HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
SYNTHESE D'AVIS
16 DECEMBRE 2020

onasemnogene abeparvovec
ZOLGENSMA 2 x 10^{13} génomes du vecteur/mL, solution pour perfusion

Première évaluation

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène *SMN1*), avec un diagnostic clinique de SMA de type I et II ou pré-symptomatiques, et ayant jusqu'à 3 copies du gène *SMN2*.

Avis défavorable au remboursement dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi-allélique du gène *SMN1*) avec un diagnostic clinique de SMA de type III.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique, au même titre que SPINRAZA (nusinersen), dans la prise en charge des patients symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi-allélique du gène *SMN1)* avec un diagnostic clinique de SMA de type I ainsi que chez les patients pré-symptomatiques avec 1 à 2 copies du gène *SMN2*.

Pas de progrès dans la prise en charge des patients symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi-allélique du gène *SMN1)* avec un diagnostic clinique de SMA de type II ainsi que chez les patients pré-symptomatiques avec 3 copies du gène *SMN2.*

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge des patients atteints de SMA doit être faite le plus tôt possible en particulier dans les types I et II afin d'anticiper les complications respiratoires. La prise en charge actuelle comprend :

- Le traitement symptomatique, avec une approche multidisciplinaire, qui a pour objectif d'améliorer la qualité de vie. Il comprend notamment la kinésithérapie, l'ergothérapie et l'assistance respiratoire avec, dans certains cas, une ventilation non invasive, et une gastrostomie.
- SPINRAZA (nusinersen), un oligonucléotide antisens administré par voie intrathécale qui augmente la production de protéine SMN fonctionnelle en agissant sur l'épissage du gène SMN2. Avant l'arrivée de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), SPINRAZA (nusinersen) était le seul traitement disposant d'une AMM dans l'amyotrophie spinale 5q.

D'après les avis de la Commission de 2018 et 2020, SPINRAZA (nusinersen) est un traitement de première intention réservé aux patients :

- ayant une SMA de type I dont les symptômes ont débuté après l'âge de 3 mois,
- ayant une SMA de type II,
- ainsi que chez les nourrissons et enfants pré-symptomatiques ayant une SMA génétiquement confirmée avec 2 à 3 copies du gène *SMN2*.

La décision de prescription doit être cependant 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,
- et dans l'amyotrophie spinale de type III précoce, en prenant en compte la capacité de marche.

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

Place du médicament

Compte-tenu :

- de l'efficacité d'une administration IV unique de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) observée dans 3 études cliniques non randomisées, ouvertes, réalisées chez des patients symptomatiques atteints de SMA de type I (avec 2 copies du gène *SMN2*) et chez des patients pré-symptomatiques (avec 2 ou 3 copies du gène *SMN2*) en termes notamment de survie sans ventilation permanente et d'acquisition des principales étapes motrices du développement,
- des résultats qui suggèrent une amélioration importante par rapport à l'histoire naturelle de la maladie à 2 ans chez des patients symptomatiques mais sans guérison (persistance d'un handicap moteur et respiratoire) et avec des incertitudes sur le maintien de l'effet du traitement et l'évolution de ces patients à plus long terme,
- des limites importantes de la comparaison indirecte à SPINRAZA (nusinersen), seul autre médicament ayant l'AMM dans cette indication ayant fait l'objet d'un développement concomitant, ne permettant pas de connaitre avec exactitude la place de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA de type I par rapport à celui-ci,
- et d'une efficacité qui semble extrapolable aux patients avec un diagnostic clinique de SMA de type II compte tenu du continuum clinique entre les types I et II, de la physiopathologie de la maladie, du mécanisme d'action du médicament, et malgré l'absence de donnée chez ces patients,

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est un traitement de première intention, au même titre que SPINRAZA (nusinersen), à utiliser chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type I ou chez les patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à 3 copies du gène *SMN2*.

Chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type II, la Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est une option thérapeutique mais qu'il convient de privilégier SPINRAZA (nusinersen) dans l'attente de données chez ces patients.

En l'absence de donnée et compte tenu d'un besoin médical moindre et d'une efficacité non extrapolable, ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA de type III.

En raison de la complexité de la prise en charge de cette maladie, la décision de traitement par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) devra être prise au cas par cas lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence et de compétence des maladies

neuromusculaires de la filière FILNEMUS. De plus, conformément au RCP, le traitement doit être instauré et administré en milieu hospitalier et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de SMA.

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

- l'âge des patients, dans un contexte où la Commission rappelle la nécessité de débuter un traitement par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) le plus rapidement possible et si possible chez des patients pré-symptomatiques,
- l'état clinique des patients, dans la mesure où la Commission rappelle l'intérêt d'avoir une fonction respiratoire préservée et une absence de troubles de la déglutition pour administrer le traitement,
- les comorbidités des patients au regard du profil de tolérance de chaque traitement et notamment la toxicité hépatique importante de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec),
- les modalités d'administration différentes de ces médicaments,
- les données disponibles avec ces deux médicaments et leur niveau de preuve,
- ainsi que le choix des familles.

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

- les patients avec un diagnostic clinique de SMA de type II, contrairement à SPINRAZA (nusinersen),
- les patients avec une SMA de type I et 1 ou 3 copies du gène *SMN2*,
- les patients pesant plus de 13,5 kg,
- les patients traités après l'âge de 6 mois,
- et les patients qui auraient précédemment été traités par SPINRAZA (nusinersen).

Compte tenu des atteintes hépatiques biologiques constatées dans les études cliniques et des cas d'hépatites cliniques graves rapportés dans la littérature et par les experts, la Commission recommande la réalisation préalable d'un bilan hépatique ainsi qu'une surveillance hépatique étroite et une hospitalisation d'au moins 24h en USCP (unité de surveillance continue pédiatrique) suite à l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

Suite à la publication de cas de microangiopathie thrombotique chez des patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), la Commission recommande la mise en place d'une surveillance rénale chez tous les patients (créatininémie et bandelette urinaire) ainsi que la recherche d'une hémolyse (schizocytes, dosages haptoglobine et LDH) en cas de thrombopénie documentée.

Un suivi des patients à plus long terme dans le cadre d'un registre (cf. paragraphe 10 du présent avis) est indispensable pour évaluer, à moyen et long terme, l'effet de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) sur les fonctions respiratoires, motrice et cognitives, sur la mortalité et la qualité de vie ainsi que sa tolérance.

La Commission souligne enfin que, bien que constatée en pratique clinique, l'utilisation de SPINRAZA (nusinersen) chez des patients préalablement traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a pas été évaluée dans les études cliniques et n'a pas été validée par une AMM.

Recommandations particulières

En raison de la complexité de la prise en charge de cette maladie rare et des risques liés à l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), la Commission recommande que :

- la décision de traitement soit prise au cas par cas lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence et de compétence des maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS,
- l'utilisation de ce médicament soit réservée aux médecins hospitaliers spécialistes de la SMA,
- une surveillance hépatique étroite soit mise en place compte tenu des atteintes hépatiques biologiques constatées dans les études cliniques et des cas d'hépatites cliniques graves rapportés dans la littérature et par les experts,

- une surveillance rénale soit mise en place chez tous les patients (créatininémie et bandelette urinaire) ainsi que la recherche d'une hémolyse (schizocytes, dosages haptoglobine et LDH) en cas de thrombopénie documentée, compte tenu des cas de microangiopathie thrombotique (MAT) rapportés chez des patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec),
- et que l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) soit suivie d'une hospitalisation en USCP (unité de surveillance continue pédiatrique) pendant au minimum 24 heures.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr