

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
31 janvier 2018***Date d'examen par la Commission : 9 novembre 2017**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 22 novembre 2017
a fait l'objet d'une audition le 31 janvier 2018.****nusinersen*****SPINRAZA 12 mg, solution injectable****B/1 flacon en verre (CIP : 34009 550 331 5 8)**

Laboratoire BIOGEN FRANCE SAS

Code ATC	M09AX07 (autres médicaments des désordres musculo-squelettiques)¹
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« SPINRAZA est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q. »

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

¹ Ce code sera intégré dans l'index ATC en 2018.

SMR	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Amyotrophie spinale 5q de types I, II et III</u> Important • <u>Amyotrophie spinale 5q de type IV</u> Insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale
ASMR	<p><u>Amyotrophie spinale 5q de types I et II</u> Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité du nusinersen par rapport à une procédure d'injection factice sur des critères d'amélioration des fonctions motrices évalués sur des échelles validées (score HINE et score HFMSE selon l'étude) dans les deux études cliniques disponibles, - la démonstration de la supériorité du nusinersen par rapport à une procédure d'injection factice sur la survie sans ventilation et le taux de survie dans l'étude ENDEAR, - mais de la persistance d'un handicap moteur et respiratoire chez les patients inclus dans les études cliniques, - des incertitudes sur le bénéfice clinique et la tolérance à long terme, - du besoin médical non couvert dans cette population, <p>la Commission considère que SPINRAZA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de l'amyotrophie spinale 5q de types I et II.</p> <p><u>Amyotrophie spinale 5q de type III</u> Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de démonstration probante de l'efficacité du nusinersen sur la fonction motrice dans l'amyotrophie spinale 5q de type III, - des incertitudes sur le bénéfice clinique et la tolérance à long terme, - et du besoin médical non couvert dans cette population, <p>la Commission considère que SPINRAZA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de l'amyotrophie spinale 5q de type III.</p> <p><u>Amyotrophie spinale 5q de type IV</u> Sans objet</p>
ISP	<p><u>Amyotrophie spinale 5q de types I et II</u> SPINRAZA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p> <p><u>Amyotrophie spinale 5q de type III</u> SPINRAZA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité démontrée par rapport à une procédure d'injection factice sur l'amélioration de la fonction motrice et l'amélioration de la survie sans ventilation, et le taux de survie dans l'amyotrophie spinale de type I et dans l'amyotrophie spinale de type II, - la persistance d'un handicap moteur et respiratoire observé dans les études cliniques chez les patients ayant une amyotrophie spinale de types I ou II, - l'absence de démonstration probante de l'efficacité dans l'amyotrophie spinale de type III et de l'intérêt potentiel de SPINRAZA sur l'amélioration de la fonction motrice chez les malades ayant des difficultés importante à la marche ou risquant de perdre la marche, d'après les experts, au regard des résultats observés dans l'amyotrophie spinale de type II, - l'absence de donnée dans l'amyotrophie spinale de type IV et de l'absence d'intérêt clinique attendu dans la mesure où la maladie progresse très lentement sans atteinte de la marche pour la plupart des patients, - de la difficulté qu'il y a à administrer le médicament, par voie intrathécale, tout particulièrement chez les patients arthrodesés,

SPINRAZA est un traitement de première intention qui doit être réservé aux patients ayant une amyotrophie spinale de type I dont les symptômes ont débutés après l'âge de 3 mois, ainsi qu'aux patients ayant une amyotrophie spinale de type II.

La décision de prescription doit être discutée au cas par cas :

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

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

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

La durée de traitement dans l'amyotrophie spinale de types I, II ou III ainsi que les conditions d'arrêt ne sont pas connues. Dans ce contexte, et conformément au RCP, la Commission considère que l'arrêt du traitement notamment devant une inefficacité thérapeutique sur la fonction motrice et/ou respiratoire doit être envisagé et discuté de façon collégiale, au cas par cas, au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires.

Un suivi à plus long terme, au titre d'un registre demandé par la Commission (cf. « Recommandations de la Commission »), est indispensable pour évaluer l'effet de SPINRAZA sur la fonction respiratoire, la fonction motrice et la mortalité.

► Demandes de données

Considérant l'impact attendu de SPINRAZA et anticipant l'arrivée de nouvelles molécules, la Commission souhaite la mise en place d'un registre des patients ayant une amyotrophie spinale incluant l'ensemble des patients traités par SPINRAZA permettant un recueil d'information sur les caractéristiques de la maladie par type, l'évaluation de la fonction motrice et respiratoire, la qualité de vie, la tolérance, la mortalité, la stratégie thérapeutique (critère d'arrêt de traitement ou de poursuite).

Elle recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence à partir des bases de données déjà existantes.

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

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

► Autre demande

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

Recommandations

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	30 mai 2017 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicaments orphelin (02 avril 2012 renouvelé le 25 avril 2017) Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie ATU nominatives octroyées en septembre 2016 ATU de cohorte octroyée le 12 mai 2017 dans le « traitement des patients symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q et n'ayant jamais atteint un stade de marche autonome »
Classification ATC	2018 M Système musculaire squelettique M09 Autres médicaments des désordres musculo-squelettiques M09A Autres médicaments des désordres musculo-squelettiques M09AX Autres médicaments des désordres musculo-squelettiques M09AX07 ¹ Nusinersen

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de SPINRAZA 12 mg (nusinersen), solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Cette spécialité est le premier médicament indiqué dans le traitement étiologique de l'amyotrophie spinale 5q. Le nusinersen est un oligonucléotide antisens qui augmente la production de protéine SMN fonctionnelle en agissant sur l'épissage du gène SMN2.

SPINRAZA s'administre par voie intrathécale.

Au niveau Européen, un Early Access Program (EAP), débuté en septembre 2016 a permis l'inclusion de 426 patients de 18 pays à fin juin 2017.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

04 POSOLOGIE

« *Posologie*

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

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

Durée de traitement

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

Mode d'administration

SPINRAZA est administré par voie intrathécale par ponction lombaire.»

L'amyotrophie spinale (ASA ou SMA) est une maladie neuromusculaire progressive d'origine génétique, caractérisée par une dégénérescence des motoneurones. Elle entraîne une atrophie des muscles des membres et du tronc affectant la fonction respiratoire. C'est une maladie rare, avec une incidence de 2,6/100 000 cas par an et une prévalence globale à la naissance de 20/100 000². Il s'agit d'une maladie grave allant jusqu'au décès dans les cas les plus sévères.

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

Un second gène SMN2 est capable de produire la protéine SMN, mais celle-ci est non fonctionnelle dans 90 % des cas à cause d'une erreur d'épissage. Les 10 % de protéine SMN complète produites par le gène, SMN2, sont insuffisantes pour maintenir la survie et le fonctionnement normal des motoneurones. L'amyotrophie spinale est d'autant plus sévère que le nombre de copies du gène SMN2 est faible³.

Le classement des patients se fait en 4 types, I (forme la plus sévère) à IV, selon l'âge d'apparition des premiers symptômes, les capacités motrices fonctionnelles maximales acquises et l'espérance de vie⁴. Le développement psychologique et intellectuel est préservé.

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

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

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

L'ASA de type IV débute après l'âge de 18 ans. L'évolution est généralement lente, avec une espérance de vie normale, sans atteinte de la marche pour la plupart des patients, avec cependant une faiblesse musculaire et quelques tremblements des extrémités^{5,6,7}.

Le diagnostic de l'ASA repose sur les antécédents familiaux et l'examen clinique. Il sera confirmé par la recherche des mutations du gène SMN1.

A l'heure actuelle, le traitement proposé pour ces patients est uniquement symptomatique, avec une approche multidisciplinaire dans l'objectif d'améliorer la qualité de vie. La kinésithérapie, l'ergothérapie et les assistances respiratoires sont nécessaires avec, dans certains cas, une ventilation non invasive et une gastrostomie. L'utilisation d'un fauteuil roulant ou le port d'un corset

² Les Cahiers d'Orphanet - Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques - Juillet 2017 - Numéro 2 http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf page 15

³ Site Orphanet. 2009

[http://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=633&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=amyotrophie-spinale&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes_de_maladies=Amyotrophie-spinale-proximale&title=Amyotrophie-spinale-proximale&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=633&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=amyotrophie-spinale&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes_de_maladies=Amyotrophie-spinale-proximale&title=Amyotrophie-spinale-proximale&search=Disease_Search_Simple)

⁴ Munsat TL. International SMA Consortium meeting (ISMAC) 1992

⁵ L'amyotrophie spinale proximale. Encyclopédie Orphanet Grand Public. 2007 <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/AmyotrophieSpinaleProximale-FRfrPub633.pdf>

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

⁷ Association Française contre les Myopathies. Zoom sur l'amyotrophie spinale proximale. 2012

peuvent être nécessaires ; la scoliose et les manifestations articulaires peuvent nécessiter une correction chirurgicale³.

Le besoin médical n'est pas couvert dans l'amyotrophie spinale 5q.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

A ce jour, il n'existe pas de traitement médicamenteux indiqué dans l'amyotrophie spinale 5q.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Traitements de support avec une approche pluridisciplinaire : neurologique, orthopédique, respiratoire, digestive, éducationnelle, psychologique et sociale^{8,9}.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

L'évaluation est en cours dans les pays de l'Union Européenne.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les résultats de 6 études dont 2 études cliniques comparatives de phase III :

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

Ces 2 études, ENDEAR et CHERISH ont été arrêtées prématurément suite à l'obtention de résultats statistiquement significatifs sur leurs critères de jugement principaux lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole.

Les études, en cours, de phase I et II, non comparatives, en ouvert, chez les nouveaux-nés présymptomatiques (étude NURTURE ou CS5), dans l'ASA de type I (étude CS3A) et dans l'ASA

⁸ Cuisset J M, Estournet B. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy. *Revue Neurologique* 2012; 168:902-9

⁹ Wang C H, Finkel R S et al. Consensus statement for standard of care un spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007; 22:1027-49

de types II et III (CS2 et son extension CS12) ne sont pas détaillées dans cet avis car il s'agit d'études non comparatives de niveau de preuve inférieur aux 2 études comparatives de phase III.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude dans l'amyotrophie spinale de type I ayant débuté avant l'âge de 6 mois (ENDEAR, CS3B)

ENDEAR (CS3B)	
Objectif principal	Evaluer l'efficacité et la tolérance de nusinersen administré par voie intrathécale versus une procédure d'injection factice dans l'amyotrophie spinale ayant débuté avant l'âge de 6 mois.
Méthode	Etude randomisée (2 :1), en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus une procédure d'injection factice. La procédure d'injection factice comprenait une piqûre au niveau cutané sans administration de produit et sans ponction lombaire puis la prise en charge était identique dans les 2 groupes pour garantir au maximum le respect de l'aveugle.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic de SMA 5q confirmé par un test génétique ; • Exactement 2 copies du gène SMN2 ; • Début des symptômes compatibles avec une SMA \leq à l'âge de 6 mois (180 j) ; • Garçons et filles âgés \leq 7 mois (210 j) à la visite de sélection ; • Conditions de nutrition et d'hydratation adéquates au début de l'étude (avec ou sans gastrostomie) selon l'avis du médecin investigateur ; • Poids corporel de l'enfant \geq au 3^{ème} percentile des courbes de poids spécifiques à chaque pays ; • Age gestationnel à la naissance entre 37 et 42 semaines d'aménorrhée.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoxémie (saturation en O₂ d'éveil et de sommeil inférieure à 96 %, sans assistance respiratoire) au cours de la phase de sélection ; • Signes ou symptômes de SMA présents dès la naissance ou apparaissant dans la première semaine de vie. • Infection active non traitée ou non correctement traitée nécessitant un traitement au cours de la phase de sélection ; • Antécédents de maladie cérébrale ou de la moelle épinière pouvant interférer avec la procédure d'injection intrathécale, la circulation du LCR ou l'évaluation de la tolérance ; • Antécédent de traitement par un traitement en cours d'étude pour la SMA, un agent biologique ou un dispositif médical dans les 30 jours précédant la sélection ou à tout moment pendant l'étude. Antécédent de thérapie génique, de traitement par oligonucléotide antisens ou de transplantation cellulaire.
Groupes de traitement	<p>Les patients étaient stratifiés à la randomisation en fonction de la durée de la maladie (\leq ou $>$ 12 semaines).</p> <p><u>Groupe nusinersen 12 mg</u> : Une injection intrathécale à J1, J15, J29 et J64 pendant la phase d'attaque suivie d'une phase d'entretien de 2 injections à 4 mois d'intervalle à J183 et J302.</p> <p><u>Groupe contrôle</u> : Simulation d'une injection intrathécale à J1, J15, J29, J64, J183 et J302</p>
Déroulement de l'étude	<p>Période de traitement (13 mois)</p> <pre> graph LR R[Randomisation n=121] --> F[Procédure factice n=41] R --> N[Nusinersen 12 mg 1 dose en IT n=80] F --> E[Etude d'extension ouverte SHINE] N --> E subgraph "Phase d'attaque" J1 J15 J29 J64 end subgraph "Phase d'entretien" J183 J302 end subgraph "Visite post-traitement" J394 end N --- J1 N --- J15 N --- J29 N --- J64 N --- J183 N --- J302 N --- J394 </pre>
Critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion de patients répondeurs sur l'amélioration de la fonction motrice évaluée sur la section 2 de l'échelle <i>Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE)</i> <p>La section 2 de l'échelle HINE évalue 8 étapes motrices différentes du développement : préhension volontaire, capacité à lever le pied, contrôle de la tête, capacité à se retourner, à</p>

	<p>s'asseoir, à marcher à quatre pattes, à se tenir debout et à marcher. Le score maximal est de 26, avec un score maximal pour chaque catégorie compris entre 2 et 4 points. C'est une échelle générique, validée pour la population infantile générale.</p> <p>Un patient répondeur était défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une augmentation d'au moins 2 points de l'item « capacité à lever le pied » OU un score maximal de 4 points de cette étape motrice OU une augmentation d'au moins 1 point dans les catégories suivantes : contrôle de la tête, capacité à s'asseoir, à se retourner, à marcher à quatre pattes, à se tenir debout ou à marcher, <p>ET,</p> <ul style="list-style-type: none"> -le nombre de catégories dans lesquelles la fonction motrice du patient s'est améliorée est plus important que celui dans lesquelles elle s'est dégradée (la catégorie préhension volontaire n'est pas prise en compte dans ce critère). <p>Les patients ayant été suivi au moins jusqu'au J183 ont été évalués sur ce critère.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Survie sans ventilation, c'est-à-dire délai jusqu'au décès ou la mise sous ventilation permanente <p>Définie comme une trachéotomie OU une ventilation durant au moins 16h par jour sur plus de 21 jours consécutifs en l'absence d'un épisode aigu réversible.</p> <p>La survie sans ventilation a été testée uniquement dans l'analyse finale.</p>
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion de répondeurs sur l'échelle CHOP-INTEND <ul style="list-style-type: none"> - Evalue la fonction motrice chez des patients avec une faiblesse motrice significative, en particulier les patients SMA de type I. - Comprend 16 items évaluant les mouvements, les capacités de se retourner, de flexion, extension, chacun avec un score de 0 à 4, soit un score maximal de 64 points. - Un patient était considéré comme répondeur si une amélioration d'au moins 4 points était observée entre le score mesuré à la dernière visite (J183, J302 ou J394 selon les patients) et le score à l'inclusion. <ul style="list-style-type: none"> • Taux de survie • Pourcentage de patients ne requérant pas de ventilation permanente <p><i>Les 2 critères suivants étaient prévus au protocole, mais ne sont pas détaillés dans les résultats de l'avis, étant donné leur caractère exploratoire suite à l'analyse séquentielle hiérarchisé.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • La proportion d'enfants répondeurs à l'évaluation du Potentiel d'Action Musculaire Composé (CMAP) ; Un enfant était considéré comme répondeur si l'amplitude du signal CMAP du nerf péronier observée à la dernière visite réalisée (J183, J302 ou J394) était augmentée ou maintenue à ≥ 1mV par rapport à la valeur à l'inclusion. • Le délai jusqu'au décès ou la mise sous ventilation permanente dans les sous-groupes d'enfants présentant une durée de la maladie supérieure ou inférieure à la durée médiane observée dans l'étude.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>➤ Pour le 1^{er} critère de jugement principal : proportion de patients répondeurs sur l'amélioration de la fonction motrice (section 2 de HINE)</p> <p>Analyse intermédiaire : n≈80 patients randomisés en 2:1 (groupe nusinersen : 52 patients; groupe contrôle : 26 patients)</p> <p>L'analyse intermédiaire a été prévue sur les données disponibles au 15 Juin 2016, en considérant qu'à cette date environ 80 patients auraient réalisés la visite à J183.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estimation permettant d'obtenir une puissance de 60 % pour mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les 2 groupes lors de l'analyse intermédiaire avec les hypothèses suivantes : <ol style="list-style-type: none"> 1) 3 répondeurs dans le groupe contrôle ($3/26 = 11,5 \%$) 2) 20 répondeurs dans le groupe de patients traités ($20/52 = 38,5 \%$) • Risque α de type I : 3,5 % (bilatéral) <p>Analyse finale : 111 sujets randomisés en 2:1 (groupe nusinersen : 74 ; groupe contrôle : 37)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estimation permettant d'obtenir une puissance d'environ 78 % pour mettre en évidence un taux de répondeurs de 38,5 % dans le groupe nusinersen versus un taux de répondeurs de 11,5 % dans le groupe contrôle. • Risque α de type I : 3 % (bilatéral) <p>➤ Pour le 2^{ème} critère de jugement principal : survie sans ventilation</p>

	<p>111 sujets randomisés en 2:1 (groupe nusinersen : 74 ; groupe contrôle : 37)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estimation permettant d'obtenir une puissance d'environ 80 % pour détecter un doublement du temps médian de survie sans ventilation dans le groupe nusinersen versus le groupe contrôle en considérant que la durée médiane de survie sans ventilation dans le groupe contrôle est de 5 – 6 mois après la randomisation (Finkel <i>et al</i>, 2014) • Risque α de type I : 5 % (bilatéral)
<p>Analyse statistique</p>	<p>Trois populations ont été définies :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Population en intention de traiter (ITT) : tous les enfants randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement ou de procédure d'injection factice ; • Population de l'analyse intermédiaire (IES) : tous les enfants de la population ITT ayant été évalués à la visite du 183^{ème} jour à la date du gel de la base de données du 15 juin 2016 ; • Population de l'analyse finale (ES) : tous les enfants de la population ITT ayant été évalués à la visite du 183^{ème} jour à la fin de l'étude, le 21 novembre 2016. <p>Pour contrôler l'inflation du risque alpha ($\alpha = 0,05$), les critères principaux et secondaires ont été testés à partir d'une stratégie d'analyse séquentielle hiérarchisée.</p> <p>Un comité indépendant était chargé de revoir les données de l'étude intermédiaire et de faire des recommandations sur la poursuite de l'étude. Il était prévu que l'étude se poursuive pendant l'analyse intermédiaire.</p> <p>Différents scénarios étaient prévus au protocole en fonction des résultats de l'analyse intermédiaire sur le critère de jugement principal avec un risque alpha de 0,032.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cas 1 : Analyse intermédiaire sans résultat statistiquement significatif sur le critère de jugement principal. Il n'y avait pas d'autres données évaluées dans l'étude intermédiaire. Dans ce cas, pour l'analyse finale, le premier critère de jugement principal était à nouveau testé, avec un risque alpha de 0,03. L'analyse finale était réalisée avec un risque alpha recalculé à partir de la fraction effective des données disponibles à la fin de l'étude. Si le critère de jugement principal restait non significatif, les autres critères étaient présentés de manière exploratoire dans l'analyse finale. Si l'analyse finale montrait un résultat statistiquement significatif sur le critère de jugement principal, les autres critères étaient testés avec un risque alpha de 0,05. - Cas 2 : Analyse intermédiaire révélant un résultat statistiquement significatif sur le critère de jugement principal. Dans ce cas, les critères secondaires étaient présentés de manière exploratoire dans l'analyse intermédiaire. Si le sponsor prenait la décision d'arrêter l'étude prématurément en considérant qu'il ne serait plus éthique que des patients reçoivent la procédure d'injection factice, tous les patients étaient convoqués pour une visite de fin d'étude. L'analyse de fin d'étude intégrait les données de cette dernière convocation. Lors de l'analyse en fin d'étude, le premier critère de jugement principal n'était pas retesté. <p><u>Analyse des critères principaux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Proportion de patients répondeurs sur l'amélioration de la fonction motrice, section 2 de l'échelle HINE <p>L'acquisition des étapes du développement moteur a été analysée par comparaison des proportions de répondeurs entre les 2 groupes. Le nombre de répondeurs étant inférieur à 5 dans un groupe, un test exact de Fisher a été réalisé et un intervalle de confiance inconditionnel sur la différence des taux de réponse a été calculé.</p> <p>L'ensemble des critères d'efficacité étant évalué selon une analyse séquentielle hiérarchisée, le risque alpha, initialement prévu à 0,05, a été réajusté pour ce test à 0,032 selon la méthode de Lan-DeMets suivant une fraction de données disponibles de 64 % (78/121) afin d'éviter une perte de puissance lors de l'analyse intermédiaire. En fin d'étude, si l'analyse intermédiaire n'avait pas montré de différence significative sur le premier critère de jugement principal, le risque alpha été prévu à 0,03 basé sur une estimation de l'enrôlement à la fin de l'étude.</p> <p>Il s'agit du seul critère testé lors de l'analyse intermédiaire, sur la population IES.</p> <p>Des analyses de sensibilité pré-spécifiées étaient prévues au protocole pour l'analyse intermédiaire (4 analyses) et l'analyse finale (6 analyses).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Délai jusqu'au décès ou la mise sous ventilation permanente <p>Analyse sur la population en ITT en utilisant un test de log-rank stratifié selon la durée de la maladie à la sélection (≤ 12 semaines ou > 12 semaines) avec l'hypothèse nulle que la</p>

fonction de survie soit identique dans chaque groupe.
 Les durées médianes jusqu'au décès ou mise sous ventilation permanente ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier et présentées avec un intervalle de confiance à 95%. La proportion de patients présentant ces événements a également été estimée par la méthode de Kaplan-Meier.
 Ce critère n'a pas été testé dans l'analyse intermédiaire.

Analyse des critères secondaires d'efficacité:

Lors de l'analyse intermédiaire, tous les critères secondaires ont été rapportés de manière descriptive uniquement, aucun test statistique n'a été réalisé.

Lors de l'analyse finale, une analyse séquentielle hiérarchisée des critères de jugement secondaires était prévue dans le but de limiter l'inflation du risque alpha, prévu à 0,05. Une différence statistiquement significative sur le critère de jugement secondaire était requise pour pouvoir analyser le critère au rang inférieur. L'ordre hiérarchique de l'analyse était le suivant :

- **Proportion de répondeurs sur l'échelle CHOP-INTEND**
- **Taux de survie**
- **Pourcentage de patients ne requérant pas de ventilation permanente**

Lors de l'analyse en fin d'étude, tous les critères de jugement ont été testés. Les critères de jugements fonctionnels (section 2 de HINE, CHOP-INTEND) ont été testés sur la population de l'analyse finale (ES) et les critères de survie et de ventilation sur la population ITT.

Résultats :

L'étude a été arrêtée prématurément le 31 août 2016 suite au résultat statistiquement significatif obtenu sur le critère de jugement principal lors de l'analyse intermédiaire du 15 juin 2016 prévue au protocole. Les différentes populations analysées dans cette étude sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1: Répartition des patients inclus dans l'étude ENDEAR

n (% vs randomisés)	contrôle	nusinersen 12 mg	total
Patients randomisés	41	81	122
Population ITT	41 (100)	80 (100)	121 (100)
Population IES	27 (66)	51 (64)	78 (64)
Population ES	37 (73)	73 (91)	110 (91)
Population ayant terminé l'étude (analyse finale)	24 (59)	65 (81)	89 (74)

► Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion

Au total, 122 patients ont été inclus, 81 dans le groupe nusinersen et 41 dans le groupe contrôle. Parmi ces patients, 121 ont reçu au moins une dose de traitement ou de procédure d'injection factice (un patient randomisé dans le groupe nusinersen a été retiré de l'étude avant sa première injection).

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le

Tableau 2. Les patients du groupe nusinersen étaient plus sévères que ceux du groupe contrôle en termes d'âge d'apparition des premiers symptômes et de troubles respiratoires ou de la déglutition. Les deux groupes étaient globalement comparables en terme de capacité motrice à l'inclusion, en particulier les scores CHOP-INTEND étaient de 28,43 en moyenne dans le groupe contrôle et de 26,63 dans le groupe nusinersen.

Tableau 2: Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (étude ENDEAR)

Caractéristiques démographiques patients ITT		Groupe contrôle N = 41	Groupe nusinersen N = 80	Total N = 121	P
Age au screening (jours)	Moyenne (écart-type)	164,7 (48,54)	147,2 (46,85)	153,1 (47,95)	0,0575
	Médiane (Min-max)	190,00 (20-211)	151,50 (32-210)	166,00 (20-211)	Non calculé
Age lors de l'apparition des premiers symptômes (semaines)	≤12 semaines	32 (78)	72 (90)	104 (86)	
	> 12 semaines	9 (22)	8 (10)	17 (14)	
	Moyenne (écart-type)	9,6 (4,66)	7,9 (3,95)	8,4 (4,27)	0,0312
	Médiane (Min-Max)	8,0 (1-20)	6,5 (2-18)	8,0 (1-20)	Non calculé
Sexe (%)		H = 17 (41) F = 24 (59)	H = 37 (46) F = 43 (54)	H = 54 (45) F = 67 (55)	0,7005
<i>Manifestations cliniques</i>					
Hypotonie		41 (100)	80 (100)	121 (100)	Non pertinent
Retard dans le développement moteur		39 (95)	71 (89)	110 (91)	0,3296
Respiration paradoxale n (%)		27 (66)	71 (89)	98 (81)	0,0035
Pneumonie ou symptômes respiratoires		9 (22)	28 (35)	37 (31)	0,1519
Faiblesse des membres		41 (100)	79 (99)	120 (99)	1,0000
Trouble de la déglutition ou de l'alimentation n (%)		12 (29)	41 (51)	53 (44)	0,0326
CHOP-INTEND	Moyenne (écart-type)	28,43 (7,560)	26,63 (8,129)	27,24 (7,955)	0,2415
	Médiane (Min-max)	29,00 (10,5-50,5)	27,50 (8,0-48,5)	28,00 (8,0-50,5)	Non calculé
Assistance ventilatoire nécessaire N (%)		6 (15)	21 (26)	27 (22)	0,1720
<i>HINE-2 en ITT</i>					
Absence du maintien de la tête		32 (78)	66 (83)	98 (81)	Non calculé
Incapacité à tenir assis avec support		40 (98)	77 (96)	117 (97)	Non calculé
Incapacité à lever le pied		32 (78)	56 (70)	88 (73)	Non calculé
Incapacité à se retourner		36 (88)	79 (99)	115 (95)	Non calculé
Incapacité à marcher à 4 pattes		41 (100)	80 (100)	121 (100)	Non calculé
Incapacité à se tenir debout		41 (100)	80 (100)	121 (100)	Non calculé
Incapacité de marcher		41 (100)	80 (100)	121 (100)	Non calculé

▮ Suivi des patients

La durée moyenne de suivi a été de 226 jours dans le groupe contrôle (médiane : 187 j) et 265 jours dans le groupe nusinersen (médiane : 280 j).

A la fin de l'étude, 73/80 patients traités par nusinersen (91 %) avaient reçu au moins les 4 doses d'attaque et 32/80 patients (40 %) avaient reçu les 6 doses de traitement. Dans le groupe contrôle, 34/41 patients (83 %) avaient reçu 4 injections factices et 14/41 patients (34 %) avaient reçu les 6 injections factices.

Le pourcentage d'arrêts de traitement a été de 63% dans le groupe contrôle et de 59 % dans le groupe nusinersen. Les principaux motifs d'arrêts du traitement dans les 2 groupes ont été :

- l'arrêt prématuré de l'étude, 32/80 (40 %) patients des patients traités par nusinersen et 10/41 (24 %) patients du groupe contrôle
- la survenue d'événement indésirable avec une issue fatale, 13/80 (16 %) patients dans le groupe nusinersen et 16/41 (39 %) patients dans le groupe contrôle.

► Critères de jugement principaux

Proportion de patients répondeurs sur l'amélioration de la fonction motrice évaluée sur la section 2 de l'échelle *Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE)

Lors de l'analyse intermédiaire définie dans le protocole, avec les données au 15 juin 2016, dans la population IES, la proportion de patients répondeurs sur l'amélioration de la fonction motrice, incluant notamment le maintien de la tête, la capacité à se retourner et la capacité à tenir assis a été significativement supérieure dans le groupe nusinersen avec 21/51 patients répondeurs (41 %) par rapport au groupe contrôle 0/27 (0 %) ($p < 0,0001$) à J183 après le début du traitement.

Suite à l'obtention de ce résultat statistiquement significatif en faveur du groupe nusinersen, l'étude a été arrêtée prématurément le 31 août 2016. Considérant les règles de l'analyse statistique, il n'était pas prévu que le critère de jugement principal soit testé à nouveau à la fin de l'étude, les données sont donc présentées à titre informatif.

A la fin de l'étude, dans la population ES, la proportion de patients répondeurs a été significativement supérieure dans le groupe nusinersen avec 37/73 (51 %) répondeurs versus 0/37 (0 %) dans le groupe contrôle ($p < 0,0001$) ce qui confirme les résultats de l'analyse intermédiaire.

Le laboratoire a présenté des analyses en sous-groupe prévue dans le protocole selon l'âge d'apparition des premiers symptômes (\leq ou $>$ 12 semaines), la durée de la maladie (\leq ou $>$ 12 semaines, critère de stratification à la randomisation) et la zone géographique (Asie et Pacifique, Europe, Amérique du Nord). Les résultats observés en faveur du groupe nusinersen dans tous les sous-groupes ne peuvent être retenus en raison du caractère exploratoire de ces analyses.

A la fin de l'étude, le 21 novembre 2016, dans la population ES, dans le groupe nusinersen suivi sur une durée médiane de 280 jours, 16/73 patients (22 %) étaient capables de maintenir leur tête, 6/73 patients (8 %) étaient capables de tenir assis sans assistance et 1/73 patient (1 %) était capable de se tenir debout avec assistance, alors qu'aucun des patients (0/37) du groupe contrôle suivi sur une durée médiane de 187 jours n'avait eu d'amélioration sur ces fonctions motrices.

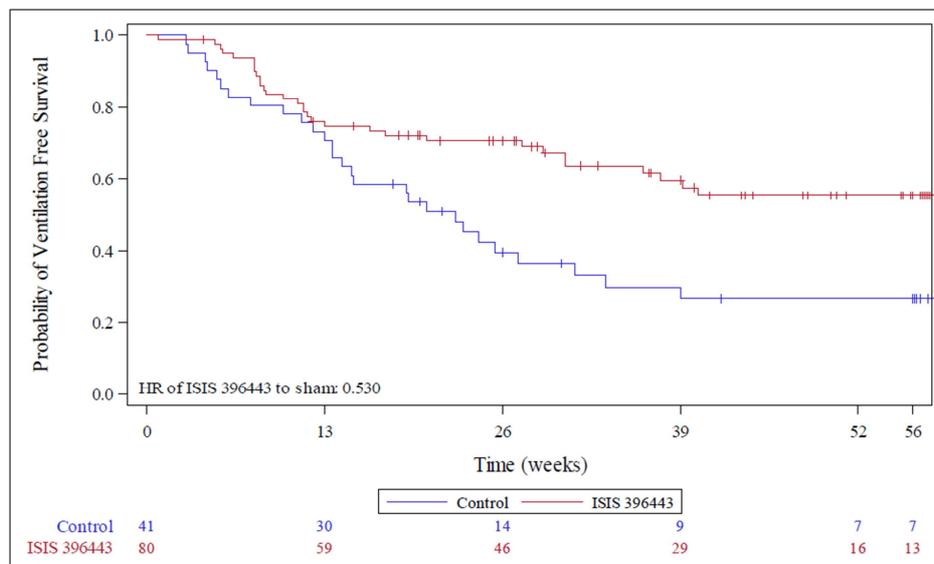
Les résultats des analyses de sensibilité prévues au protocole ont confirmé la robustesse de l'analyse principale.

Survie sans ventilation, c'est-à-dire délai jusqu'au décès ou la mise sous ventilation permanente

A la fin de l'étude, le 21 novembre 2016, le nombre de patients décédés ou sous ventilation permanente était de 28/41 patients (68 %) dans le groupe contrôle suivi sur une durée médiane de 187 jours, et de 31/80 patients (39 %) dans le groupe nusinersen suivi sur une durée médiane de 280 jours.

Le risque de décès ou de mise sous ventilation permanente a été significativement inférieur dans le groupe nusinersen par rapport au groupe contrôle (HR = 0,53 ; IC_{95 %} [0,316-0,890] ; $p = 0,0046$).

Figure 1: Survie sans ventilation- Courbe de Kaplan-Meier ajustée (population ITT)



Les résultats des analyses de sensibilité confirmaient ceux de l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaires

Proportions de patients répondeurs sur l'échelle CHOP-INTEND

Le score CHOP-INTEND a été significativement plus amélioré dans le groupe nusinersen que dans le groupe contrôle (IC₉₅ % [51,27 ; 81,99] ; p<0,0001) avec 52/73 patients (71 %) du groupe nusinersen ayant une amélioration d'au moins 4 points et 1/37 patients (3 %) dans le groupe contrôle.

Taux de survie

A la fin de l'étude, 13/80 patients du groupe nusinersen (16 %) suivis sur une durée médiane de 280 jours, contre 16/41 patients du groupe contrôle (39 %) suivis sur une durée médiane de 187 jours, étaient décédés, soit une réduction significative du risque de décès (HR = 0,372 ; IC₉₅ % [0,1787-0,7745] p = 0,0041).

Pourcentage de patients ne requérant pas la mise en place d'une ventilation respiratoire permanente

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes sur ce critère. Etant donné l'analyse séquentielle hiérarchisée les résultats relatifs aux autres critères secondaires et tertiaires sont exploratoires et ne sont donc pas présentés.

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

Etude CHERISH (CS4)	
Objectif principal	Evaluer l'efficacité et la tolérance de nusinersen administré par voie intrathécale versus une procédure d'injection factice dans l'amyotrophie spinale ayant débuté après l'âge de 6 mois.
Méthode	Etude randomisée (2 :1) en double aveugle, contrôlée versus une procédure d'injection factice. La procédure d'injection factice comprenait une piqûre au niveau cutané sans administration de produit et sans ponction lombaire puis la prise en charge était identique dans les 2 groupes pour garantir au maximum le respect de l'aveugle.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic de SMA 5q confirmé par un test génétique ; • Début des symptômes compatibles avec une SMA > à l'âge de 6 mois ; • Garçons et filles âgés de 2 à 12 ans ; • Capacité de tenir assis seul, sans jamais avoir atteint la capacité de marcher seul ; • Score évaluant la fonction motrice (HFMSE) compris entre 10 et 54 à la visite de sélection ; • Espérance de vie estimée > 2 ans.

Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance respiratoire définie par le besoin d'une assistance ventilatoire (invasive ou non) pendant plus de 6 heures sur une période de 24 heures lors de la visite de sélection ; • Pose d'une sonde gastrique avec laquelle la majeure partie de l'alimentation est donnée ; • Contractures sévères des articulations ou scoliose sévère mises en évidence par radiographie à la visite de sélection ; • Hospitalisation pour chirurgie (par ex : chirurgie de la scoliose ou autre), événement pulmonaire ou aide nutritionnelle dans les 2 mois suivant la visite de sélection ou planifiée au cours de l'étude ; • Infection active non traitée ou incorrectement traitée nécessitant un traitement au cours de la visite de sélection ; • Antécédent de maladie cérébrale ou de la moelle épinière, dont des tumeurs, ou anomalie révélée par IRM ou tomodensitométrie, pouvant interférer avec la procédure d'injection intrathécale ou la circulation du LCR ; • Présence d'un shunt implanté pour le drainage du LCR ou un cathéter implanté au niveau du système nerveux central ; • Antécédent de méningite bactérienne ; • Antécédent de blessure ou d'intervention chirurgicale pouvant affecter la capacité du patient à réaliser certains tests imposés par le protocole ; • Anomalie cliniquement significative des paramètres biologiques et hématologiques lors de la sélection ; • Antécédent de traitement par un traitement en cours d'étude, un agent biologique ou un dispositif médical dans le mois suivant la sélection ou, si plus long, l'équivalent de 5 demi-vies de l'agent étudié. Traitement avec du valproate ou de l'hydroxyurée dans les 3 mois suivant la visite de sélection. Antécédent de thérapie génique, d'utilisation d'ASO ou de transplantation cellulaire.
Groupes de traitement	<p>Les patients étaient stratifiés à la randomisation en fonction de l'âge (< 6 ans ou ≥ 6 ans)</p> <p>Groupe nusinersen 12 mg : 3 injections intrathécales pendant la phase d'attaque à J1, J29 et J85 puis lors de la phase d'entretien à J274 (schéma hors AMM)¹⁰.</p> <p>Groupe contrôle : simulation d'une injection intrathécale à J1, J29, J85 et J274.</p>
Déroulement de l'étude	<p style="text-align: center;">Période de traitement (15 mois)</p> <pre> graph LR R[Randomisation n=126] --> F[Procédure factice n=42] R --> N[Nusinersen 12 mg 1 dose en IT n=84] F --> E[Etude d'extension ouverte SHINE] N --> E subgraph "Période de traitement (15 mois)" direction TB subgraph "Phase d'attaque" J1 --> J29 --> J85 end subgraph "Phase d'entretien" J274 end J456[Visite post-traitement] end F --- J1 F --- J29 F --- J85 F --- J274 F --- J456 N --- J1 N --- J29 N --- J85 N --- J274 N --- J456 </pre>
Critère de jugement principal	<p>Evolution du score HFMSE (<i>Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded</i>) lors de la visite à 15 mois (J 456) par rapport aux valeurs à l'inclusion</p> <p>Le score HFMSE évalue la fonction motrice des enfants atteints de SMA de type II et III. Ce score a été construit en combinant deux échelles pour des patients ambulants et non ambulants. Le score est composé de 33 items, noté de 0 à 2, le score maximal étant de 66.</p> <p>Une amélioration ≥3 points à 6 mois du score HFMSE est considérée comme cliniquement pertinente d'après Swoboda et al^{11,12}.</p>

¹⁰ Ce schéma posologique est différent de celui de l'AMM : J0, J14, J28, J63 puis dose d'entretien tous les 4 mois.

¹¹ Swoboda KJ, Scott CB, Reyna SP et al. Phase II Open Label Study of Valproic Acid in Spinal Muscular Atrophy. PLoS One 2009; 4(5): e5268.

¹² Swoboda KJ, Scott CB, Crawford T O et al. SMA CARNI-VAL Trial Part I: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of L-Carnitine and Valproic Acid in Spinal Muscular Atrophy PLoS One 2010; 5(8): e12140

<p>Parmi les autres critères de jugement</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Proportion de patients atteignant une amélioration d'au moins 3 points du score HFMSE lors de la visite à 15 mois (J 456) par rapport au score à l'inclusion • Proportion de patients atteignant une nouvelle étape motrice lors de la visite à 15 mois (J 456) par rapport au score à l'inclusion <p><i>Les 4 critères secondaires suivants étaient prévus au protocole, mais ne sont pas détaillés dans les résultats de l'avis, étant donné leur caractère exploratoire suite à l'analyse séquentielle hiérarchisé.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nombre d'étapes motrices atteintes par patient à 15 mois • Evolution du score Upper Limb Module Test (ULM) par rapport aux valeurs à l'inclusion à 15 mois • Proportion de patients acquérant la capacité de tenir debout seul à 15 mois • Proportion de patients acquérant la capacité de marcher avec assistance à 15 mois <p><u>Critères de jugement tertiaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evolution de l'appréciation clinique globale (CGI) de l'investigateur et de l'aidant. Evalue l'état clinique du patient à l'aide d'une échelle notée de 1 (très fortement améliorée) à 7 (très fortement aggravé). • Evolution de la qualité de vie mesurée par le questionnaire de qualité de vie pédiatrique (PedsQL™) Evalue la qualité de vie à partir de 23 questions portant sur les aptitudes physiques et le fonctionnement émotionnel, social et scolaire. • Evolution de l'évaluation de l'Expérience de l'Aidant dans le cadre d'une maladie Neuromusculaire - Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Disease (ACEND) Ce questionnaire évalue différents domaines comme le fardeau physique (alimentation, habillement, toilette, s'asseoir/jouer, transfert et mobilité) et le fardeau global dans son ensemble (temps, émotion et finance). Un score global allant de 0 à 100 est obtenu. Un résultat élevé est associé à une meilleure indépendance de l'enfant et donc à un moindre fardeau pour l'aidant.
<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires</p>	<p><u>Analyse intermédiaire :</u> Nombre de sujets nécessaires : Au moins 39 patients ayant terminé l'étude (J456) et l'ensemble des patients ayant été suivi pendant 6 mois (J169). Il s'agit du nombre de patients et du recul suffisant pour permettre d'utiliser la méthode d'imputation pour estimer les scores HFMSE à 15 mois pour tous les sujets n'ayant pas terminé l'étude. Seul le critère de jugement principal a été testé pour l'analyse intermédiaire. <i>Les hypothèses de différence et de puissance qui ont permis de recommander l'inclusion de ces 39 patients n'étaient pas disponibles dans les documents de l'étude.</i></p> <p><u>Analyse finale :</u> Nombre de sujets nécessaires prévus : 105 patients (groupe nusinersen : 70 ; groupe contrôle : 35)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estimation permettant d'obtenir une puissance d'environ 90 % pour mettre en évidence une variation de 3 points sur l'échelle HFMSE entre les 2 groupes • Ecart-type de 4,4 en utilisant un t-test bilatéral avec un risque alpha de 5 %
<p>Analyse statistique</p>	<p>Trois populations ont été définies :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Population en intention de traiter (ITT) : tous les enfants randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement ou de procédure d'injection factice ; • Population de l'analyse intermédiaire (IES) : tous les enfants de la population ITT ayant été évalués à la visite du 456^{ème} jour à la date du gel de la base de données du 31 août 2016 ; • Population de l'analyse finale (ES) : tous les enfants de la population ITT ayant été évalués à la visite du 456^{ème} jour à la fin de l'étude, le 20 février 2017. <p>Modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) avec la présence ou non du traitement comme facteur ainsi que l'âge et la valeur du score HFMSE à l'inclusion comme co-variables. Les résultats sur les différences de moyennes sont présentés selon la méthode des moindres</p>

carrés.

La méthode d'imputation multiple^{13,14} était utilisée pour remplacer les données manquantes.

Au cours de l'analyse intermédiaire et finale, le critère principal et les critères secondaires ont été testés à partir d'une stratégie d'analyse séquentielle hiérarchisée.

Pour l'analyse intermédiaire, le critère de jugement principal a été testé avec un risque alpha de 0,025 (initialement dans le protocole le risque alpha indiqué était de 0,02).

Un comité indépendant était chargé de revoir les données de l'étude intermédiaire et de faire des recommandations sur la poursuite de l'étude. Il était prévu que l'étude se poursuive pendant l'analyse intermédiaire.

Différents scénarios étaient prévus au protocole en fonction des résultats de l'analyse intermédiaire.

- Cas 1 : Analyse intermédiaire sans résultat statistiquement significatif sur le critère de jugement principal. Il n'y avait pas d'autres données évaluées dans l'étude intermédiaire. Dans ce cas, pour l'analyse finale, le critère de jugement principal était à nouveau testé. L'analyse finale était réalisée avec un risque alpha recalculé à l'aide d'une méthode de simulation (Westfall and Young, 1993). Si le critère de jugement principal restait non significatif, les autres critères étaient présentés de manière exploratoire dans l'analyse finale. Si l'analyse finale montrait un résultat statistiquement significatif sur le critère de jugement principal, les autres critères étaient testés avec un risque alpha de 0,05.
- Cas 2 : Analyse intermédiaire révélant un résultat statistiquement significatif sur le critère de jugement principal. Dans ce cas, les critères secondaires étaient présentés de manière exploratoire dans l'analyse intermédiaire. A partir d'une évaluation bénéfique/risque des données de l'analyse intermédiaire, si le sponsor prenait la décision d'arrêter l'étude prématurément en considérant qu'il ne serait plus éthique que des patients reçoivent la procédure d'injection factice, tous les patients étaient convoqués pour une visite de fin d'étude. L'analyse de fin d'étude intégrait les données de cette dernière convocation. Lors de l'analyse en fin d'étude, le critère de jugement principal n'était plus testé et tous les critères de jugement secondaires étaient testés avec un risque alpha de 0,05. Tous les critères d'efficacité secondaires et tertiaires étaient analysés dans la population ITT, à l'exception de la proportion de patients atteignant une nouvelle étape motrice à 15 mois et le nombre de nouvelles étapes motrices acquises par patient qui étaient analysés dans la population de l'analyse finale ES.

Des analyses de sensibilité étaient prévues au protocole pour l'analyse intermédiaire et l'analyse finale :

- analyse principale répétée en utilisant l'imputation multiple tout en incluant ou excluant des groupes de patients (ITT, PP, patients ayant arrêté l'étude avant le suivi de 15 mois pour cause de décès ou échec du traitement) ;
- en utilisant le modèle MMRM (Mixed Effects Model with Repeated Measures) à la place du modèle ANCOVA ;
- en remplaçant les valeurs manquantes à 15 mois par les dernières données obtenues pour chaque patient (LOCF, Last Observation Carried Forward).

Résultats :

L'étude a été arrêtée prématurément en novembre 2016 suite au résultat statistiquement significatif obtenu sur le critère de jugement principal lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole sur la base des données disponibles au 31 août 2016. Les différentes populations analysées dans cette étude sont présentées dans le

¹³ Schafer JL. Analysis of incomplete multivariate data. 1 ed. London: Chapman & Hall/CRC Press; 1997.

¹⁴ Schafer JL. Multiple imputation: a primer. Stat Methods Med Res. 1999; 8:3-15.

Tableau 3.

Tableau 3 : Répartition des patients inclus dans l'étude CHERISH

n (% vs randomisés)	contrôle	nusinersen 12 mg	total
Patients randomisés	42	84	126
Population ITT	42 (100)	84 (100)	126 (100)
Population IES (15 mois)	19 (45)	35 (42)	54 (43)
Population ES (15 mois)	34 (81)	66 (79)	100 (79)

► Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion

Au total, 126 patients ont été inclus, 84 dans le groupe nusinersen et 42 dans le groupe contrôle.

Population ITT n(%)		contrôle n=42	nusinersen n= 84	total n=126
Age (années)	< 6 ans	36 (86)	70 (83)	106 (84)
	≥ 6 ans	6 (14)	14 (17)	20 (16)
	Moyenne (écart-type)	3,4 (1,61)	3,8 (1,63)	3,6 (1,63)
	Médiane (Min-Max)	3,0 (2-7)	4,0 (2-9)	3,0 (2-9)
Sexe	Garçon	21 (50)	38 (45)	59 (47)
	Fille	21 (50)	46 (55)	67 (53)
Age lors de l'apparition des premiers symptômes	Moyenne (écart-type)	11,3 (3,45)	11,1 (3,32)	11,2 (3,36)
	Médiane (Min-Max)	11,0 (6-20)	10,0 (6-20)	11,0 (6-20)
Nombre de copies du gène SMN2	2 copies	4 (10)	6 (7)	10 (8)
	3 copies	37 (88)	74 (88)	111 (88)
	4 copies	1 (2)	2 (2)	3 (2)
	Inconnu	0 (0)	2 (2)	2 (2)
Nombre de patients ayant atteint une étape motrice	Tenir assis sans assistance	42 (100)	84 (100)	126 (100)
	Tenir debout sans assistance	12 (29)	11 (13)	23 (18)
	Marcher avec assistance	14 (33)	20 (24)	34 (27)
	Marcher sans assistance	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HFMSSE	Moyenne (écart-type)	19,9 (7,23)	22,4 (8,33)	21,6 (8,03)
	Médiane (Min-Max)	18,0 (10-35)	20,5 (10-43)	20,0 (10-43)
Nombre de patients utilisant un fauteuil roulant		29 (69)	64 (76)	93 (74)

Tous les patients ont reçu au moins une dose de traitement ou de procédure d'injection factice. Un patient dans le groupe nusinersen a reçu les 3 premières injections mais n'a pas pu recevoir la 4^{ème} dose en raison de l'arrêt prématuré de l'étude, les 125 autres patients ont reçu toutes les injections.

► Suivi des patients

La durée moyenne de suivi a été de 443 jours dans le groupe contrôle (médiane : 450 j) et 440 jours dans le groupe nusinersen (médiane : 450 j).

► Critère de jugement principal : Score HFMSSE à 15 mois

Pour l'analyse intermédiaire, sur la base des données en date du 31 août 2016, des données à 15 mois étaient disponibles pour 19/42 patients et imputés selon la méthode d'imputation multiple^{13,14} pour 23 patients dans le groupe contrôle et disponibles pour 35/84 patients et imputés pour 49 patients du groupe nusinersen.

L'évaluation du score HFMSSE lors de l'analyse intermédiaire (population ITT) a montré une différence statistiquement significative de +5,9 points (IC₉₅ % [3,7 ; 8,1] ; p = 0,0000002) entre les 2 groupes en faveur du groupe traité avec une augmentation moyenne du score HFMSSE à 15 mois par rapport à l'inclusion de +4 points dans le groupe nusinersen et une baisse moyenne de -1,9 points dans le groupe contrôle.

Suite à l'obtention de ces résultats, l'étude a été arrêtée prématurément. Considérant les règles de l'analyse statistique, il n'était pas prévu que le critère de jugement principal soit testé à nouveau à la fin de l'étude, les données sont donc présentées à titre informatif.

A la fin de l'étude, sur la base des données en date du 20 février 2017, des données à 15 mois étaient disponibles pour 34/42 patients et imputés selon la méthode d'imputation multiple^{13,14} pour 8/42 patients dans le groupe contrôle et disponibles pour 66/84 patients et imputés pour 18/84 patients dans le groupe nusinersen.

A la fin de l'étude (dans la population ITT), la différence de +4,9 points (IC₉₅ % [3,1 ; 6,7] ; p<0,0000001) a été statistiquement significative avec une augmentation moyenne du score HFMSE à 15 mois de +3,9 points dans le groupe nusinersen avec un suivi médian de 450 jours et une baisse moyenne de -1 point dans le groupe contrôle avec un suivi médian de 450 jours.

Les résultats des analyses de sensibilité prévues au protocole ont montré la robustesse de l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaires

Proportion de patients atteignant une amélioration de 3 points du score HFMSE par rapport au score à l'inclusion à 15 mois

A 15 mois, la proportion de patients répondeurs était supérieure dans le groupe nusinersen (56,8 %) par rapport au groupe contrôle (26,3 %), soit une différence statistiquement significative de 30,5 % en faveur du groupe nusinersen (IC₉₅ % [12,74 ; 48,31] ; p = 0,0006).

Proportion de patients atteignant une nouvelle étape motrice à 15 mois

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les 2 groupes sur ce critère. Etant donné l'analyse séquentielle hiérarchisée les résultats relatifs aux autres critères secondaires et tertiaires sont exploratoires et ne sont pas détaillés.

08.2 Qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie était prévue comme critère tertiaire de jugement. Etant donné l'analyse séquentielle hiérarchisée, les résultats observés ont un caractère exploratoire.

L'appréciation clinique globale (CGI) de l'investigateur et de l'aidant à 15 mois a été davantage améliorée dans le groupe nusinersen par rapport au groupe contrôle.

L'évolution de la qualité de vie à 15 mois évalué par les parents et par les enfants avec le questionnaire PedsQL a été dans l'ensemble en faveur du groupe nusinersen, seule l'évaluation portant sur la communication a été en faveur du groupe contrôle.

L'évolution de l'expérience de l'aidant dans le cadre d'une maladie neuromusculaire (ACEND) à 15 mois a été globalement en faveur du groupe nusinersen par rapport au groupe contrôle.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

► Etude dans l'amyotrophie spinale de type I (ENDEAR, CS3B)

Des événements indésirables ont été rapportés chez 40/41 (98 %) patients dans le groupe contrôle et 77/80 (96 %) dans le groupe nusinersen. Aucun événement indésirable n'a été considéré comme lié au traitement.

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 39/41 patients (95 %) dans le groupe contrôle et chez 61/80 patients (76 %) dans le groupe nusinersen.

Les événements indésirables entraînant le décès des patients, ont été rapportés chez 16/41 patients (39 %) dans le groupe contrôle et chez 13/80 patients (16 %) dans le groupe nusinersen.

Parmi les événements indésirables fréquemment rapportés figuraient :

- des troubles du système respiratoire notamment détresse respiratoire, insuffisance respiratoire, pneumonie avec 36/41 patients dans le groupe contrôle (88 %) et 61/81 patients (75 %) dans le groupe nusinersen ;

- des infections avec 31/41 patients dans le groupe contrôle (76 %) et 65/81 patients (80 %) dans le groupe nusinersen.

L'événement indésirable le plus fréquent a été la fièvre, rapportée chez 24/41 patients (59 %) dans le groupe contrôle et chez 45/80 patients (56 %) dans le groupe nusinersen.

Le taux annualisé d'événements respiratoires graves ajusté sur l'âge au début des symptômes et sur la durée de la maladie n'était pas différent entre le groupe nusinersen (2,570 événements par an) et le groupe contrôle (4,031 événements par an).

Concernant l'immunogénicité, 6/128 patients (5,1 %) ont présenté des anticorps anti-médicament (AAM). Pour 3 d'entre eux la présence d'AAM n'avait pas été induite par le traitement, car 1 patient du groupe nusinersen et 2 patients du groupe contrôle présentaient des AAM avant le début du traitement. Pour les 3 autres patients, appartenant au groupe nusinersen, la présence d'AAM dans le plasma était transitoire pour 1 patient et non exploitable pour 2 patients. La présence d'AAM dans le plasma n'avait pas d'effet sur les concentrations plasmatiques ou dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de nusinersen et pas d'impact démontré sur l'efficacité du nusinersen.

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

Des événements indésirables ont été rapportés chez 42 patients (100 %) du groupe contrôle et 78/84 patients (93 %) du groupe nusinersen.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été :

- des infections avec 35/42 patients dans le groupe contrôle (83 %) et 63/84 patients (75 %) dans le groupe nusinersen, notamment des infections des voies respiratoires supérieures.
- des troubles du système respiratoire avec 17/42 patients dans le groupe contrôle (40 %) et 37/81 patients (44 %) dans le groupe nusinersen, notamment de la toux et des congestions.

L'événement indésirable le plus fréquent était la fièvre, rapportée chez 15/42 patients (36 %) dans le groupe contrôle et chez 36/84 patients (43 %) dans le groupe nusinersen.

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 12/42 patients (29 %) du groupe contrôle et 14/84 patients (17 %) du groupe nusinersen, dont aucun n'a été considéré comme lié au traitement. Aucun décès n'a été rapporté dans l'étude.

Concernant l'immunogénicité, 6 patients ont développé des AAM. Pour 3 d'entre eux la présence d'AAM était persistante dans le plasma, avec un titre de 1 à 16, pour les 3 autres les résultats n'étaient pas exploitables. La présence d'AAM dans le plasma n'avait pas d'effet sur les concentrations plasmatiques ou dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de nusinersen et pas d'impact démontré sur l'efficacité du nusinersen.

8.3.2 Données issues du RCP

« Description de certains effets indésirables

Des effets indésirables associés à l'administration de Spinraza par ponction lombaire ont été observés.

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

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

Immunogénicité

La réponse immunitaire au nusinersen a été déterminée chez 148 patients dont les échantillons plasmatiques prélevés à l'inclusion et après le début de l'étude ont été analysés pour la recherche d'anticorps anti-médicament (AAM). L'incidence d'AAM a été globalement faible, avec 7 patients (5 %) ayant développé des AAM sous traitement ; les AAM ont été transitoires chez 2 patients,

considérés comme persistants chez 2 patients et non confirmés chez 3 patients. Il n'a pas été observé d'effet apparent du développement d'AAM sur la réponse clinique, les effets indésirables ou le profil pharmacocinétique du nusinersen.»

8.3.3 Données issues de l'Early Access Program (EAP)

Au niveau Européen, un Early Access Program (EAP), a débuté en septembre 2016. Dans ce cadre, à la date du 30 juin 2017, 426 patients, répartis dans 18 pays, ont reçu du nusinersen. Les trois pays qui ont inclus le plus de patients sont l'Italie (122 patients), l'Allemagne (95 patients) et la France (91 patients).

Sur les 426 patients, 394 avaient une ASA de type I et 32 une ASA de type II. Les patients ayant une ASA de type II étaient essentiellement des patients français (29/32) traités dans le cadre d'ATU nominatives après la fin de l'étude CHERISH. Dans les autres pays il était prévu que le traitement soit accessible uniquement aux patients de type I, sauf exception pour 3 patients de type II.

Au total, 204 filles et 214 garçons ont été inclus, et le sexe n'était pas précisé pour 8 patients. Les principales caractéristiques des patients inclus sont décrites dans le **Tableau 4**.

Tableau 4: Caractéristiques des patients inclus dans l'EAP

	ASA type I (n = 394)	ASA type II (n = 32)
Nombre de copies du gène SMN2		
1	0	0
2	97	4
3	46	12
4	4	0
5	0	1
Non connu/non renseigné	247	15
Age d'apparition des symptômes (mois)		
Moyenne	3,1	10
Min-Max	0-6	7 - 17
1 ^{er} quart.-médiane - 3 ^{ème} quart.	2 - 3 - 4	8- 9- 12
Age à l'instauration du traitement (mois)		
Moyenne	48,6	44,5
Min-Max	1 - 586	13 - 104
1 ^{er} quart.-médiane - 3 ^{ème} quart.	8 - 24 - 63	22 - 38 - 63
Durée du traitement		
Au moins 2 mois (4 doses de charge)	299 (76%)	9 (28%)
6 mois (+1 dose maintenance)	54 (14%)	0
10 mois (+1 dose maintenance)	0	0

On ne dispose pas de donnée d'efficacité pour ces 426 patients.

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 38 patients ayant conduit au décès de 11 patients, dont 2 en France. Les décès étaient considérés non reliés au traitement et les causes de décès ont inclus notamment des insuffisances respiratoires et des infections pulmonaires.

