

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**SPINRAZA** (nusinersen), oligonucléotide antisens

-  Intérêt clinique important dans l'amyotrophie spinale 5q de types I et II et progrès thérapeutique modéré dans la stratégie thérapeutique.
-  Intérêt clinique important dans l'amyotrophie spinale 5q de type III mais pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie thérapeutique.
-  Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans l'amyotrophie spinale 5q de type IV.

L'essentiel

- ▶ SPINRAZA a l'AMM dans le traitement étiologique de l'amyotrophie spinale 5q.
- ▶ Dans l'amyotrophie spinale 5q de type I et II, sa supériorité par rapport à une procédure d'injection factice a été démontré sur des critères d'amélioration des fonctions motrices évalués sur des échelles validées dans deux études cliniques, la survie sans ventilation et le taux de survie dans une des 2 études.
- ▶ Dans l'amyotrophie spinale 5q de type III, les données de 2 études de phase II en ouvert ne sont pas suffisantes pour conclure sur son efficacité, toutefois un bénéfice pourrait être attendu pour certains patients.
- ▶ L'effet du nusinersen n'a pas été étudié chez les patients ayant une amyotrophie spinale 5q de type IV.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge d'un patient ayant une amyotrophie spinale est pluridisciplinaire, portant sur les symptômes neurologiques, orthopédiques, respiratoires, digestifs, prenant en compte les conséquences psychologiques et sociales de la maladie. Cette prise en charge doit être mise en place le plus tôt possible en particulier dans les types I et II afin d'anticiper les complications thoraciques et pulmonaires.

■ Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

SPINRAZA est un traitement de 1^e intention qui doit être réservé aux patients ayant une amyotrophie spinale de type I dont les symptômes ont débuté après l'âge de 3 mois, ainsi qu'aux patients ayant une amyotrophie spinale de type II ou III.

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,

L'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par SPINRAZA, notamment devant une inefficacité sur la fonction motrice et/ou respiratoire, devront être prises lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires.

En l'absence de donnée, SPINRAZA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'amyotrophie spinale de type IV.

Données cliniques

- L'efficacité et la tolérance du nusinersen ont été évaluées dans 2 études de phase III, randomisées, en double aveugle, versus une procédure d'injection factice, l'une d'elle dans une population de patients ayant une amyotrophie spinale de type I (étude ENDEAR) et l'autre dans l'amyotrophie spinale de type II (CHERISH). En l'absence de comparateur cliniquement pertinent, la procédure d'injection factice utilisée dans le groupe contrôle a permis de garantir au maximum le respect de l'aveugle.
- Dans l'étude ENDEAR, 122 patients ont été inclus, 81 dans le groupe nusinersen et 41 dans le groupe contrôle. Les 2 critères de jugement principaux ont été conclusifs, en faveur du nusinersen avec :
 - 21/51 dans le groupe nusinersen versus 0/27 dans le groupe contrôle (41% versus 0 %, $p < 0,0001$) répondeurs sur la fonction motrice Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) (1^e critère de jugement principal),
 - HR = 0,53 ; IC₉₅ % [0,316-0,890] ; $p = 0,0046$ sur le risque de décès ou de mise sous ventilation permanente (2^e critère de jugement principal).Parmi les critères de jugement secondaires, analysés de manière hiérarchisée à la fin de l'étude, le risque de décès a été réduit de manière significative dans le groupe nusinersen : HR = 0,372 ; IC₉₅ % [0,1787 ; 0,7745] ; $p = 0,0041$.
- Dans l'étude CHERISH, 126 patients ont été inclus, 84 dans le groupe nusinersen et 42 dans le groupe contrôle. La fonction motrice (HFMSE - *Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded*), lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole, a été différente de +5,9 points sur une échelle de 66 points, en faveur du groupe nusinersen (IC₉₅ % [3,7 ; 8,1] ; $p = 0,0000002$). 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 de la fonction motrice 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] ; $p = 0,0006$).
- Dans l'amyotrophie spinale de type III, les données de 2 études de phase II en ouvert ne sont pas suffisantes pour conclure de manière robuste sur l'efficacité et la tolérance du nusinersen.
- Il n'y a pas de donnée chez les patients ayant une amyotrophie spinale de type IV.
- Les événements indésirables dans les 2 études de phase III ont été majoritairement d'ordre respiratoire et infectieux, liés soit à l'histoire naturelle de la maladie soit au mode d'administration par injections intrathécales et ponctions lombaires.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par SPINRAZA dans l'amyotrophie spinale 5q est :
 - important dans le type I, II et III,
 - insuffisant dans le type IV.
- SPINRAZA apporte une d'amélioration du service médical rendu** (ASMR III, modérée) dans la stratégie thérapeutique de l'amyotrophie spinale 5q de type I et II et n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de l'amyotrophie spinale 5q de type III.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital dans un périmètre restreint.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 31 janvier 2018 (CT-16362)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »