour rappel, une séquence hiérarchique a été mise en place pour le critère de jugement principal et les 6 critères de jugement secondaires ci-dessous afin de contrôler le risque d'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests.

Tableau 9. Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (analyse principale du 6 septembre 2019 ; population ITT ; étude SUNFISH)

	Groupe risdiplam N = 120	Groupe placebo N = 60
1. Variation du score MFM32 total ≥ 3 points à 12 mois par rapport à l'inclusion		
N (%)	44 / 115 (38,3)	14 / 59 (23,7)
OR ; [IC _{95%}] ; Pajusté	2,35 ; [1,01 ; 5,44] ; 0,0469	
2. Score RULM total à 12 mois par rapport à l'inclusion		
N	119	58
Score moyen à l'inclusion (ET)	19,65 (7,22)	20,91 (6,41)
MMC de la variation (ET) ; [IC _{95%}]	1,61 (0,31) ; [1,00 ; 2,22]	0,02 (0,43) ; [-0,83 ; 0,87]
Différence intergroupe ; [IC _{95%}] ; Pajusté	1,59 ; [0,55 ; 2,62] ; 0,0469	
3. Score HFMSE total à 12 mois par rapport à l'inclusion		
N	120	60
Score moyen à l'inclusion (ET)	16,10 (12,46)	16,62 (12,09)
MMC de la variation (ET) ; [IC _{95%}]	0,95 (0,33) ; [0,29 ; 1,61]	0,37 (0,46) [-0,54 ; 1,28]
Différence intergroupe ; [IC _{95%}] ; Pajusté	0,58 ; [-0,53 ; 1,69] ; NS	
3. Score FVC à 12 mois par rapport à l'inclusion		
N	83	40
Score moyen à l'inclusion (ET)	69,39 (34,42)	63,70 (29,63)
MMC de la variation (ET) ; [IC _{95%}]	-5,16 (1,40) ; [-6,67 ; 2,56]	-3,11 (1,94) ; [-6,95 ; 0,74]
Différence intergroupe ; [IC _{95%}] ; Pajusté	-2,05 [-6,67 ; 2,56] ; NS	
4. Score SMAIS total à 12 mois par rapport à l'inclusion		
N	116	60
Score moyen à l'inclusion (ET)	25,83 (8,29)	26,92 (8,70)
MMC de la variation (ET) ; [IC _{95%}]	1,65 (0,50)	-0,91 (0,67)
5. Patients avec une amélioration sur l'échelle CGI-C à 12 mois selon le clinicien		
N (%)	57/120 (47,5)	24/60 (40,0)

ET : écart type ; MMC : moyenne des moindres carrés ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; p : degré de significativité ; OR : odd ratio ; MFM32 : score de mesure de la fonction motrice ; RULM : revised upper limb module ;

La supériorité du risdiplam par rapport au placebo a été démontrée de façon statistique significative sur les deux premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés, le pourcentage de patients avec une augmentation d'au moins 3 points du score total MFM32 par rapport à l'inclusion (38,3 % vs 23,7 % ; OR = 2,35 ; IC_{95%} [1,01 ; 5,44] ; p = 0,0469) ainsi que sur la variation moyenne du score RULM total (1,61 points vs 0,02 point ; Δ = 1,59 ; IC_{95%} [0,55 ; 2,62] ; p = 0,0469).

Les deux critères secondaires hiérarchisés suivants (HFMSE et FVC) ont été analysés conjointement selon une procédure de Hochberg afin de contrôler l'inflation du risque alpha. A noter que le premier critère a été analysé avec un risque alpha global de de 0,04875. En cas de non-significativité, le deuxième critère pouvait quand même être testé mais avec un risque alpha global de 0,025. Les résultats sur ces deux critères n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes. La séquence hiérarchique a donc été interrompue et les résultats sur les critères secondaires hiérarchisés suivants (SMAIS et CGI) sont considérés comme exploratoires.

A noter que l'étude prévoyait de nombreux autres critères de jugement secondaires. Néanmoins en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha, ceux-ci sont exploratoires et les résultats ne sont donc pas décrits.

▀ Traitements concomitants

A la date de l'analyse principale (6 septembre 2019), 113 patients du groupe risdiplam (94,2 %) et 57 patients du groupe placebo (95,0 %) ont reçu au moins un traitement concomitant.

Les traitements concomitants les plus fréquemment prescrits étaient le budésonide (9,2 % dans le groupe risdiplam vs 16,7 % dans le groupe placebo), le tropicamide (15,0 % vs 6,7 %), le cyclopentolate (6,7 % vs 10,0 %) et le salbutamol (7,5 % vs 10,0 %).

▀ Données de suivi à 24 mois

A titre exploratoire, à la date de l'analyse supplémentaire réalisée en date du 30 septembre 2020, 2 patients supplémentaires avaient arrêté l'étude (du groupe risdiplam)

Parmi les 120 patients randomisés initialement dans le groupe risdiplam, les données étaient disponibles pour 103 patients (85 %). Parmi les 60 patients randomisés initialement dans le groupe placebo, les données étaient disponibles pour 50 patients (83 %).

A cette date, la variation moyenne du score MFM32 total chez les patients du groupe risdiplam était de 1,83 points (IC_{95%} [0,74 ; 2,92]) et la variation moyenne du score RULM total était de 2,79 points (IC_{95%} [1,94 ; 3,64]) suggérant une amélioration par rapport à l'analyse principale (variation du score MFM32 de 1,55 points et du score RULM de 1,61 points à M12). Pour les patients du groupe placebo (traités par risdiplam en aveugle à partir du 12^{ème} mois), la variation moyenne du score MFM32 était de 0,31 points (-0,19 à M12) et la variation moyenne du score RULM était de 0,85 points (0,02 à M12)

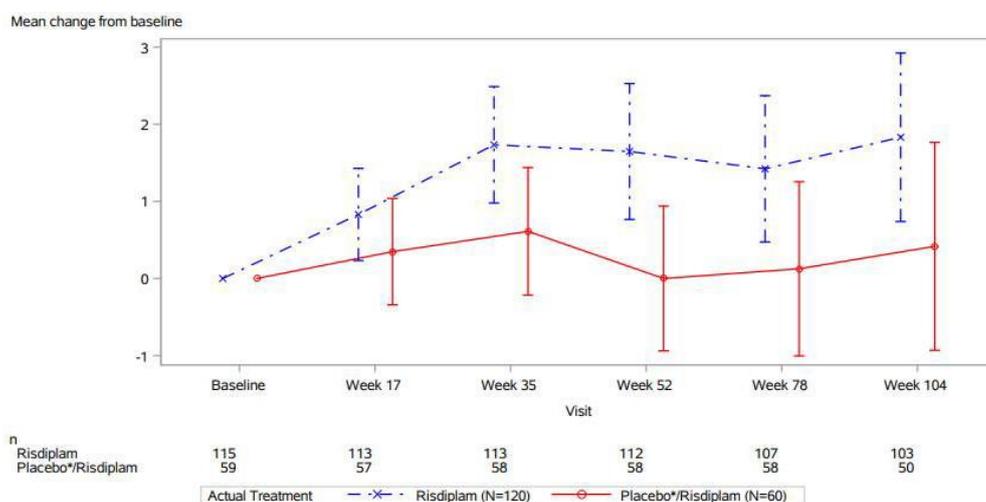


Figure 2. Evolution de la variation moyenne du score MFM32 (critère de jugement principal jusqu'au 24^{ème} mois (analyse du 20 septembre 2020 ; population ITT ; étude SUNFISH)

7.1.2.2 Comparaison indirecte à SPINRAZA (nusinersen) chez les patients atteints de SMA de type 2

Une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) a été réalisée afin de comparer l'efficacité du risdiplam à celle du nusinersen chez les patients atteints de SMA de type 2.

Les données relatives au risdiplam sont les données individuelles issues de l'étude SUNFISH (patients inclus dans la partie 2). Les données relatives au nusinersen sont les données agrégées issues de la publication de l'étude CHERISH.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans les études SUNFISH et CHERISH sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 10. Caractéristiques des patients et de la maladie (études SUNFISH, CHERISH)

Caractéristiques à l'inclusion	risdiplam (SUNFISH partie 2) n = 120	placebo (SUNFISH partie 2) n = 60	nusinersen (CHERISH) n = 84	injection simulée (CHERISH) n = 42
Sexe féminin, %	51 %	50 %	55 %	50 %
Âge moyen à la sélection, années	9	9	4	3
Âge moyen de début des symptômes, mois	12,3	12,8	10,0	11,0
Durée moyenne de la maladie à la sélection, mois	95,8	92,2	39,3	30,2
Score HFMSE moyen à l'inclusion, point (ET)	16,1 (12,5)	16,6 (12,1)	22,4 (8,3)	19,9 (7,2)
Score RULM moyen à l'inclusion, point (ET)	19,6 (7,2)	20,5 (6,6)	19,4 (6,2)	18,4 (5,7)
Nombre de copies du gène <i>SMN2</i> , %				
2	3 %	2 %	7 %	10 %
3	89 %	83 %	88 %	88 %
4	8 %	13 %	2 %	2 %
Inconnu	0 %	2 %	2 %	0 %
Scoliose sévère, %	28 %	38 %	0%	0%

L'appariement a été réalisé sur les facteurs pronostiques et prédictifs suivants :

- L'âge à la première dose ;
- Les scores HFMSE et RULM à l'inclusion ;
- Le nombre de copies du gène *SMN2*.

Après appariement, les résultats ne suggèrent pas de différence entre le risdiplam et le nusinersen :

- la variation moyenne du score RULM après 12 mois de traitement par rapport à l'inclusion était de 0,8 pour les patients du groupe SUNFISH et de 0,7 pour les patients du groupe CHERISH.
- Le pourcentage de patients avec une variation du score RULM ≥ 2 points après 12 mois de traitement par rapport à l'inclusion était de 64 % dans le groupe SUNFISH et de 56 % dans le groupe CHERISH.

Aucune conclusion ne peut cependant être tirée de ces résultats en raison des limites méthodologiques soulevées, notamment les différences à l'inclusion y compris après appariement (notamment sur l'âge), le nombre restreint de variables (n=4) utilisées pour le score de propension ainsi que les effectifs très restreints des échantillons et bien que le niveau de preuve de cette comparaison ancrée soit supérieur aux comparaisons non ancrées réalisées chez les patients atteints de SMA de type 1

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie des patients atteints de SMA n'était prévue dans les études FIREFISH et SUNFISH dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude FIREFISH

Les principales données de tolérance de l'étude FIREFISH comprennent les résultats à 12 mois de la partie 2 réalisée aux posologies validées par l'AMM ainsi que les résultats cumulés des parties 1 et 2. Cette analyse combinée incluant les données de tolérance les plus actualisées (à 24 mois de traitement pour les patients de la partie 2), seuls ces résultats sont présentés.

► Population de tolérance

La population de tolérance de l'étude FIREFISH était constituée de 62 patients ayant reçu au moins une dose de risdiplam. Parmi ceux-ci, 21 patients l'avaient reçu dans la partie 1 de l'étude et 41 patients l'avait reçu dans la partie 2 de l'étude.

Au total, 52 patients (l'ensemble des patients de la partie 2 et 11 patients de la partie 1) avaient reçu le traitement pendant au moins 24 mois.

► Evènements indésirables (EI)

A la date de l'analyse actualisée (12 novembre 2020), la proportion de patients traités par risdiplam et ayant eu au moins un EI était de 100 % pour un total de 663 EI.

Les EI les plus fréquemment rapportés (> 10 % des patients) sont décrits dans le tableau 11 ci-dessous.

Tableau 11. Evènements indésirables les plus fréquents (analyse cumulée des parties 1 et 2 au 12 novembre 2020 ; population de tolérance ; étude FIREFISH)

Evènements indésirables	Etude FIREFISH (parties 1 et 2) (n = 62)
Fièvre	34 (54,8%)
Infections des voies aériennes supérieures	33 (53,2 %)
Pneumonie	25 (40,3 %)
Constipation	16 (25,8 %)
Diarrhée	12 (19,4 %)
Rhinopharyngite	12 (19,4 %)
Rhinite	11 (17,7 %)
Vomissement	11 (17,7 %)
Toux	8 (12,9 %)
Poussée dentaire	8 (12,9 %)
Bronchite	7 (11,3%)

Parmi les EI les plus fréquents rapportés dans l'étude FIREFISH, il a été rapporté de la fièvre (54,8 %), des infections des voies aériennes supérieures (53,2 %), une pneumonie (40,3 %) et une constipation (25,8 %).

Le nombre de patients avec au moins un EI sévère (grade CTCAE \geq 3) était de 59,7 % (n = 37) dont 12 patients ayant eu un EI de grade 4 et 7 patients ayant eu un EI de grade 5. Parmi les EI de grade 4 les plus fréquemment rapportés, il a été noté des pneumonies (6 cas pour 5 patients), des insuffisances respiratoires et insuffisances respiratoires aiguës (2 cas pour 2 patients chacun).

► Evènements indésirables graves (EIG)

Au total, au 12 novembre 2020, 44 patients (71,0 %) ont eu au moins un EIG pour un total de 104 EIG. Les EIG les plus fréquemment rapportés étaient les pneumonies (35,5 %), les détresses respiratoires (8,1 %) et les insuffisances respiratoires aiguës (6,5 %).

Les EIG de grade 3 ou plus les plus fréquemment rapportés étaient la détresse respiratoire chez 5 patients (8,1 %), l'insuffisance respiratoire aiguë chez 4 patients (6,5 %) et des infections des voies aériennes, arrêt respiratoire et déshydratation chez 3 patients (4,8 %) chacun.

► Evènements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

Un seul EI a entraîné l'arrêt définitif du traitement dans l'étude FREFISH à la date du 12 novembre 2020. Il s'agissait d'un EI de grade 5 d'infection respiratoire virale.

A cette date, 3 patients avaient eu un EI ayant entraîné une modification de dose ou une interruption du traitement (hypoxie, pneumonie et fièvre).

► Décès

Au total, à la date de l'analyse actualisée au 12 novembre 2020, 7 décès ont été rapportés dans l'étude FIREFISH. Pour 6 d'entre eux le décès a été considéré comme lié à la progression de la maladie et 1 décès a été considéré comme résultant d'un EI (pneumonie). Cet EI a été considéré comme non lié au risdiplam par l'investigateur

► Evènements indésirables d'intérêt particulier

Les EI d'intérêt particulier prédéfinis au protocole étaient les augmentations des transaminases associées à une augmentation de la bilirubine ou d'un ictère clinique et la transmission d'agent infectieux suite à la contamination du produit à l'étude.

Aucun EI d'intérêt particulier n'a été rapporté.

► Autres EI d'intérêt

➤ Evènements ophtalmologiques et toxicité rétinienne

Au total, 5 patients (8,1 %) ont rapporté au moins un EI « affections oculaires », incluant hyperémie conjonctivale chez 2 patients (3,2 %), hétérophorie chez 1 patient (1,6 %), kyste chez 1 patient (1,6 %), exsudats rétiens chez 1 patient (1,6 %) et strabisme chez 1 patient (1,6 %).

Aucun cas de toxicité rétinienne n'a été rapporté dans l'étude FIREFISH à la date de l'analyse actualisée.

➤ Evènements cutanés et effet sur les tissus épithéliaux

Au total, 29 patients (46,8 %) ont rapporté au moins un EI « affections de la peau et du tissu sous-cutané », dont rash (8,1 %), rash maculo-papuleux (6,5 %), eczéma (6,5 %), érythème (4,8 %), miliaria (4,8 %). L'analyse de ces EI n'a pas permis de mettre en évidence un effet du risdiplam sur les tissus épithéliaux.

7.3.1.2 Etude SUNFISH

Les principales données de tolérance de l'étude SUNFISH sont issues de la partie 2 réalisée aux posologies validées par l'AMM. Ces données comprennent les données de tolérance comparatives versus placebo pendant les 12 premières semaines de traitement ainsi que les données de tolérance durant la phase non comparative mais avec maintien du double aveugle chez tous les patients traités par risdiplam pendant 12 mois supplémentaires.

► Population de tolérance

La population de tolérance de la partie 2 de l'étude SUNFISH était constituée de 180 patients, 120 patients dans le groupe risdiplam et 60 patients dans le groupe placebo.

► Evènements indésirables (EI)

A la date de l'analyse principale (6 septembre 2019) après la phase en double aveugle comparative versus placebo de 12 mois, la proportion de patients ayant eu au moins un EI était de 92,5 % dans le groupe risdiplam et de 91,7 % dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés (> 15 % des patients) sont décrits dans le tableau 12 ci-dessous.

Tableau 12. Evènements indésirables les plus fréquents (analyse principale du 6 septembre 2019 ; population de tolérance ; étude SUNFISH)

Evènements indésirables	Groupe risdiplam (n = 120)	Groupe placebo (n = 60)
Infections des voies respiratoires supérieures	38 (31,7 %)	18 (30,0 %)

Événements indésirables	Groupe risdiplam (n = 120)	Groupe placebo (n = 60)
Rhinopharyngite	31 (25,8 %)	15 (25,0 %)
Fièvre	25 (20,8 %)	10 (16,7 %)
Céphalée	24 (20,0 %)	10 (16,7 %)
Diarrhée	20 (16,7 %)	5 (8,3 %)
Vomissements	17 (14,2 %)	14 (23,3 %)
Toux	17 (14,2 %)	12 (20,0 %)
Bronchite	8 (6,7 %)	10 (16,7 %)

Durant la phase comparative, l'EI qui semblait rapporté le plus fréquemment dans le groupe risdiplam par rapport au groupe placebo était la diarrhée, (16,7 % vs 8,3 %). Les EI qui semblaient rapportés plus fréquemment dans le groupe placebo étaient les vomissements (23,3 % vs 14,2 %), la toux (20,0 % vs 14,2 %) et les bronchites (16,7 % vs 6,7 %).

A la date de l'analyse supplémentaire du 30 septembre 2020, le pourcentage de patients exposés au risdiplam et ayant eu au moins un EI était de 93,9 % (n = 168). Les EI les plus fréquents étaient les infections des voies aériennes supérieures (30,2 %), les rhinopharyngites (30,2 %), la fièvre (22,9 %) et les céphalées (21,2 %).

Durant la phase comparative, les EI sévères (grade CTCAE \geq 3) ont été rapportés chez 17,5 % des patients du groupe risdiplam et 13,3 % des patients du groupe placebo. Jusqu'à 24 mois de traitement en prenant en compte les patients initialement randomisés dans le groupe placebo et ayant reçu le risdiplam après les 12 premiers mois de traitement, le pourcentage de patients traités par risdiplam ayant eu au moins un EI sévère était de 21,8 % (n = 39).

► Événements indésirables graves (EIG)

A la date de l'analyse principale (6 septembre 2019), 20 % des patients du groupe risdiplam et 18,3 % des patients du groupe placebo ont eu au moins un EIG, pour un total de 39 EIG. Les EIG le plus fréquemment rapportés ont été les pneumonies (7,5 % des patients du groupe risdiplam vs 1,7 % des patients du groupe placebo), les gastroentérites (1,7 % vs 3,3 %), les bactériémies (1,7 % vs 0), la grippe (1,7 % vs 0), les infections pulmonaires (0,8 % vs 1,7 %) et la fièvre (1,7 % vs 0).

Le seul EIG qui semblait rapporté le plus fréquemment dans le groupe risdiplam par rapport au groupe placebo était la pneumonie.

Aucun de ces EIG n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

A la date de l'analyse actualisée (30 septembre 2020), 85 EIG ont été rapportés chez 47 patients exposés au risdiplam (26,3 %). Les EI les plus fréquents étaient la pneumonie (8,4 %), la grippe, la fièvre et les douleurs dorsales (1,7 % chacun).

Aucun de ces EIG n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

► Événements indésirables ayant entraîné la modification du traitement

Aucun patient n'a eu d'EI ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement ou une modification de dose.

Au total, à la date de l'analyse principale, 8 patients du groupe risdiplam (6,7 %) et 3 patients du groupe placebo (3,3 %) ont eu une interruption temporaire du traitement en relation avec un EI. Aucun de ces EI n'a été rapporté chez plus d'un patient dans aucun des deux groupes.

A la date de l'analyse actualisée, 18 patients (10 %) ont eu au moins un EI ayant entraîné une interruption temporaire du traitement.

► Décès

Aucun décès n'a été rapporté dans l'étude SUNFISH (y compris jusqu'à 24 semaines de traitement)

► EI d'intérêt particulier

Les EI d'intérêt particulier prédéfinis au protocole étaient les augmentations des transaminases associées à une augmentation de la bilirubine ou d'un ictère clinique et la transmission d'agent infectieux suite à la contamination du produit à l'étude.

Aucun EI d'intérêt particulier n'a été rapporté durant les 24 mois de traitement en double aveugle.

► **Autres EI d'intérêt**

➤ **Événements ophtalmologiques et toxicité rétinienne**

A la date de l'analyse actualisée du 30 septembre 2020, 14 EI « affections oculaires » ont été rapportés chez 12 patients traités par risdiplam (6,7 %). Il a été noté parmi les plus fréquents : 2 EI de sécheresse oculaire, 2 EI de douleur oculaire et 2 EI d'hyperémie oculaire.

Tous ces EI étaient non graves, d'intensité légère à modérée et ont été considérés comme non liés au traitement par l'investigateur.

Aucun cas de toxicité rétinienne n'a été rapporté dans l'étude SUNFISH à la date de l'analyse actualisée.

➤ **Événements cutanés et effet sur les tissus épithéliaux**

A la date de l'analyse actualisée du 30 septembre 2020, 60 patients (33,5%) ont eu au moins un EI « Affections de la peau et du tissu sous-cutané ». Aucun de ces EI n'a été considéré comme grave.

7.3.1.3 Etude JEWELFISH

► **Méthode**

L'étude JEWELFISH est une étude de phase II, multicentrique, non comparative, réalisée en ouvert dont l'objectif était d'évaluer le profil PK/PD et la tolérance du risdiplam chez des patients atteints de SMA de tous types, âgés de 6 mois à 60 ans et précédemment traités par le modificateur d'épissage SMN2 RO6885247 (dans le cadre de l'étude MOONFISH), olesoxime, nusinersen (SPINRAZA), ou onasemnogene abeparvovec (ZOLGENSMA).

L'étude a été conduite dans 24 centres dans 9 pays (dont 5 centres en France ayant inclus 21 patients). Les patients inclus ont reçu un traitement par risdiplam par voie orale pendant 24 mois et ont pu rentrer par la suite dans une phase d'extension à long terme jusqu'à 36 mois supplémentaires. Au début de l'étude, la dose initiale était de 3 mg pour tous les patients (âgés de 12 à 60 ans). Quelques mois après le début des inclusions, et après l'achèvement de la partie 1 de l'étude SUNFISH, la dose a été modifiée avec une dose quotidienne de 5 mg pour les patients âgés de 2 à 60 ans ayant un poids ≥ 20 kg et de 0,25 mg/kg pour les patients avec un poids corporel < 20 kg, conformément à la posologie validée par l'AMM. Pour les patients âgés de 6 mois à moins de 2 ans, la dose quotidienne était de 0,2 mg/kg sur la base des données de la partie 1 de l'étude FIREFISH.

► **Résultats**

Au total, 174 patients ont été inclus dans l'étude JEWELFISH (population ITT) dont :

- 13 patients (74,7 %) précédemment traités par RO6885247,
- 76 patients (43,7 %) précédemment traités par nusinersen (SPINRAZA),
- 71 patients (40,8 %) précédemment traités par l'olesoxime,
- 14 patients (8,0 %) précédemment traités par onasemnogene abeparvovec (ZOLGENSMA).

A noter que parmi ceux-ci 3 patients avaient été prétraités par nusinersen et olesoxime et 1 patient par onasemnogene abeparvovec et nusinersen.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient différentes selon le traitement précédemment reçu au regard des modalités d'utilisation de chaque médicament.

Concernant les caractéristiques démographiques, il s'agissait en majorité de patients de sexe masculin (54,6 %), d'âge moyen de 17,1 ans (ET = 11,9). Les patients précédemment traités par RO6885247 étaient principalement des hommes (69,2 %) d'âge moyen 32,2 ans (seulement 2 patients âgés de 12 à 17 ans). Les patients étaient également en majorité des hommes chez ceux ayant précédemment été traités par onasemnogene abeparvovec (78,6 %). Leur âge moyen était de 2,4 ans. Plus de 85 % des patients précédemment traités par olesoxime avaient de 12 à 25 ans. Plus de 70 % des patients précédemment traités par nusinersen avaient de 6 mois à 25 ans mais 3 patients avaient moins de 2 ans et 6 patients avaient plus de 45 ans.

Concernant les caractéristiques de la maladie, les patients précédemment traités par RO6885247 étaient en majorité atteints de SMA de type 3 (61,5 %) et avaient 3 à 4 copies du gène SMN2. Il s'agissait dans 77 % des cas de patients non ambulants capables de marcher sans soutien pour 23 % d'entre eux. Les patients précédemment traités par olesoxime, nusinersen et onasemnogene

abeparvovec étaient atteints de SMA de type 2 ou 3 dans plus de 90 % des cas avec généralement 3 copies SMN2 et la majorité était capable de s'asseoir avec ou sans soutien.

La population de tolérance était composée de 173 patients (1 patient non inclus sur décision du médecin en raison d'un accès insuffisant au sang veineux).

A la date de l'analyse principale (31 janvier 2020) après que tous les patients eurent été traités pendant au moins 24 mois, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI était de 72,3 % (n = 125/143). Ce pourcentage était plus élevé chez les patients précédemment traités par RO6885247 (84,6 %) et moins élevé chez les patients traités par olesoxime (62,9 %).

Les EI le plus fréquemment rapportés ont été des infections des voies aériennes supérieures (12,7 %), rapportés principalement chez des patients traités par nusinersen et olesoxime, des céphalées (11,6 %), rapportés uniquement chez les patients précédemment traités par nusinersen et olesoxime, de la fièvre (8,1 %), rapportée dans tous les sous-groupes mais principalement chez les patients précédemment traités par onasemnogene abeparvovec, des diarrhées (7,5 %), des rhinopharyngites (6,9 %), de fréquence équilibrée dans tous les groupes et des nausées (6,9 %) uniquement chez les patients traités par nusinersen et olesoxime.

Au total, 8,1 % (n= 14) des patients ont eu au moins un EI de grade ≥ 3 , principalement dans le groupe précédemment traité par nusinersen (n = 10 ; 13,2 %). Un EI de grade 4 a été rapporté et était une réaction anaphylactique considérée comme non liée au traitement par risdiplam.

A la date de l'analyse, 25 EI graves (EIG) ont été rapportés chez 14 (8,1 %) patients inclus dans l'étude dont 9 patients du groupe traité par nusinersen (11,8 %). Les EIG rapportés chez plus d'un patient étaient des infections des voies respiratoires supérieures (1,7 %), des infections des voies respiratoires inférieures (1,7 %), une insuffisance respiratoire (1,2 %) et une pneumonie (1,2 %). Aucun de ces EIG n'a été considéré par l'investigateur comme étant lié au traitement par risdiplam.

Aucun événement indésirable entraînant l'arrêt du traitement et aucun décès n'a été rapporté dans l'étude.

Concernant les EI d'intérêt particulier, une proportion de 12,1 % des patients (dont 15,4 % dans le groupe RO6885247, 14,5 % dans le groupe nusinersen, 10,0 % dans le groupe olesoxime et 7,1 % dans le groupe onasemnogene abeparvovec) a rapporté des EI « affections de la peau et du tissu sous-cutané ». Aucune toxicité du risdiplam sur les tissus épithéliaux n'a été mise en évidence.

Au total, 2,9 % des patients (dont 15,4 % dans le groupe RO6885247, 14,5 % dans le groupe nusinersen, 10,0 % dans le groupe olesoxime et 7,1 % dans le groupe onasemnogene abeparvovec) ont rapporté des EI « affections oculaires ». Aucune toxicité ophtalmologique ou rétinienne n'a été mise en évidence.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

EVRYSDI (risdiplam) fait l'objet d'un PGR (version 1.0 du 31 janvier 2020) dont les risques importants et informations manquantes sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Toxicité rétinienne - Toxicité embryofœtale - Effet sur les tissus épithéliaux
Informations manquantes	- Tolérance à long terme

Au-delà de la surveillance des risques et informations manquantes dans le cadre des activités de pharmacovigilance de routine, le PGR prévoit des activités additionnelles de pharmacovigilance, à savoir :

- L'évaluation de la toxicité rétinienne, des effets sur les tissus épithéliaux et de la tolérance à long terme via les données actualisées des phases d'extension à long terme des études en

cours FIREFISH, SUNFISH, JEWELFISH et RAINOWFISH (cf. rubrique 07.6 du présent avis) ;

- L'évaluation de la tolérance à long terme et notamment les effets du risdiplam sur l'intervalle QT à travers une étude de phase I, en double aveugle, versus placebo chez des sujets sains (étude BP42817) ;
- L'évaluation de la toxicité embryofœtale à travers une étude de phase IV, observationnelle, non interventionnelle menée chez des femmes atteintes de SMA exposées au risdiplam (étude BN42833).

Aucune activité additionnelle de minimisation des risques n'a été mise en place au-delà des activités de routine (conditions de prescriptions et de délivrance, RCP, notice patient).

7.3.3 Données issues des PSUR

Aucun rapport de pharmacovigilance (PSUR/PBRER) n'était disponible à la date du présent avis.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Chez les patients atteints de SMA infantile, les effets indésirables les plus fréquents observés dans les études cliniques avec Evrysdi étaient la fièvre (48,4%), les éruptions cutanées (27,4%) et de la diarrhée (16,1%).

Chez les patients atteints de SMA d'apparition tardive, les effets indésirables les plus fréquents observés dans les études cliniques avec Evrysdi étaient la fièvre (21,7%), les maux de tête (20,0%), de la diarrhée (16,7%) et les éruptions cutanées (16,7%).

Les effets indésirables listés ci-dessus sont survenus sans profil clinique ou temporel identifiable et se sont généralement résolus malgré la poursuite du traitement chez les patients atteints de SMA infantile et d'apparition tardive.

Voir également rubrique 5.3 [du RCP] pour les effets d'Evrysdi observés dans les études non-cliniques.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

[...]

Tableau 2 [du RCP] Effets indésirables survenant chez des patients atteints de SMA infantile et d'apparition tardive sur la base des études cliniques avec Evrysdi

Classe de système d'organes	SMA infantile (Type 1)	SMA d'apparition tardive (Type 2 et 3)
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	Très fréquent	Très fréquent
Nausées	Non applicable	Fréquent
Ulcération buccale et ulcère aphteux	Fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Eruption cutanée*	Très fréquent	Très fréquent
Affections du système nerveux		
Céphalées	Non applicable	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fièvre (incluant hyperpyrexie)	Très fréquent	Très fréquent
Infections et infestations		
Infection des voies urinaires (incluant cystite)	Fréquent	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Arthralgie	Non applicable	Fréquent

* Inclut rash, rash maculo-papuleux, rash érythémateux, érythèmes, dermatites, dermatites allergiques, rash papuleux et folliculites. »

07.4 Données d'ATU

EVRYSDI (risdiplam) a bénéficié d'ATU nominatives (ATUn) en France, depuis le 24 mars 2020 pour le traitement des patients atteints de SMA de type 1 et depuis le 13 mai 2020 pour le traitement des patients atteints de SMA de type 2, ainsi que d'une ATU de cohorte (ATUc) octroyée par l'ANSM le 2 mars 2021 et débutée le 6 avril 2021 dans l'indication : « *traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3 en cas d'échec, d'intolérance ou d'impossibilité d'administration des alternatives thérapeutiques disponibles, après avis d'une RCP nationale (pédiatrique ou adulte) de la filière Filnemus* ».

Le laboratoire a fourni le rapport final (v1.0 du 1^{er} juillet 2021) concernant 110 patients traités dans le cadre des ATU nominatives protocolisées entre le 1^{er} décembre 2020 et le 5 avril 2021. Aucune donnée n'était encore disponible à la date du présent avis concernant les patients traités dans le cadre des ATUn non protocolisées et de l'ATUc.

► Effectif

A la date de ce rapport, 120 demandes d'ATUn ont été reçues, 111 ont été acceptées conformément aux critères d'inclusions précisés dans le PUT et le traitement a été fourni pour 110 patients (commande non passée pour 1 patient). A noter que parmi ceux-ci, 53 patients (48,2 %) avaient été traités en ATU nominatives non protocolisées. A noter que la confirmation de traitement était disponible uniquement pour 91 patients (82,7 %). La fiche d'initiation du traitement était disponible pour seulement 17,6 %, et les fiches de suivi du traitement n°1 (à 2 mois) et n°2 (à 4 mois) étaient disponibles pour 61,3 % et 12,1 % des patients évaluables à ces dates.

► Caractéristiques

Parmi les 110 patients théoriquement traités, il s'agissait principalement de patients de sexe féminin (n = 59 ; 53,6 %), d'âge médian de 12,5 ans (min-max : 1,1 – 55,1) et dont une majorité (n = 61 ; 55,7 %) avait entre 10 et 18 ans et 26 patients (23,6 %) avaient entre 2 et 10 ans.

La SMA était de type 1 pour 25 patients (22,7 %) et de type 2 pour 85 patients (77,3 %). Aucun patient n'était atteint de SMA de type 3. Le nombre médian de copies du gène SMN2 était de 3 (min-max : 2 – 4).

L'âge médian d'apparition des premiers symptômes était de 6 mois (min-max : 0 – 18).

Concernant l'alimentation, elle était normale pour 61 patients (55,5 %) et entérale exclusive pour 12 patients (10,9 %). Au total, 70 patients étaient sous assistance respiratoire (63,6 %) dont 60 sous ventilation non-invasive et 10 sous ventilation invasive par trachéotomie.

La quasi-totalité des patients avait une scoliose (95,5 %).

Concernant les aspects fonctionnels, 27 patients (24,5 %) pouvaient tenir leur tête sans aide et 51 patients (46,4 %) pouvaient s'asseoir sans aide. Trois patients (2,7 %) pouvaient se tenir debout sans aide et aucun patient n'était capable de marcher de façon indépendante.

Parmi les 110 patients théoriquement traités,

- 60 (54,5 %) avaient reçu un traitement préalable par SPINRAZA (nusinersen) pour leur SMA avant la date de la demande d'accès au traitement avec un nombre médian d'injection de 10 et avaient arrêté le traitement du fait principalement d'absence de bénéfice (n=16), de chirurgie du rachis (n=16), de difficultés à l'injection (n = 15) et de scoliose (n =11).
- 1 enfant avait préalablement reçu de l'onasemnogene abeparavec (ZOLGENSMA)
- 49 patients (44,5 %) étaient donc naïfs de traitement pour leur SMA et inéligibles au traitement par SPINRAZA (nusinersen) ou ZOLGENSMA (onasemnogene abeparavec).

► Efficacité

Les données d'efficacité disponibles concernent uniquement 38 patients pour lequel une fiche de suivi de traitement était disponible.

La dose médiane de risdiplam reçue était de 5 mg (min-max : 1,28 – 5 mg).

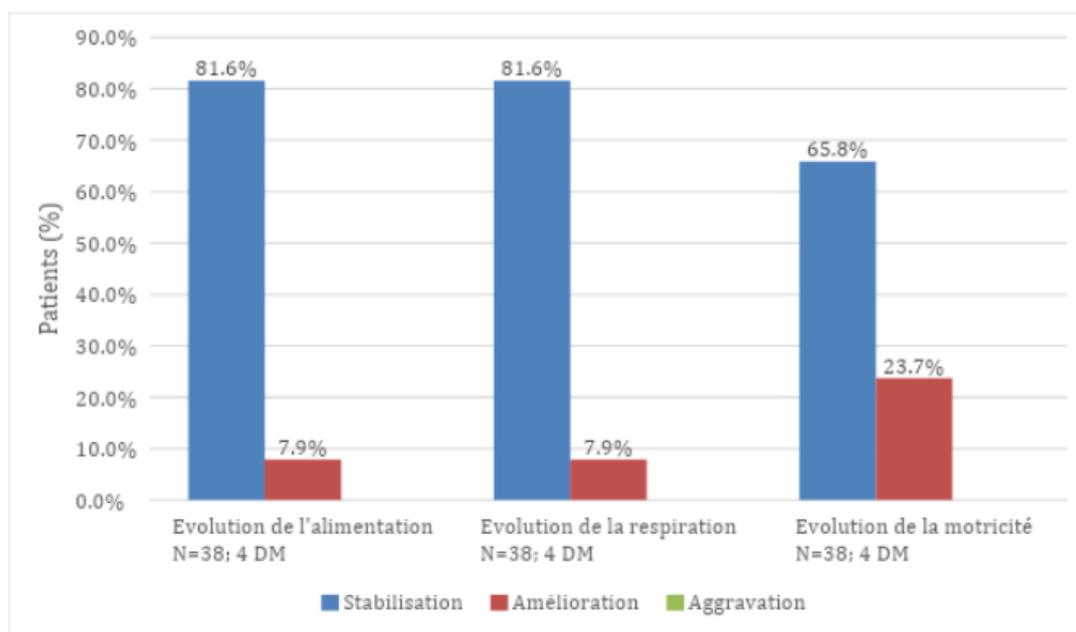


Figure 3. Evolution de l'alimentation, de la fonction respiratoire et de la motricité des 38 patients avec des données de suivi disponibles à 2 mois (rapport final ATUn protocolisées)

► Tolérance

Au total sur la période couverte par ce rapport, 8 cas de pharmacovigilance ont été rapportés pour un total de 15 événements indésirables non graves. On note notamment une protéinurie (n = 2), une glucosurie (n = 1), une augmentation des plaquettes (n = 1), une hyperkaliémie (n = 1), une augmentation des ALAT (n = 1), des ballonnements (n = 1), des douleurs ophtalmiques (n = 1) et des douleurs aux tempes et à la mâchoire (n = 1) et des vertiges (n = 1). Aucun cas fatal ni aucun cas grave n'a été rapporté.

07.5 Résumé & discussion

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics de la spécialité **EVERYSI (risdiplam) 0,75 mg/ml, poudre pour solution buvable**, dans le cadre de son AMM obtenue le 26 mars 2021 dans « *le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus, avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3 ou avec une à quatre copies du gène SMN2.* »

Le libellé de cette indication large nécessite d'être explicité au regard des différentes formes cliniques (SMA type 1 à 4 et patients pré-symptomatiques) et génétiques (mutations du gène SMN1 et nombre d'allèle du gène SMN2) existantes. Ainsi, cette indication comprend :

- les patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type 1, 2 et 3 et ;
- les rares patients symptomatiques avec une SMA de type 4 (ayant de 1 à 4 copies du gène SMN2) et ;
- ainsi que les patients pré-symptomatiques avec 1 à 4 copies du gène SMN2.

Le laboratoire sollicite le remboursement dans la totalité de l'AMM.

Le risdiplam est un modificateur d'épissage du pré-ARNm du gène de survie du motoneurone 2 (SMN2) permettant une augmentation de la production de protéine SMN fonctionnelle et stable (dont le déficit causé par la mutation du gène SMN1 est responsable de la SMA).

La demande d'inscription d'EVRYSDI (risdiplam) repose principalement sur les résultats d'efficacité et de tolérance de 2 études cliniques, toujours en cours, réalisées chez des patients symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA :

- L'étude **FIREFISH** menée chez des nourrissons (1 à 7 mois) atteints de SMA de type 1 ;
- L'étude **SUNFISH**, menée chez des patients (âgés de 2 à 25 ans) atteints de SMA de types 2 et 3.

A noter que le laboratoire a également fourni :

- des données d'utilisation en France issues du rapport final d'**ATU nominatives protocolisées** (données d'efficacité parcellaires) ;
- les données de tolérance de l'étude de phase II **JEWELFISH** menée chez des patients symptomatiques pré traités âgés de 6 mois à 60 ans ;
- les résultats de **comparaisons indirectes** à SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

► Efficacité

Les études FIREFISH et SUNFISH ont été menées en deux parties distinctes, la 1^{ère} partie (exploratoire) ayant évalué la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la dose optimale du risdiplam à utiliser dans la partie 2 et la 2^{ème} partie (confirmatoire) évaluant l'efficacité du risdiplam à la dose sélectionnée dans la partie 1. Seules les données d'efficacité du risdiplam à la dose validée par l'AMM (parties 2) ont été prises en comptes.

➤ Etude FIREFISH – patients symptomatiques atteints de SMA de type 1

L'étude FIREFISH est une étude de phase II/III, multicentrique, internationale, menée en ouvert, non randomisée, non comparative, dont l'objectif principal (de la partie 2) était d'évaluer l'efficacité en termes d'acquisition de la station assise indépendante pendant ≥ 5 secondes après 12 mois de traitement chez des nourrissons de 1 à 7 mois avec un diagnostic de SMA de type 1.

Dans la partie 2 de l'étude, les patients recevaient le risdiplam à la dose validée dans la partie 1 soit une dose de 0,2 mg/kg pour les patients < 2 ans, de 0,25 mg/kg pour les patients ≥ 2 ans de moins de 20 kg et une dose fixe de 5 mg pour les patients ≥ 2 ans de plus de 20 kg conformément à la posologie validée par l'AMM.

Au total, 41 patients ont été inclus dans la partie 2 de l'étude FIREFISH (population ITT). Il s'agissait en majorité de filles (53,7 %), d'âge médian 5,3 mois (min – max : 2,2 – 6,9). Les patients avaient un poids médian de 6,60 kg (seuls 29,3 % avaient un poids $> 50^{\text{ème}}$ percentile selon âge) et une taille médiane de 66,2 cm (plus de 63 % avaient une taille $> 50^{\text{ème}}$ percentile selon âge). Conformément aux critères d'inclusion, 100 % des patients avaient un diagnostic génétique de SMA de type 1 (délétion homozygote du gène SMN1 ou hétérozygotie composite prédictive de la perte de fonction du gène SMN1) et avaient 2 copies du gène SMN2. **Les patients étaient naïfs de traitement pour la SMA.** L'âge d'apparition des premiers symptômes était de 1,64 mois, plus d'un patient sur deux avait une hypotonie (56 %) et 95 % n'avaient aucune fonction motrice acquise. Néanmoins, les patients avaient en majorité une atteinte légère à modérée car tous les patients (sauf un) étaient capables de déglutir, 80 % s'alimentaient exclusivement oralement, aucun patient n'était trachéotomisé et plus de 70 % d'entre eux ne nécessitaient aucune assistance ventilatoire.

Le critère de jugement principal de la partie 2 de l'étude FIREFISH était la **proportion de patients pouvant s'asseoir sans soutien pendant 5 secondes après 12 mois de traitement (item 22 de l'échelle BSID-III) selon l'évaluation par un comité de revue indépendant dans la population ITT**. A la date de l'analyse principale (cut-off du 14 novembre 2019), le pourcentage de patients pouvant s'asseoir sans soutien pendant au moins 5 secondes à l'issue des 12 mois de traitement était de **29,3 % (n = 12/41 ; IC_{90%} [17,8 ; 43,1])**.

A noter que ce pourcentage a été comparé à une valeur théorique d'évolution naturelle de la maladie chez des patients non traités (critère de performance) prédéfinie au protocole. Ce critère de performance a été fixé à 5 % en raison des études disponibles suggérant qu'aucun patient n'est capable d'atteindre cette étape du développement moteur en l'absence de traitement. **La différence,**

par rapport à cette valeur théorique était statistiquement significative au risque d'erreur alpha 5 % ($p < 0,0001$).

Les données à 24 mois (analyse actualisée du 12 novembre 2020) sur le critère de jugement principal ont suggéré une proportion de patients répondeurs (capables de s'asseoir sans soutien pendant 5 secondes à 24 mois) de 61,0 %.

Dans cette étude, plusieurs critères de jugement secondaires ont été analysés selon une séquence hiérarchique prédéfinie au protocole afin de contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests. Les résultats sur ces critères ont rapporté qu'à 12 mois, 56,1 % des patients avaient un score ≥ 40 sur l'échelle CHOP-INTEND et que 90,2 % des patients avaient eu une amélioration d'au moins 4 points sur cette échelle. De plus, 78,0 % des patients avaient acquis les étapes motrices évaluées par l'échelle HINE-2. Les 3 autres critères de jugement secondaires hiérarchisés sont relatifs à l'échelle BSID-III et ont été évalués à 24 mois. Les résultats ont rapporté qu'à cette date 43,9 % des patients pouvaient s'asseoir sans soutien pendant 30 secondes mais qu'aucun patient ne pouvait se tenir debout ou marcher. A l'exception de ces deux derniers critères, les différences par rapport aux valeurs théoriques prédéfinies au protocole sur la base de la littérature disponible étaient statistiquement significatives au risque d'erreur alpha 5 %.

De nombreux autres critères de jugement secondaires d'efficacité ont été évalués dans l'étude FIREFISH. Néanmoins, en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha due la multiplicité des tests ceux-ci sont considérés comme exploratoires. A titre purement informatif, le nombre de patients encore en vie à 24 mois était de 92,7 % ($n = 38/41$; $IC_{90\%}$ [82,2 ; 97,1] ; 3 patients décédés en raison de complications respiratoires) et le pourcentage de patients en vie sans ventilation permanente était de 85,4 % ($n = 35/41$; $IC_{90\%}$ [73,4 ; 92,2]).

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été réalisée dans l'étude FIREFISH.

➤ **Etude SUNFISH – patients symptomatiques atteints de SMA de type 2 et de type 3**

L'étude SUNFISH est une étude clinique de phase II/III, multicentrique, internationale, randomisée, comparative vs placebo, menée en double aveugle et en groupes parallèles dont l'objectif principal (de la partie 2) était d'évaluer l'efficacité du risdiplam par rapport au placebo en termes de fonction motrice évaluée par le score MFM32 à 12 mois chez des enfants de 2 à 25 ans avec un diagnostic de SMA de type 2 et de type 3. A noter que les patients de type 3 inclus étaient non ambulants (c'est à dire incapables de marcher sans soutien sur une distance ≥ 10 mètres).

