

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 SEPTEMBRE 2021

onasemnogene abeparvovec
ZOLGENSMA 2 x 10¹³ génomes du vecteur/mL, solution pour perfusion

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du 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 1 et 2 ou pré-symptomatiques, ayant jusqu'à 3 copies du gène *SMN2*.

En raison des incertitudes liées aux risques graves de microangiopathie thrombotique (MAT) et d'atteintes hépatiques, la Commission souhaite réévaluer ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans un délai de 1 an à compter de la date de cet avis sur la base notamment des données des études en cours (cliniques et ATU), des données issues du registre et des données de pharmacovigilance.

► Quel progrès ?

La Commission de la Transparence considère que les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier son appréciation initiale :

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 1 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 2 ainsi que chez les patients pré-symptomatiques avec 3 copies du gène *SMN2*.

► 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 déficiente, en une injection intraveineuse unique ;
 - o SPINRAZA (nusinersen), un oligonucléotide antisens administré par voie intrathécale qui augmente la production de protéine SMN fonctionnelle en agissant sur l'épissage du gène SMN2, et ;
 - o désormais EVRYSDI (risdiplam), un modificateur d'épissage du gène SMN2 par voie orale qui dispose d'une AMM européenne depuis le 26 mars 2021.

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

- Dans la SMA de type 1 et chez les patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2, SPINRAZA et ZOLGENSMA sont des traitements de 1^{ère} intention. En l'absence de comparaison robuste, le choix entre ces deux traitements doit être fait au regard de l'âge, de l'état clinique et des comorbidités des patients, des modalités d'administration et du choix des familles ou encore des données disponibles et de leur niveau de preuve. Pour les patients atteints de SMA de type 1 sévère ayant débuté avant l'âge de 3 mois, la décision de prescription de SPINRAZA doit être discutée au cas par cas en prenant en compte notamment l'existence d'un syndrome restrictif respiratoire sévère. A noter que les experts recommandent actuellement le traitement des patients diagnostiqués au stade pré-symptomatique avec 4 copies du gène 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

Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier la place de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans la stratégie thérapeutique définie par la Commission de la Transparence lors de son évaluation initiale.

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) reste un traitement de 1^{ère} intention, au même titre que SPINRAZA (nusinersen), à utiliser :

- chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type 1,
- chez les patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2.

Chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type 2, en l'absence de donnée, la Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) reste une option thérapeutique mais qu'il convient de privilégier SPINRAZA (nusinersen).

Pour rappel, 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 3.

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 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 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 débiter 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) ainsi que le risque grave de microangiopathie thrombotique (MAT),
- 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 2, contrairement à SPINRAZA (nusinersen),
- les patients avec une SMA de type 1 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) ou EVRYSDI (risdiplam).

Compte tenu des atteintes hépatiques biologiques très fréquentes constatées dans les études cliniques et des cas d'atteintes hépatiques cliniques graves avec insuffisance hépatique aigue rapportés dans la littérature, durant la période de commercialisation 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 plusieurs cas de microangiopathie thrombotique (MAT) rapportés durant la période de commercialisation, environ 1 semaine à 10 jours suivant l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), la Commission recommande de mettre en place une surveillance rénale (créatininémie et bandelette urinaire) et une numération de la formule sanguine dans la semaine suivant la perfusion puis à intervalles réguliers chez tous les patients ainsi que la recherche d'une hémolyse (schizocytes, dosages haptoglobine et LDH) et un bilan rénal complet en cas de thrombopénie documentée. La Commission recommande également qu'une information claire soit donnée aux parents et aidants sur les signes et symptômes de la MAT, les éventuelles conséquences cliniques et la marche à suivre en cas de suspicion de MAT.

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) ou d'EVRYSDI (risdiplam) chez des patients préalablement traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a pas été évaluée dans les études cliniques.

► 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 pluridisciplinaire 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 très fréquentes constatées dans les études cliniques et des cas d'atteintes hépatiques cliniques graves avec insuffisance hépatique aigue rapportés dans la littérature, durant la période de commercialisation et par les experts,
- une surveillance rénale (créatininémie et bandelette urinaire) et une numération de la formule sanguine dans la semaine suivant la perfusion puis à intervalles réguliers soient mises en place chez tous les patients ainsi que la recherche d'une hémolyse (schizocytes, dosages haptoglobine et LDH) et d'un bilan rénal complet en cas de thrombopénie documentée, compte tenu de plusieurs cas de microangiopathie thrombotique (MAT) graves rapportés durant la période de commercialisation, environ 1 semaine à 10 jours suivant l'administration de 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.

Motif de l'examen	Réévaluation à la demande de la Commission
Indication concernée	Périmètre de l'indication concernée par la réévaluation¹ : La demande de réévaluation concerne uniquement le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi-allélique du gène SMN1), avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 et 2 ou des patients pré-symptomatiques, ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2.
SMR	IMPORTANT
ASMR	La Commission de la Transparence considère que les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier son appréciation initiale. ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) conserve une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique, au même titre que SPINRAZA (nusinersen), chez : - les patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 1, - les patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA et 1 à 2 copies du gène SMN2. ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique, excluant SPINRAZA (nusinersen), chez : - les patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 2, - les patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA et 3 copies du gène SMN2.
ISP	Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier l'appréciation initiale de la Commission. ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) reste susceptible d'avoir un impact supplémentaire de santé publique, au même titre que SPINRAZA (nusinersen).
Place dans la stratégie thérapeutique	Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier la place de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans la stratégie thérapeutique définie par la Commission de la Transparence lors de son évaluation initiale. ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) reste un traitement de 1^{ère} intention, au même titre que SPINRAZA (nusinersen), à utiliser : - chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type 1, - chez les patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2. Chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type 2, en l'absence de donnée, la Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) reste une option thérapeutique mais qu'il convient de privilégier SPINRAZA (nusinersen). Pour rappel, 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 3. 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 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 et administré en milieu hospitalier et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de SMA.

¹ Le périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation correspond au périmètre précédemment retenu par la Commission pour l'octroi d'un avis favorable au remboursement (SMR important, avis du 16 décembre 2020). Pour rappel, le SMR de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) a été jugé insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le reste de l'indication couverte par l'AMM à savoir dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi-allélique du gène SMN1) avec un diagnostic clinique de SMA de type 3 (cf. rubrique 07 du présent avis)

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 débiter 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) ainsi que le risque grave de microangiopathie thrombotique (MAT),
- 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 2, contrairement à SPINRAZA (nusinersen),
- les patients avec une SMA de type 1 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) ou EVRYSDI (risdiplam).

Compte tenu des atteintes hépatiques biologiques très fréquentes constatées dans les études cliniques et des cas d'atteintes hépatiques cliniques graves avec insuffisance hépatique aigue rapportés dans la littérature, durant la période de commercialisation 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 plusieurs cas de microangiopathie thrombotique (MAT) rapportés durant la période de commercialisation, environ 1 semaine à 10 jours suivant l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), la Commission recommande de mettre en place une surveillance rénale (créatininémie et bandelette urinaire) et une numération de la formule sanguine dans la semaine suivant la perfusion puis à intervalles réguliers chez tous les patients ainsi que la recherche d'une hémolyse (schizocytes, dosages haptoglobine et LDH) et un bilan rénal complet en cas de thrombopénie documentée. La Commission recommande également qu'une information claire soit donnée aux parents et aidants sur les signes et symptômes de la MAT, les éventuelles conséquences cliniques et la marche à suivre en cas de suspicion de MAT.

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) ou d'EVRYSDI (risdiplam) chez des patients préalablement traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a pas été évaluée dans les études cliniques.

Population cible	Les nouvelles données de sont pas de nature à modifier l'appréciation de la population cible estimée par la Commission de la Transparence lors de son évaluation initiale. La population cible incidente de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) serait au maximum de 130 nouveaux patients par an.
Recommandations	► Demandes de données Considérant l'impact attendu de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), les incertitudes sur sa place dans la stratégie thérapeutique et le maintien de son efficacité, la Commission souhaite être destinataire des résultats actualisés du registre européen (RESTORE) demandé par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle. La Commission rappelle qu'elle souhaite que ce registre européen puisse être alimenté par des registres nationaux préexistants dont le registre national SMA France mis en place par l'AP-HP et alimenté par l'ensemble des centres de référence de la filière FILNEMUS. Pour rappel ce registre maladie avait été demandé par la Commission en janvier 2018 lors de l'évaluation initiale de la spécialité SPINRAZA (nusinersen). La Commission souligne l'importance que les patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) soient inclus dans ce registre, notamment en vue de sa réévaluation. Ce recueil de données devra permettre de documenter les caractéristiques de la maladie par type, l'évaluation des fonctions motrice, respiratoire et neurocognitive, la qualité de vie, la tolérance et notamment d'obtenir de plusieurs amples informations sur le risque de MAT (incidence, facteurs prédictifs...), la mortalité et la stratégie thérapeutique des patients (symptomatiques et pré-symptomatiques) atteints d'amyotrophie spinale 5q. La Commission rappelle qu'elle souhaite obtenir les données finales issues de ces registres dans un délai maximum de 5 ans à compter de la date de l'évaluation initiale. Par ailleurs, en raison des incertitudes liées aux risques graves de microangiopathie thrombotique et d'atteinte hépatique, la Commission souhaite réévaluer ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans un délai de 1 an à compter de la date de cet avis sur la base notamment des données des études en cours (cliniques et ATU), des données issues du registre et des données de pharmacovigilance. Par ailleurs, concernant le risque grave identifié de MAT, la CT souligne les manquements du laboratoire concernant la déclaration proactive de certains cas confirmés lors des deux procédures d'évaluation réalisées à ce jour. Elle attend désormais que tous les nouveaux cas de MAT lui soit notifiés sans délai, y compris en dehors des procédures de réévaluation à venir. ► Autres demandes 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 pluridisciplinaire 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 très fréquentes constatées dans les études cliniques et des cas d'atteintes hépatiques cliniques graves avec insuffisance hépatique aigue rapportés dans la littérature, durant la période de commercialisation et par les experts, - une surveillance rénale (créatininémie et bandelette urinaire) et une numération de la formule sanguine dans la semaine suivant la perfusion puis à intervalles réguliers soient mises en place chez tous les patients ainsi que la recherche d'une hémolyse (schizocytes, dosages haptoglobine et

LDH) et d'un bilan rénal complet en cas de thrombopénie documentée, compte tenu de plusieurs cas de microangiopathie thrombotique (MAT) graves rapportés durant la période de commercialisation, environ 1 semaine à 10 jours suivant l'administration de 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.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la réévaluation à la demande de la Commission de la spécialité **ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) 2 x 10¹³ génomes du vecteur/mL, solution pour perfusion**, suite à des préoccupations de tolérance.

Pour rappel, l'onasemnogene abeparvovec est un médicament de thérapie génique. Il s'agit d'un vecteur viral qui utilise la capsid d'un virus adéno-associé de sérotype 9 (AAV9) recombinant non réplicatif dont l'ADN a été remplacé par un transgène, l'ADNc du gène humain de survie du motoneurone (SMN) et qui, après pénétration du virus dans le noyau des cellules transduites et activation par un promoteur hybride, permet l'expression continue de la protéine SMN humaine déficiente².

Cette spécialité a obtenu une AMM conditionnelle le 19 mai 2020 (renouvelée le 18 mai 2021) dans l'indication : « **ZOLGENSMA est indiqué dans le traitement :**

- *des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou*
- *des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2 ».*

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

Dans son avis d'inscription du 18 décembre 2020³, la Commission a octroyé à cette spécialité un service médical rendu (SMR) **important uniquement dans le traitement des patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 et 2 et des patients pré-symptomatiques, et ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2** (indication faisant l'objet de la présente réévaluation).

Dans l'autre partie de son AMM, à savoir le traitement des patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type 3, la Commission a considéré que le SMR était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

Dans l'indication retenue pour le remboursement, la Commission a considéré que l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) était :

- modérée (ASMR III) chez les **patients symptomatiques avec une de SMA de type 1** ainsi que chez les **patients ré-symptomatiques avec 1 à 2 copies du gène SMN2**,
- absente (ASMR V) chez les **patients symptomatiques avec une SMA de type 2** et chez les **patients pré-symptomatiques avec 3 copies du gène SMN2**.

Dans son avis la Commission a également émis plusieurs recommandations, notamment :

- que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) était un traitement de 1^{ère} 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 mais qu'il convenait de privilégier SPINRAZA (nusinersen) chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type II dans l'attente de données chez ces patients ;
- qu'en l'absence de comparaison robuste par rapport à SPINRAZA (nusinersen), le choix entre ces deux traitements devrait être fait en prenant en compte l'âge, l'état clinique et les comorbidités des patients, les modalités d'administration et le choix des familles ou encore les données disponibles et leur niveau de preuve ;

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

³ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) en date du 16 décembre 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18743_ZOLGENSMA_PIC_INS_AvisDef_CT18743.pdf

- qu'un bilan hépatique ainsi qu'une surveillance hépatique étroite et une hospitalisation d'au moins 24h en unité de surveillance continue pédiatrique devaient être réalisées suite à l'administration, compte tenu des atteintes hépatiques biologiques et cliniques rapportées ;
- qu'il est nécessaire de mettre en place 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, devait être réalisée suite à la publication de cas de microangiopathie thrombotique (MAT)⁴ ;
- un suivi des patients à plus long terme dans le cadre d'un registre était 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.

A noter qu'au regard de l'impact attendu de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et des incertitudes persistantes, la Commission avait demandé à être destinataire des données du registre européen RESTORE demandé par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle ainsi que du registre national SMA France demandé par la Commission en janvier 2018 lors de l'évaluation initiale de SPINRAZA (nusinersen) et dont elle a préconisé l'inclusion des patients français traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec). Elle avait enfin précisé vouloir réévaluer ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans un délai de 3 ans sur la base des études en cours (cliniques et ATU) et des données issues des registres.

Suite à l'apparition de nouveaux cas de MAT, la Commission a souhaité réévaluer précocement cette spécialité sur la base des conclusions du PRAC et du CHMP, des mesures prises sur le sujet ainsi que de toute nouvelle donnée disponible (réévaluation faisant l'objet du présent avis).

02 INDICATION

« Zolgensma est indiqué dans le traitement :

- des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi-allélique du gène *SMN1* et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou
- des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène *SMN1* et jusqu'à trois copies du gène *SMN2*. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré et administré dans un milieu hospitalier et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de SMA.

Avant l'administration d'onasemnogene abeparvovec, un bilan biologique initial incluant ce qui suit doit être réalisé :

- recherche d'anticorps anti-AAV9 à l'aide d'un dosage validé de façon appropriée ;
- fonction hépatique : alanine aminotransférase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT) et bilirubine totale ;
- dosage de la créatinine ;
- numération formule sanguine (comprenant le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire) ; et
- dosage de la troponine I.

La nécessité d'une surveillance étroite de la fonction hépatique et des taux de plaquettes et de troponine I après l'administration et la nécessité d'une corticothérapie doivent être prises en compte

⁴ Chand DH et al. Thrombotic Microangiopathy Following Onasemnogene Abeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series, J Pediatr 2021; 231: 265-8.

pour programmer le moment du traitement par l'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.4 [du RCP]).

En cas d'infections actives aiguës ou chroniques non contrôlées, le traitement doit être différé jusqu'à ce que l'infection se soit résolue ou soit contrôlée (voir sous-rubriques 4.2 et 4.4 Traitement Immunomodulateur [du RCP]).

Posologie

Pour perfusion intraveineuse unique exclusivement.

Les patients doivent recevoir une dose nominale de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg d'onasemnogene abeparvovec. Le volume total est déterminé en fonction du poids du patient.

Le tableau 1 [du RCP] présente la dose recommandée chez les patients pesant de 2,6 kg à 21,0 kg. [...]

Traitement immunomodulateur

Une réponse immunitaire à la capside du vecteur viral adéno-associé de sérotype 9 (AAV9) se produira après l'administration d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.4 [du RCP]). Des augmentations des taux de transaminases hépatiques, de troponine I ou une diminution du taux de plaquettes peuvent être induites (voir rubriques 4.4 et 4.8 [du RCP]). Une immunomodulation par corticoïdes est recommandée pour diminuer la réponse immunitaire. Si possible, le calendrier de vaccinations du patient doit être adapté par rapport à l'administration concomitante de corticoïdes avant et après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.5 [du RCP]).

Avant le début du traitement immunomodulateur et avant l'administration d'onasemnogene abeparvovec, le patient doit être évalué pour rechercher des symptômes de maladie infectieuse active de toute nature.

Il est recommandé d'instaurer un traitement immunomodulateur débutant 24 heures avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec, conformément au calendrier ci-dessous (tableau 2 [du RCP]). Les déviations par rapport à ces recommandations sont à l'appréciation du médecin traitant (voir rubrique 4.4 [du RCP]).

[...]

Populations particulières

[...]

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'onasemnogene abeparvovec chez les nouveau-nés prématurés avant que l'âge gestationnel à terme soit atteint n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'administration d'onasemnogene abeparvovec doit être envisagée avec prudence car la corticothérapie concomitante peut avoir des effets délétères sur le développement neurologique.

L'expérience chez les patients âgés de 2 ans et plus ou pesant plus de 13,5 kg est limitée. La sécurité et l'efficacité de l'onasemnogene abeparvovec chez ces patients n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 [du RCP]. Un ajustement de la dose ne doit pas être envisagé (voir tableau 1 [du RCP]).

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

L'onasemnogene abeparvovec est administré en perfusion intraveineuse unique. Il doit être administré à l'aide d'un pousse-seringue en perfusion intraveineuse unique lente d'environ 60 minutes. Il ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ou en bolus. »

Présentation^{5,6,7}

Les amyotrophies spinales (SMA - *Spinal Muscular Atrophy*) sont un groupe de maladies neuromusculaires, progressives, d'origine génétique. La plus fréquente est l'amyotrophie spinale proximale (également appelée amyotrophie spinale 5q ou amyotrophie spinale antérieure - ASA), une maladie héréditaire⁸, de transmission autosomique récessive, due à la mutation bi-allélique du gène *SMN1* situé sur le chromosome 5q (5q12.2-q13.3). Dans plus de 95 %, il s'agit de délétions homozygotes de l'exon 7 ou des exons 7 et 8 du chromosome 5q mais il peut aussi s'agir de mutations ponctuelles intragéniques.

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

Un second gène (*SMN2*) est également responsable de la production de la protéine SMN. Celui-ci est intact chez tous les patients atteints de SMA mais ne contribue à produire que 10 à 15 % de la protéine SMN complète et fonctionnelle (la protéine est non fonctionnelle dans 85 à 90 % des cas en raison d'une erreur d'épissage). En cas de mutation du gène *SMN1*, le faible taux de protéine SMN fonctionnelle codée par le gène *SMN2* est insuffisant pour maintenir la survie et le fonctionnement normal des motoneurons. Le nombre de copies du gène *SMN2* est variable d'un individu à l'autre mais il existe une corrélation inverse entre le nombre de copies *SMN2* et le phénotype clinique (la maladie serait d'autant plus sévère que le nombre de copies est faible), bien qu'il existe des exceptions. Les analyses menées sur de grands échantillons^{9,10} rapportent qu'environ 80 % des patients avec une SMA de type 1 ont 1 à 2 copies du gène *SMN2* (20 % ont 3 copies), 80 % des patients avec une SMA de type 2 ont 3 copies *SMN2* (10 à 15 % ont 2 copies et 5 à 10 % ont 4 copies) et les patients avec une SMA de type 3 ont soit 3 soit 4 copies *SMN2* (seulement 5 % ont 2 copies). De la même façon les patients avec une SMA de type 4 ont généralement entre 4 et 6 copies *SMN2* mais peuvent également présenter 2 ou 3 copies¹¹.

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

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

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

⁶ Orphanet. Amyotrophie spinale proximale. Juillet 2009 Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=633&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Amyotrophie-spinale-5q&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Amyotrophie-spinale-proximale&title=Amyotrophie%20spinale%20proximale&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=633&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Amyotrophie-spinale-5q&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Amyotrophie-spinale-proximale&title=Amyotrophie%20spinale%20proximale&search=Disease_Search_Simple)

⁷ EMA. ZOLGENSMA : EPAR – Public Assessment report. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf

⁸ A noter qu'environ 2 % des cas de SMA sont dus à des mutations *de novo*.

⁹ Feldkötter et al. Quantitative analyses of *SMN1* and *SMN2* based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. Am. J. Hum. Genet. 2002; 70: 358–368.

¹⁰ Calucho, M. et al. Correlation between SMA type and *SMN2* copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. Neuromuscul. Disord. 2018; 28 : 208–215.

¹¹ Souza PVS. et al. Clinical and radiological profile of patients with spinal muscular atrophy type 4. Eur J Neurol. 2021; 28(2):609-619.