8.3.4 Données issues d'un des centres Français participant à l'ATU

Une ATU nominative a débuté en septembre 2016, puis celle-ci est devenue une ATU de cohorte en mai 2017 dans le « traitement des patients symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q et n'ayant jamais atteint un stade de marche autonome ». L'ATU s'est terminée le 21 août 2017.

Les données disponibles à ce jour sont issues du rapport d'un expert d'un des centres Français ayant inclus 48 patients, 21 femmes et 27 hommes entre Octobre 2016 et Juin 2017¹⁵. Tous les patients avaient une ASA de type I. Le nombre de patients ayant 2 copies du gène SMN2 était de 23, le nombre de patient ayant 3 copies du gène était de 18 et pour 7 patients le nombre de copie du gène n'était pas précisé. Les symptômes étaient apparus en moyenne à l'âge de 3,2 mois et le traitement avait débuté à 22,5 mois.

Les patients ont été évalués à l'inclusion (48 patients), à 2 mois (46 patients) et à 6 mois (17 patients).

Le score CHOP-INTEND, mesuré chez 33 patients de moins de 2 ans, a été en moyenne de 30,3 à l'inclusion, 33,7 à 2 mois (pour 32 patients) et 40,2 à 6 mois (pour 11 patients). L'évolution de ce score a été considéré significatif entre l'inclusion et la visite à 6 mois ($p = 0,010$).

Le score HINE à l'inclusion mesuré chez 48 patients a été de 4 points en moyenne, à 2 mois il était de 5,5 (pour 44 patients) et de 8,1 à 6 mois. L'évolution de ce score a été considéré significatif entre l'inclusion et la visite à 6 mois ($p < 0,05$).

A l'inclusion, une ventilation non invasive a été nécessaire pour 18/48 patients. Au bout de 2 mois, 6 nouveaux patients bénéficiaient d'une ventilation non invasive et un patient a été intubé et trachéotomisé. A 6 mois parmi 12 patients évalués, 3 patients demeuraient sous ventilation non invasive depuis l'inclusion, 5 nouveaux patients étaient placés sous ventilation non invasive et 4 patients n'avaient aucune assistance respiratoire.

A l'inclusion, 5/48 patients étaient alimentés par une sonde nasogastrique et 7/48 par gastrostomie. A la visite du 2^{ème} mois, 6 nouveaux patients étaient alimentés par une sonde nasogastrique et au 6^{ème} mois 3 de ces patients avaient eu une gastrostomie.

Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Parmi les patients de plus de 4 ans, 2 ont rapportés des maux de tête et des douleurs dorsales après la ponction lombaire. Un total de 10 patients a été hospitalisé au moins une fois dû à des infections des voies respiratoires inférieures.

08.4 Résumé & discussion

SPINRAZA (nusinersen) est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q.

L'efficacité et la tolérance du nusinersen ont été évaluées dans 2 études de phase III, randomisées, en double aveugle, comparatives versus une procédure d'injection factice, l'une d'elle dans une population de patients ayant une amyotrophie spinale de type I (étude ENDEAR, CS3B) et l'autre dans l'amyotrophie spinale ayant débuté après l'âge de 6 mois (CHERISH, CS4). En l'absence de comparateur cliniquement pertinent, la procédure d'injection factice utilisée dans le groupe contrôle permettant de garantir au maximum le respect de l'aveugle est acceptable. Ces 2 études ont été arrêtées prématurément suite à l'obtention de résultats statistiquement significatifs sur le critère de jugement principal lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole.

Efficacité

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

- la proportion de patients répondeurs sur la fonction motrice (évaluée sur la section 2 de l'échelle Hammersmith Infant Neurological Examination) évaluée dans l'analyse intermédiaire, comme prévu au protocole, à J183 après le début du traitement, a été significativement supérieure dans le

¹⁵ Cet expert est investigateur principal des études ENDEAR et CHERISH et membre du conseil scientifique consultatif de BIOGEN.

groupe nusinersen avec 21/51 patients répondeurs (41 %) par rapport au groupe contrôle 0/27 (0 %) ($p < 0,0001$).

- dans l'analyse en fin d'étude, la survie sans ventilation (sans décès ni mise sous ventilation permanente), a été significativement supérieure dans le groupe nusinersen suivi sur une durée médiane de 280 jours par rapport au groupe contrôle suivi sur une durée médiane de 187 jours (HR = 0,53 ; IC₉₅ % [0,316 ; 0,890] ; $p = 0,0046$).

Parmi les critères de jugement secondaires, analysés de manière hiérarchisée à la fin de l'étude, une amélioration significative de la proportion de répondeur sur le score CHOP-INTEND, 68,53 % (IC₉₅ % [51,27 ; 81,99] ; $p < 0,0001$) a été montrée dans le groupe nusinersen par rapport au groupe contrôle, et une réduction significative du risque de décès de 62,8 % (HR = 0.372 ; IC₉₅ % [0,1787 ; 0,7745] ; $p = 0,0041$) a été montrée dans le groupe nusinersen par rapport au groupe contrôle. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 groupes pour le critère hiérarchisé suivant. Par conséquent, étant donné l'analyse hiérarchisée, les résultats relatifs aux autres critères secondaires et tertiaires sont exploratoires et ne sont donc pas présentés.

Dans l'étude CHERISH, 126 patients ont été inclus, 84 dans le groupe nusinersen et 42 dans le groupe contrôle. La totalité des patients avaient une ASA de type II. Le critère de jugement principal (évaluation du score Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded), testé dans l'analyse intermédiaire comme prévu au protocole, a montré une différence statistiquement significative de +5,9 points (IC₉₅ % [3,7 ; 8,1] ; $p = 0,0000002$) entre les 2 groupes en faveur du groupe traité avec une augmentation moyenne du score HFMSE à 15 mois par rapport à l'inclusion de +4 points dans le groupe nusinersen et une baisse moyenne de -1,9 points dans le groupe contrôle.

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

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

Tolérance

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

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

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

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

Discussion

Les études ENDEAR et CHERISH, randomisées, en double aveugle versus une procédure d'injection factice, ont démontré l'efficacité de SPINRAZA sur des critères d'amélioration des fonctions motrices des patients ASA de type I et ASA de type II, à partir d'échelles validées (HINE et HFMSE). La survie sans ventilation a également été améliorée significativement dans l'étude ENDEAR.

Les critères d'inclusions de l'étude ENDEAR ont limité la sélection des patients à ceux présentant 2 copies du gène SMN2. De plus, bien que des patients avec un nombre de copies du gène SMN2 allant de 2 à 5 soient inclus dans l'EAP, on ne dispose pas à ce jour de donnée en termes d'efficacité pour ces patients. De ce fait, les données disponibles ne permettent pas de s'assurer de la transposabilité aux patients présentant des nombres différents de copies de SMN2.

Aucune donnée n'est disponible dans les essais cliniques, l'EAP et l'ATU concernant l'efficacité et la tolérance du nusinersen dans l'ASA de type IV. Concernant l'ASA de type III, les données issues de deux études de phase II en ouvert (CS2/ CS12) ne sont pas suffisantes pour conclure sur l'efficacité et la tolérance du nusinersen.

La durée maximale d'exposition des patients est de 15 mois dans l'étude CHERISH et de 13 mois dans l'étude ENDEAR, ne permettant pas de connaître son effet à plus long terme.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance chez les patients ayant une ASA de types I et II, une modification de l'histoire naturelle de maladie est attendue malgré la persistance d'un handicap moteur et respiratoire. Il est noté un doute sur la transposabilité des résultats au regard de l'inclusion des seuls patients ayant une ASA de type I avec 2 copies du gène SMN2. Il est attendu un impact de SPINRAZA sur la morbi-mortalité. Il n'y a pas d'impact démontré sur la qualité de vie.

En conséquence, SPINRAZA apporte une réponse partielle au besoin médical non couvert identifié dans les ASA de types I et II.

Au vu des données dans l'ASA de type III, et en l'absence de données dans l'ASA de type IV, SPINRAZA n'apporte pas de réponse au besoin médical non couvert identifié.

08.5 Programme d'études

Plusieurs études sont en cours pour évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de nusinersen :

- L'étude SHINE, CS11, débutée en Novembre 2015 est une étude d'extension en ouvert sur 5 ans portant sur des enfants ayant participé à différentes études dont CHERISH et ENDEAR. Les résultats finaux de cette étude sont attendus pour Avril 2023¹⁶.
- L'étude CS3A, de phase II, en ouvert chez 20 patients de type ASA I avec un dosage de 6 ou 12 mg en phase d'attaque. Cette étude a débutée en mai 2013, des résultats d'une analyse intermédiaire figuraient dans le dossier du laboratoire.
- L'étude CS5/SM201 (NURTURE), de phase II, en ouvert, chez des enfants pré-symptomatiques a débuté en mai 2015, des résultats d'une analyse intermédiaire ont été présentés par le laboratoire. Les résultats finaux de cette étude sont attendus pour Avril 2023¹⁶.
- L'étude CS7/SM202 (EMBRACE), de phase II, contrôlée, randomisée, en double aveugle chez des patients non éligibles à CHERISH et ENDEAR a débuté en août 2015.

¹⁶ EPAR SPINRAZA du 21 Avril 2017 dans le cadre de la procédure N°EMA/H/C/004312/0000

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

A ce jour, la prise en charge d'un patient ayant une ASA est symptomatique et nécessite une approche pluridisciplinaire neurologique, orthopédique, respiratoire, digestive, éducative, psychologique et sociale^{8,9}.

La prise en charge doit être faite le plus tôt possible en particulier dans les types I et II afin d'anticiper les complications thoraciques et pulmonaires (hypoventilation nocturne, toux inefficace, sous-développement et déformation de la cage thoracique, risque d'infections)^{8,9}.

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

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

SPINRAZA est le premier traitement disponible dans cette maladie.

Place de SPINRAZA dans la stratégie thérapeutique¹⁷

Compte tenu de :

- l'efficacité démontrée par rapport à une procédure d'injection factice sur l'amélioration de la fonction motrice et l'amélioration de la survie sans ventilation, et le taux de survie dans l'amyotrophie spinale de type I et dans l'amyotrophie spinale de type II,
- la persistance d'un handicap moteur et respiratoire observé dans les études cliniques chez les patients ayant une amyotrophie spinale de types I ou II,
- l'absence de démonstration probante de l'efficacité dans l'amyotrophie spinale de type III et de l'intérêt potentiel de SPINRAZA sur l'amélioration de la fonction motrice chez les malades ayant des difficultés importantes à la marche ou risquant de perdre la marche, d'après les experts, au regard des résultats observés dans l'amyotrophie spinale de type II,
- l'absence de donnée dans l'amyotrophie spinale de type IV et de l'absence d'intérêt clinique attendu dans la mesure où la maladie progresse très lentement sans atteinte de la marche pour la plupart des patients,
- de la difficulté qu'il y a à administrer le médicament, par voie intrathécale, tout particulièrement chez les patients arthrodesés,

SPINRAZA est un traitement de première intention qui doit être réservé aux patients ayant une amyotrophie spinale de type I dont les symptômes ont débutés après l'âge de 3 mois, ainsi qu'aux patients ayant une amyotrophie spinale de type II.

La décision de prescription doit être discutée au cas par cas :

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

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

¹⁷ Défini d'après avis d'expert

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

La durée de traitement dans l'amyotrophie spinale de types I, II ou III ainsi que les conditions d'arrêt ne sont pas connues. Dans ce contexte, et conformément au RCP, la Commission considère que l'arrêt du traitement notamment devant une inefficacité thérapeutique sur la fonction motrice et/ou respiratoire doit être envisagé et discuté de façon collégiale, au cas par cas, au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires.

Un suivi à plus long terme, au titre d'un registre demandé par la Commission (cf. « Recommandations de la Commission »), est indispensable pour évaluer l'effet de SPINRAZA sur la fonction respiratoire, la fonction motrice et la mortalité.

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Amyotrophie spinale 5q de types I et II

- ▀ L'amyotrophie spinale 5q est une maladie grave, avec un impact sur le pronostic vital surtout aux stades précoces, ASA de types I et II.
- ▀ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important tel que démontré dans les études de phase III.
- ▀ Il n'existe pas d'alternative dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention dans l'amyotrophie spinale 5q de types I et II.

▀ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité importante de l'ASA, et tout particulièrement dans les types I et II où le pronostic vital est engagé,
- sa rareté avec une incidence estimée à 0,26/100 000 patients dans le type I et 1,23/100 000 patients dans le type II,
- besoin médical non couvert identifié,
- la réponse partielle apportée par SPINRAZA au besoin médical non couvert dans le type I et II en raison de l'impact attendu de SPINRAZA sur la morbidité et la mortalité,
- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- l'impact potentiellement négatif sur l'organisation des soins en raison de la nécessité d'une administration régulière du médicament par voie intrathécale, qui doit se faire en milieu hospitalier,

SPINRAZA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SPINRAZA est important dans l'amyotrophie spinale 5q de types I et II.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'amyotrophie spinale 5q de types I et II et aux posologies de l'AMM.

10.1.2 Amyotrophie spinale 5q de type III

- ▀ L'amyotrophie spinale 5q de type III est une maladie grave se traduisant par une faiblesse musculaire, altérant la marche et imposant un suivi de la fonction ventilatoire sans engager le pronostic vital.
- ▀ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirable est mal établi dans les ASA de type III, mais un bénéfice pourrait être attendu dans cette population.
- ▀ Il n'existe pas d'alternative dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q.
- ▀ La place de SPINRAZA dans la stratégie thérapeutique est mal établie dans l'amyotrophie spinale 5q type III, en l'absence de démonstration probante d'efficacité.

▀ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de l'ASA, sans que le pronostic vital soit engagé,

- sa rareté avec une incidence estimée à 1,1/100 000 patients dans le type III²,
- besoin médical non couvert identifié,
- l'absence de réponse au besoin médical non couvert identifié étant donné l'absence de démonstration probante de l'efficacité du nusinersen sur la fonction motrice dans l'amyotrophie spinale 5q de type III,
- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- l'impact potentiellement négatif sur l'organisation des soins en raison de la nécessité d'une administration régulière du médicament par voie intrathécale, qui doit se faire en milieu hospitalier,

SPINRAZA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SPINRAZA est important dans l'amyotrophie spinale 5q de type III.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'amyotrophie spinale 5q de type III et aux posologies de l'AMM.

10.1.3 Amyotrophie spinale 5q de type IV

- ▀ L'amyotrophie spinale 5q de type IV se traduit par une faiblesse musculaire et une hypotonie altérant la qualité de vie mais n'engageant pas le pronostic vital.
- ▀ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirable est insuffisant.
- ▀ Il n'existe pas d'alternative dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q.
- ▀ SPINRAZA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des ASA de type IV.

▀ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- du fait que le pronostic vital ne soit pas engagé et la durée de vie non impactée chez les patients ASA de type IV,
- sa rareté avec une incidence estimée à 0,32/100 000 dans le type IV²,
- besoin médical non couvert identifié,
- l'absence de réponse au besoin médical non couvert identifié étant donné l'absence de données sur l'impact de SPINRAZA dans les ASA de type IV en terme de morbi-mortalité,
- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- l'impact potentiellement négatif sur l'organisation des soins en raison de la nécessité d'une administration régulière du médicament par voie intrathécale, qui doit se faire en milieu hospitalier,

SPINRAZA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SPINRAZA est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q de type IV.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'amyotrophie spinale 5q de type IV et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Amyotrophie spinale 5q de types I et II

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité du nusinersen par rapport à une procédure d'injection factice sur des critères d'amélioration des fonctions motrices évalués sur des échelles validées (score HINE et score HFMSE selon l'étude) dans les deux études cliniques disponibles,
- la démonstration de la supériorité du nusinersen par rapport à une procédure d'injection factice sur la survie sans ventilation et le taux de survie dans l'étude ENDEAR,
- mais de la persistance d'un handicap moteur et respiratoire chez les patients inclus dans les études cliniques,
- des incertitudes sur le bénéfice clinique et la tolérance à long terme
- du besoin médical non couvert dans cette population,

la Commission considère que SPINRAZA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de l'amyotrophie spinale 5q de types I et II.

10.2.2 Amyotrophie spinale 5q de type III

Compte tenu de :

- de l'absence de données comparatives de l'efficacité du nusinersen sur la fonction motrice dans l'amyotrophie spinale 5q de type III,
- des incertitudes sur le bénéfice clinique et la tolérance à long terme,
- et du besoin médical non couvert dans cette population,

la Commission considère que SPINRAZA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de l'amyotrophie spinale 5q de type III.

10.2.3 Amyotrophie spinale 5q de type IV

Sans objet.

010.3 Population cible

La population cible de SPINRAZA correspond à l'ensemble des patients ayant une amyotrophie spinale 5q de types I, II et III.

D'après avis d'expert, la population de patients ayant une amyotrophie spinale infantile (type I à III) et suivis dans un centre de référence de la filière Filnemus serait de l'ordre de 270 patients en 2017. La répartition selon le type d'amyotrophie spinale au sein de cette population serait d'environ 20 % pour le type I, 60 % pour le type II et 20 % pour le type III.

Estimation de la population des patients atteints d'amyotrophie spinale de type I

Compte tenu d'une survie moyenne de 10 mois allant de 1 à 24 mois, la population cible de l'amyotrophie spinale de type I peut être approchée par la population incidente de patients atteints du type I. D'après avis d'expert, le type I concernerait 1/25 000 naissances par an, soit après extrapolation sur la base du nombre de naissances vivantes en 2016¹⁸, 30 naissances chaque année.

¹⁸ Données INSEE. Naissances vivantes du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2016.

En considérant que 20 % des patients suivis dans les centres de référence de la filière Filnemus seraient atteints d'amyotrophie spinale de type I, la population des patients atteints du type I suivis dans cette filière en France serait de 54 patients en 2017.

Au total, la population des patients atteints d'amyotrophie spinale de type I éligibles à SPINRAZA peut être estimée à environ 60 patients.

Estimation de la population des patients atteints d'amyotrophie spinale de type II

D'après avis d'expert et selon les données d'Orphanet, sur l'ensemble des types d'amyotrophie spinale, la prévalence du type II serait la plus importante².

En considérant le nombre global de patients suivis en France dans la filière Filnemus, et un pourcentage de patients atteints du type II d'environ 60 %, la population des patients atteints du type II suivis dans cette filière serait de 162 patients.

Au total, la population des patients atteints d'amyotrophie spinale de type II éligibles à SPINRAZA peut être estimée à environ 170 patients.

Estimation de la population des patients atteints d'amyotrophie spinale de type III

Pour rappel, la place de SPINRAZA dans la stratégie thérapeutique est mal établie dans le type III en l'absence de donnée démonstrative d'efficacité.

Néanmoins, la population cible de SPINRAZA dans le type III peut être approchée en considérant le nombre global de patients suivis dans la filière Filnemus et un pourcentage de patients atteints du type III d'environ 20 %. La population des patients atteints du type III suivis dans cette filière serait alors de 54 patients.

Au total, la population des patients atteints d'amyotrophie spinale de type III éligibles à SPINRAZA peut être estimée à environ 60 patients.

Au total, la population cible de SPINRAZA est estimée à un maximum de 300 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demandes de données

Considérant l'impact attendu de SPINRAZA et anticipant l'arrivée de nouvelles molécules, la Commission souhaite la mise en place d'un registre des patients ayant une amyotrophie spinale incluant l'ensemble des patients traités par SPINRAZA permettant un recueil d'information sur les caractéristiques de la maladie par type, l'évaluation de la fonction motrice et respiratoire, la qualité de vie, la tolérance, la mortalité, la stratégie thérapeutique (critère d'arrêt de traitement ou de poursuite).

Elle recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence à partir des bases de données déjà existantes.

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

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

► Autre demande

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