Dans la partie 2 de l'étude, les patients ont reçu le risdiplam à la dose de 0,25 mg/kg pour les patients ≥ 2 ans de moins de 20 kg et une dose fixe de 5 mg pour les patients ≥ 2 ans de plus de 20 kg conformément à la posologie validée par l'AMM.

Au total, 180 patients ont été inclus dans la partie 2 de l'étude SUNFISH et randomisés selon un ratio 2:1, 120 patients dans le groupe risdiplam et 60 dans le groupe placebo (population ITT). La randomisation était stratifiée sur l'âge (2 à 5 ans, 6 à 11 ans, 12 à 17 ans, 18 à 25 ans).

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient globalement comparables entre les groupes. Au total, 50,6 % étaient des filles, d'âge médian 9 ans (min-max : 2-25) (seulement 8 patients [13,3 %] avaient entre 18 et 25 ans). Une majorité des patients était atteinte de SMA de type 2 (71,1 %) et 87,2 % avaient 3 copies du gène SMN2 (4 patients [2,2 %] avaient 2 copies et 18 [10,0 %] avaient 4 copies SMN2). L'âge d'apparition des premiers symptômes était de 15,5 mois (18,5 mois dans le groupe placebo vs 14,1 mois dans le groupe risdiplam).

Environ 90 % et 98 % des patients inclus n'étaient pas capables de se tenir debout et de marcher. Plus de patients du groupe placebo avaient une scoliose (73,3 % vs 63,3 %) mais moins de patients avaient eu une fracture (11,7 % vs 20,9 %).

Les scores moyens de fonction motrice MFM32, HFMSE et RULM étaient plus faibles et la présence de scoliose plus importante dans les sous-groupes d'âge avancé.

Le critère de jugement principal était la **variation moyenne du score de mesure de la motricité MFM32 total à 12 mois par rapport à l'inclusion dans la population ITT**. Pour rappel, le score total MFM32 moyen à l'inclusion (échelle de 0 à 100) était de 45,48 points dans le groupe risdiplam et de 47,35 points dans le groupe placebo. A la date de l'analyse principale (6 septembre 2019)

quand tous les patients avaient été suivis au moins 12 mois, la variation moyenne du score MFM32 total était de **1,36 points (ET = 0,38) dans le groupe risdiplam et de - 0,19 points (ET = 0,52) dans le groupe placebo**, soit une **différence statistiquement significative de 1,55 points entre les deux groupes (IC_{95%} [0,30 ; 2,81] ; p = 0,0156)**.

Une séquence d'analyse hiérarchique a été mise en place pour les premiers critères jugement secondaires afin de contrôler le risque d'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests. La supériorité du risdiplam par rapport au placebo a été démontrée de façon statistique significative sur les deux premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés, le pourcentage de patients avec une augmentation d'au moins 3 points du score total MFM32 par rapport à l'inclusion (38,3 % vs 23,7 % ; OR = 2,35 ; IC_{95%} [1,01 ; 5,44] ; p = 0,0469) ainsi que sur la variation moyenne du score de capacité fonctionnelle des membres supérieurs RULM total (1,61 points vs 0,02 point ; Δ = 1,59 ; IC_{95%} [0,55 ; 2,62] ; p = 0,0469). Aucune différence n'a été mise en évidence sur les critères suivants (scores de motricité HFMSE et capacité respiratoire forcée FCV). La séquence hiérarchique a donc été interrompue et les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires.

De nombreux autres critères de jugement secondaires d'efficacité ont été évalués dans l'étude SUNFISH. Néanmoins, en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha due la multiplicité des tests ceux-ci sont considérés comme exploratoires

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été réalisée dans l'étude SUNFISH

➤ **Comparaisons indirectes à SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)**

En l'absence de comparaison directe par rapport aux alternatives disponibles en raison de développements concomitants, le laboratoire a effectué plusieurs comparaisons indirectes avec ajustement par rapport à SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

Cependant, le niveau de preuve de ces comparaisons est fortement impacté par les nombreuses limites méthodologiques soulevées (faibles effectifs, caractère non ancré de certaines comparaisons, différences sur les caractéristiques à l'inclusion (y compris après ajustement), sur les critères de jugement et sur le suivi entre les études, peu de variables incluses dans les scores de propension etc.)

▮ **Tolérance**

Les données de tolérance relatives au risdiplam sont issues principalement des études FIREFISH et SUNFISH jusqu'à 24 mois de traitement.

Dans ces études, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la fièvre, les infections respiratoires (des voies aériennes supérieures et des pneumonies), les diarrhées, la constipation, les éruptions cutanées et les céphalées.

Dans l'étude FIREFISH, 71,0 % des patients ont eu au moins un événement indésirable grave (EIG), les plus fréquemment rapportés étant les pneumonies (35,5 %), les détresses respiratoires (8,1 %) et les insuffisances respiratoires aiguës (6,5 %). Aucun événement indésirable grave (EI) n'a entraîné l'arrêt définitif du traitement, aucune élévation de transaminases n'a été rapportée. Au total 7 décès ont été rapportés dont 6 considérés comme liés à la progression de la maladie et aucun lié au traitement.

Dans l'étude SUNFISH, les EI qui semblaient rapportés plus fréquemment dans le groupe risdiplam que dans le groupe placebo étaient les diarrhées (16,7 % vs 8,3 %) et les pneumonies considérées comme graves (7,5 % vs 1,7 %). Aucun EI n'a entraîné l'arrêt définitif du traitement et aucun décès n'a été rapporté dans cette étude.

A noter que la toxicité rétinienne et les effets sur les tissus épithéliaux ont été analysés avec attention en lien avec le mécanisme d'action du médicament et les résultats des études précliniques. Aucun cas de toxicité rétinienne ou de diminution de l'acuité visuelle n'a été rapporté. Les événements

cutanés étaient fréquents mais non graves et résolutifs. Aucune toxicité du risdiplam sur les tissus épithéliaux n'a été mise en évidence.

Des données de tolérance proviennent également de l'étude JEWELFISH, une étude de phase II de PK/PD menée chez 172 patients atteints de SMA et prétraités par le modificateur d'épissage SMN2 RO6885247 (dans le cadre de l'étude MOONFISH), olesoxime, nusinersen (SPINRAZA), ou onasemnogene abeparvovec (ZOLGENSMA). Les données de tolérance de cette étude sont en ligne avec celles des études FIREFISH et SUNFISH. Aucun EIG n'a été considéré comme lié au risdiplam, aucun EI n'a entraîné l'arrêt définitif du traitement et aucune toxicité rétinienne ou sur les tissus épithéliaux n'a été rapportée.

► Discussion

Au total, compte tenu :

- de l'efficacité du risdiplam mise en évidence dans la partie 2 de l'étude non comparative FIREFISH menée chez 41 patients symptomatiques atteints de SMA de type 1, en termes :
 - d'acquisition de la station assise sans soutien pendant 5 secondes après 12 mois de traitement, critère de jugement principal considéré comme cliniquement pertinent (29,3 % ; IC_{95%} [17,8 ; 43,1]) et de la supériorité statistiquement significative par rapport à une valeur fixe théorique d'histoire naturelle de la maladie chez des patients non traités (5 %),
 - en termes d'acquisition des principales étapes motrices du développement en relation avec les scores CHOP-INTEND, HINE-2 et BSID-III (critères de jugement secondaires hiérarchisés pertinents) ;
- des résultats à 24 semaines suggérant un maintien de l'efficacité du risdiplam ;
- mais de l'absence de démonstration de l'efficacité du risdiplam sur la capacité à se tenir debout ou à marcher (aucun enfant n'avait acquis ces étapes du développement moteur à 24 mois) ;
- et des limites inhérentes à l'étude FIREFISH en raison :
 - de l'absence de donnée comparative au placebo alors que celle-ci était réalisable à l'inverse de SPINRAZA,
 - de la comparaison externe à des valeurs théoriques d'histoire naturelle de la maladie (sans justification pour certaines d'entre elles, avec une comparabilité des populations discutables, sans prise en compte d'intervalle de confiance de la valeur choisie...),
 - du choix du critère de jugement principal moins pertinent que l'acquisition de la station assise indépendante pendant 30 secondes,
 - et du caractère exploratoire des autres critères de jugement secondaires, notamment des critères pertinent de survie, relatifs à la fonction respiratoires ou à la déglutition ;
- de la supériorité démontrée de façon statistiquement significative du risdiplam par rapport au placebo dans l'étude randomisée, comparative, menée en double aveugle SUNFISH, en termes de variation du score de mesure de la fonction motrice (MFM32) au 12^{ème} mois de traitement, critère de jugement principal considéré comme pertinent (1,36 points vs - 0,19 points ; $\Delta = 1,55$; IC_{95%} [0,30 ; 2,81] ; p = 0,0156).
- de la supériorité démontrée sur le score fonctionnel des membres supérieurs (RULM) dans l'étude SUNFISH mais de l'absence de supériorité sur les autres critères hiérarchisés et notamment sur le score de capacité motrice HFMSE ;
- et malgré les limites inhérentes à cette étude en raison :
 - du court recul (24 mois) chez des patients avec un espérance de vie plus longue que les patients atteints de SMA de type 1 et avec une exposition théorique au médicament à long terme,
 - de l'effet modeste du risdiplam sur le critère de jugement principal (différence de 1,55 points par rapport au placebo sur une échelle de 100 points), en deçà de la quantité d'effet attendue ayant servi au calcul du nombre de sujets nécessaires, et malgré la significativité statistique du résultat,
 - de l'hétérogénéité de la population incluse limitant l'extrapolation des résultats à la pratique clinique (patients de 2 à 25 ans atteints de SMA type 2 et 3 qui, bien qu'il existe un continuum clinique, n'ont pas la même gravité et le même pronostic,

- du faible nombre de patients inclus avec un type 3, avec < 3 copies SMN2 et âgés de > 18 ans ;
- des données de tolérance à court terme (< 24 mois) principalement marquées par des infections des voies aériennes supérieures, des céphalées, des diarrhées, des pneumonies parfois graves mais de l'absence de toxicité rétinienne ou sur les tissus épithéliaux mises en évidence dans les études ;
- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme (> 24 mois) ;
- de l'absence de données d'efficacité sur le développement cognitif et sur la qualité de vie des patients atteints de SMA ;
- de l'absence de données d'efficacité chez les patients qui auraient été prétraités par nusinersen (SPINRAZA) ou onasemnogene abeparvovec (ZOLGENSMA) ;
- de l'absence de données chez :
 - les patients avec 1 copie du gène SMN2,
 - les patients pré-symptomatiques,
 - les patients symptomatiques ambulants avec une SMA de type 3,
 - les patients atteints de SMA de type 4 alors que l'AMM autorise théoriquement l'utilisation d'EVERYSDI (risdiplam) chez ces patients car, bien que rares, certains patients avec une SMA de type 4 peuvent avoir 2 à 4 copies du gène SMN2 ;

il est attendu un impact supplémentaire d'EVERYSDI (risdiplam) sur la morbi-mortalité par rapport à la prise en charge multidisciplinaire de routine des patients atteints de SMA de type 1, 2 et 3. L'impact d'EVERYSDI (risdiplam) par rapport à SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) ne peut être évalué faute de données comparatives robustes.

En conséquence, EVERYSDI (risdiplam) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Engagements dans le cadre de l'AMM

Étude d'efficacité post-autorisation (PAES), prospective, observationnelle, à long terme, dont l'objectif est d'évaluer la progression de la maladie chez les patients atteints de SMA (pré-symptomatiques et symptomatiques) avec 1 à 4 copies du gène SMN2 traités par risdiplam par rapport à l'histoire naturelle de la maladie chez les patients non traités (rapports intermédiaires attendus 12 mois après l'inclusion du dernier patient inclus puis tous les ans ensuite ; rapport final attendu pour 2030).

A noter que dans le cadre du PGR et des activités additionnelles de pharmacovigilance, le laboratoire doit fournir :

- les résultats de phases d'extensions à long terme des études FIREFISH, SUNFISH, JEWELFISH et RAINBOWFISH détaillées ci-dessous afin d'évaluer la toxicité rétinienne, les effets sur les tissus épithéliaux et la tolérance à long terme du risdiplam ;
- les résultats d'une étude de phase I, en double aveugle, versus placebo menée chez des sujets sains (étude BP42817) pour évaluer la tolérance à long terme du risdiplam et notamment ses effets sur l'intervalle QT (résultats finaux attendus Q2 2023) ;
- les résultats d'une étude de phase IV, observationnelle, non interventionnelle menée chez des femmes atteintes de SMA exposées au risdiplam (étude BN42833) afin d'évaluer la toxicité embryofœtale du risdiplam (résultats finaux attendus Q4 2031).

7.6.2 Etudes cliniques en cours dans l'amyotrophie spinale 5q

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement des patients symptomatique atteints de SMA 5q		
FIREFISH (BP39056)	Étude clinique de phase II/III, multicentrique, internationale, en ouvert, non randomisée, non comparative dont les objectifs sont d'évaluer la tolérance, le profil PK/PD et la dose optimale du risdiplam (partie 1) ainsi que son efficacité en termes d'acquisition de la station assise indépendante (partie 2) chez des enfants de 1 à 7 mois atteints de SMA de type 1.	Résultats finaux : Q3 2024
SUNFISH (BP39055)	Étude clinique de phase II/III, multicentrique, internationale, randomisée, comparative vs placebo, menée en double aveugle, en groupes parallèles dont l'objectif est d'évaluer la tolérance, le profil PK/PD et la dose optimale du risdiplam (partie 1) ainsi que son efficacité par rapport au placebo en termes de fonction motrice évaluée par le score MFM32 chez des enfants de 2 à 25 ans atteints de SMA de type 2 et 3	Résultats finaux : Q2 2024
JEWELFISH (BP39054)	Étude clinique de phase II, multicentrique, non comparative, réalisée en ouvert dont l'objectif est d'évaluer le profil PK/PD et la tolérance du risdiplam chez les patients atteints de SMA de tout type, âgés de 6 mois à 60 ans et précédemment traités par RO6885247, olesoxime, nusinersen, ou onasemnogene abeparvovec.	Résultats finaux : Q4 2025
Traitement des nourrissons et enfants au stade pré-symptomatique atteints de SMA 5q		
RAINBOWFISH (BN40703)	Étude de phase II dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité, la tolérance et le profil PK/PD du risdiplam chez des enfants pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA, ayant 2 copies du gène <i>SMN2</i> et une amplitude des potentiels d'action musculaires $\geq 1,5$ mV au moment de l'inclusion.	Analyse principale : Q3 2021 Résultats finaux : Q4 2026

7.6.3 Etudes et développements dans d'autres indications

A la date du présent avis, aucun développement n'est en cours dans une indication autre que le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations de prise en charge^{21,23,24,25,26} celle-ci doit être réalisée le plus tôt possible, si possible au stade pré-symptomatique, afin d'anticiper les complications, notamment respiratoires. La prise en charge actuelle comprend :

- Le traitement symptomatique, avec une approche multidisciplinaire, qui 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.
- Les traitements à visée curative actuellement disponibles :
 - o ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), un vecteur viral utilisant la capsid d'un virus adéno-associé de sérotype 9 recombinant non répliquatif dont l'ADN a été remplacé par l'ADNc du gène humain de survie du motoneurone (SMN) et permettant l'expression de la protéine SMN déficiente, en une injection intraveineuse unique ;
 - o SPINRAZA (nusinersen), un oligonucléotide antisens administré par voie intrathécale qui augmente la production de protéine SMN fonctionnelle en agissant sur l'épissage du gène *SMN2*, et ;
 - o Désormais EVRYSDI (risdiplam), un modificateur d'épissage du gène *SMN2* par voie orale qui dispose d'une AMM européenne depuis le 26 mars 2021.

D'après les avis de la Commission de janvier 2018³ et juillet 2020⁴ pour SPINRAZA (nusinersen) et de décembre 2020⁵ pour ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) :

- Dans la SMA de type 1 et chez les patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à 3 copies du gène *SMN2*, SPINRAZA et ZOLGENSMA sont des traitements de 1^{ère} intention. En l'absence de comparaison robuste, le choix entre ces deux traitements doit être fait au regard de l'âge,

de l'état clinique et des comorbidités des patients, des modalités d'administration et du choix des familles ainsi que des données disponibles et de leur niveau de preuve. Pour les patients atteints de SMA de type 1 sévère ayant débuté avant l'âge de 3 mois, la décision de prescription de SPINRAZA doit être discutée au cas par cas en prenant en compte notamment l'existence d'un syndrome restrictif respiratoire sévère. A noter que les experts recommandent actuellement le traitement des patients diagnostiqués au stade pré-symptomatique avec 4 copies du gène SMN2²⁷ ;

- Dans la SMA de type 2, SPINRAZA est le traitement à privilégier alors que ZOLGENSMA est une option thérapeutique dans l'attente de données chez ces patients ;
- Dans la SMA de type 3, SPINRAZA est la seule option thérapeutique disponible, la décision de prescription devant être discutée au cas par cas en prenant en compte la date d'apparition des symptômes et la capacité de marche. La Commission a considéré que ZOLGENSMA n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique de ces patients ;
- Dans la SMA de type 4, aucun traitement n'est actuellement recommandé. ZOLGENSMA n'est en effet pas indiqué dans ce type clinique et la Commission a considéré que SPINRAZA n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Place de EVRYSDI (risdiplam) dans la stratégie thérapeutique :

Compte-tenu :

- **du besoin médical à disposer d'alternatives thérapeutiques, principalement chez les patients avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 et 2 mais également chez des patients de type 3 (y compris ambulants) en raison des modalités d'administration comme relayé par les associations de patients et d'usagers et les experts ;**
- **de l'efficacité du risdiplam administré quotidiennement par voie orale mise en évidence dans 2 études cliniques de phase II/III (FIREFISH et SUNFISH) chez des patients avec un diagnostic biologique de SMA et un diagnostic clinique de SMA de type 1, de type 2 et de type 3 (patients non ambulants) ;**
- **des résultats exploratoires qui suggèrent une amélioration importante par rapport à l'histoire naturelle de la maladie à 2 ans chez des patients symptomatiques mais sans guérison (persistance d'un handicap moteur et respiratoire) et avec des incertitudes sur le maintien de l'effet du traitement et l'évolution de ces patients à plus long terme ;**
- **des limites méthodologiques importantes des comparaisons indirectes ajustées effectuées par rapport à SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) en raison de développements concomitants, chez les patients atteints de SMA de type 1 et 2, ne permettant pas de connaître avec exactitude la place de d'EVRYSDI (risdiplam) dans la stratégie thérapeutique et ;**
- **d'une efficacité jugée extrapolable aux patients ambulants avec un diagnostic clinique de SMA de type 3 compte tenu du continuum clinique et de la physiopathologie de la maladie, du mécanisme d'action du médicament, et malgré l'absence de donnée chez ces patients ;**

EVRYSDI (risdiplam) est un traitement de 1^{ère} intention, à utiliser :

- **chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type 1, au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec),**
- **chez les patients atteints de SMA de type 2 et 3, au même titre que SPINRAZA (nusinersen).**

En l'absence de donnée et compte tenu d'une efficacité difficilement extrapolable, EVRYSDI (risdiplam) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients pré-symptomatiques atteints de SMA avec jusqu'à 4 copies du gène SMN2.

En raison de la complexité de la prise en charge de cette maladie, la décision de traitement par EVRYSDI (risdiplam) devra être prise au cas par cas lors de réunions de concertation pluridisciplinaire au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS. De plus, conformément au RCP, le traitement doit

être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de SMA.

En l'absence de comparaison robuste (directe ou indirecte) par rapport à SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et dans l'attente des résultats issus du registre national SMA (cf. paragraphe 10 du présent avis), la Commission précise que le choix entre les traitements disponibles doit être fait en prenant en compte :

- l'âge des patients, dans un contexte où la Commission rappelle la nécessité de débiter le traitement le plus rapidement possible et si possible chez des patients pré-symptomatiques ;
- l'état clinique des patients ;
- les comorbidités des patients au regard du profil de tolérance de chaque traitement et notamment le risque grave de MAT avec ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) ;
- les modalités d'administration différentes de ces médicaments dans la mesure où la Commission souligne que l'administration par voie orale quotidienne d'EVRYSDI (risdiplam) peut être une option intéressante aux autres modalités d'administration disponibles mais qu'elle ne constitue pas nécessairement un avantage chez les jeunes enfants pour des raisons de compliance au traitement ;
- les données disponibles avec ces trois médicaments et leur niveau de preuve ;
- ainsi que le choix des familles et des patients.

La Commission souligne également qu'à ce jour, on ne dispose pas de données avec EVRYSDI (risdiplam) chez :

- les patients avec une SMA de type 1 ayant 1 ou 3 copies du gène SMN2 ;
- les patients ambulants avec un diagnostic clinique de SMA de type 3 ;
- et de données d'efficacité chez les patients qui auraient précédemment été traités par SPINRAZA (nusinersen) ou ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

Comme pour les alternatives précédemment analysées par la Commission, un suivi des patients à plus long terme dans le cadre d'un registre est indispensable pour évaluer, à moyen et long terme, l'effet d'EVRYSDI (risdiplam) sur les fonctions respiratoires, motrice et cognitives, sur la mortalité et la qualité de vie ainsi que sa tolérance.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► L'amyotrophie spinale 5q est une maladie grave impactant le pronostic vital, principalement pour les types 1 et 2 (dont la quasi-totalité des patients ont 1 à 3 copies du gène SMN2) avec un retentissement important sur la qualité de vie des patients et des aidants comme cela a été fortement relayé par les associations de patients et d'utilisateurs.

► La spécialité EVRYSDI (risdiplam) est un médicament à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables d'EVRYSDI (risdiplam) est important à court terme chez les patients atteints de SMA 5q (délétion bi-allélique du gène SMN1) avec un diagnostic clinique de SMA de type 1, 2 et 3 compte tenu des données suggérant une modification de l'histoire naturelle de la maladie et malgré la persistance d'un handicap moteur et respiratoire.

Le rapport efficacité/effets indésirables est non établi chez ces patients à moyen et long terme faute de données.

► Les seules alternatives ayant une AMM dans la prise en charge des patients atteints de SMA 5q avec un diagnostic clinique de SMA de type 1, 2 ou 3 ou chez les patients pré-symptomatiques avec jusqu'à 4 copies du gène SMN2 sont le nusinersen (SPINRAZA) et l'onasemnogene abeparvovec (ZOLGENSMA) (cf. paragraphe 05 du présent avis)

► EVRYSDI (risdiplam) est un traitement de 1^{ère} intention, à utiliser chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type 1, au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), ainsi que chez les patients atteints de SMA de type 2 et 3, au même titre que SPINRAZA (nusinersen).

