



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE D'AVIS

8 SEPTEMBRE 2021

*risdiplam*

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

Première évaluation

### ► L'essentiel

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

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

### ► Quel progrès ?

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

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

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

## ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

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

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

### **Place du médicament**

Compte-tenu :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ► Recommandations particulières

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

*Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).*