Epidémiologie^{7,12,13}

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

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

Classification pronostique et clinique des SMA^{14,15,16,17}

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

- **SMA de type 1** (*maladie de Werdnig-Hoffmann ou amyotrophie spinale infantile sévère*) : la forme la plus sévère avec une espérance de vie souvent limitée à 2 ans. Elle apparaît avant l'âge de 6 mois et est caractérisée par l'absence d'acquisition de la station assise. Les principaux symptômes du type 1 sont l'hypotonie, les déformations articulaires, la cyphoscoliose, les troubles de la déglutition, une déformation de la cage thoracique et une faiblesse des muscles respiratoires entraînant une détresse respiratoire, une respiration paradoxale et des infections pulmonaires.
- **SMA de type 2** (*amyotrophie spinale infantile intermédiaire*), qui survient entre 6 et 18 mois de vie, est caractérisé par l'absence d'acquisition de la marche, des complications orthopédiques et une atteinte respiratoire pouvant amener à une insuffisance respiratoire. Avec une prise en charge précoce, ces patients pourront avoir une espérance de vie proche de celle de la population générale.
- **SMA de type 3** (*amyotrophie spinale juvénile ou maladie de Kugelberg-Welander*) débute entre 18 mois et 2 ans de vie après l'acquisition de la marche autonome. Ces patients restent capables de marcher plusieurs dizaines d'années, puis ils auront besoin d'assistance pour se déplacer. Un suivi de la fonction respiratoire est nécessaire tout au long de leur vie.
- **SMA de type 4** (*amyotrophie spinale de l'adulte*) débute après l'âge de 18 ans. L'évolution est généralement lente, avec une espérance de vie normale, sans atteinte de la marche pour la plupart des patients, avec cependant une faiblesse musculaire et quelques tremblements des extrémités.

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

L'annexe 1 présente les différents types de SMA selon l'âge d'apparition des symptômes et les fonctions motrices maximales (Kolb et al. 2011¹⁸), auxquels ont été ajoutés les probabilités de survie (Farrar et al. 2013¹⁹) et la distribution du nombre de copies *SMN2* (Feldköter et al. 2002⁹ ; Calucho et al 2018¹⁰).

Evolution naturelle de la SMA de type I

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

¹² Les Cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares. Données bibliographiques - 01/2020. Disponible sur : http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_ca_s.pdf

¹³ J. Andoni Urtizberea, Ferroudja Daidj et le réseau Filnemus. Combien de patients atteints de SMA en France ? Médecine/sciences 2018 ; 34 : 32-4.

¹⁴ Munsat TL et al. Meeting report. International SMA Consortium meeting (ISMALC). Neuromusc.Disord. 1992; 2: 423-428.

¹⁵ D'Amico A. et al. Spinal muscular atrophy. Orphanet Journal of Rare Disease. 2011; 6: 71.

¹⁶ Finkel R. S. et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology. 2014; 83: 810-817.

¹⁷ Barnérias C. et al. Amyotrophie spinale type 1 : enquête multicentrique des pratiques de soins et d'accompagnement palliatif sur deux périodes successives de 10ans. Archives de Pédiatrie. 2014; 21: 347-354.

¹⁸ Kolb S. J., Kissel J. T. Spinal muscular atrophy: a timely review. Arch Neurol. 2011; 68: 979-984.

¹⁹ Farrar M. A. et al. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. J. Pediatr. 2013; 162: 155-159.

Une enquête rétrospective multicentrique de la Société Française de neuropédiatrie réalisée sur une période de 20 ans (1989-2009)¹⁷ chez 222 patients atteints de SMA de type I qui rapporte un âge médian au diagnostic de 3 mois et un âge médian du décès de 7 mois (min-max : 1-24).

Une étude de cohorte prospective¹⁶ réalisée à partir de la base de données du *Pediatric Neuromuscular Clinical Research network* (PNCr database) concernant l'histoire naturelle de la maladie et recensant 337 patients atteints de SMA (types I, II et III) suivis dans 3 centres aux États-Unis. Au total, 34 patients atteints de SMA de type I diagnostiqués génétiquement (délétion homozygote *SMN1*) dont 23 patients avec 2 copies *SMN2* et 9 avec 3 copies *SMN2*, ont été inclus dans l'étude de cohorte entre mai 2005 et avril 2009 et suivi jusqu'à 36 mois. La survie sans ventilation permanente médiane était de 13,5 mois (10,5 mois chez les patients avec 2 copies *SMN2*). Chez les 23 patients avec 2 copies *SMN2*, le taux de survie à 13,6 mois était de 25 % (6/23). La fonction assise indépendante pendant plus de 10 secondes n'a été atteinte par aucun des patients. Aucun patient n'a eu de score CHOP-INTEND supérieur à 40 à la visite du 6^{ème} mois. La mutation c.859G>C du gène *SMN2* associé à un pronostic moins sévère n'a cependant pas été relevé dans cette étude.

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

Prise en charge diagnostique^{20,21}

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

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

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

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

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

²⁰ Mercuri E. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul. Disord.* 2018; 28: 103–115.

²¹ Jones C. et al. Spinal Muscular Atrophy (SMA) Subtype Concordance in Siblings: Findings From the Cure SMA Cohort. *J Neuromuscul Dis.* 2020; 7: 33-40.

Prise en charge thérapeutique^{20,22,23,24,25}

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 réplcatif dont l'ADN a été remplacé par l'ADNc du gène humain de survie du motoneurone (SMN) et permettant l'expression de la protéine SMN déficiente, en une injection intraveineuse unique ;
 - o SPINRAZA (nusinersen), un oligonucléotide antisens administré par voie intrathécale qui augmente la production de protéine SMN fonctionnelle en agissant sur l'épissage du gène SMN2, et ;
 - o Désormais EVRYSDI (risdiplam), un modificateur d'épissage du gène SMN2 par voie orale qui dispose d'une AMM européenne depuis le 26 mars 2021.

D'après les avis de la Commission de janvier 2018²⁶ et juillet 2020²⁷ pour SPINRAZA (nusinersen) et de décembre 2020³ pour ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) :

- Dans la SMA de type 1 et chez les patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2, SPINRAZA et ZOLGENSMA sont des traitements de 1^{ère} intention. En l'absence de comparaison robuste, le choix entre ces deux traitements doit être fait au regard de l'âge, de l'état clinique et des comorbidités des patients, des modalités d'administration et du choix des familles ou encore des données disponibles et de leur niveau de preuve. Pour les patients atteints de SMA de type 1 sévère ayant débuté avant l'âge de 3 mois, la décision de prescription de SPINRAZA doit être discutée au cas par cas en prenant en compte notamment l'existence d'un syndrome restrictif respiratoire sévère. A noter que les experts recommandent actuellement le traitement des patients diagnostiqués au stade pré-symptomatique avec 4 copies du gène SMN2²⁸ ;
- Dans la SMA de type 2, SPINRAZA est le traitement à privilégier alors que ZOLGENSMA est une option thérapeutique dans l'attente de données chez ces patients ;
- Dans la SMA de type 3, SPINRAZA est la seule option thérapeutique disponible, la décision de prescription devant être discutée au cas par cas en prenant en compte la date d'apparition des symptômes et la capacité de marche. La Commission a considéré que ZOLGENSMA n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique de ces patients ;
- Dans la SMA de type 4, aucun traitement n'est actuellement recommandé. ZOLGENSMA n'est en effet pas indiqué dans ce type clinique et la Commission a considéré que SPINRAZA n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Besoin médical

Le besoin médical dans la prise en charge de la SMA est à l'heure actuelle partiellement couvert par SPINRAZA (nusinersen), ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et EVRYSDI (risdiplam) disponible en ATU. Néanmoins, il persiste un besoin à disposer

²² Finkel R. S. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscul. Disord. 2018; 28: 197–207.

²³ Cuisset J M, Estournet B. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy. Revue Neurologique 2012; 168: 902-909.

²⁴ Waldrop MA, Elsheikh BH. Spinal Muscular atrophy in the treatment era. Neurol Clin; 2020;38 ; 505-518.

²⁵ Glascock J et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. J Neuromuscul Dis. 2018;5(2):145-158.

²⁶ HAS. Avis d'inscription de la commission de la Transparence du 31/01/2018 pour SPINRAZA. Disponible sur : https://has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16362_SPINRAZA_PIC_INS_Avis3_CT16362.pdf

²⁷ HAS. Nouvel examen du 22/07/2020 par la commission de la Transparence pour SPINRAZA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18244_SPINRAZA_PIC_NE_AvisDef_CT18244.pdf

²⁸ Glascock J et al. Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy via newborn screening who have 4 copies of SMN2. J Neuromuscul Dis. 2020;7(2):97-100.

d'alternatives plus efficaces, notamment à long terme, permettant d'améliorer le développement moteur, la qualité de vie et la survie des patients atteints de SMA, notamment chez ceux avec un type I et II.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été réalisée dans l'indication ayant obtenu un avis favorable au remboursement lors de l'évaluation initiale de décembre 2020. Les CCP de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q avec une mutation bi-allélique du gène *SMN1*, ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1 ou 2 ou des patients pré-symptomatiques avec jusqu'à trois copies du gène *SMN2*.

05.1 Médicaments

A l'heure actuelle, à l'exception de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), seule la spécialité SPINRAZA (nusinersen) dispose d'une AMM et a été évaluée par la Commission dans une indication superposable. La Commission l'a évalué en janvier 2018²⁶ dans cette indication puis en juillet 2020 spécifiquement dans la sous-population des nourrissons et enfants pré-symptomatiques²⁷. Elle est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication AMM	Date des avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
SPINRAZA (nusinersen) <i>Biogen France SAS</i>	Non	« SPINRAZA est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q »	31/01/2018 (inscription)	<u>SMA de types I, II et III :</u> SMR Important <u>SMA de type IV :</u> SMR insuffisant	ASMR III dans la stratégie thérapeutique de la SMA de <u>types I et II</u> . ASMR V dans la stratégie thérapeutique de la SMA de <u>type III</u> .	Oui (SMA de types I, II et III)
			22/07/2020 (nouvel examen chez les enfants pré-symptomatiques)	SMR important <u>uniquement</u> chez les enfants pré-symptomatiques avec une SMA génétiquement confirmée et ayant 2 à 3 copies du gène <i>SMN2</i> .	ASMR III chez les enfants pré-symptomatiques avec une SMA génétiquement confirmée et ayant 2 à 3 copies du gène <i>SMN2</i>	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter qu'une 3^{ème} spécialité, EVRYSDI (risdiplam), un modificateur d'épissage sélectif du gène *SMN2* administré par voie orale (solution buvable), dispose d'une AMM depuis le 26 mars 2021 dans une indication superposable, à savoir dans « *le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus, avec un diagnostic clinique de SMA de type 1, type 2 ou type 3 ou avec 1 à 4 copies du gène SMN2* ». A la date du présent avis, ce médicament est disponible en France dans le cadre d'une ATU de cohorte octroyée par l'ANSM (débutée le 6 avril 2021) et est en cours d'évaluation par la Commission. Dans l'attente et sous réserve de ses conclusions, cette spécialité est considérée comme un comparateur cliniquement pertinent de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

Plusieurs autres molécules ont fait l'objet d'essais cliniques dans le traitement de l'amyotrophie spinale mais aucune n'a montré de résultats satisfaisants²². L'albuterol, un agoniste β -adrénergique

est utilisé dans certains pays chez des patients ambulatoires capables de s'asseoir, néanmoins compte tenu du faible niveau de preuve de son efficacité, ce traitement ne constitue pas un comparateur cliniquement pertinent de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

05.2 Comparateurs non médicamenteux

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

► Conclusion

A la date de réalisation des études, les comparateurs cliniquement pertinents de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) étaient les traitements de support.

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

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dispose d'une AMM depuis le 24 mai 2019 dans l'indication : « *ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec-xioi) is an adeno-associated virus vector-based gene therapy indicated for the treatment of pediatric patients less than 2 years of age with spinal muscular atrophy (SMA) with bi-allelic mutations in the survival motor neuron 1 (SMN1) gene* ».

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population (AMM ou restreinte)
Royaume Uni	Oui	Mise à disposition des patients avec une SMA de type 1 sans attendre les conclusions du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ³ : patients avec une SMA de type 1 naifs de traitement ou les patients ayant été préalablement traités et ayant moins de 6 mois après validation par une équipe pluridisciplinaire.
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	En cours	-
Espagne	En cours	-
Italie	Oui	Patients avec une SMA de type 1 présentant un poids de moins de 13,5kg
Hongrie	En cours	-
Suède	En cours	-
Danemark	En cours	-
Suisse	En cours	-
Luxembourg	En cours	-
République tchèque	En cours	-
Autriche	Oui	AMM
Norvège	En cours	-

07 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

Date de l'avis (motif)	18 décembre 2020 (inscription)
Indication de l'AMM	« ZOLGENSMA est indiqué dans le traitement : - des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type I, ou - des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2. »
SMR (libellé)	<u>Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type I ou II et patients pré-symptomatiques, ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2 :</u> IMPORTANT <u>Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type III :</u> INSUFFISANT, pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
Place dans la stratégie thérapeutique	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 connaître 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 débiter 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 <i>SMN2</i>, - 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 <u>surveillance hépatique étroite</u> 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.
ASMR (libellé)	<u>Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type I :</u> Compte tenu : - de l'efficacité d'une administration IV unique de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) observée dans deux études non randomisées avec contrôle externe (STRIVE US et START), réalisées chez 37 patients symptomatiques atteints de SMA 5q de type I avec 2 copies du gène <i>SMN2</i> et âgés en moyennes de 3,5 mois, sur des critères de jugement cliniquement pertinents notamment la survie sans ventilation permanente et l'acquisition des principales étapes du développement moteur, - de la comparaison formalisée des résultats de ces études aux résultats recensés dans une cohorte historique décrivant l'histoire naturelle de la maladie et de la pertinence clinique du gain observé par rapport aux soins du support : - o survie sans ventilation permanente à 13,6 mois (90,9 % [20/22] vs 25 % dans la cohorte historique), - o la capacité à s'asseoir de façon indépendante pendant plus de 30 secondes à l'âge de 18 mois (59,1 % [13/22] vs 0 % dans la cohorte historique), - des données observationnelles de suivi à long terme de 13 patients traités dans l'étude START qui suggèrent, après un suivi médian d'environ 4,5 ans, le maintien des étapes du développement moteur avec la moitié des patients sans aucune assistance respiratoire et bien que ces résultats soient à interpréter avec précaution dans la mesure où plus de 50 % des patients (7/13) étaient sous traitement par SPINRAZA (nusinersen), et malgré : - l'absence de guérison de ces patients chez qui il persiste un handicap moteur et respiratoire avec des incertitudes sur la caractérisation de ce handicap à ce stade, - des incertitudes sur l'efficacité à moyen et long terme (y compris sur le développement cognitif et la qualité de vie) compte tenu d'un suivi limité, - les incertitudes sur l'apport de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans la stratégie thérapeutique actuelle compte tenu du co-développement avec SPINRAZA (nusinersen) et en raison des limites méthodologiques importantes de la comparaison indirecte ajustée effectuée, - et le profil de tolérance marqué par des atteintes hépatiques parfois sévères et l'absence de données de tolérance à moyen et long terme, la Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), au même titre que SPINRAZA (nusinersen), dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA de type I. <u>Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type II :</u>

Malgré le continuum clinique et l'efficacité attendue dans la SMA de type II, en l'absence de données chez ces patients la Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique, excluant SPINRAZA (nusinersen), des patients atteints de SMA de type II.

Patients pré-symptomatiques avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et 1 à 2 copies du gène SMN2 :

Compte tenu :

- de l'efficacité d'une administration IV unique de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) observée dans une étude non randomisée (SPRINT), réalisée chez 29 patients pré-symptomatiques atteints de SMA 5q dont une cohorte de 14 patients âgés en médiane de 21 jours avec 2 copies du gène SMN2 et susceptibles de développer principalement une SMA de type I,
- des résultats préliminaires qui suggèrent une modification de l'histoire naturelle de la maladie chez ces patients en termes d'acquisition de la station assise indépendante (8/14 ; 57,1 %), critère de jugement cliniquement pertinent,
- de l'intérêt d'administrer le plus précocement possible le traitement au regard de son mécanisme d'action,
- et malgré les incertitudes sur le bénéfice clinique et la tolérance à moyen et long terme avec un suivi inférieur à 1 an chez ces patients,

la Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), au même titre que SPINRAZA (nusinersen), dans la stratégie thérapeutique des patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA (mutation bi-allélique du gène SMN1) et 1 à 2 copies du gène SMN2.

Patients pré-symptomatiques avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et 3 copies du gène SMN2 :

Compte tenu :

- de l'hétérogénéité de la population de patients pré-symptomatiques avec 3 copies du gène SMN2, en termes de phénotype attendu et donc de besoin médical (patients susceptibles de développer préférentiellement un type II mais possiblement des types I ou III),
- des incertitudes sur l'impact de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) chez ces patients dans la mesure où, sans traitement, certains enfants avec une SMA de type II sont capables de se tenir debout sans aide (critère de jugement principal) et que la plupart des enfants avec une SMA de type III ont une marche autonome (critère de jugement secondaire hiérarchisé),
- et des incertitudes sur le bénéfice clinique et la tolérance à moyen et long terme avec un suivi < 9 mois.

la Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique, excluant SPINRAZA (nusinersen), des patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA (mutation bi-allélique du gène SMN1) et 3 copies du gène SMN2.

Demande de données

Considérant l'impact attendu de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), les incertitudes sur sa place dans la stratégie thérapeutique et le maintien de son efficacité, la Commission souhaite être destinataire des résultats du registre européen (RESTORE) demandé par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle.

La Commission souhaite que ce registre européen puisse être alimenté par des registres nationaux préexistants dont le registre national SMA France mis en place par l'AP-HP et alimenté par l'ensemble des centres de référence de la filière FILNEMUS. Pour rappel ce registre maladie avait été demandé par la Commission en janvier 2018 lors de l'évaluation initiale de la spécialité SPINRAZA (nusinersen).

La Commission souligne l'importance que les patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) soient inclus dans ce registre, notamment en vue de la réévaluation de ces deux spécialités.

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

La Commission souhaite obtenir les données issues de ces registres dans un délai maximum de 5 ans. Par ailleurs, elle réévaluera ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans un délai de 3 ans sur la base des données des études en cours (cliniques et ATU) et des données issues du registre

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour rappel, lors de son évaluation initiale du 16 décembre 2020³ la Commission de la Transparence a eu connaissance de façon fortuite et en toute fin de procédure de plusieurs cas de microangiopathie thrombotiques (MAT) chez des patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec). Elle avait alors recommandé 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.

Néanmoins, depuis son évaluation initiale de nouveaux cas de MAT ont été rapportés et différentes mesures ont été prises par les autorités européennes. La Commission a ainsi souhaité réévaluer cette spécialité sur la base des nouvelles données de tolérance, des conclusions du PRAC et du CHMP et des éventuelles modifications du RCP à ce sujet ainsi que de toute nouvelle donnée disponible.

Dans le cadre de cette réévaluation le laboratoire a fourni :

- De nouvelles données de pharmacovigilance :
 - o Les évaluations du PRAC et du CHMP concernant le risque de MAT (cf. rubrique 8.3.5 du présent avis) ;
 - o Les deux premiers rapports de pharmacovigilance (PSUR 1 et 2) couvrant la période du 24 mai 2019 au 23 novembre 2020 (cf. rubrique 8.3.3 du présent avis) ;
- De nouvelles données d'efficacité et de tolérance issues d'études cliniques :
 - o Le rapport final (cut-off du 16 novembre 2020) de l'étude STRIVE-EU menée chez des patients européens symptomatiques atteints de SMA de type 1 et dont les résultats n'étaient pas disponibles lors de l'évaluation initiale (cf. rubrique 8.1.1 et 8.3 du présent avis) ;
 - o Les résultats préliminaires actualisés (cut-off du 11 juin 2020) de l'étude SPRINT menée chez les enfants pré-symptomatiques et dont la Commission avait examiné les premiers résultats intermédiaires lors de son évaluation initiale (cf. rubriques 8.1.2 et 8.3 du présent avis) ;
- De nouvelles données en condition réelle d'utilisation :
 - o Le rapport final d'ATU de cohorte de juillet 2021 (cf. rubrique 08.4.2 du présent avis) ;
 - o Le premier rapport intermédiaire (cut-off du 4 juin 2020) du registre européen RESTORE (cf. rubrique 08.4.1 du présent avis).

Comme lors de l'évaluation initiale, les nouvelles données seront présentées en fonction des sous populations (patients symptomatiques et pré-symptomatiques). S'agissant d'une réévaluation, les principales données précédemment analysées par la Commission sont rappelées succinctement (pour plus de précisions se reporter à l'avis du 16 décembre 2020³).

08.1 Efficacité clinique

8.1.1 Patients symptomatiques atteints de SMA de type 1

8.1.1.1 Principales données précédemment analysées par la Commission

8.1.1.1.1 Etude STRIVE US (AVXS-101-CL-303)²⁹

➤ **Méthode**

L'étude STRIVE US est une étude clinique de phase III d'efficacité, ouverte, non randomisée, non comparative (mais avec comparaison externe prévue au protocole), multicentrique, menée aux

²⁹ Day, J. W. et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 202 ; 20 : 284–293.

Etats-Unis, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) administré en dose unique chez des patients atteints de SMA de type 1 en termes d'acquisition de la fonction assise indépendante ≥ 30 s à la visite de 18 mois (âge) ainsi qu'en termes de survie sans ventilation permanente à 14 mois.

Les patients inclus (symptomatiques ou pré-symptomatiques) devaient avoir un diagnostic génétique de SMA de type 1 (mutation bi-allélique du gène SMN1), 1 ou 2 copies du gène SMN2, être âgés de < 6 mois, avoir effectué un test de déglutition, sans assistance ventilatoire (invasive ou non invasive) à l'inclusion.

A J1 les patients recevaient une dose d'AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) à la dose de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg (posologie validée par l'AMM) en perfusion unique IV de 30 à 60 minutes puis entraient dans une période de suivi jusqu'à l'âge de 18 mois à l'issue de laquelle ils pouvaient poursuivre dans une étude de suivi pour l'évaluation de la tolérance à long terme (étude AVXS-101-LT-001).

Les co-critères de jugement principaux de l'étude STRIVE US étaient :

- **La proportion de patients acquérant la position assise indépendante ≥ 30 secondes à l'âge de 18 mois**, définie comme le pourcentage de patients capables de s'asseoir droit avec la tête levée pendant au moins 30 secondes à la visite des 18 mois (âge), conformément à la *Beylay Scales of Infant and Toddler Development* (version 3) et confirmé par un enregistrement vidéo.
- **La survie sans ventilation permanente à l'âge de 14 mois**, définie comme le pourcentage de patient en vie lors de la visite de 14 mois (âge) sans ventilation permanente (c'est-à-dire trachéotomie ou nécessité d'une assistance respiratoire ≥ 16 heures/jour grâce à un support non invasif pendant ≥ 14 jours consécutifs, en dehors d'une pathologie aiguë réversible* ou en péri opératoire).

Deux critères de jugements secondaires étaient hiérarchisés afin de contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests :

- **Proportion de patients maintenant la capacité à se développer**, définie comme l'absence de nutrition par voie mécanique (pas de tube d'alimentation ni d'autre moyen non oral), la tolérance de liquides clairs (selon test de déglutition) et le maintien du poids ($> 3^{\text{ème}}$ percentile pour l'âge et le sexe) à l'âge de 18 mois.
- **Proportion de patients indépendants d'une assistance respiratoire**, définie comme l'absence de recours à une assistance respiratoire journalière en dehors d'une pathologie aiguë réversible ou en péri opératoire (sur la base des données du dispositif de ventilation BiPAP) à l'âge de 18 mois.

L'analyse principale (analyse des co-critères de jugement principaux et secondaires) devait avoir lieu quand le dernier patient de la population ITT avait atteint la visite du 18^{ème} mois (âge).

Le protocole prévoyait des tests statistiques de norme afin de comparer les résultats à des valeurs fixes théoriques d'évolution naturelle de la maladie telle qu'observée dans la cohorte historique PNCR, soit 0,1 % pour l'acquisition de la position assise indépendante, le maintien de la capacité à se développer et l'indépendance vis-à-vis d'une assistance respiratoire et 25 % pour le taux de survie sans ventilation permanente à 13,6 mois¹⁶

➤ **Résultats**

▮ **Effectifs**

A la date de l'analyse principale (31 décembre 2019), 22 patients ont été inclus dans l'étude STRIVE US et ont reçu ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) constituant la population ITT et la population de tolérance. Parmi les 22 patients, 3 patients ont arrêté l'étude (un patient est décédé à l'âge de 7,8 mois, un patient a retiré son consentement à l'âge de 11,9 mois et un patient a eu un événement indésirable entraînant l'arrêt de l'étude à l'âge de 18 mois).

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

Il s'agissait en majorité de filles (54,5 %), d'âge médian lors de l'administration de 3,5 mois (min-max : 0,5 – 5,9) et pesant en moyenne 5,8 kg.

Tous les patients étaient capables d'avaler des liquides non épais et aucun ne nécessitait une assistance ventilatoire ou nutritionnelle conformément aux critères de sélection.

Concernant les caractéristiques de la maladie, l'âge d'apparition des symptômes était de 1,9 mois en moyenne. Tous les patients étaient symptomatiques, avaient une délétion bi-allélique du gène *SMN1* (conformément aux critères d'inclusion) et 2 copies du gène *SMN2*. A noter également qu'aucun patient n'avait une mutation c.859G>C de l'exon 7 du chromosome 5 responsable d'un phénotype moins sévère. Les principaux symptômes de la SMA à l'inclusion ainsi que les antécédents familiaux n'étaient pas disponibles à la date de l'évaluation.

► **Co-critères de jugement principaux**

- Proportion de patients acquérant la position assise indépendante

Au total, à la visite des 18 mois d'âge, 13 patients parmi les 22 patients de la population ITT (**59,1 % ; IC_{97,5%} [33,6 ; 81,4]**) étaient capables de s'asseoir sans aide pendant 30 secondes. Pour rappel, aucun patient n'était capable d'acquiescer cette étape du développement dans la cohorte historique PNCR¹⁶. La différence était statistiquement différente de 0 au risque d'erreur alpha unilatéral 0,025 ($p < 0,0001$). Le second co-critère de jugement principal pouvait donc être testé conformément à la séquence hiérarchique prédéfinie).

- Survie sans ventilation permanente

A la visite des 14 mois, 20/22 patients de la population ITT (90,9 %) ont survécu sans ventilation permanente. Pour rappel, la survie sans ventilation permanente était de 25 % à 13,6 mois dans la cohorte historique PNCR. La différence était statistiquement significative au risque d'erreur alpha 5 % ($p < 0,0001$). Le premier co-critère de jugement secondaire pouvait donc être testé conformément à la séquence hiérarchique prédéfinie.

► **Co-critères de jugement secondaires hiérarchisés**

- Maintien de la capacité à se développer

Au total, 9 patients sur les 22 patients de la population ITT (**40,9 % ; IC_{97,5%} [18,6 ; 66,4]**) ont rempli les 3 conditions définies au protocole lors de la visite des 18 mois d'âge et ont donc été considérés comme ayant maintenu la capacité à se développer. Pour rappel, aucun patient de la cohorte PNCR n'était capable de maintenir sa capacité à se développer. La différence était statistiquement différente de 0 au risque d'erreur alpha unilatéral de 0,025 ($p < 0,0001$). Le second co-critère de jugement secondaire pouvait donc être testé conformément à la séquence hiérarchique prédéfinie.

- Patients indépendants d'une assistance respiratoire

A l'âge de 18 mois, 18 patients sur 22 (**81,8 %**) n'étaient pas sous assistance ventilatoire selon les données du dispositif de ventilation BiPAP. Pour rappel, aucun patient de la cohorte PNCR n'était capable de rester indépendant vis-à-vis d'une assistance ventilatoire. La différence par rapport au résultat retrouvé dans la cohorte historique PNCR était statistiquement significative au risque d'erreur alpha unilatéral 0,025 ($p < 0,0001$).

8.1.1.1.2 Etude START (AVXS-101-CL-101)³⁰

► **Méthode**

L'étude START est une étude clinique de phase I, de tolérance, d'escalade de dose, ouverte, non randomisée, non comparative (mais avec comparaison externe prévue au protocole), monocentrique menée aux Etats Unis.

Les patients inclus étaient symptomatiques atteints de SMA de type I avec un diagnostic génétique de SMA (délétion bi-allélique du gène *SMN1*), 2 copies du gène *SMN2* et sans assistance ventilatoire invasive.

Les patients recevaient une administration d'AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) selon 4 cohortes séquentielles de dose puis entraient enfin dans une période de 2 ans de suivi de la

³⁰ Mendell et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy New England Journal of Medicine. 2017 ; 377 : 1713-22

tolérance à l'issue de laquelle les patients pouvaient entrer dans une étude de suivi pour l'évaluation de la tolérance à long terme (étude AVXS-101-LT-001).

Le critère de jugement principal de cette étude était la tolérance. Les principaux critères de jugement secondaires d'efficacité étaient la survie sans ventilation permanente – SSV (même définition que pour l'étude STRIVE US) la variation du score CHOP-INTEND et l'amélioration de la fonction motrice et de la force musculaire (définies par l'acquisition d'étapes importantes du développement incluant notamment la capacité à s'asseoir seul et à se retourner sans assistance).

L'analyse principale d'efficacité (critères de jugement principal et additionnels) a eu lieu quand le dernier patient de la population ITT avait atteint 13,6 mois

Comme pour l'étude STRIVE US, les proportions de patients survivants sans ventilation et de patients capables d'améliorer la fonction motrice et la force musculaire ont été comparées (tests statistiques de norme) à des valeurs fixes théoriques d'évolution naturelle de la maladie telle qu'observée dans la cohorte historique PNCR, soit 25 % à 13,6 mois et 8 % à 24 mois pour la SSV et 0,1 % pour la fonction motrice et force musculaire¹⁶.

➤ **Résultats**

■ **Effectifs**

A la date de l'analyse (14 août 2018), 15 patients ont été inclus dans l'étude START et ont reçu le traitement, correspondant à la population ITT et à la population de tolérance. Parmi ceux-ci, 12 ont été inclus dans la cohorte 2 ($2,0 \times 10^{14}$ vg/kg, dose validée par l'AMM).

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

Les patients étaient principalement de filles (60 %), d'âge médian (lors de l'administration du traitement) de 4,1 mois et pesant en moyenne 5,9 kg.

Seuls 4 patients (26,7 %) étaient capables d'avaler des liquides non épais. Plus de la moitié d'entre eux (53,3 %) nécessitaient une assistance nutritionnelle non orale et 26,7 % une assistance respiratoire. Concernant les caractéristiques de la maladie, celle-ci s'était déclarée depuis l'âge de 1 mois et demi en moyenne et seuls 4 patients avaient un membre de la fratrie atteints. Tous les patients avaient une délétion bi-allélique du gène *SMN1* et 2 copies du gène *SMN2* (conformément aux critères d'inclusion). A noter qu'aucun patient n'avait une modification c.859G>C de l'exon 7 du chromosome 5 responsable d'un phénotype moins sévère. Parmi les principaux symptômes de la SMA à l'inclusion on note une hypotonie concernant 100 % des patients, une faiblesse des membres (86,7 %) et une difficulté pour avaler et/ou s'alimenter (40 %).

■ **Principaux critères de jugement secondaires d'efficacité**

A la date de l'analyse du critère de jugement principal (20 janvier 2017), date à laquelle tous les patients avaient atteint la visite des 13,6 mois, tous les patients de la cohorte 2 (12/12 ; 100 % ; IC_{95%} [73,54 ; 100,0]) étaient vivants sans ventilation permanente. La survie sans ventilation permanente à 24 mois (analyse non prévue au protocole) était également de 100 % (12/12).

A l'inclusion, le score CHOP-INTEND moyen dans la cohorte 2 était de 28,17 points (+/- 12,891).

A la date de l'analyse (20 janvier 2017), tous les patients avaient une variation cliniquement pertinente (≥ 4 points) du score CHOP-INTEND. Au 12^{ème} mois, la variation moyenne du score dans la cohorte 2 était de + 25,70 points (n = 9) et de + 30,7 points à 24 mois (n = 6).

Concernant la fonction motrice et la force musculaire, 11 patients (92,0 %) étaient capables de tenir leur tête sans aide > 3 sec, 9 patients (75,0 %) et 5 patients (33,3 %) étaient capables de s'asseoir de façon indépendante > 5 sec et > 30 sec, 2 patients (13,3 %) étaient capables de se tenir debout de façon indépendante et de marcher seul.

8.1.1.1.3 Étude observationnelle AVXS-101-LT-001

Les résultats d'efficacité disponibles concernant l'étude AVXS-101-LT-001 précédemment analysées par la Commission étaient issus d'une analyse intermédiaire non prévue au protocole (cut-off 31 décembre 2019) réalisée sur demande de l'EMA dans le cadre de la procédure d'AMM.

➤ **Méthode**

L'étude AVXS-101-LT-001 est une étude observationnelle, monocentrique, réalisée au États-Unis, de suivi à long terme des patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans l'étude de phase I START. L'objectif principal est d'évaluer la tolérance à long terme du médicament (jusqu'à 15 ans) mais des données d'efficacité ont également été relevées pour évaluer le maintien et/ou l'acquisition des étapes du développement.

➤ **Résultats préliminaires**

Au total, 13 patients de l'étude START avaient accepté de participer à l'étude de suivi dont 3 patients de la cohorte 1 et 10 patients de la cohorte 2 (posologie validée par l'AMM).

L'âge moyen à l'inclusion était de 2,8 ans (ET : 0,65 ; min-max : 2,1-3,8). Il s'agissait en majorité de filles (N = 7 ; 53,8 %), de poids moyen 12,18 kg (ET : 1,428).

A la date d'analyse (31 décembre 2019), avec un suivi total médian (depuis l'administration du traitement) de 52,5 mois (4,4 ans ; min-max : 4,1-5,1) tous les patients de la cohorte 2 de l'étude START (âgés en moyenne de 57,2 mois, min-max : 51,3-67,5) avaient maintenu l'ensemble des étapes du développement acquises à la fin de l'étude START. De plus, 2 patients ont réussi à se lever avec une aide alors que cette étape n'avait pas été acquise. Aucun patient n'était sous ventilation permanente et 5/10 (50 %) n'avaient aucune assistance respiratoire.

Néanmoins à l'inclusion dans l'étude LT-001, 4 patients sur 13 avaient débuté un traitement par nusinersen (SPINRAZA), dont 2 dans la cohorte 2. A la date d'analyse, 7 patients sur 13 (53,8 %), dont 4 patients (40,0 %) de la cohorte 2, étaient sous traitement par nusinersen (SPINRAZA).

8.1.1.2 Nouvelles données déposées dans le cadre de la réévaluation

8.1.1.2.1 Etude STRIVE EU (AVXS-101-CL-302)

➤ **Méthode**

Référence	Etude STRIVE EU (AVXS-101-CL-302) ³¹
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03461289
Type d'étude	Etude clinique de phase III, d'efficacité, ouverte, non randomisée, non comparative (avec comparateur externe), multicentrique, européenne.
Objectifs principaux de l'étude	Évaluer l'efficacité de l'onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) administré en dose unique chez des patients atteints de SMA de type 1 en termes d'acquisition de la fonction assise indépendante ≥ 10 s à la visite de 18 mois (âge).
Date et durée de l'étude	Début de l'étude (1 ^{er} patient inclus) : 16 août 2018 Fin de l'étude (dernière visite du dernier patient) : 11 septembre 2020 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 16 novembre 2020
Cadre de l'étude	L'étude a été conduite dans 10 centres en Europe (dont 1 centre en France ayant inclus 2 patients)
Principaux critères d'inclusion	▪ Patients <u>symptomatiques ou pré-symptomatiques</u> atteints de SMA de type 1, avec : - une mutation bi-allélique du gène <i>SMN1</i> (délétion ou mutation ponctuelle) et, - 1 ou 2 copies du gène <i>SMN2</i> (incluant la mutation du gène <i>SMN2</i> c.859G>C = phénotype moins sévère) ▪ Âge < 6 mois (<180 j) <u>au moment de l'administration de l'onasemnogene abeparvovec</u> et ▪ Ayant effectué un test de déglutition avant l'administration
Principaux critères de non-inclusion	▪ Intervention chirurgicale attendue ou prévue pour une scoliose pendant l'étude ▪ Recours à une assistance respiratoire invasive (trachéotomie avec pression positive) ou oxymétrie de pouls < 95 % à la visite de screening ▪ Recours à une assistance ventilatoire non invasive en moyenne ≥ 12 heures / jour pendant les semaines avant la visite de screening ▪ Signe d'aspiration sur la base d'un test de déglutition ou poids < 3^{ème} percentile selon l'âge (<i>WHO Child Growth Standard</i>). ▪ Traitement concomitant pour une myopathie ou une neuropathie, un diabète et immunosuppresseurs dans les 3 mois précédant le début de l'étude (corticoïdes, cyclosporine, tacrolimus, méthotrexate, cyclophosphamide, immunoglobulines par voie iv, rituximab) ▪ Présence d'anticorps associés aux adénovirus de sérotype 9 (anti-AAV9) avec une titration >1 :50 selon la technique ELISA

³¹ Etude non publiée à la date du présent avis.

	- GGT > 3 LSN, bilirubine ≥ 3,0 mg/dl, créatinine ≥ 1,8 mg/dl, hémoglobine < 8 ou > 18 g/dl, leucocytes > 20 000/mm³ - Infection virale (incluant les infections à VIH) ou sérologie positive pour l'hépatite B ou C - Participation à un essai clinique dans la SMA
Schéma de l'étude	ET : early termination L'étude comprenait une période de sélection de 28 jours (J-30 à J-2) pendant laquelle l'éligibilité des patients était évaluée selon les critères de sélection définis ci-dessus. Les patients qui remplissaient les critères de sélection entraient dans la période de traitement et d'observation (J-1 à J3). A J-1 les patients étaient hospitalisés pour le bilan avant traitement. A J1 les patients recevaient une dose unique d'AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) et restaient sous surveillance pendant 48 h (période d'observation). Pendant la période de suivi (J4 à la fin de l'étude c'est-à-dire à l'âge de 18 mois), les patients revenaient régulièrement et de façon programmée pour l'évaluation de l'efficacité jusqu'à l'âge de 18 mois (les patients étaient donc suivis au minimum 1 an). Toute visite manquée devait être reprogrammée dans les 7 jours. Les dates de visites étaient notifiées par rapport au jour du traitement, à l'exception des visites du 14 et du 18^{ème} mois qui étaient liées à la date de naissance et pour lesquelles les patients devaient revenir entre 0 et 14 jours après la date de leur 14^{ème} ou 18^{ème} mois. A l'issue de la visite du 18^{ème} les patients pouvaient poursuivre dans une étude de suivi pour l'évaluation de la tolérance à long terme.
Traitement étudié	Onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) à la dose de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg (posologie validée par l'AMM) en perfusion unique IV d'environ 60 minutes.
Traitements concomitants	Les patients recevaient une prémédication journalière par prednisolone à la dose de 1 mg/kg/j, commençant 24 heures avant l'administration de l'onasemnogene abeparvovec (AVXS-101). Après 30 jours de traitement, la posologie de la prednisolone pouvait être diminuée progressivement si les ALAT et les ASAT étaient < 2 LSN. Si les ALAT et les ASAT étaient > 2 LSN la prednisolone était maintenue à la posologie initiale jusqu'à la normalisation des enzymes hépatiques. L'utilisation de corticoïdes (or prednisolone) était permise si elle faisait partie de la prise en charge de routine. Les médicaments pour traiter un diabète, une myopathie, une neuropathie, la SMA (ex : nusinersen et acide valproïque), les B agoniste oraux ainsi que les immunosuppresseurs, plasmaphérèse et immunomodulateurs n'étaient pas autorisés pendant l'étude.
Critère de jugement principal	Proportion de patients (uniquement symptomatiques atteints de SMA de type 1 avec 2 copies du gène SMN2 et sans mutation c.859G>C) acquérant la position assise indépendante ≥ 10 secondes à l'âge de 18 mois. La position assise indépendante était définie comme la capacité à s'asseoir droit avec la tête levée sans s'aider des mains ou des bras pendant au moins 10 secondes jusqu'à la visite des 18 mois d'âge (selon le <i>WHO Multicentre Growth Reference Study Milestones</i> ³²), et confirmée par un enregistrement vidéo.
Principaux critères de jugement secondaire d'efficacité	<u>Critère de jugement secondaire hiérarchisé :</u> Survie sans ventilation permanente à l'âge de 14 mois uniquement chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type 1 avec 2 copies du gène SMN2 et sans mutation c.859G>C. La ventilation permanente était définie comme une trachéotomie ou la nécessité d'une assistance respiratoire ≥ 16 heures/jour grâce à un support non invasif pendant ≥ 14 jours consécutifs, en dehors d'une pathologie aiguë réversible* ou en péri opératoire. * Une « pathologie aiguë réversible » était définie comme toute affection autre que la SMA entraînant une augmentation des interventions médicales (assistance respiratoire, traitement de secours...), réversible ou améliorée après une intervention définitive (chirurgie, antibiotiques) ou l'introduction de soins de soutien intensifs tels que l'hospitalisation. <u>Critères de jugement secondaires exploratoires :</u> - Proportion de patients qui, à 18 mois, acquièrent la capacité : - de tenir leur tête droite sans aide ou support - de rouler des 2 cotés à partir de la position dorsale - de s'asseoir avec une aide - de s'asseoir de façon indépendante >10 s

³² Wijnhoven TMA, et al. WHO Multicentre Growth Reference Trial Group. Assessment of gross motor development in the WHO multicenter growth reference trial. *Food Nutr Bull.* 2004;25(1 Suppl 1):S37S45.

	○ de ramper ○ de prendre appui pour se mettre debout ○ de se mettre debout avec une aide ○ de tenir debout seuls ○ de marcher avec une aide ○ de marcher seuls ▪ Amélioration moyenne des sous-scores de motricité globale et fine maximaux sur l'échelle de Bayley à 18 mois ▪ Proportion de patients atteignant les paliers du score CHOP-INTEND³³ : ≥ 40, ≥ 50, ≥ 58 ▪ Proportion de patients indépendant de toute assistance respiratoire (absence de support ventilatoire journalier) à 18 mois ▪ Proportion de patients avec la capacité à se développer (maintenant la capacité de déglutir, le poids $> 3^{\text{ème}}$ percentile selon l'âge et sans support nutritionnel non oral) à 18 mois ▪ Age auquel les patients ont acquis pour la première fois la capacité à s'asseoir de façon indépendant ≥ 10 secondes selon le <i>WHO Multicentre Growth Reference Study Milestones</i> <i>*A noter que ces étapes du développement étaient évaluées selon l'échelle de Bayley (Bayley Scale of Infant Development) mais également selon la définition de l'OMS (WHO Multicentre Growth Reference Study Milestones) sauf pour la capacité à tenir la tête droite, à ramper et à rouler des 2 côtés, non prises en comptes dans l'évaluation proposée par l'OMS.</i>
Taille de l'échantillon	Sur la base des résultats de l'étude de phase I START (AVXS-101-CL-101), entre 25 et 50 % des patients symptomatiques avec 2 copies du gène SMN2 et sans la mutation c.859G>C. traités par l'onasemnogene abeparvovec devraient atteindre le critère de jugement principal concernant la position assise indépendante pendant 10 secondes. Compte tenu que ce pourcentage semble être égal à 0 % (pas supérieur à 0,1 %) en l'absence de traitement sur la base des résultats de la cohorte historique PNCR¹⁶, afin de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre le traitement à l'étude et la cohorte historique avec une puissance de 95 % au risque alpha unilatéral de 0,025, la population ITT devait être composée d'au moins 25 patients. Afin de prendre en compte les patients exclus ou sorties d'étude, l'inclusion de 30 patients était donc prévue. Concernant le critère de jugement secondaire hiérarchisé (survie sans ventilation permanente), considérant un taux de survie de 80 % à 14 mois sous onasemnogene abeparvovec d'après les résultats de l'étude AVXS-101-CL-101 et un taux de survie de 25 % en l'absence de traitement d'après les données historiques de la cohorte PNCR¹⁶, un échantillon de 25 patients permettrait de mettre en évidence une différence statistiquement significative au risque d'erreur alpha bilatéral 5 % avec une puissance > 90 %.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Dates d'analyses des données</u> Aucune analyse intermédiaire n'était prévue. L'analyse principale devait avoir lieu quand le dernier patient de la population ITT avait atteint la visite du 18^{ème} mois (âge). <u>Populations d'analyse</u> - Population de patients inclus correspondant à la population de tolérance : définie comme l'ensemble des patients inclus dans l'étude et ayant reçu au moins une dose d'onasemnogene abeparvovec - Population ITT : définie comme l'ensemble des patients inclus avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et 2 copies du gène SMN2 (sans la mutation du gène SMN2 c.859G>C) et qui ont reçu l'onasemnogene abeparvovec dans les 180 jours (6 mois) d'âge. - Population EC (efficacy completers) : définie comme tous les patients qui ont effectué la visite des 14 mois d'âge. <u>Méthode d'analyse des critères de jugement</u> Pour l'analyse de l'efficacité, les résultats sont comparés à l'évolution naturelle de la maladie telle qu'observée chez 23 patients de la cohorte PNCR ayant 2 copies du gène SMN2 et pas de mutation c.859G>C, soit 0,1 % pour l'acquisition de la position assise indépendante et 25 % pour le taux de survie sans ventilation permanente à 13,6 mois¹⁶ (cf. paragraphe 04 du présent avis). L'analyse des critères d'efficacité a été réalisée dans la population ITT (analyse principale) et la population des « efficacy completers ».

³³ Le score CHOP-INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*) est une échelle allant de 0 à 64 points (meilleur score) permettant l'évaluation des capacités motrices chez les enfants atteints d'amyotrophie spinale 5q de type I. Au total, 16 items évaluent les mouvements, les capacités à se retourner, de flexion, extension, chacun avec un score de 0 à 4. Un patient est considéré comme répondeur si une amélioration d'au moins 4 points est observée entre le score mesuré à la dernière visite et le score à l'inclusion. [Glanzman AM. et al. *The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. Neuromuscul Disord.* 2010;20(3):155-61. Glanzman AM. et al. *Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND).* *Pediatr Phys Ther.* 2011;23(4):322-6.]

Les analyses du critère de jugement principal de l'acquisition de la position assise indépendante a été réalisée à l'aide d'un test binomial exact au risque d'erreur alpha unilatéral de 0,025. Les intervalles de confiance à 97,5 % ont été calculés.

L'analyse du critère de jugement secondaire hiérarchisé de la survie sans ventilation permanente a été réalisée à l'aide d'un test de Fisher au risque d'erreur alpha bilatéral de 0,05. Les intervalles de confiance à 95 % ont été calculés.

Gestion de la multiplicité

Tous les tests ont été réalisés avec un risque alpha bilatéral de 5 %. Afin de contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, une séquence hiérarchique a été mise en place pour l'analyse du critère de jugement principal et du critère de jugement secondaire de survie sans ventilation permanente. Ce critère de jugement était testé uniquement si le résultat sur le critère de jugement principal était statistiquement significatif en faveur du traitement par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) par rapport aux résultats de la cohorte historique PNCR au risque d'erreur alpha bilatéral 5 %.

Aucune hiérarchisation n'a été mis en place pour les autres critères de jugements secondaires considérés comme exploratoires et non détaillés dans le présent avis.

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

➤ **Résultats**

■ **Effectifs**

Au total, 33 patients ont été inclus dans l'étude STRIVE EU et ont reçu le traitement à l'étude constituant la population incluse et la population de tolérance.

Tous les patients inclus avaient 2 copies du gène SMN2 et pas de mutation c.859G>C. Néanmoins 1 patient avait reçu le traitement après l'âge des 6 mois (181 jours) et a donc été exclu de la population ITT, constituée de 32 patients.

Parmi les 33 patients inclus, tous avaient terminé le suivi des 14 mois d'âge (constituant également la population des « *efficacy completers* ») et seulement 6 patients (18,2 %) avaient atteint le suivi des 19 mois d'âge.

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

Au total, 57,6 % des patients (n = 19) étaient des filles, d'âge médian 4,1 mois (min-max : 1,8-6). Le poids à l'inclusion était de 5,8 kg et l'âge gestationnel à la naissance était de 39 semaines. Environ 94 % et 70 % des patients étaient respectivement capables d'avalier des liquides épais et ne nécessitaient pas d'assistance nutritionnelle. Enfin, plus de 27 % des patients avaient eu une assistance respiratoire.

Les caractéristiques démographiques et cliniques sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous.

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

Caractéristiques	Total (N = 33)
Age à l'administration - mois	
Moyen (ET)	4,06 (1,28)
Médian (min – max)	4,1 (1,8 – 6,0)
Sexe – n (%)	
Filles	19 (57,6)
Garçons	14 (42,4)
Poids à l'inclusion - kg	
Moyen (ET)	5,84 (1,04)
Taille à l'inclusion - cm	
Moyenne (ET)	62,06 (3,80)
Capacité à avaler – n (%)	
Oui	32 (97,0)
Assistance nutritionnelle – n (%)	
Oui	9 (27,3)
Assistance ventilatoire – n (%)	
Oui	9 (27,3)
Invasive	0
Non invasive	9 (27,3)
Analyse génétique – n (%)	

Délétion bi-allélique du gène <i>SMN1</i>	33 (100)
Mutation ponctuelle <i>SMN1</i>	0
Mutation c.859G>C <i>SMN2</i>	0
1 copie <i>SMN2</i>	0
2 copies <i>SMN2</i>	33 (100)
Antécédent familial de SMA	
Oui	2 (6,1)
Non	27 (81,8)
Inconnu	4 (12,1)
Age d'apparition des symptômes – mois	
Moyen (ET)	1,6 (0,90)
Âge au diagnostic - jours	
N	29*
Moyen (ET)	81,3 (36,42)
Score CHOP-INTEND - points	
Moyen (ET)	27,9 (8,26)
Principaux symptômes de la SMA	
Hypotonie	29 (87,9)
Faiblesse des membres	22 (66,7)
Pneumonie ou symptômes respiratoires	15 (45,5)
Fasciculations de la langue	9 (27,3)
Difficultés à avaler et à se nourrir	6 (18,2)
Retard de développement	5 (15,2)

ET : écart type ; SMN : *survival motor neuron* ; CHOP-INTEND : *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*

*la date exacte du diagnostic n'était pas connue pour 4 patients

► **Critère de jugement principal : Acquisition de la position assise indépendante pendant > 10 secondes avant 18 mois d'âge dans la population ITT**

Pour rappel, l'acquisition de la position assise indépendante était définie comme le pourcentage de patients capables de s'asseoir droit avec la tête levée sans aides des mains et des bras pendant au moins 10 secondes jusqu'à la visite des 18 mois d'âge, conformément à *WHO Multicentre Growth Reference Study Milestones* et confirmé par un enregistrement vidéo.

Au total, 14 patients parmi les 32 patients de la population ITT (43,8 % ; IC_{97,5%} [26,4 ; 100,0]) ont été capables de s'asseoir sans aide pendant 10 secondes lors de n'importe quelle visite jusqu'à la visite des 18 mois d'âge. Pour rappel, aucun patient n'était capable d'acquiescer cette étape du développement dans la cohorte historique PNCR¹⁶. La différence était statistiquement différente de 0,1% au risque d'erreur alpha unilatéral 0,025 ($p < 0,0001$).

A noter que le nombre de patient ayant acquis et maintenu cette étape du développement à la visite des 18 mois n'est pas connu.

➤ **Analyse en sous-groupe**

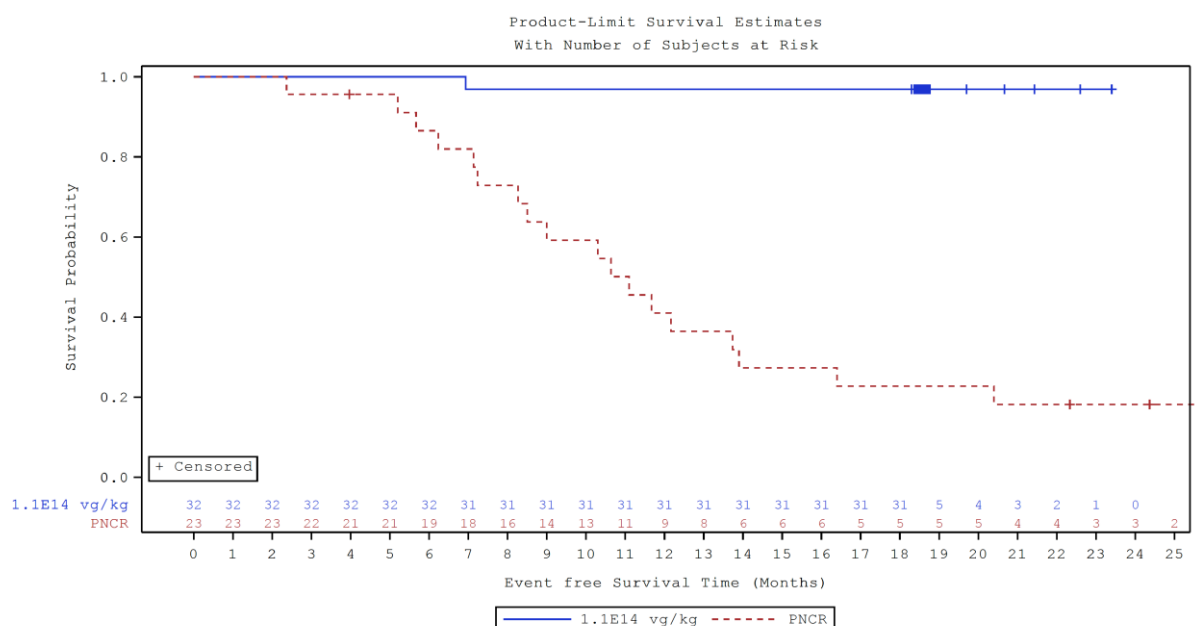
Une analyse en sous-groupe prévue au protocole mais exploratoire en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests a été réalisée sur le critère de jugement principal en fonction de l'âge du traitement (≤ 4 mois vs > 4 mois). Le pourcentage de patient ayant acquis cette étape du développement était de 46,7 % ($n = 7/15$) dans le sous-groupe des patients âgés de ≤ 4 mois et de 41,2 % ($n = 7/12$) chez les patients d'âge > 4 mois. L'âge moyen d'acquisition de la fonction assise était similaire entre les sous-groupes (14,27 mois vs 14,19 mois).

► **Critère de jugement secondaire hiérarchisé : Survie sans ventilation permanente (SSVP) à l'âge de 14 mois dans la population ITT**

Pour rappel, la survie sans ventilation permanente était définie comme le délai depuis la naissance jusqu'au décès ou jusqu'à la ventilation permanente (définie par une assistance ventilatoire invasive ou non de plus de 16 heures par jour pendant au moins 14 jours consécutifs en l'absence d'une pathologie aigüe réversible et à l'exclusion d'une utilisation péri opératoire).

A la visite des 14 mois, 31/32 patients de la population ITT (96,9 %) étaient vivants sans ventilation permanente. Un patient était décédé à l'âge de 6,9 mois.

Pour rappel, la survie sans ventilation permanente était de 25 % à 13,6 mois dans la cohorte historique PNCR¹⁶. La différence avec cette valeur fixe théorique était statistiquement significative au risque d'erreur alpha 5 % ($p < 0,0001$).



Note: Event-free survival includes patients who did not die and did not require permanent ventilation.

Note: Patients who do not have the event are censored at their last visit in the study.

Source: [Figure 14.2.4.1.1](#), [Listing 16.2.6.2.1](#)

Figure 1. Courbe de Kaplan Meier de la survie sans ventilation permanente par rapport à la cohorte PNCR (analyse du 16 novembre 2020 ; population ITT ; étude STRIVE EU)

► Critères de jugement secondaires exploratoires

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur les autres critères de jugement secondaires sont exploratoires et présentés dans le tableau 2 ci-dessous à titre indicatif.

Tableau 2. Résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires (étude STRIVE EU ; population « efficacy completers » ; analyse du 16 novembre 2020)

Critères de jugement secondaire exploratoire	Total n = 33
Acquisition des étapes du développement à 18 mois – n (%) *	
Tenir la tête droite sans aide ou support	23 (69,7) **
Rouler des 2 cotés à partir de la position dorsale	19 (57,6)
S'asseoir de façon indépendante > 30s (BSID # 26)	16 (48,5)
S'asseoir de façon indépendante > 10s (WHO MGRS)	15 (45,5)
Ramper	1 (3,0)
Prendre appui pour se mettre debout	1 (3,0)
Tenir debout avec une aide	2 (6,0)
Tenir debout seul	1 (3,0)
Marcher avec une aide	1 (3,0)
Marcher seul	1 (3,0)
Score maximal sur l'échelle BSID – points (ET)	
Motricité globale	
Sous-score moyen à l'inclusion	1,3 (2,82)
Sous-score moyen à 18 mois	14,7 (10,38)
Amélioration moyenne	13,4 (9,49)
Motricité fine	
Sous-score moyen à l'inclusion	7,2 (2,65)
Sous-score moyen à 18 mois	28,7 (7,39)

Amélioration moyenne	21,4 (7,57)
Score CHOP-INTEND à 18 mois – n (%)	
≥ 40	24 (72,7)
≥ 50	14 (42,4)
≥ 58	3 (9,1)
Patients sans assistance respiratoire à 18 mois	
N (%)	13 (39,4)
Patients avec la capacité à se développer à 18 mois	
N (%)	7 (30,4)
Age d'acquisition de la capacité à s'asseoir de façon indépendante ≥ 10s (WHO MGRS) - mois	
Moyenne (ET)	14,16 (4,19)
Médian (min-max)	15,3 (7,7 – 18,6)

*Ces étapes du développement ont été évaluées selon l'échelle de Bayley (Bayley Scale of Infant Development) mais également selon la définition de l'OMS (WHO Multicentre Growth Reference Study Milestones) sauf pour la capacité à tenir la tête droite, à ramper et à rouler des 2 côtés, non prises en comptes dans l'évaluation proposée par l'OMS. Les patients répondants répondaient aux deux définitions.

**n = 30 (3 patients tenaient leur tête à l'inclusion)

8.1.1.2.2 Études d'extension à long terme (AVXS-101-LT-001 et AVXS-101-LT-002)

Les études AVXS-101-LT-001 et AVXS-101-LT-002 sont en cours à la date du présent avis et aucune publication ni rapport d'étude n'est encore disponible. Les résultats d'efficacité fournis sont limités et issus d'analyses préliminaires non prévues au protocole (cut-off du 12 novembre 2020).

La méthode et les résultats préliminaires de l'étude LT-002 sont présentés ci-dessous à titre indicatif. Concernant l'étude LT-001 aucun changement ne semblait avoir eu lieu en termes de développement moteur et d'assistance respiratoire par rapport à l'analyse du 31 décembre 2019 précédemment analysée par la Commission.

➤ **Méthode de l'étude LT-002**

L'étude AVXS-101-LT-002 est une étude observationnelle de phase IV, ouverte, de suivi à long terme des patients atteints de SMA et traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans les études de phase III STRIVE US et STRIVE EU (SMA de type 1), SPRINT (patients pré-symptomatiques) et dans l'étude de phase I STRONG (SMA de type 2 ; injection intrathécale).

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la tolérance à long terme du médicament (jusqu'à 15 ans). Des données d'efficacité sont également relevées pour évaluer le maintien et/ou l'acquisition des étapes du développement.

Les patients ayant accepté de poursuivre dans l'étude LT-002 avaient des visites semestrielles les deux premières années puis annuelles jusqu'à 5 ans puis des entretiens téléphoniques annuels pendant 10 ans.

➤ **Résultats préliminaires de l'étude LT-002**

Au total, à la date de l'analyse (12 novembre 2020), 31 patients ont été inclus dans l'étude LT-002 dont 8 patients provenant de l'étude STRONG, 14 patients de l'étude STRIVE EU, 2 patients de l'étude STRIVE US et 7 patients de l'étude SPRINT.

A noter que les 8 patients de l'étude STRONG ont reçu l'onasemnogene abeparvovec par voie intrathécale à des doses de $6,0 \times 10^{13}$ vs/kg, $1,2 \times 10^{14}$ vg/kg et $2,4 \times 10^{14}$ vg/kg, non validées par l'AMM. Parmi les 31 patients, 17 patients étaient des filles (54,8 %). L'âge à l'inclusion dans l'étude LT-002 variait de 23,8 à 64,5 mois pour les patients ayant reçu l'AVXS-101 par voie intrathécale, de 18 à 33,7 mois pour les patients symptomatiques ayant reçu l'AVXS-101 par voie IV et de 18,3 à 26,6 mois pour les patients pré-symptomatiques ayant reçu l'AVXS-101 par voie IV.

A la date d'analyse (12 novembre 2020), seules les données d'efficacité de 10 patients provenant des études STRIVE EU et US terminées étaient disponibles concernant le développement moteur. Avec un suivi total médian (depuis l'administration du traitement) de 2,4 ans, l'étape maximale atteinte du développement étaient la capacité à s'asseoir de façon indépendante pendant 30 secondes pour 9 patients et de tenir sa tête droite pendant 3 secondes pour 1 patient. Parmi ceux-ci, 4 ont acquis la capacité à s'asseoir de façon indépendante depuis leur entrée dans l'étude LT-002

(dont un patient ayant initié un traitement par risdiplam entre l'injection par ZOLGENSMA et l'entrée dans l'étude LT-002 et 3 patients n'ayant jamais reçu de nusinersen ou de risdiplam).