En l'absence de donnée et compte tenu d'une efficacité difficilement extrapolable, EVRYSDI (risdiplam) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients pré-symptomatiques atteints de SMA avec jusqu'à 4 copies du gène SMN2 (cf. rubrique 08 du présent avis) ;

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité importante de la SMA avec un pronostic vital engagé, tout particulièrement dans les types 1 et 2 (patients avec 1 à 3 copies du gène SMN2), et un impact important sur la qualité de vie comme relayé par les associations de patients et d'utilisateurs,
- de la rareté de la maladie avec une incidence estimée entre 10 et 20 / 100 000 naissances tous types confondus dont 60 et 30 % sont des types 1 et 2,
- du besoin médical important identifié, principalement chez les patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 et 2 et chez les patients pré-symptomatiques avec jusqu'à 3 copies du gène SMN2
- de la réponse partielle à ce besoin identifié, compte tenu :
 - d'un impact démontré sur le développement moteur des patients atteints de SMA de type 1, 2 et 3 non ambulants mis en évidence dans les études FIREFISH et SUNFISH et malgré les limites inhérentes à ces études, notamment l'absence de données comparatives au placebo chez les patients atteints de SMA de type 1 et le caractère exploratoire des résultats sur la survie, les fonctions respiratoires ou de déglutition ;
 - et malgré :
 - l'absence d'impact démontré sur le développement cognitif et la qualité de vie des patients atteints de SMA ;
 - l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme (> 24 mois)
 - l'absence de données chez les patients avec 1 copie du gène SMN2, pré-symptomatiques, symptomatiques ambulants avec une SMA de type 3, symptomatiques avec une SMA de type 4, ou chez les patients prétraités par nusinersen (SPINRAZA) ou onasemnogene abeparvovec (ZOLGENSMA)
- d'un impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins en raison de l'administration par voie orale quotidienne mais non démontré à ce jour ;

EVRYSDI (risdiplam) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique, au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EVRYSDI (risdiplam) est :

- **IMPORTANT** chez les patients de 2 mois et plus atteints d'amyotrophie spinale 5q (SMA) avec un diagnostic clinique de SMA de type 1, 2 et 3 ;
- **INSUFFISANT**, au regard des alternatives disponibles, pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, chez les patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (SMA) avec un diagnostic clinique de SMA de type 4 ou chez les patients pré-symptomatiques avec jusqu'à 4 copies du gène SMN2.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans « le traitement de l'amyotrophie spinale 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus avec un diagnostic clinique de SMA de type 1, 2 et 3 » et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 Patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 1

Compte tenu :

- de l'efficacité du risdiplam mise en évidence dans l'étude de phase II/III non randomisée FIREFISH chez 41 patients atteints de SMA de type 1 avec 2 copies du gène SMN2 sur des critères de jugement considérés comme cliniquement pertinents avec en particulier :
 - une comparaison formalisée mais exploratoire des résultats de cette étude à ceux issus d'une cohorte historique décrivant l'histoire naturelle de la maladie (cohorte PNCR) suggérant un gain cliniquement pertinent par rapport aux soins de support, notamment en termes d'acquisition de la position assise sans soutien pendant plus de 5 secondes à 12 mois de traitement, critère de jugement principal (29,3 % vs 5 %) ;
 - des résultats exploratoires à 24 mois suggérant une amélioration des fonctions motrices et bien qu'aucun patient ne soit capable de se mettre debout et de marcher à cette date ;
 - du besoin médical à disposer d'alternatives thérapeutiques dans cette maladie rare ;
- et malgré :
- les incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à moyen et long terme compte tenu d'un suivi limité (24 mois) ;
 - l'absence de guérison des patients traités chez qui il persiste un handicap moteur et respiratoire important avec des incertitudes sur la caractérisation de ce handicap à ce stade ;
 - l'absence de données sur des critères pertinents de survie, relatifs à la fonction respiratoire, à la déglutition ainsi que sur le développement cognitif et la qualité de vie ;
 - les incertitudes sur l'apport d'EVERYSDI (risdiplam) dans la stratégie thérapeutique actuelle compte tenu des limites méthodologiques importantes des comparaisons indirectes ajustées effectuées par rapport à SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) ;

la Commission de la Transparence considère qu'EVERYSDI (risdiplam) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA de type 1.

9.2.2 Patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 2 et de type 3 (non-ambulants)

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du risdiplam par rapport au placebo dans l'étude de phase III, randomisée, en double aveugle, SUNFISH, menée chez 180 patients atteints de SMA de type 2 (71 %) ou de type 3 non ambulants (29 %) avec principalement 3 copies du gène SMN2 (87 %), en termes de variation du score de mesure de la fonction motrice (MFM32) au 12^{ème} mois de traitement, critère de jugement principal considéré comme pertinent (1,36 vs - 0,19 points ; $\Delta = 1,55$; IC_{95%} [0,30 ; 2,81] ; p = 0,0156) ou du score RULM évaluant les aspects fonctionnels des membres supérieurs, critère de jugement secondaire hiérarchisé (20,91 vs 19,65 points ; $\Delta = 1,59$; IC_{95%} [0,55 ; 2,62] ; p = 0,0469),
- du besoin médical de disposer d'alternatives pour la prise en charge de cette maladie rare,

et malgré :

- une quantité d'effet considérée comme modeste sur les critères de jugement de la fonction motrice (MFM32) et les aspects fonctionnels des membres supérieurs (RULM) ;
- l'absence de démonstration de la supériorité du risdiplam par rapport au placebo sur le score fonctionnel HFMSE et sur le critère respiratoire de capacité respiratoire forcée (FVC) en raison de résultats non significatifs ;
- l'hétérogénéité de la population incluse (patients de 2 à 25 ans, atteints de SMA de type 2 ou 3), limitant l'extrapolation des résultats à la pratique et ;
- l'absence de données sur le développement cognitif et la qualité de vie des patients ;

la Commission de la Transparence considère qu'EVERYSDI (risdiplam) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (**ASMR III**) dans la stratégie thérapeutique :

- des patients atteints de SMA de type 2, au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et,
- des patients de type 3, non ambulants.

9.2.3 Patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 3 (ambulants)

Malgré le continuum clinique de la maladie et l'efficacité attendue chez ces patients, en l'absence de données, la Commission de la Transparence considère qu'EVERYSDI (risdiplam) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la stratégie thérapeutique des patients ambulants atteints de SMA de type 3.

9.2.4 Patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 4

Sans objet

9.2.5 Patients pré-symptomatiques avec jusqu'à 4 copies du gène SMN2

Sans objet

09.3 Population cible

La population cible d'EVERYSDI (risdiplam) correspond à l'ensemble des patients de 2 mois et plus atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec un diagnostic clinique de SMA de types 1, 2 et 3.

Dans la mesure où ce médicament doit être administré le plus tôt possible et en l'absence de donnée chez des patients précédemment traités par ZOLGENSMA ou SPINRAZA, la Commission de la Transparence a approximé une population cible incidente.

Selon les sources, l'incidence à la naissance de l'amyotrophie spinale 5q en Europe se situerait entre 10 et 20 patients pour 100 000 naissances³⁹. En France, elle serait plus précisément de 15 à 19 patients atteints pour 100 000 naissances⁴². Compte tenu d'un nombre total

³⁹ Lally et al. Indirect estimation of the prevalence of spinal muscular atrophy Type I, II, and III in the United States. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2017 ; 12 : 175.

⁴⁰ Verhaart IEC et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2017 ; 12: 124.

⁴¹ Sugarman EA et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of > 72 400 specimens European Journal of Human Genetics. 2012 ; 20 : 27–32.

⁴² J. Andoni Urtizberea, Ferroudja Daidj et le réseau Filnemus. Combien de patients atteints de SMA en France ? Médecine/sciences 2018 ; 34 : 32-4.

de naissances en France de 753 000 en 2019⁴³, le nombre de nouveaux cas de SMA est estimé entre 113 et 143 nouveaux patients par an.

Considérant que la SMA de type 4 représente moins de 1 % des cas, **la population cible incidente d'EVRYSDI (risdiplam) est estimée au maximum à 140 nouveaux patients par an.**

Pour rappel, la population cible prévalente calculée en 2018 pour SPINRAZA (nusinersen) sur avis d'expert a été estimée à 300 patients atteints de SMA de type 1, 2 et 3. Plusieurs sources de données récentes suggèrent néanmoins qu'environ 1 100 patients sont atteints de SMA en France⁴². Parmi ceux-ci, environ 7 % auraient une SMA de type I et 50 % une SMA de type II et 40 % une SMA de type III. La population de patients français atteints de SMA de type 1, 2 et 3 serait d'environ 1000 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes de données

Considérant l'impact attendu d'EVRYSDI (risdiplam), les incertitudes sur sa place dans la stratégie thérapeutique et le maintien de son efficacité, la Commission souhaite souligner l'importance que les patients traités par EVRYSDI (risdiplam) soient inclus dans le registre SMA France mis en place par l'AP-HP et alimenté par l'ensemble des centres de référence de la filière FILNEMUS. Pour rappel ce registre maladie avait été demandé par la Commission en janvier 2018 lors de l'évaluation initiale de la spécialité SPINRAZA (nusinersen).

Ce recueil de données devra permettre de documenter les caractéristiques de la maladie par type, l'évaluation des fonctions motrice, respiratoire et neurocognitive, la qualité de vie, la tolérance, la mortalité et la stratégie thérapeutique des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q.

La Commission souhaite obtenir les données finals issues de ce registre dans un délai maximum de 5 ans. Par ailleurs, elle réévaluera EVRYSDI (risdiplam) dans un délai de 3 ans sur la base des données des études en cours (cliniques et ATU) et des données issues du registre.

► Autres demandes

En raison de la complexité de la prise en charge de cette maladie rare, la Commission recommande que la décision de traitement soit prise au cas par cas lors de réunions de concertation pluridisciplinaire au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS et que l'utilisation de ce médicament soit réservée aux médecins spécialistes de la SMA.

⁴³ INSEE. Bilan démographique 2019. La fécondité se stabilise en France. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4281618>

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 17 mai 2021 Date d'examen : 21 juillet 2021 Date d'adoption : 8 septembre 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (ECLAS)
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>EVRYSDI 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable</u> Boîte de 1 flacon de 100 mL+ 1 adaptateur pour flacon + 2 seringues réutilisables de 6 mL + 2 seringues réutilisables de 12 mL (CIP : 34009 302 293 8 5)
Demandeur	ROCHE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM européenne initiale (procédure centralisée) : 26/03/2021 PGR européen <u>Engagements dans le cadre de l'AMM</u> : Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) prospective observationnelle pour évaluer la progression de la maladie à long terme chez les patients atteints de SMA (pré-symptomatiques et symptomatiques) avec 1 à 4 copies du gène SMN2 traités par risdiplam par rapport à l'histoire naturelle de la maladie chez les patients non traités.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<u>Statut particulier</u> Médicament orphelin (date octroi du statut) : 26/02/2019 ATU nominatives délivrées par l'ANSM depuis le 24 mars 2020 pour le traitement des patients atteints de SMA de type 1 et depuis le 13 mai 2020 pour le traitement des patients atteints de SMA de type 2 ATU de cohorte octroyée par l'ANSM le 2 mars 2021 et débutée le 6 avril 2021 dans l'indication : « <i>traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3 en cas d'échec, d'intolérance ou d'impossibilité d'administration des alternatives thérapeutiques disponibles, après avis d'une RCP nationale (pédiatrique ou adulte) de la filière Filnemus</i> » <u>Conditions de prescription et de délivrance</u> Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie
Code ATC	M09AX10