Très peu de données étaient disponibles concernant le recours à une ventilation permanente ou à une assistance ventilatoire.

Concernant la fonction de déglutition, l'information était disponible pour 15 patients. Parmi ceux-ci, 2 avaient recours à une assistance nutritionnelle partielle au début de l'étude LT-002 et un patient à une assistance nutritionnelle totale. Un patient sous assistance nutritionnelle partielle a eu une aggravation de la fonction de déglutition nécessitant une sonde nasogastrique.

8.1.2 Patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA et 2 à 3 copies du gène SMN2

Les données disponibles chez les patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA repose uniquement sur les résultats de l'étude SPRINT dont les résultats préliminaires issus d'une analyse intermédiaire non prévue au protocole (cut-off 31 décembre 2019) avaient été analysés par la Commission lors de son évaluation du 16 décembre 2020².

A la date du présent avis, l'étude SPRINT est toujours en cours et aucune publication ni rapport d'étude n'est encore disponible. Les résultats d'efficacité présentés ci-dessous sont issues d'une nouvelle analyse intermédiaire post hoc (cut-off du 11 juin 2020) sur la base d'un document transmis à l'EMA dans le cadre de la procédure de renouvellement d'AMM.

8.1.2.1 Etude SPRINT (AVXS-101-CL-304)

➤ Rappel de la méthode

Référence	Etude SPRINT (AVXS-101-CL-304) ³⁴
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03505099
Type d'étude	Etude clinique de phase III, d'efficacité et de tolérance, ouverte, non randomisée, non comparative (avec comparaison externe), multicentrique, internationale.
Objectifs principaux de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) administré en dose unique chez des patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique néonatal ou prénatal de SMA (délétion bi-allélique de <i>SMN1</i>) et 2 ou 3 copies du gène <i>SMN2</i> (patients pour lesquels un diagnostic de SMA de type 1, 2 ou 3 est attendu).
Date et durée de l'étude	<i>Etude en cours</i> Début de l'étude (1 ^{er} patient inclus) : 10 avril 2018 Fin des inclusions : 08 novembre 2019 Date prévue de fin d'étude (dernière visite du dernier patient) : - Cohorte 1 : Patients avec 2 copies du gène <i>SMN2</i> : 4 ^{ème} trimestre 2020 - Cohorte 2 Patients avec 3 copies du gène <i>SMN2</i> : 3 ^{ème} trimestre 2021
Cadre de l'étude	L'étude est réalisée dans 32 centres dans le monde (pas de centre en France)
Principaux critères d'inclusion	- Patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique néonatal ou prénatal de SMA (délétion bi-allélique de <i>SMN1</i>*) et 2 ou 3 copies du gène <i>SMN2</i>** - Age gestationnel entre 35 et 42 semaines - Age ≤ 6 semaines (≤ 42 jours) au moment de l'administration de l'onasemnogene abeparvovec - Apparition des signes cliniques et des symptômes compatibles avec une SMA avant l'âge de 12 mois. - Patient à jour des vaccinations - Capacité à tolérer les liquides épais (test de déglutition) - CMAP³⁵ ≥ 2 mV à l'état initial - Capable de s'asseoir de façon indépendante ≥ 10 secondes, mais ne pouvant pas se tenir debout ni marcher. * Les patients avec une mutation ponctuelle <i>SMN1</i> ou une modification du gène <i>SMN2</i> (c.859G>C) pouvaient être inclus mais n'étaient pas pris en compte dans l'analyse de l'efficacité. ** L'étude prévoyait initialement d'inclure des patients pré-symptomatiques avec 4 copies du gène <i>SMN2</i>. Suite à la toxicité cardiaque de l'onasemnogene abeparvovec mise en évidence lors du

³⁴ Etude non publiée à la date du présent avis.

³⁵ CMAP (Compound Muscle Action Potential) = réponse par potentiel d'action musculaire composé

	développement pré-clinique, un amendement au protocole a arrêté l'inclusion de patients avec 4 copies SMN2. Un patient diagnostiqué secondairement comme ayant 4 copies a néanmoins été traité avant l'amendement au protocole mais n'a pas été pris en compte pour l'analyse de l'efficacité.
Principaux critères de non-inclusion	▪ Poids à l'inclusion < 2 kg ▪ Hypoxémie : saturation en oxygène à l'oxymètre de pouls < 96 % (ou < 92 % si altitude > 1000 m) à la visite de screening ▪ Signes ou symptômes fortement suggestif de SMA (fasciculation de la langue, hypotonie, aréflexie) à la visite de sélection ou immédiatement après le diagnostic ▪ Trachéotomie ou assistance ventilatoire non invasive avant ou pendant la période de sélection ▪ Patients ne tolérant pas des liquides non épaissis (test de déglutition) ou patients recevant une assistance nutritionnelle non-orale ▪ Poids < 3^{ème} percentile pour l'âge (WHO Child Growth Standard). ▪ Intervention chirurgicale programmée ou prévue pour une scoliose pendant l'année qui suit l'administration d'AVXS-101 ▪ Infection virale (incluant les infections à VIH) ou sérologie positive pour l'hépatite B ou C ▪ Médicaments concomitants : traitements pour une myopathie ou une neuropathie, un diabète, immunosuppresseurs en cours ou dans les 3 mois précédant le début de l'étude (corticoïdes, cyclosporine, tacrolimus, méthotrexate, cyclophosphamide, immunoglobulines par voie iv, rituximab) ▪ Présence d'anticorps associés aux adénovirus de sérotype 9 (anti-AAV9) avec une titration >1 :50 selon la technique ELISA ▪ Participation à un essai clinique dans la SMA ou traitements de la SMA commercialisés incluant le nusinersen
Schéma de l'étude	Les patients de l'étude SPRINT ont été séparés en 2 cohortes et analysés séparément en fonction du nombre de copies SMN2 : - <u>Cohorte 1</u> : patients avec 2 copies du gène SMN2 - <u>Cohorte 2</u> : patients avec 3 copies du gène SMN2 A noter que seul le schéma d'étude de la cohorte 1 concernant les patients avec 2 copies du gène SMN2 est présenté ci-dessous. Le schéma d'étude était identique pour les patients avec 3 copies SMN2 (cohorte 2) à l'exception de la durée de suivi (24 mois au lieu de 18 mois). Patients with 2 copies of SMN2 Note: After the End of Study visit at 18 months of age, patients will be invited to participate in a long-term follow-up study conducted under a separate protocol. ET = early termination L'étude comprenait une période de sélection de 28 jours (J-30 à J-2) pendant laquelle l'éligibilité des patients était évaluée selon les critères de sélection définis ci-dessus. Les patients qui remplissaient les critères de sélection entraient dans la période de traitement et d'observation (J-1 à J2). A J-1 les patients étaient hospitalisés pour le bilan avant traitement. A J1 les patients recevaient une dose unique d'AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) et restaient sous surveillance pendant 24 h minimum (période d'observation). Pendant la période de suivi (J4 à la fin de l'étude c'est-à-dire 18 mois ou 24 mois selon le nombre de copies du gène SMN2), les patients revenaient régulièrement et de façon programmée (tous les 7 jours le premier mois puis aux jours 44 et 72 et enfin tous les 3 mois) pour l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance jusqu'à l'âge de 18 mois (SMN2 = 2 copies) ou 24 mois (SMN2 = 3 copies). A l'issue de la période de suivi les patients pouvaient poursuivre dans une étude de suivi pour l'évaluation de la tolérance à long terme.
Traitement étudié	ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec - AVXS-101) à la dose de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg en perfusion unique IV d'environ 60 minutes.
Traitements concomitants	Les patients recevaient une prémédication journalière par prednisolone à la dose de 2 mg/kg/j, au jours J-1, J1 et J2 de l'administration de l'onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) puis à la dose de 1mg/kg/j à partir de J3 jusqu'à au moins 30 jours après l'administration du traitement. Après 30 jours de traitement, la posologie de la prednisolone pouvait être diminuée progressivement (0,5 mg/kg/j aux semaines 5 et 6 puis 0,25 mg/kg/j aux semaines 7 et 8 puis arrêt) si les ALAT et les ASAT étaient < 2 LSN. Si les ALAT et les ASAT étaient > 2 LSN la prednisolone était maintenue à la posologie initiale jusqu'à normalisation. L'utilisation de corticoïdes (or prednisolone) était permise si elle faisait partie de la prise en charge de routine.

	Les médicaments pour traiter un diabète, une myopathie, une neuropathie, la SMA (ex : nusinersen et acide valproïque), les B agoniste oraux ainsi que les immunosuppresseurs (adalimumab, cyclosporine, tacrolimus, méthotrexate, cyclophosphamide, immunoglobuline IV et rituxiab), la plasmaphérese et les immunomodulateurs n'étaient pas autorisés.
Critères de jugement principaux	<u>Cohorte 1 (2 copies du gène SMN2) :</u> ▪ Proportion de patients acquérant la station assise indépendante jusqu'à l'âge de 18 mois, définie comme le pourcentage de patients capables de s'asseoir droit avec la tête levée sans assistance pendant au moins 30 secondes lors de n'importe quelle visite jusqu'à celle des 18 mois, conformément à l'item 26 de la <i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development</i> (version 3), et confirmé par un enregistrement vidéo. <u>Cohorte 2 (3 copies du gène SMN2) :</u> ▪ Proportion de patients acquérant la station debout indépendante jusqu'à l'âge de 24 mois, définie comme le pourcentage de patients capables de tenir debout sans assistance pendant au moins 3 secondes lors de n'importe quelle visite jusqu'à celle des 24 mois, conformément à l'item 40 de la <i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development</i> (version 3), et confirmé par un enregistrement vidéo.
Critères de jugement secondaires d'efficacité	<u>Cohorte 1 (2 copies du gène SMN2) :</u> ▪ <u>Critère de jugement secondaire hiérarchisé :</u> ○ Survie sans ventilation permanente à 14 mois, ○ Proportion de patients qui ont maintenu leur poids $\geq$ 3^{ème} percentile selon l'âge sans recours à une assistance nutritionnelle mécanique non orale à la visite des 18 mois, ▪ <u>Critères de jugements secondaires exploratoires :</u> ○ Proportion de patients atteignant les étapes essentielles du selon le WHO-MGRS (World Health Organization-Multicentre GRowth Reference Study) jusqu'à l'âge de 18 mois (s'asseoir sans aide, ramper avec les mains et les genoux, se tenir debout avec une aide, marcher avec une aide, se tenir debout seul, marcher seul) ○ Délai entre la naissance et la nécessité d'une intervention respiratoire ○ Proportion de patients nécessitant une intervention respiratoire à l'âge de 18 mois ○ Proportion de patients avec une amélioration de la motricité globale et fine selon l'échelle de Bayley (≥ 15 par rapport à l'état initial) jusqu'à l'âge de 18 mois ○ Proportion de patients avec un score de CHOP-INTEND ≥ 40, à 50, à 58 jusqu'à l'âge de 18 mois <u>Cohorte 2 (3 copies du gène SMN2) :</u> ▪ <u>Critère de jugement secondaire hiérarchisé :</u> Proportion de patients capables de marcher seuls jusqu'à 24 mois, définie comme la capacité de réaliser au moins 5 pas indépendants avec coordination et équilibre lors de n'importe quelle visite jusqu'à celle des 24 mois ▪ <u>Critères de jugement secondaire exploratoires :</u> ○ Proportion de patients atteignant les étapes essentielles du développement selon le WHO-MGRS jusqu'à l'âge de 24 mois (se tenir debout avec une aide, marcher avec une aide) ○ Délai entre la naissance et la nécessité d'une intervention respiratoire ○ Proportion de patients nécessitant une intervention respiratoire à l'âge de 24 mois ○ Proportion de patients survivants sans assistance respiratoire permanente en l'absence de pathologie aigüe ou en péri opératoire ○ Proportion de patients avec une amélioration de la motricité globale et fine selon l'échelle de Bayley (≥ 15 par rapport à l'état initial) jusqu'à l'âge de 24 mois ○ Proportion de patients qui ont maintenu leur poids au niveau du 3^{ème} percentile ou plus, sans avoir recours à une assistance nutritionnelle mécanique non orale jusqu'à l'âge de 24 mois
Taille de l'échantillon	<u>Cohorte 1 :</u> Conformément à l'histoire naturelle de la maladie selon les cohortes PNCR et NeuroNext, en l'absence de traitement, aucun patient n'est capable d'acquérir la station assise indépendante pendant 30 secondes. Conformément aux résultats de l'étude START (AVXS-101-CL-101), environ 60 % des patients traités par l'onasemnogene abeparvovec avec 2 copies SMN2 en seraient capables. Afin de détecter une différence statistiquement significative entre ces résultats (60 % vs 0,1 %) avec une puissance de 90 % et au risque d'erreur alpha unilatéral 0,025, il était prévu d'inclure 14 patients dans la cohorte 1. <u>Cohorte 2 :</u> Conformément à l'histoire naturelle de la maladie selon la cohorte PNCR, en l'absence de traitement, 23,5 % patient sont capables de se tenir debout indépendante pendant 3 secondes. Conformément aux résultats de l'étude START (AVXS-101-CL-101), environ 85 % des patients traités par l'onasemnogene abeparvovec avec 3 copies SMN2 en seraient capables.

	Afin de détecter une différence cliniquement significative entre ces résultats avec une puissance de 90 % et au risque d'erreur alpha bilatéral de 0,05, il était prévu d'inclure 12 patients dans la cohorte 2.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Dates d'analyses des données</u> Aucune analyse intermédiaire n'était prévue au protocole. L'analyse principale (analyse des critères de jugement principaux et secondaires) pour chaque cohorte devait avoir lieu à la fin de l'étude (dernière visite du dernier patient), soit à la visite des 18 mois pour la cohorte 1 (2 copies <i>SMN2</i>) et des 24 mois pour la cohorte 2 (3 copies <i>SMN2</i>). <u>Populations d'analyse</u> - Population des patients inclus correspondant à la population de tolérance est définie par l'ensemble des patients inclus dans l'étude et ayant reçu au moins une dose d'onasemnogene abeparvovec (y compris les patients avec une mutation ponctuelle <i>SMN1</i> et ceux avec la modification c.859G>C du gène <i>SMN2</i>), - Population ITT, pour l'analyse des critères de jugement d'efficacité, correspond à l'ensemble des patients inclus avec une délétion bi-allélique <i>SMN1</i>, 2 ou 3 copies du gène <i>SMN2</i>, sans la modification du gène <i>SMN2</i> c.859G>C et qui ont reçu l'onasemnogene abeparvovec. - Population EC (Efficacy completers) : utilisée pour l'analyse des critères de jugements d'efficacité, elle correspond aux patients de la population ITT qui ont effectué la visite de fin d'étude (visite des 18 mois pour la cohorte 1 et des 24 mois pour la cohorte 2) <u>Méthode d'analyse des critères de jugement</u> Les critères de jugements principaux et secondaires d'efficacité ont été analysés de façon indépendante pour chaque cohorte. Les analyses d'efficacité ont comparé les résultats obtenus dans chaque cohorte pour chaque critère de jugement aux données historiques rapportées par le réseau PNCR. Dans la cohorte 1, le critère de jugement principal (position assise indépendante) et les critères de jugement secondaires ont été comparés aux résultats de la cohorte historique PNCR (0,1 % pour le critère de jugement principal, 26,1 % pour la survie sans ventilation permanente et 0,1 % pour le maintien du poids $\geq 3^{\text{ème}}$ percentile) à l'aide d'un test binomial au risque d'erreur alpha unilatéral de 2,5 %. L'intervalle de confiance à 97,5 % de la différence a également été calculé. Concernant la cohorte 2, le critère de jugement principal (position debout indépendante) et le critère de jugement secondaire (capacité à marcher seul) ont été comparés aux résultats de la cohorte historique PNCR (23,5 % pour le critère de jugement principal et 21 % pour le critère de jugement secondaire) à l'aide d'un test de Fisher au risque d'erreur alpha bilatéral de 5 %. <u>Gestion de la multiplicité</u> Afin de contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests, une séquence hiérarchique a été mise en place pour chaque cohorte entre le critère de jugement principal et le critère de jugement secondaire hiérarchisés d'efficacité. Pour chaque cohorte, les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient donc testés uniquement si les résultats sur les critères précédents (principal et/ou secondaire) étaient statistiquement significatifs en faveur du traitement par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) par rapport aux résultats de la cohorte historique PNCR au risque d'erreur alpha bilatéral 5 %, selon l'ordre hiérarchique spécifié ci-dessus. Aucun contrôle du risque alpha n'a été spécifiquement mis en place pour parer à la multiplicité des analyses sur les 2 cohortes puisque chaque cohorte fait l'objet d'une analyse indépendante avec un groupe contrôle spécifique dans la cohorte PNCR. Aucune hiérarchisation n'a été mise en place pour les autres critères de jugements secondaires considérés comme exploratoires et non détaillés dans le présent avis. Aucun contrôle du risque alpha n'a été mis en place pour l'analyse des sous-groupes dont les résultats sont également considérés comme exploratoires. <u>Principaux amendements au protocole</u> - Amendement 1 (27 septembre 2018) : Surveillance cardiaque supplémentaire - Amendement 3 (30 mai 2019) : Nouvelle posologie de la prophylaxie par prednisolone et ajout d'une visite pour la surveillance de la fonction hépatique suite d'un cas d'insuffisance hépatique aigue survenu aux Etats-Unis - Amendement 4 (26 novembre 2019) : Inclusion d'événements indésirables d'intérêts spéciaux (hépatotoxicité, thrombopénie, événements cardiaques, anomalies sensorielles suggérant une ganglionopathie), inclusion de 14 patients avec 2 copies <i>SMN2</i> au lieu de 15 patients.

➤ Résultats actualisés

A la date du présent avis, aucune publication ni rapport d'étude n'étaient disponibles concernant l'étude SPRINT, toujours en cours. Les résultats ci-dessous sont issus d'une analyse intermédiaire non prévue au protocole (cut-off du 11 juin 2020), issus d'un document transmis à l'EMA dans le cadre de la procédure de renouvellement d'AMM.

► Effectifs

Au total, 30 patients ont été inclus dans l'étude SPRINT et ont reçu le traitement, 14 dans la cohorte 1 (2 copies *SMN2*), 15 dans la cohorte 2 (3 copies *SMN2*) ainsi qu'1 patient initialement inclus dans la cohorte 2 avec 4 copies du gène *SMN2*, constituant la population de patients inclus et la population de tolérance.

Aucun patient avec une mutation ponctuelle du gène *SMN1* ou avec la modification c.589G>C du gène *SMN2* n'ayant été inclus, la population ITT était donc constituée de 29 patients.

► Suivi

A la date de l'analyse actualisée (11 juin 2020), 5 patients de la cohorte 1 avaient terminé l'étude et 25 patients étaient en cours de suivi. Les patients de la cohorte 1 avaient une durée moyenne de suivi médiane de 14,14 mois (min-max : 8,0 – 18,4) et les patients de la cohorte 2, un suivi moyen de 13,09 mois (min-max : 2,0 – 19,9).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients de l'étude SPRINT étaient principalement de filles (19/30 ; 63,3 %). L'âge médian à l'inclusion était de 21 jours (min-max : 8-34) pour les 14 patients de la cohorte 1 et de 31 jours (min-max : 9-43) pour les patients de la cohorte 2. Le poids moyen à l'inclusion était de 3,6 kg dans la cohorte 1 et de 4,1 kg dans la cohorte 2. L'âge gestationnel était de 38,2 semaines.

Au total, seuls 19 enfants (63,3 %) avaient un antécédent familial de SMA. Il s'agissait d'un membre de la fratrie pour 14 d'entre eux.

A noter que le patient inclus à tort avec 4 copies du gène *SMN2* était un garçon âgé de 36 jours avec un antécédent familial de SMA.

► Critères de jugement principaux et secondaires hiérarchisés

Les résultats inhérents aux critères de jugement d'efficacité principaux et secondaires hiérarchisés sont présentés dans le tableau 8 ci-dessous à titre informatif compte tenu du caractère exploratoire de cette analyse intermédiaire non prévue au protocole, de l'absence de rapport d'étude et de l'absence de résultats disponibles sur l'ensemble des critères à cette date. Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée de ces résultats.

Aucune comparaison aux données historiques de la cohorte PNCR n'a été réalisée.

Tableau 3. Résultats sur les critères de jugement principaux et secondaires hiérarchisés (étude SPRINT ; analyse exploratoire du 11 juin 2020 ; population ITT)

Critères de jugement	Cohorte 1 (2 copies <i>SMN2</i>) n = 14	Cohorte 2 (3 copies <i>SMN2</i>) n = 15
Critères de jugement principaux		
Patients capables de s'asseoir de façon indépendante ≥ 30 secondes (BSID #26) – n (%)	11/14 (78,6 %)	-
Patients capables de se tenir debout de façon indépendante ≥ 3 secondes (BSID #40)	-	8/15 (53,3 %)
Critères de jugements secondaires hiérarchisés		
Survie sans ventilation permanente à 14 mois	NR	
Patients ayant maintenu leur poids ≥ 3 ^{ème} percentile selon l'âge jusqu'au 18 ^{ème} mois – n (%)	NR	-
Patients capables de marcher seuls (BSID #43) – n (%)	-	6/15 (40,0 %)

NR = non rapporté; BSID: *Bayley Scale of Infant and Toddler development*

A noter que par rapport à la dernière évaluation par la Commission :

- 3 patients supplémentaires de la cohorte 1 (2 copies *SMN2*) étaient capables de s'asseoir de façon indépendante ≥ 30 secondes conformément à l'item 26 de la *Bayley Scale of Infant and Toddler development*
- 4 patients supplémentaires de la cohorte 2 (3 copies *SMN2*) étaient capables de se tenir debout de façon indépendante pendant ≥ 3 secondes conformément à l'item 40 de la *Bayley Scale of Infant and Toddler development*

- 4 patients supplémentaires de la cohorte 2 (3 copies SMN2) étaient capables de marcher seuls conformément à l'item 43 de la *Bayley Scale of Infant and Toddler development*

La survie sans ventilation permanente à 14 mois (critère de jugement hiérarchisé dans la cohorte 1) ne pouvait être déterminée car 7 patients de la cohorte 1 et 5 patients de la cohorte 2 avaient moins de 14 mois. Néanmoins à cette date le pourcentage de patients en vie sans ventilation permanente était de 100 %.

Les résultats sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé relatif au maintien du poids > 3^{ème} percentile selon l'âge sans support nutritionnel n'étaient pas disponibles.

► Critères de jugement secondaires exploratoires

D'autres critères de jugement secondaires étaient prévus au protocole. En l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests, les résultats sont considérés comme exploratoires.

A titre informatif, à la date de l'analyse actualisée du 11 juin 2020 :

- Le score CHOP-INTEND dans la cohorte 1 (2 copies SMN2) était ≥ 50 points pour 100 % des patients et ≥ 60 points pour 85,7 % d'entre eux (avec un score CHOP-INTEND moyen de 46 à l'inclusion).
- L'amélioration du sous score de motricité globale de l'échelle BSID était de :
 - 14,3 points à l'âge de 6 mois (n = 14), de 23,0 points à l'âge de 9 mois (n = 13) et de 32,0 points à l'âge de 15 mois (n = 7) chez les patients de la cohorte 1 ;
 - 16,1 points à l'âge de 6 mois (n = 12), de 26,4 points à l'âge de 9 mois (n = 11) et de 39,0 points à l'âge de 15 mois (n = 6) chez les patients de la cohorte 2,
- L'amélioration du sous score de motricité fine de l'échelle BSID était de :
 - 15,7 points à l'âge de 6 mois (n = 14), de 21,3 points à l'âge de 9 mois (n = 13) et de 29,1 points à l'âge de 15 mois (n = 7) chez les patients de la cohorte 1 ;
 - 15,8 points à l'âge de 6 mois (n = 12), de 20,5 points à l'âge de 9 mois (n = 11) et de 30,5 points à l'âge de 15 mois (n = 6) chez les patients de la cohorte 2,
- Aucun patient ne nécessitait une assistance nutritionnelle non orale
- Aucun patient ne nécessitait de support ventilatoire.

A noter qu'aucune donnée n'était disponible sur la symptomatologie développée par les patients.

08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie des patients atteints de SMA n'a été réalisée dans les études cliniques détaillées ci-dessus.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance détaillées dans le tableau 4 ci-dessous sont issues des analyses finales des études menées chez les patients atteints de SMA de type 1 (STRIVE US et START déjà analysées par la Commission ainsi que STRIVE EU) et des analyses intermédiaires actualisées des études AVXS-101-LT-001, AVXS-101-LT-002 et SPRINT (au 11 juin 2020) fournies à l'EMA dans le cadre du renouvellement de l'AMM de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

Tableau 4. Résultats de tolérance issues des études cliniques terminées ou en cours de ZOLGENSMA (populations de tolérance)

Référence	STRIVE US (AVXS-101-CL-303)	START (AVXS-101-CL-101)	STRIVE EU (AVXS-101-CL-302)	SPRINT (AVXS-101-CL-304)	AVXS-101-LT-001 [£]	AVXS-101-LT-002 [£]
Populations et suivi						
Population de tolérance - n	22	15	33	30	13	6
Suivi médian	14,75 mois	24,47 mois	13,40 mois	<i>Étude en cours</i> 14,57 mois	<i>Étude en cours</i> 52,5 mois [°]	<i>Étude en cours</i> 22,82 mois [°]
Événements indésirables (EI)						
Patients ayant eu ≥ 1 EI – n (%)	22 (100)	15 (100)	32 (97,0)	30 (100)	NR	NR
EI les plus fréquemment rapportés (≥ 5 patients) – n (%)	- Fièvre : 12 (54,5) - Infection respiratoire haute : 11 (50,0) - Constipation : 9 (40,9) - Scoliose : 9 (40,9) - Toux : 7 (31,8) - Détresse respiratoire : 6 (27,3) - Augmentation ASAT : 6 (27,3) - Augmentation ALAT : 5 (22,7) - Respiration anormale : 5 (22,7) - Utilisation des muscle respiratoires accessoires : 5 (22,7) - Rash : 5 (22,7) - Poussée dentaire : 5 (22,7)	- Infection respiratoire haute : 11 (73,3) - Vomissements : 8 (53,3) - Fièvre : 8 (53,3) - Pneumonie : 7 (46,7) - Constipation : 7 (46,7) - Reflux gastro œsophagien : 6 (40,0) - Infection entérovirus : 5 (33,3) - Gastroentérite virale : 5 (33,3) - Infection rhinovirus : 5 (33,3) - Congestion nasale : 6 (40,0) - Toux : 5 (33,3) - Rash : 5 (33,3)	- Fièvre : 21 (63,6) - Infection respiratoire haute : 10 (30,3) - Hypertransaminasémie : 9 (27,3) - Vomissements : 8 (24,2) - Constipation : 7 (21,2) - Gastroentérite : 6 (18,2) - Toux : 6 (18,2) - Pneumonie : 5 (15,2) - Infection respiratoire : 5 (15,2)	- Fièvre : 12 (40,0) - Infection respiratoire haute : 10 (33,3) - Reflux gastro-œsophagien : 6 (20,0) - Poussée dentaire : 6 (20,0) - Constipation : 5 (16,7) - Vomissements : 5 (16,7) - Diarrhée : 5 (16,7) - Rhinopharyngite : 5 (17,2) - Rhinopharyngite : 5 (16,7) - Infection respiratoire haute virale : 5 (16,7)	NR	NR
Patients ayant eu ≥ 1 EI lié au traitement* – n (%)	12 (54,5)	4 (26,7)	24 (72,7)	17 (56,7)	NR	NR
EI liés au traitement* les plus fréquemment	- Augmentation ASAT : 6 (27,3) - Augmentation ALAT : 5 (22,7) - Thrombopénie : 2 (9,1) - Augmentation GGT : 2 (9,1)	- Augmentation transaminases : 4 (26,7)	- Vomissements : 3 (9,1) - Fièvre : 4 (12,1) - Hypertransaminasémie : 8 (24,2)	- Vomissements : 4 (13,3) - Reflux gastro-œsophagien : 3 (10,0)	NR	NR

rapportés (≥ 2 patients) – n (%)	- Augmentation des transaminases : 2 (9,1) - Diminution lymphocytes : 2 (9,1) - Hypertension : 2 (9,1)		- Augmentation des transaminases : 3 (9,1) - Gastroentérite : 2 (6,1) - Augmentation ASAT : 2 (6,1) - Augmentation ALAT : 2 (6,1) - Augmentation troponines : 2 (6,1)	- Augmentation transaminases : 3 (10,0) - Augmentation enzymes hépatiques : 3 (10,0) - Augmentation troponine : 3 (10,0) - Rash : 3 (10,0) - Augmentation plaquettes : 2 (6,9) - Augmentation paramètres hépatiques : 2 (6,9)		
Patients ayant eu ≥ 1 EI sévère (grade ≥ 3) – n (%)	10 (45,5)	13 (86,7)	13 (39,4)	6 (20,0)	7 (53,8)	0
EI ayant entraîné le décès (grade 5) – n (%)	1 (4,5) [SMA considéré comme non lié au traitement*]	0	1 (3,0) [Détrousse respiratoire et encéphalopathie hypoxique considérées comme non liées au traitement*]	0	0	0
Événements indésirables graves (EIG)						
Patients ayant eu ≥ 1 EIG – n (%)	10 (45,5)	13 (86,7)	19 (57,6)	7 (23,3)	8 (61,5)	0
EIG les plus fréquents (≥ 2 patients) – n (%)	- Détresse respiratoire : 4 (18,2) - Insuffisance respiratoire : 2 (9,1)	- Pneumonie : 7 (46,7) - Infection virus parainfluenzae : 3 (20,0) - Infection VRS : 3 (20,0) - Bronchiolite VRS : 3 (20,0) - Infection respiratoire haute : 3 (20,0) - Infection adénovirus : 2 (13,3) - Infection entérovirus : 2 (13,3) - Infection rhinovirus : 2 (13,3) - Positivité rhinovirus humain : 2 (13,3) - Augmentation transaminases : 2 (13,3) - Pneumonie par aspiration : 2 (13,3) - Détresse respiratoire : 2 (13,3)	- Pneumonie : 5 (15,2) - Gastrostomie : 4 (12,1) - Gastroentérite : 3 (9,1) - Fièvre : 2 (6,1) - Infection respiratoire : 2 (6,1) - Infection VRS : 2 (6,1) - Bronchiolite : 2 (6,1) - Infection respiratoire haute : 2 (6,1)	- (Aucun EIG n'a concerné plus d'1 patient)	- Pneumonie : 4 (30,8) - Insuffisance respiratoire aigüe : 4 (30,8) - Déshydratation : 3 (23,1) - Détresse respiratoire : 2 (15,4) - Bronchiolite : 2 (15,4)	-
Autres						
Patients ayant eu ≥ 1 EI ayant entraîné la sortie de l'étude – n (%)	2 (9,1)	0	1 (3,0)	0	0	0
EI ayant entraîné la sortie de l'étude les plus	- Détresse respiratoire : 1 (4,5) - Arrêt respiratoire : 1 (4,5)	-	- Détresse respiratoire et encéphalopathie hypoxique : 1 (3,0)	-	-	-

fréquents (≥ 1 patient) - n (%)						
Patients avec ≥ 1 EI d'intérêt particulier – n (%)	13 (59,1)	4 (26,7)	19 (57,6)	14 (46,7)	0	0
EI d'intérêt particulier les plus fréquents (≥ 2 patients) – n (%)	- Augmentation ASAT : 6 (27,3) - Augmentation ALAT : 5 (22,7) - Contusion : 4 (18,2) - Augmentation CPKMB : 2 (9,1) - Augmentation GGT : 2 (9,1) - Hématochésie : 2 (9,1) - Contractions musculaires involontaires : 2 (9,1) - Thrombopénie : 2 (9,1) - Augmentation transaminases : 2 (9,1)	- Augmentation transaminases : 4 (26,7)	- Hypertransaminasémie : 9 (27,3) - Augmentation transaminases : 4 (12,1) - Augmentation ALAT : 3 (9,1) - Augmentation ASAT : 2 (6,1) - Tachycardie : 2 (6,1) - Augmentation des troponines : 2 (6,1)	- Augmentation des transaminases : 3 (10,0) - Augmentation des enzymes hépatiques : 3 (10,0) - Augmentation troponine : 3 (10,0) - Aréflexie : 2 (6,7) - Augmentation paramètres hépatiques : 2 (6,7)	-	-

ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; VRS : virus respiratoire syncytial ; *: Selon l'investigateur ; E : seuls les EI graves et les EI d'intérêt particulier ont été relevés dans les études LT-001 et LT-002 ; ° : depuis l'administration dans l'étude précédent

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

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) mis à jour en date du 24 avril 2020 (version 0.7) qui comprend les risques et informations manquantes suivantes :

Risques importants identifiés	- Hépatotoxicité - Thrombopénie transitoire
Risques importants potentiels	- Événements cardiaques - Utilisation chez les patients avec un titre d'anticorps AAV9 > 1/50 et des charges requises en vecteur plus élevées - Inflammation des cellules ganglionnaires de la racine dorsale
Informations manquantes	- Effet à long terme de l'onasemnogene abeparvovec - Risques liés à l'utilisation hors AMM chez les patients avec >3 copies SMN2, c.a.d. une prévalence plus élevée d'anticorps AAV9 et des charges requises en vecteur plus élevées

Depuis la dernière version du PGR évaluée par la Commission (version 0.2 du 21 septembre 2019), **le risque potentiel d'inflammation des cellules ganglionnaires de la racine dorsale ainsi que les risques liés à l'utilisation hors AMM chez les patients avec > 3 copies SMN2 ont été ajoutés.**

A noter que les modifications du PGR suivantes ont également été actées et seront prises en compte lors de la prochaine mise à jour réglementaire :

- **Intégration du risque de microangiopathie thrombotique (MAT) en tant que risque important identifié ;**
- **Mise à jour du risque important identifié d'hépatotoxicité avec intégration des notions d'insuffisance hépatique aigue et de lésions hépatiques graves.**

En plus des activités de pharmacovigilance de routine (surveillance des risques et informations manquantes, questionnaire de suivi pour documenter les risques importants), le PGR prévoit des activités additionnelles de pharmacovigilance par l'intermédiaire de plusieurs études en cours (AVXS-101-LT-001 ; AVXS-101-CL-303 ; AVXS-101-CL-304 ; AVXS-101-CL-302 ; AVXS-101-RG-001 ; AVXS-101-LT-002) pour la caractérisation des risques d'hépatotoxicité, de thrombopénie transitoire, d'événements cardiaques, d'inflammation des cellules ganglionnaires de la racine dorsale et pour la détermination des effets à long terme de l'onasemnogene abeparvovec. Le détail des études en cours et la disponibilité attendue des résultats sont présentés dans le chapitre 08.6 du présent avis.

Aucune mesure additionnelle de minimisation des risques n'a été mise en place en plus des mesures de minimisation des risques de routine détaillées dans le RCP et la notice patient.

8.3.3 Données issues des PSUR

Les nouvelles données de tolérance proviennent également des deux premiers rapports de pharmacovigilance disponibles (PSUR n°1 et 2) couvrant la période du 24 mai 2019 au 23 novembre 2020.

Au cours de la période couverte par ces PSUR :

- 760 patients ont été traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) durant la phase de commercialisation post-AMM (134 patients avaient été exposés au traitement dans les essais cliniques) ;
- 1024 cas de pharmacovigilance ont été rapportés (données cumulées), 152 dans les études cliniques interventionnelles, 566 dans les études observationnelles, 299 de façon spontanée et 7 cas dans la littérature. Parmi ceux-ci :

- 1 286 effets indésirables ont été rapportés, 430 graves dans les études observationnelles post-marketing et 856 (dont 329 graves) issus des notifications spontanées ou de la littérature,
- Les SOC les plus fréquemment concernés étaient ceux des investigations (482 EI), des affections gastro-intestinales (163 EI) et des troubles généraux et anomalies au site d'administration (154 EI).
- **4 cas d'insuffisance hépatique (dont 1 cas en France) ont été rapportés dans le cadre de la revue du risque important d'hépatotoxicité du PGR. Ils sont survenus principalement en cas de lésions hépatiques préexistantes et, dans deux cas, après une diminution ou un arrêt brutal des corticoïdes. Aucun cas n'a entraîné le décès.**
- Concernant les signaux de tolérance :
 - Deux nouveaux signaux (fièvre et microangiopathie thrombotique) ont été ouverts, ont fait l'objet d'une analyse de l'ensemble des cas rapportés dans les études cliniques et dans la phase de commercialisation et ont été intégrés au *Core Data Sheet* (CDS) et au RCP. Ces signaux ont été clos ;
 - Un signal d'hydrocéphalie a été identifié. Ce risque est actuellement surveillé dans le cadre des PSUR mais aucun lien avec ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a été mis en évidence à ce jour ;
- La modification de la dernière version du Plan de Gestion des Risque (version 0.7) a été actée afin (cf. rubrique 8.3.2 du présent avis ci-dessus) :
 - d'intégrer le risque de microangiopathies thrombotiques (MAT) en tant que risque important identifié ;
 - de mettre à jour le risque important identifié d'hépatotoxicité et intégrer les notions d'insuffisance hépatique aiguë et de lésions hépatiques graves ;
- le protocole de l'étude d'efficacité post-autorisation (registre RESTORE) a été modifié pour inclure la surveillance du risque de MAT.

8.3.4 Données issues du RCP

Les modifications du RCP apparues depuis la dernière évaluation de la Commission sont présentées dans le tableau face-face de modification du RCP en Annexe 3.

Parmi les principales modifications du RCP relatives à la tolérance de l'onasemnogene abeparvovec on note :

- l'ajout de l'EI de microangiopathie thrombotique (fréquence indéterminée) dans la rubrique 4.8 « effets indésirables » ainsi qu'un descriptif de celui-ci et des recommandations dans la rubrique 4.4 « mises en garde et précautions d'emploi » ;
- La modification du risque d'hépatotoxicité avec ajout des EI d'insuffisance hépatique aiguë et d'atteinte hépatique grave aiguë de fréquences indéterminées (rubriques 4.4 et 4.8 du RCP) ;
- Des précisions concernant le risque d'immunogénicité (hépatotoxicité d'origine immunitaire) et sa prise en charge ;
- Des modifications concernant les modalités d'utilisation de la corticothérapie préventive à mettre en place.

8.3.5 Evaluation du risque de microangiopathies thrombotiques (MAT) par l'EMA

A la date du présent avis, **8 cas de microangiopathie thrombotique (MAT) ont été confirmés chez des patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)** et un 9^{ème} cas est en cours d'investigations.

La MAT représente un groupe d'affections, qui inclut le syndrome hémolytique et urémique (SHU) et le purpura thrombotique thrombopénique (PTT) et dont l'étiologie peut être génétique ou acquise. Il s'agit d'une maladie aiguë menaçant le pronostic vital caractérisée principalement par une thrombopénie, une anémie hémolytique et une atteinte rénale aiguë. Elle survient en raison d'une dérégulation et/ou d'une activation excessive de la voie alterne du complément. Dans certains cas,

une activation concomitante du système immunitaire (par exemple du fait d'une infection, vaccination) a été rapportée.

Pour rappel, à la date de l'évaluation initiale par la Commission de la transparence, 3 cas de microangiopathie thrombotique (MAT) avaient été rapportés pour un total d'environ 500 patients traités en post-commercialisation⁴. La Commission avait alors recommandé 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.

A la suite de ces 3 cas, une analyse a été menée par le laboratoire jusqu'en juillet 2020 afin d'identifier tous les cas de MAT qui auraient pu survenir dans les 5 études cliniques de ZOLGENSMA terminées ou en cours (pour un total de 101 patients traités) ainsi que dans sa base de données pharmacovigilance. Aucun cas de MAT n'a été rapporté dans les études cliniques. Les 3 cas de MAT ont été identifiés dans la base de données interne du laboratoire correspondant à la surveillance post-commercialisation. Cette analyse a été soumise aux autorités européennes en septembre 2020 dans le cadre d'une variation d'AMM de type II afin d'ajouter le risque de MAT au RCP et à la notice patient³⁶. En parallèle, deux nouveaux cas de MAT ont été rapportés **soit un total de 5 cas pour environ 800 patients traités à date**.

L'analyse de ces cas de MAT a montré que tous ont été rapportés chez des patients de sexe féminin **entre 6 et 11 jours** après l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec). **La relation entre les MAT et le traitement a été considérée comme probable au regard des similitudes cliniques et du délai d'apparition et bien qu'aucun mécanisme d'action n'ait été mis en évidence.**

Les symptômes observés comprenaient des vomissements, une hypertension, une oligurie/anurie et/ou un œdème. Les données biologiques ont montré une thrombopénie, une anémie hémolytique, une créatinine sérique élevée, une protéinurie et/ou une hématurie. Deux des patients avaient également des infections. Après une prise en charge comprenant plasmaphérèse, corticoïdes systémiques et transfusions, tous les cas ont été considérés comme résolus à l'exception d'un cas survenu chez une patiente française de 4 mois atteint de SMA de type 1. Le diagnostic de MAT a été posé 11 jours après l'administration de ZOLGENSMA à la suite de la mise en évidence d'une insuffisance rénale aiguë, d'une anémie hémolytique et d'une thrombopénie. La patiente a été traitée par hémofiltration et éculizumab. Son état s'est amélioré lentement avant de se dégrader et de conduire au décès 2 mois après l'administration du traitement.

Sur la base de ces informations, le PRAC et le CHMP ont considéré que la balance bénéfice/risque de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) demeurerait positive, sous réserve de la mise en place des différentes mesures ci-dessous :

- Une lettre d'information a été adressée le 18 mars 2021 aux professionnels de santé concernés (coordinateurs des centres de référence ou de compétence neuromusculaire pédiatrique, neuropédiatres, hématopédiatres, néphropédiatres)³⁷ ;
- Le RCP a été modifié afin d'intégrer le risque de MAT :
 - o Section 4.2 : intégration d'une recommandation sur la nécessité d'effectuer un dosage de la créatinine et une numération de la formule sanguine (comprenant le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire) avant traitement et de contrôler la numération plaquettaire dans la semaine suivant la perfusion, puis à intervalles réguliers. En cas de thrombopénie, une évaluation complémentaire pour rechercher une anémie hémolytique et un dysfonctionnement rénal doivent être réalisées,
 - o Section 4.4 : ajout d'une mise en garde concernant le risque de MAT, une description de cet effet ainsi que la marche à suivre en cas de thrombopénie,
 - o Section 4.8 : ajout de l'effet indésirable MAT (fréquence indéterminée),

³⁶ EMA. Type II variation assessment report. ZOLGENSMA. EMEA/H/C/004750/II/0008.

³⁷ ANSM. Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) : Risque de microangiopathie thrombotique Information destinée aux coordinateurs des centres de référence ou de compétence neuromusculaire pédiatrique, neuropédiatres, hématopédiatres, néphropédiatres. 18 mars 2021. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/zolgensma-r-onasemnogene-abeparvovec-risque-de-microangiopathie-thrombotique>

- La notice patient a également été modifiée afin d'intégrer le risque de MAT, ainsi qu'une description des symptômes à surveiller ;
- Il a été acté que le PGR intégrerait lors de la prochaine modification réglementaire le risque de MAT en tant que risque important identifié associé à la mise en place d'un questionnaire pour documenter les cas ;
- Et il a été proposé que la surveillance du risque de MAT soit intégrée au protocole de l'étude d'efficacité post-autorisation en cours (registre RESTORE).

A la date du dépôt du dossier de réévaluation et postérieurement à l'évaluation européenne et à la période couverte par le PSUR n°2, 1 cas supplémentaire de MAT avait été rapporté.

Ce nouveau cas de MAT a été rapporté en Allemagne, chez une patiente de 4 ans, ayant une SMA de type 3. Le diagnostic a été posé 8 jours après l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec). Après une injection d'écilizumab, l'état de la patiente s'est amélioré et la MAT a été considérée comme résolue.

Enfin, entre la date du dépôt du dossier et la date du présent avis, la Commission a eu connaissance, à sa demande, de 2 cas supplémentaires de MAT soit un total de 8 cas graves confirmés pour environ 800 patients traités depuis le début de la commercialisation.

Le premier a été rapporté chez une fille de 14 mois traitée par ZOLGNESMA (onasemnogene abeparvovec) et ayant précédemment reçu du nusinersen. La patiente a reçu une prophylaxie par prednisone. Le diagnostic de SHU et de MAT a été posé 8 jours après le traitement par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) en raison d'une thrombopénie clinique, d'une anémie hémolytique et d'une insuffisance rénale aigue. Cette patiente a présenté également une hypertension, une hypotension, une oligurie, une pyurie et une hématurie et a été traité par plasmaphérèse, hémodialyse, dialyse péritonéale méthylprednisolone, céfépime et transfusions plaquettaires et de concentrés érythrocytaires. A la date du dernier suivi disponible, le SHU, la MAT, l'hématurie et l'oligurie étaient toujours en cours. Le second cas de MAT a concerné une fille de 8 mois ayant également été prétraitée par nusinersen. La patiente a reçu une prophylaxie par prednisone. Le diagnostic de MAT a été posé 9 jours après la perfusion de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) en présence d'une anémie, d'une thrombopénie et d'une insuffisance rénale avec œdèmes nécessitant une hospitalisation en unité de soins intensifs. Aucun détail clinique indiquant une hémolyse n'a été fourni mais une infection urinaire concomitante à E. Coli a été confirmée. A la date du dernier suivi disponible, la MAT était en cours (en voie d'amélioration).

A noter qu'un 9^{ème} cas de MAT rapporté chez un patient Français a également été notifié et était en cours d'investigation à la date du présent avis.

08.4 Données d'utilisation

8.4.1 Registre RESTORE (AVXS-RG-001)

Pour rappel dans son avis du 16 décembre 2020², la Commission avait demandé à être destinataire des résultats du registre européen RESTORE mis en place à la demande de l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec). Elle avait également souhaité que ce registre puisse être alimenté par le registre national SMA France lui-même alimenté par l'ensemble des centres de référence de la filière FILNEMUS et mis en place par l'AP-HP suite à la demande d'étude post-inscription formulée par la Commission lors de l'évaluation initiale de SPINRAZA (nusinersen).

Le laboratoire a ainsi fourni des résultats préliminaires du registre RESTORE à la date d'analyse du 4 juin 2020. Une extraction a également été réalisée au 7 décembre 2020 (suivi médian de 7 mois) mais aucun rapport d'étude n'était disponible. A cette date le registre européen RESTORE n'était toujours pas actif en France et aucun patient français n'a donc été inclus. A noter que le registre SMA France a quant à lui été mis en place début 2020.

8.4.1.1 Méthode

Le registre RESTORE (AVXS-RG-001 ; NCT04174157) est une étude de cohorte observationnelle, prospective, multicentrique, internationale (européenne) dont l'objectif est d'évaluer l'évolution à long terme des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (SMA) et notamment de déterminer l'efficacité et la tolérance à long terme de l'onasemnogene abeparvovec.

Tous les patients avec un diagnostic génétiquement confirmé de SMA au 24 juin 2019 ou après pouvaient être inclus de façon prospective (y compris ceux recevant ZOLGENSMA dans le cadre d'un usage compassionnel ou dérogatoire) à l'exception des patients inclus dans une étude clinique interventionnelle dans l'indication.

Les critères de jugement d'efficacité étaient la survie globale, la fonction pulmonaire et l'utilisation de médicaments à visée pulmonaire ou d'une assistance ventilatoire, les capacités nutritionnelles ou l'acquisition de capacités motrices.

Le 1^{er} patient a été inclus le 22 novembre 2019 et la date de fin de l'étude est estimée à juin 2038 (suivi d'au moins 15 ans).

Les résultats sont purement descriptifs, aucune analyse statistique ou calcul du nombre de sujet nécessaire n'a été réalisée.

8.4.1.2 Résultats

► Effectif et exposition

A la date de l'analyse du 4 juin 2020, 96 patients ont été inclus dans le registre RESTORE mais la confirmation de traitement n'était pas disponible pour 15 patients. La population d'analyse était donc constituée de 82 patients traités.

A cette date, 75/82 patients (91,5 %) étaient toujours inclus dans le registre, 5 patients (6,1 %) avaient été suivis 1 an puis ont arrêté prématurément l'étude et 2 patients (2,4 %) ont été perdus de vue.

A noter qu'à la date d'analyse du 7 décembre 2020, 123 patients avaient été inclus dans le registre RESTORE.

Parmi les 82 patients inclus :

- 33 (40,2 %) avaient reçu uniquement ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec),
- 17 patients (20,7 %) avaient uniquement été traités par SPINRAZA (nusinersen),
- 19 patients (23,2 %) avaient reçu ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) après avoir arrêté le traitement par SPINRAZA (nusinersen),
- 1 patient (1,2 %) avait reçu ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et a été traité par SPINRAZA (nusinersen),
- 12 patients (14,6 %) avaient reçu ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) alors qu'ils étaient toujours traités par SPINRAZA (nusinersen).

Sur les 65 patients ayant reçu une injection d'onasemnogene abeparvovec, l'âge médian à l'injection était de 6,0 mois (min-max : 0 – 31) et le temps médian depuis le traitement était de 2,07 mois (min-max : 0,3 ; 28,5).

► Caractéristiques des patients

Les patients étaient en majorité de sexe féminin (n = 49 ; 59,8 %), avec un âge médian de 17,55 mois (min – max : 2,6 – 268,4). Parmi les patients ayant reçu uniquement de l'onasemnogene abeparvovec, l'âge médian était de 11,62 mois alors que les patients ayant reçu uniquement du nusinersen avaient un âge médian de 39,08 mois. L'âge médian à l'inclusion était de 7,5 mois (5,0 pour les patients ayant uniquement reçu de l'onasemnogene abeparvovec et 31,0 pour ceux traités uniquement par nusinersen).

Concernant les caractéristiques cliniques, 72 patients (87,8 %) avaient des symptômes à l'inclusion. Parmi les 10 patients non symptomatiques, 7 ont reçu uniquement l'onasemnogene abeparvovec, 2 le nusinersen puis onasemnogene abeparvovec et 1 le nusinersen uniquement. Une majorité de patients avait une hypotonie (77,8 %) et une faiblesse des membres (76,4 %). Les patients ayant reçu uniquement du nusinersen avaient moins de difficultés respiratoires (6,3 % vs 34,6 %), nutritionnelles (6,3 vs 38,5 %) que les patients traités par onasemnogene abeparvovec. Un seul patient avait eu un diagnostic prénatal de SMA, a été traité par nusinersen puis a reçu

l'onasemnogene abeparvovec. L'âge médian au diagnostic était de 2,0 mois (1,0 mois dans le groupe onasemnogene seul, 23 mois dans le groupe nusinersen seul). L'ensemble des patients avait une délétion homozygote du gène SMN1. La majorité des patients avait un diagnostic de SMA de type 1 (70,8 %), la majorité avait 2 copies du gène SMN2 (64,2 %). Cela se retrouvait dans tous les groupes de traitement sauf dans le groupe nusinersen seul où une majorité de patients avait 3 copies du gène SMN2 (47,1 %). Aucun patient n'avait 1 copie ou > 4 copies du gène SMN2.

► Efficacité

A la date d'analyse du 4 juin 2020,

- Aucun décès n'a été rapporté chez les 65 patients ayant reçu une injection d'onasemnogene abeparvovec ;
- 6 patients parmi les 65 ayant reçu l'onasemnogene abeparvovec (9,2 %) avaient une trachéotomie, dont 3 traités par onasemnogene abeparvovec seul (2 insuffisance respiratoire et 1 progression de la maladie) ;
- Concernant le score CHOP-INTEND, seuls 17 patients avaient au moins 2 évaluations disponibles dont seulement 4 patients traités par onasemnogene abeparvovec seul ;
- Concernant le développement moteur, seuls 2 patients avaient au moins 2 évaluations disponibles dont 1 patient traité par onasemnogene abeparvovec seul.

► Tolérance

A la date d'analyse du 4 juin 2020, des données de tolérance étaient disponibles uniquement pour 63 patients. Au total, parmi ceux-ci :

- 41 (65 %) avaient eu au moins un EI ;
- 18 patients avaient eu au moins un EIG dont 6 patients qui recevaient le nusinersen lors de l'injection de l'onasemnogene abeparvovec, 5 préalablement traités par nusinersen, et 4 ayant reçu l'onasemnogene abeparvovec seul,
 - Les EIG les plus fréquents (≥ 2 patients) étaient les pneumonies ($n = 5$; aucun patient traité par onasemnogene abeparvovec seul), les insuffisances hépatique aigue ($n = 2$; patients traités ou prétraités par nusinersen) et les infections à VRS ($n = 2$; dont 1 patient traité par onasemnogene abeparvovec seul)
 - L'EIG a été considéré comme lié au traitement pour 6 patients, dont 1 seul traité par onasemnogene abeparvovec seul
- Parmi les 50 patients traités par onasemnogene abeparvovec, les EI d'intérêt particulier rapportés les plus fréquemment étaient des augmentations des transaminases ($n = 24$; dont 10 chez des patients traités par onasemnogene abeparvovec seul), des thrombopénies ($n = 6$ dont 2 patients traités par onasemnogene abeparvovec seul) et des EI cardiaques ($n = 9$ dont 2 patients traités par onasemnogene abeparvovec seul)
- **1 cas de microangiopathie thrombotique a été rapporté dans le registre chez un patient traité par onasemnogene abeparvovec seul**

8.4.2 Données issues de l'ATU de cohorte

Pour rappel, ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) a bénéficié d'ATU nominatives (ATUn) en France à partir de juin 2019 et d'une ATU de cohorte (ATUc) octroyée par l'ANSM le 15 mai 2020 dans l'indication de l'AMM « *traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1 ou des patients pré-symptomatiques atteints de SMA 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2* ».

Le laboratoire a fourni le rapport final de l'ATU de cohorte couvrant la période entre le 16 janvier 2021 et le 18 mai 2021. Sur la période de ce rapport, 7 patients ont été traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) pour un total de 18 patients traités depuis le début de l'ATU de cohorte le 15 juillet 2020. Pour rappel, 16 patients avaient reçu ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans le cadre d'une ATU nominative.

Au total, 34 patients, dont 22 filles (64,7 %) et 12 garçons (35,3 %) ont donc bénéficié d'une ATU. Les 34 patients présentaient une délétion homozygote du gène *SMN1*. L'âge moyen au moment de la demande de traitement était de $7,5 \pm 3,9$ mois et l'âge médian de 8 mois (min-max : 1 – 17 mois). Il s'agissait de patients légèrement plus âgés que dans les études cliniques. Le poids médian était de 7 kg (min-max : 4-10).

Parmi les 34 patients, 27 (79,4 %) avaient une SMA de type 1 (20 patients avec 2 copies *SMN2* et 7 patients avec 3 copies *SMN2*), 5 (14,7 %) avaient une SMA de type 2 (tous avaient 3 copies *SMN2*) et 2 patients (5,9 %) étaient présymptomatiques.

Parmi les 33 patients ayant effectivement reçus le traitement dans le cadre de l'ATU, aucun patient ne nécessitait de ventilation assistée à l'inclusion. Le score CHOP-INTEND médian à l'initiation du traitement était de 29 (min-max : 21-37), le score HINE-2 médian était de 4 (min-max : 0-12).

Le délai médian entre la date du diagnostic de SMA et la date de la demande d'ATU était de 12 jours (min-max : 1 - 80).

L'évolution des scores CHOP-INTEND et HINE-2 sont décrits dans les figures 2 et 3 ci-dessous

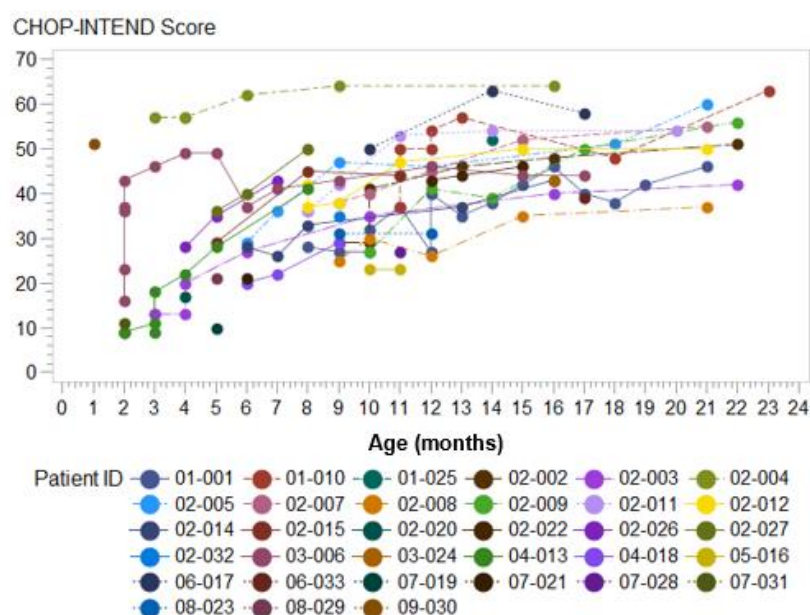


Figure 2. Evolution du score CHOP-INTEND chez les patients ayant bénéficié d'une ATU en France (n = 33 ; rapport final d'ATU de cohorte)

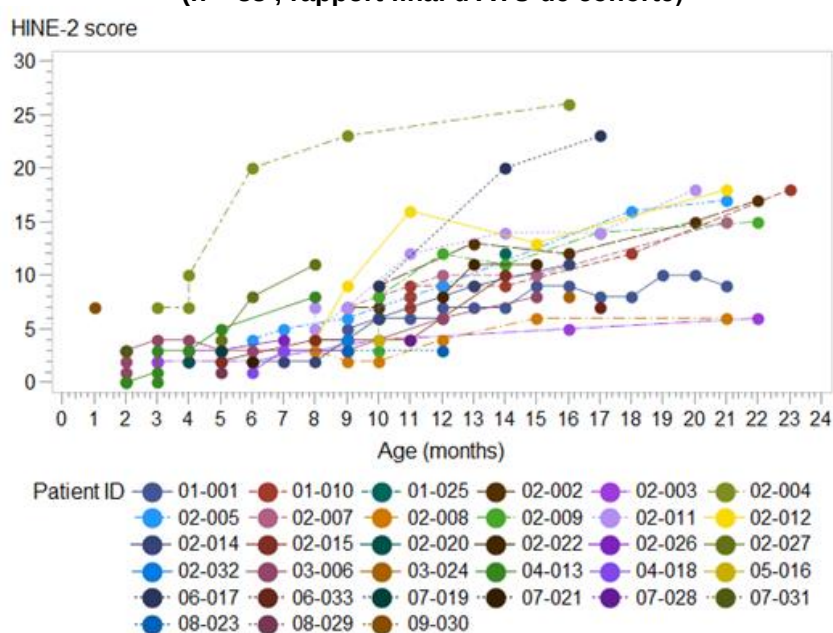


Figure 3. Evolution du score HINE-2 chez les patients ayant bénéficié d'une ATU en France (n = 33 ; rapport final d'ATU de cohorte)

Au total, 43 cas de pharmacovigilance ont été rapportés chez 30 patients traités en ATU (nominatives ou de cohorte) entre le 21 juin 2019 et le 18 mai 2021, dont 24 cas graves et 2 décès (1 cas de MAT et 1 cas d'insuffisance respiratoire aiguë). Parmi ces 43 cas, 403 événements indésirables ont été rapportés dont 119 considérés comme liés au traitement.

Parmi les EI liés au traitement les plus fréquents, il a été noté de la fièvre (n = 12), une atteinte hépatocellulaire (n = 5), des augmentations des ALAT (n = 11), et ASAT (n = 15), des vomissements (n = 4), des thrombopénies (n = 7) et des augmentations de la troponine I (n = 8).

Parmi les EIG les plus fréquents, il a été noté des thrombopénies (n = 4), des vomissements (n = 3), des diminutions de l'appétit (n = 2), des augmentations des ALAT (n = 2) et de la fièvre (n = 4). Un cas d'insuffisance hépatique résolutive a été rapporté.

Parmi les deux cas ayant entraîné le décès, on note un cas de microangiopathie thrombotique (MAT) et un cas d'insuffisance respiratoire associée à une infection respiratoire.

08.5 Résumé & discussion

Il s'agit de la réévaluation à la demande de la Commission de la spécialité **ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) 2 x 10¹³ génomes du vecteur/mL, solution pour perfusion**, suite à des préoccupations de tolérance.

Pour rappel, l'onasemnogene abeparvovec (médicament de thérapie génique) est un vecteur viral qui utilise la capside d'un virus adéno-associé de sérotype 9 (AAV9) recombinant non répliquatif dont l'ADN a été remplacé par l'ADNc du gène humain de survie du motoneurone (SMN) et qui permet l'expression continue de la protéine SMN humaine déficiente.

Cette spécialité a obtenu une AMM conditionnelle le 19 mai 2020 (renouvelée le 18 mai 2021) dans l'indication : « *ZOLGENSMA est indiqué dans le traitement :*

- *des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou*
- *des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2 ».*

Dans son avis d'inscription du 16 décembre 2020³, la Commission lui a octroyé :

- un SMR important **uniquement dans le traitement des patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type I et II et des patients pré-symptomatiques, ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2** (indication faisant l'objet de la présente réévaluation)
 - o une ASMR III chez les **patients symptomatiques avec une de SMA de type I** ainsi que chez les **patients ré-symptomatiques avec 1 à 2 copies du gène SMN2**,
 - o une ASMR V chez les **patients symptomatiques avec une SMA de type II** et chez les **patients pré-symptomatiques avec 3 copies du gène SMN2**.
- un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients atteints de SMA de type III.