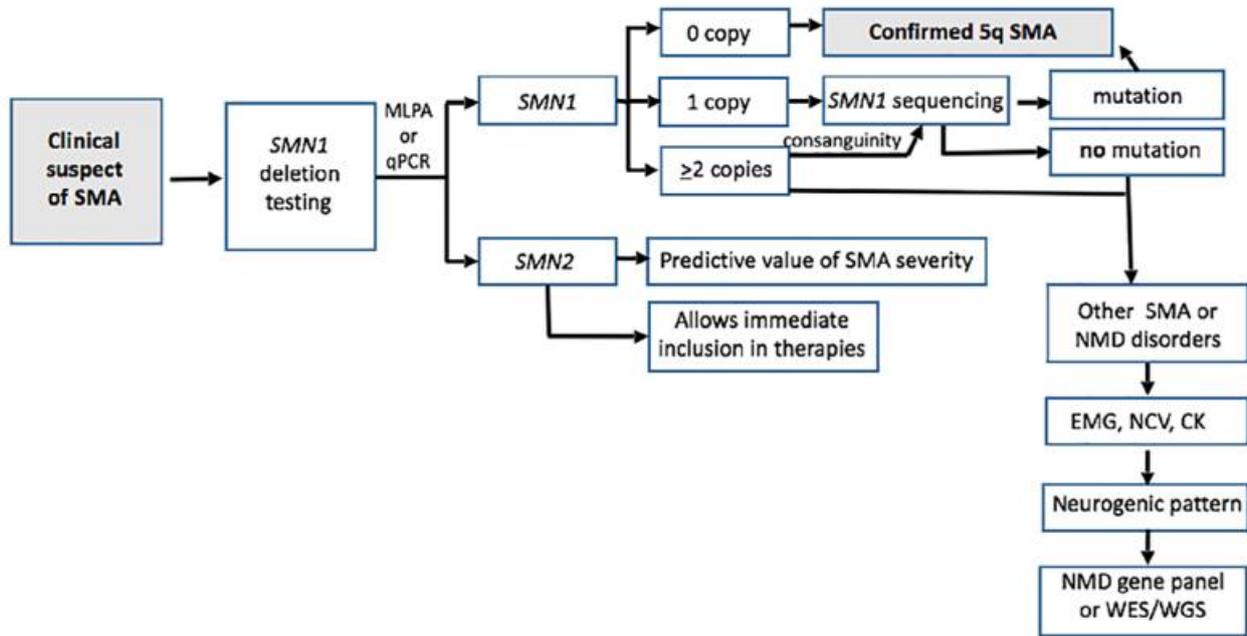
* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

Annexe 1 : Classification des types de SMA en fonction de l'âge de survenue des premiers symptômes, des fonctions motrices maximales acquises et de la survie (sources : EPAR ; Kolb et al. 2011 ; Farrar et al. 2013 ; Feldkötter et al. 2002 ; Calucho et al ; 2018)

Type de SMA	Age à la survenue des symptômes		Fonction motrice maximale	Espérance de vie	Probabilité de survie	Distribution du nombre de copies SMN2
0	Vie fœtale		Aucune	Jours- semaines	NA	NR
1	< 6 mois	1A : naissance – 2 semaines 1B : < 3 mois 1C : > 3 mois	Pas de station assise possible	< 2 ans	1 an : 40 % 2 ans : 25 % 4 ans : 6 % 10 ans : 0 %	1 (7 %) 2 (73 %) 3 (20 %) 4 (0 %)
2	6–18 mois		Pas de marche possible	20–40 ans	2 ans : 100 % 4 ans : 97 % 20 ans : 93 % 40 ans : 52 %	1 (0 %) 2 (10-15 %) 3 (80 %) 4 (5-10 %)
3	1,5 – 10 ans	3A : < 3 ans 3B : > 3 ans	Marche possible mais régression	Normale	40 ans : 100 %	1 (0 %) 2 (5 %) 3 (50 %) 4 (45 %)
4	> 35 ans		Lent déclin	Normale	NA	NR

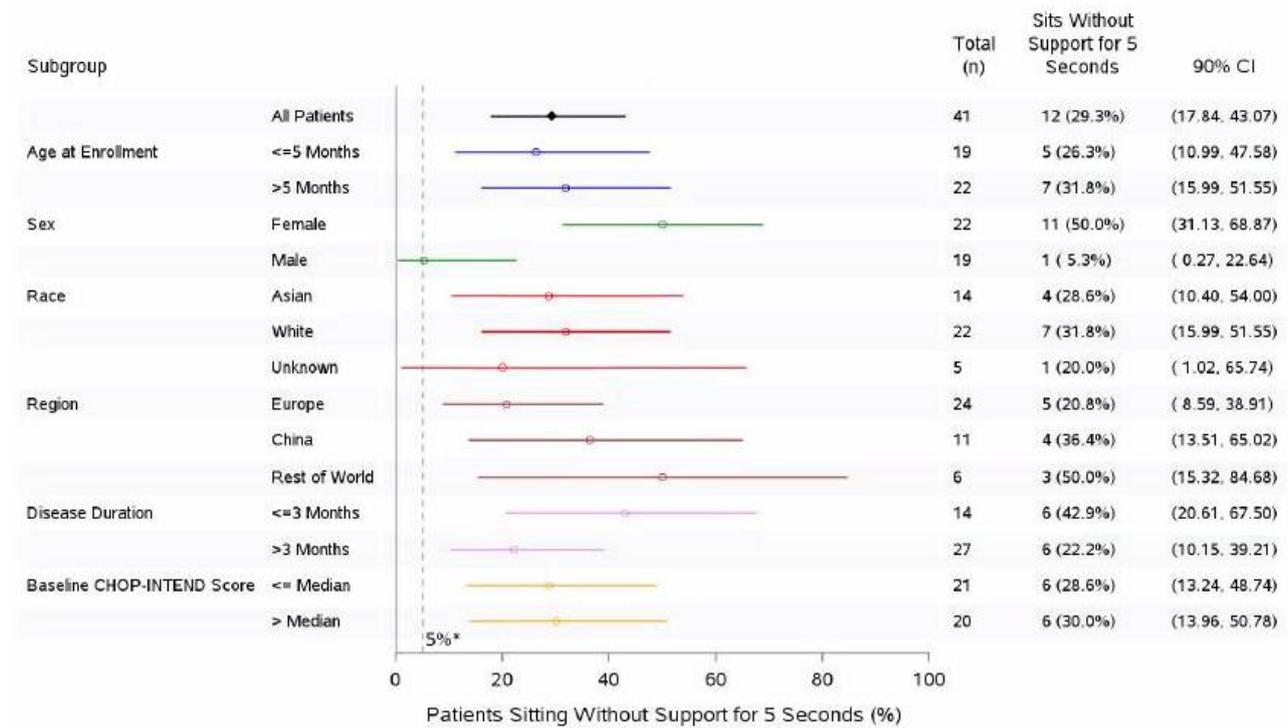
NA : non applicable ; NR : non rapporté

Annexe 2 : Algorithme diagnostique de l'amyotrophie spinale proximale (source : Mercuri et al. 2018)



*SMA : spinal muscular atrophy ; SMN : survival motor neuron ; MLPA : ; qPCR : quantitative polymerase chain reaction
 NMD : neuromuscular disorders ; EMG : electromyography ; NCV : nerve conduction velocity ; CK : creatinine kinase levels
 ; WES : whole exom sequencing ; WGS : whole genome sequencing.*

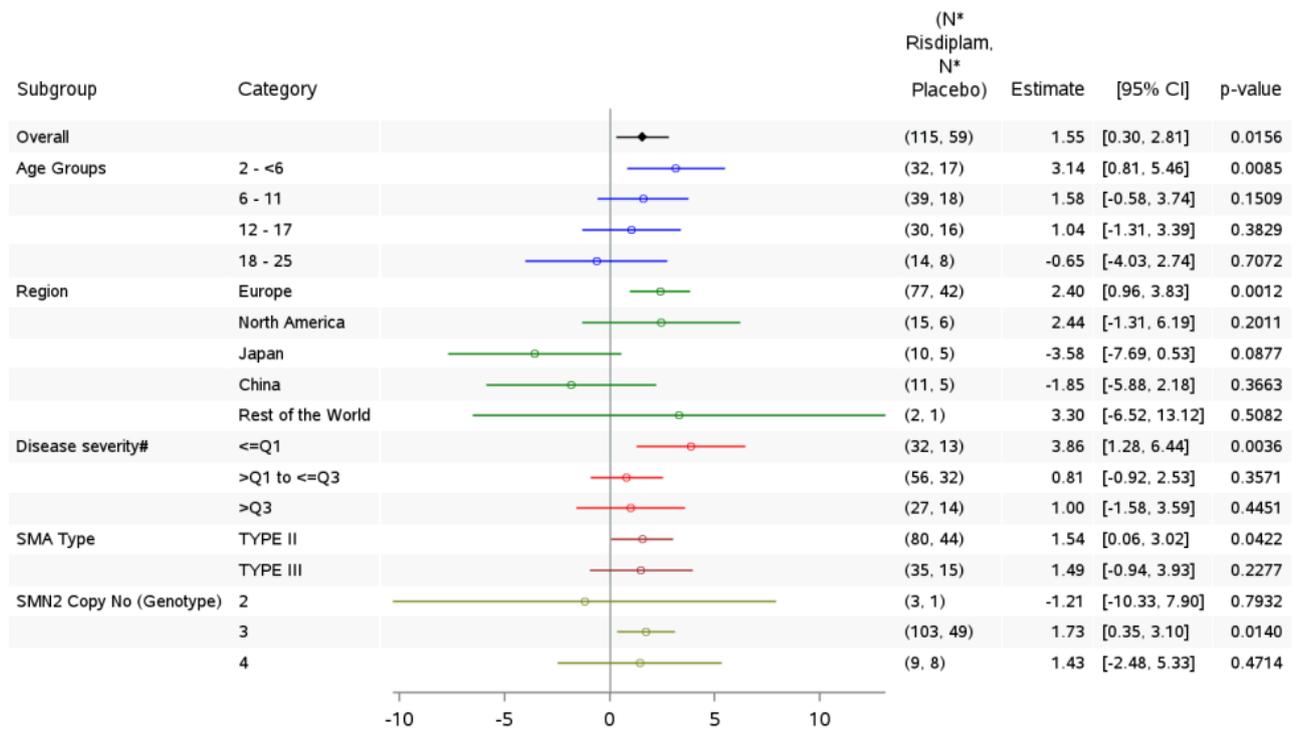
Annexe 3 : Résultats des analyses en sous-groupe exploratoires réalisées sur le critère de jugement principal = pourcentage de patients capable de s'asseoir sans soutien pendant 5 secondes à 12 mois selon le CRI (analyse principale du 14 novembre 2019 ; population TT ; étude FIREFSH)



Sits Without Support for 5 Seconds assessed by independent central readers.
 90% CI for one sample binomial was computed using Clopper-Pearson (exact) method.
 * Performance criterion: Disease Duration is the time between onset of symptoms and first treatment.
 Clinical Cut-Off Date: 14NOV2019
 Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/202006_CSR_Part2/prod/program/ah_g_for_bsid_subgrp.sas
 Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39056/data_analysis/202006_CSR_Part2/prod/output/ah_g_for_bsid_subgrp_P2_IT_14NOV2019_39056.pdf

17.JAN.2020 18:52

Annexe 4 : Résultats des analyses en sous-groupe exploratoires réalisées sur le critère de jugement principal = variation moyenne du score MFM32 total à 12 mois par rapport l'inclusion (analyse principale du 6 septembre 2019 ; population TT ; étude SUNFSH)



Baseline is the last measurement prior to patients first dose of risdiplam or Placebo. Patient are grouped by initial treatment received.
 Model: Change from baseline = baseline + treatment + visit + age group + treatment * visit + baseline * visit.
 N* - Number of valid baseline total score. # - MFM32 baseline total score by quartiles (Q1=37.50, Q2=46.88 and Q3=54.17).
 Clinical Cutoff Date: 06SEP2019
 Program: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/CSR_part2/prod/program/g_ef_mmrm_for_mfm32.sas
 Output: root/clinical_studies/RO7034067/CDPT7916/BP39055/data_analysis/CSR_part2/prod/output/g_ef_mmrm_for_mfm32_DB_IT_P2_06SEP2019_39055.pdf

02DEC2019 11:12