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), l'avis initial de la Commission était assorti de différentes recommandations sur son bon usage et notamment 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, en raison de cas de microangiopathie thrombotique (MAT) rapportés chez des patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et dont la Commission a eu connaissance de façon fortuite et en toute fin de procédure⁴. La Commission avait également souhaité être destinataire des résultats du registre européen RESTORE et du registre national SMA France

incluant les patients français traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), notamment en vue de la réévaluation prévue dans un délai de 3 ans.

Néanmoins, depuis son avis initial, de nouveaux cas de MAT ont été rapportés et ont fait l'objet de différentes mesures par les autorités européennes. La Commission a donc souhaité réévaluer précocement cette spécialité sur la base des conclusions du PRAC et du CHMP, des mesures prises sur le sujet ainsi que de toute nouvelle donnée disponible.

Ainsi la présente réévaluation repose principalement sur :

- les données précédemment analysées par la Commission lors de son évaluation initiale à savoir principalement les résultats finaux de l'étude pivot de phase III STRIVE US, de l'étude de phase I d'escalade de dose START et de l'étude AVXS-101-LT-001 d'extension à long terme de l'étude START, menées chez des patients symptomatiques atteints de SMA de type 1 ;
- les nouvelles données déposées par le laboratoire à savoir :
 - o des données de pharmacovigilance (derniers PSUR, PGR et analyse du risque de MAT par le PRAC et le CHMP)
 - o des données issues d'étude cliniques :
 - les résultats finaux de l'étude de phase III STRIVE EU menée en Europe chez des patients symptomatiques atteints de SMA de type 1 ;
 - les résultats préliminaires actualisés de l'étude de phase III SPRINT menée chez des patients pré-symptomatiques avec 2 à 3 copies du gène SMN2 ;
 - les résultats préliminaires d'une seconde étude d'extension à long terme (AVXS-101-LT-002),
 - o des données en condition réelle d'utilisation (rapport intermédiaire du registre européen RESTORE et rapport final de l'ATU de cohorte)

■ Efficacité

➤ Patients symptomatiques avec une SMA de type 1

Pour rappel, les études STRIVE US et START (précédemment analysées par la Commission) sont des études non randomisées, ouvertes, menées chez un total de 37 patients avec un diagnostic génétique de SMA (délétion bi allélique du gène SMN1), un diagnostic clinique de SMA de type 1, 2 copies du gène SMN2 et sans mutation c859G>C du gène SMN2 responsable d'un phénotype moins sévère.

Les patients des 2 études étaient en majorité des filles (54,5 %), d'âge médian lors de l'administration de 3,5 mois (min-max : 0,5 – 5,9) et pesant en moyenne 5,8 kg. Les patients de l'étude STRIVE US semblaient moins sévèrement atteints puisqu'aucun patient n'était en incapacité d'avalier des liquides non épais au test de déglutition (vs > 70 % dans START) et ne nécessitaient pas d'assistance ventilatoire (vs 30 % dans START).

Les résultats de ces deux études étaient cohérents et ont permis de démontrer l'efficacité de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) chez ces patients sur des critères de jugement considérés comme pertinents. Les résultats de l'étude STRIVE US ont suggéré un gain statistiquement et cliniquement significatif objectivé par des tests statistiques de norme prévus au protocole par rapport à des valeurs fixes théoriques prédéfinies d'histoire naturelle de la maladie (correspondant aux résultats retrouvés dans la cohorte historique PNCR), en particulier sur la survie sans ventilation permanente à 14 mois (90,9 % vs 25 %) et sur le pourcentage de patients capables de s'asseoir de façon indépendante pendant au moins 30 secondes à la visite des 18 mois (59,1 % vs 0 %).

Il persiste néanmoins des incertitudes sur la taille réelle de l'effet considérant l'absence de comparaison directe à la prise en charge de routine (étude vs placebo), le caractère exploratoire des comparaisons historiques et les limites inhérentes aux comparaisons indirectes réalisées vs SPINRAZA (nusinersen) ainsi que sur la durabilité de l'effet en l'absence de donnée à long terme.

L'étude STRIVE EU (terminée à la date du présent avis) est une étude de phase III, non randomisée, non comparative, ouverte, menée en Europe chez des patients symptomatiques atteints de SMA de type 1 avec 2 copies du gène SMN2 et de méthodologie similaire à l'étude STRIVE US.

Au total, 33 patients ont été inclus dans l'étude STRIVE EU et ont reçu le traitement à l'étude. La population ITT était constituée de 32 patients (dont 1 patient avec une déviation majeure au protocole).

Les patients étaient en majorité des filles (57,6 %) d'âge médian 4,1 mois (min-max : 1,8-6). Le poids à l'inclusion était de 5,8 kg et l'âge gestationnel à la naissance était de 39 semaines. Environ 94 % et 70 % des patients étaient respectivement capables d'avaler des liquides épais et ne nécessitaient pas d'assistance nutritionnelle. Enfin, plus de 27 % des patients avaient eu une assistance respiratoire.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant acquis la position assise indépendante pendant ≥ 10 secondes avant 18 mois d'âge selon le *WHO Multicentre Growth Reference Study Milestones* et confirmé par un enregistrement vidéo. Au total, 14 patients parmi les 32 patients de la population ITT (43,8 % ; IC_{97,5%} [26,4 ; 100,0]) ont acquis cette étape du développement. Pour rappel, aucun patient n'était capable d'acquiescer cette étape du développement dans la cohorte historique PNCR. La différence était statistiquement différente de 0,1% au risque d'erreur alpha unilatéral 0,025 ($p < 0,0001$).

L'étude STRIVE EU prévoyait un critère de jugement secondaire hiérarchisé, la survie sans ventilation permanente à 14 mois. Au total, 31/32 patients de la population ITT (96,9 %) ont survécu sans ventilation permanente. Un patient est décédé à l'âge de 6,9 mois.

Pour rappel, la survie sans ventilation permanente était de 25 % à 13,6 mois dans la cohorte historique PNCR. La différence avec cette valeur fixe théorique était statistiquement significative au risque d'erreur alpha 5 % ($p < 0,0001$).

Les résultats sur les autres critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests.

Pour rappel, les résultats précédemment analysés par la Commission de l'étude AVXS-101-LT-001 (étude d'extension à long terme des patients de l'étude START) étaient issus d'une analyse au 31 décembre 2019 avec un suivi médian depuis l'administration de 52,5 mois. A cette date, tous les patients de la cohorte 2 de l'étude START ($n = 10$; posologie validée par l'AMM) étaient en vie et avaient maintenu l'ensemble des étapes du développement acquises à la fin de l'étude START. Aucun patient de la cohorte 2 n'était sous ventilation permanente et 5/10 (50 %) n'avaient aucune assistance respiratoire. A la date de la nouvelle analyse fournie par le laboratoire (cut-off du 12 novembre 2020), aucun changement ne semblait avoir eu lieu en termes de développement moteur et d'assistance respiratoire.

L'étude AVXS-101-LT-002 est également une étude observationnelle de phase IV, ouverte, de suivi à long terme des patients atteints de SMA et traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans les études de phase III STRIVE US et STRIVE EU (SMA de type 1), SPRINT (patients pré-symptomatiques) et dans l'étude de phase I STRONG (SMA de type 2 ; injection intrathécale). A la date de l'analyse (cut-off du 12 novembre 2020), 31 patients avaient été inclus dans l'étude LT-002 dont 8 patients provenant de l'étude STRONG, 14 patients de l'étude STRIVE EU, 2 patients de l'étude STRIVE US et 7 patients de l'étude SPRINT. Seules les données d'efficacité de 10 patients provenant des études STRIVE EU et US terminées étaient disponibles concernant le développement moteur. Avec un suivi total médian (depuis l'administration du traitement) de 2,4 ans, l'étape maximale atteinte du développement étaient la capacité à s'asseoir de façon indépendante pendant 30 secondes pour 9 patients et de tenir sa tête droite pendant 3 secondes pour 1 patient. Parmi ceux-ci, 4 ont acquis la capacité à s'asseoir de façon indépendante depuis leur entrée dans l'étude LT-002. Très peu de données étaient disponibles concernant le recours à une ventilation permanente ou à une assistance ventilatoire.

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été réalisée dans les études citées ci-dessus.

➤ Patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA et 2 à 3 copies du gène SMN2

Seule l'étude SPRINT, toujours en cours, évalue ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) chez des patients pré-symptomatiques. La Commission avait précédemment analysé des résultats préliminaires de l'étude SPRINT issus d'une analyse intermédiaire non prévue au protocole (cut-off 31 décembre 2019), réalisée sur demande de l'EMA dans le cadre de la procédure d'AMM. Les

résultats fournis dans ce dossier sont également issus d'une analyse intermédiaire post-hoc avec 6 mois de suivi supplémentaires (cut-off du 11 juin 2020).

Pour rappel, un total de 30 patients a été inclus dans l'étude SPRINT et ont reçu le traitement, dont 29 avaient 2 ou 3 copies SMN2, 14 dans la cohorte 1 (2 copies SMN2) et 15 dans la cohorte 2 (3 copies SMN2) constituant la population ITT. A la date de l'analyse intermédiaire seul 1 patient avait terminé l'étude. La durée de suivi moyenne était de 10,5 mois dans la cohorte 1 et de 8,74 mois dans la cohorte 2.

Les patients de l'étude SPRINT étaient principalement des filles (63,3 %), d'âge médian à l'inclusion de 21 jours dans la cohorte 1 et 31 jours dans la cohorte 2, le poids à l'inclusion était de 3,6 kg dans la cohorte 1 et de 4,1 kg dans la cohorte 2. L'âge gestationnel était de 38,2 semaines.

Au total, seuls 19 enfants (63,3 %) avaient un antécédent familial de SMA (fratrie pour 14 d'entre eux). Aucun patient n'avait de mutation c.589G>C du gène SMN2 responsable d'un phénotype moins sévère.

A la date de l'analyse actualisée, avec un suivi médian de 14,57 mois, les résultats préliminaires sur les critères de jugement principaux ont suggéré que 78,6 % des patients ont été capables de s'asseoir de façon indépendante dans la cohorte 1 et que 53,3 % des patients de la cohorte 2 étaient capables de tenir debout sans aide. A noter que par rapport à la dernière évaluation par la Commission 3 patients supplémentaires de la cohorte 1 étaient capables de s'asseoir de façon indépendante ≥ 30 secondes et 4 patients supplémentaires de la cohorte 2 étaient capables de se tenir debout de façon indépendante pendant ≥ 3 secondes et étaient également capables de marcher seuls (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; $n = 6/15$; 40,0 %). Les résultats relatifs à la survie sans ventilation permanente à 14 mois et le maintien du poids $\geq 3^{\text{ème}}$ percentile à 18 mois dans la cohorte 1 (critères de jugement secondaires hiérarchisés) n'étaient pas disponibles en raison du court suivi.

Les résultats sur les autres critères de jugement secondaires sont exploratoires en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests. Il a cependant été noté que le pourcentage de patients en vie sans ventilation permanente était de 100 %, le score CHOP-INTEND dans la cohorte 1 (2 copies SMN2) était ≥ 60 points pour 85,7 % des patients (score moyen de 46 à l'inclusion) et que l'amélioration des sous-scores de motricité globale et fine de l'échelle BSID était entre 14 et 16 points à 6 mois et entre 30 et 39 points à 12 mois pour chacune des deux cohortes.

Aucune donnée n'était disponible concernant les symptômes potentiellement apparus chez ces patients. Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été réalisée dans l'étude SPRINT.

► Tolérance

Les nouvelles données de tolérance issues des études cliniques fournies dans le présent dossier sont en ligne avec les données précédemment analysées.

Parmi les EI les plus fréquemment rapportés, on note des infections respiratoires, des pneumonies, de la fièvre et des effets gastro-intestinaux (vomissements, constipation, reflux gastro-œsophagien) et des augmentations des transaminases. Parmi les EI considérés comme liés au traitement par l'investigateur, il est rapporté plus particulièrement une atteinte de la fonction hépatique (augmentation ASAT/ALAT et GGT), des thrombopénies et des vomissements. A noter que l'étude SPRINT a rapporté également une augmentation des troponines (6,1 %). Les EI graves (EIG) ont concerné 45,5 %, 86,7 %, 57,6 % et 23,3 % des patients des études STRIVE US, START et STRIVE EU et SPRINT. Ces EIG étaient principalement des atteintes respiratoires (détresse ou insuffisance respiratoire) ainsi que des infections et pneumonies.

Parmi les EI d'intérêt particulier, l'augmentation des transaminases reste l'EI le plus fréquent (touchant plus de 25 % des patients) ainsi qu'une augmentation des GGT et troponines concernant environ 10 % des patients.

Les données de l'étude observationnelle à long terme LT-001 (suivi médian depuis l'injection de 52,5 mois) ont rapporté que 61,5 % des patients ont eu au moins un EIG. La nature de ces EIG étaient en ligne avec ce qui a été rapporté dans les autres études. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence à plus long terme. Les données de tolérance l'étude LT-002 sont parcellaires ($n = 6$).

Aucun cas de microangiopathie thrombotique (MAT) n'a été rapporté dans les études cliniques à cette date.

Les données issues de l'utilisation post-commercialisation sont plus préoccupantes. **A la date du dépôt du dossier, le laboratoire a fait part de 6 cas de MAT confirmées auxquels s'ajoutent 2 cas supplémentaires dont la Commission a eu connaissance à sa demande entre la date de dépôt du dossier et la date du présent avis, soit un total de 8 cas graves de MAT confirmés pour environ 800 patients traités depuis le début de la commercialisation.** A noter **parmi ceux-ci, un cas français avec une issue fatale.** Tous ces cas ont été rapportés entre 6 et 11 jours après l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) chez des patientes de sexe féminin de 4 mois à 4 ans. Une majorité des patientes avaient une SMA de type 1, ont présenté une infection (5/8) et des vomissements concomitants (7/8) et 6 patients avaient été préalablement traités par nusinersen (entre 2 ans et 2 jours avant l'injection). **La relation entre les MAT et le traitement a été considérée comme probable au regard de la rapidité d'apparition, des similitudes cliniques et en termes de délai de survenue et bien qu'aucun mécanisme d'action n'ait été mis en évidence.** Les symptômes observés comprenaient des vomissements, une hypertension, une oligurie/anurie et/ou un œdème. Les données biologiques ont montré une thrombopénie, une anémie hémolytique, une créatinine sérique élevée, une protéinurie et/ou une hématurie. La prise en charge comprenait généralement des transfusions, plasmaphérèse, corticoïdes systémiques et éculizumab pour 5 patientes. Tous les cas ont été considérés comme résolus, bien qu'il n'existe pas de données sur l'évolution à long terme, à l'exception d'un cas fatal et des deux derniers cas toujours en cours. Ce signal a fait l'objet d'une évaluation réglementaire par le PRAC et le CHMP (des 5 premiers cas) qui a abouti à l'ajout de l'EI MAT de fréquence indéterminée ainsi que des recommandations et des précautions d'emploi dans le RCP, d'un ajout d'information dans la notice patient, et d'une lettre d'information (DHPC) adressée le 18 mars 2021 aux professionnels de santé concernés³⁷.

Dans son avis initial, la Commission soulignait également que des cas d'hépatites cliniques graves, avaient été rapportés dans la littérature et par les experts dans les 2 mois suivants l'administration de l'onasemnogene abeparvovec avec notamment une insuffisance hépatocellulaire, encéphalopathie, troubles de la coagulation et des lésions à la biopsie, et nécessitant l'administration de fortes doses de prednisolone. Dans le cadre de la revue du risque important d'hépatotoxicité du PGR, 4 cas d'insuffisance hépatique (dont un cas en France) ont été rapportés de façon cumulative. Ils sont survenus principalement en cas de lésions hépatiques préexistantes et, dans deux cas, après une diminution ou un arrêt brutal des corticoïdes. Aucun cas n'a entraîné le décès.

A noter enfin qu'un signal de fièvre a été clos en janvier 2020 avec l'ajout de l'EI au RCP et qu'un signal d'hydrocéphalie a été identifié et est surveillé sans qu'un lien avec le médicament n'ait été établi à ce jour.

► Données d'utilisation

Les données en condition réelle d'utilisation de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) reposent sur les données des 33 patients traités en ATU en France ainsi que les résultats préliminaires du registre européen RESTORE. Ces dernières sont parcellaires, avec de nombreuses données manquantes et aucun patient français n'était encore inclus dans le registre. Un peu plus de 60 % avaient reçu uniquement ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) ou SPINRAZA (nusinersen). Environ 40 % avait reçu les deux traitements dont environ 15 % en association. A la date d'analyse, aucun patient n'était décédé chez les patients qui avaient reçu ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

Concernant les patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans le cadre d'une ATU, ils semblaient plus âgés que les patients inclus dans les études cliniques. Il s'agissait principalement de patients atteints de SMA de type 1 (78 %). Les données d'efficacité suggèrent une amélioration cliniquement pertinente des fonction motrices et neurologique évaluées par les scores CHOP-INTEND et HINE-2.

Les données de tolérance du registre et de l'ATU sont en ligne avec les données des études cliniques. Un cas de MAT a été rapporté chez une patiente traitée en ATU (ayant entraîné le décès) ainsi que dans le registre. Il est également à noter des cas d'atteinte hépatocellulaire et d'insuffisance hépatique aigue.

■ Discussion

Au total, compte tenu :

- de la tolérance jugée particulièrement préoccupante de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) en raison :
 - de 8 cas graves de microangiopathies thrombotiques (dont un cas fatal français), pour environ 800 patients traités au niveau mondial (dont 34 patients traités en France), rapportés pendant la période de commercialisation, liés au médicament, et des mesures mise en place (intégration du risque dans le RCP/notice/PGR, surveillance rénale et de la numération plaquettaire, lettre d'information aux professionnels de santé, surveillance du risque dans le registre),
 - d'altérations hépatiques biologiques très fréquentes ainsi que des cas d'hépatites cliniques graves avec encéphalopathie, altération des paramètres de la coagulation et lésions à la biopsie et,
 - de l'absence de données à long terme ;
- des nouvelles données d'efficacité issues de l'étude non comparative de phase III STRIVE EU menée chez 33 patients symptomatiques atteints de SMA de type 1 avec 2 copies du gène SMN2 qui confirment l'efficacité d'une administration unique IV d'onasemnogene abeparvovec mise en évidence initialement dans les études STRIVE US et START, avec :
 - un gain statistiquement et cliniquement significatif objectivé par des tests statistiques de norme par rapport aux valeurs fixes théoriques prédéfinies aux protocoles (correspondant aux résultats retrouvés dans la cohorte historique PNCR), sur les critères de jugement principal et secondaire hiérarchisé, en termes d'acquisition de la position assise de façon indépendante pendant au moins 10 sec (43,8 % vs 0) et sur la survie sans ventilation permanente à 14 mois (96,8 % vs 25 %) ;
 - mais des incertitudes inhérentes à cette étude :
 - sur la taille réelle de l'effet de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) par rapport à l'évolution naturelle de la maladie compte tenu de l'absence de comparaison directe à la prise en charge multidisciplinaire de routine (étude vs placebo ou injection factice) et du caractère exploratoire des comparaisons historiques,
 - concernant le critère de jugement principal utilisé, moins pertinent que l'acquisition de la position assise indépendante pendant 30 secondes comme utilisé dans l'étude STRIVE US,
 - de l'absence de patients avec 1 et 3 copies du gène SMN2 ;
- des résultats actualisés mais exploratoires de l'étude SPRINT menée chez les patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA et 2 ou 3 copies du gène SMN2, issus d'une nouvelle analyse non prévue au protocole avec un suivi médian d'environ 14 mois, avec :
 - une efficacité qui semble supérieure à celle mise en évidence chez les patients symptomatiques (78,6 % des patients avec 2 copies SMN2 ont été capables de s'asseoir de façon indépendante et 53,3 % des patients avec 3 copies SMN2 étaient capables de tenir debout sans aide) ;
 - mais des limites persistantes inhérentes à cette étude (hétérogénéité de la population avec 3 copies du gène SMN2 et pertinence clinique discutable des critères de jugement dans cette population, absence de données sur les symptômes cliniques développés par les patients et sur les éventuels phénotypes cliniques diagnostiqués...)
- et de l'absence de données :
 - sur le maintien de l'efficacité et sur la tolérance à long terme de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec),
 - chez les patients atteints de SMA de type II alors que l'AMM autorise l'utilisation de ZOLGENSMA chez des patients symptomatiques avec 3 copies du gène SMN2, susceptibles de développer préférentiellement un phénotype de type II, et bien qu'une efficacité similaire soit attendue chez ces patients compte tenu du mécanisme d'action du médicament et du continuum de la maladie entre ces deux types,
 - sur le développement cognitif et sur la qualité de vie des patients atteints de SMA,
 - chez les patients qui auraient été préalablement traités par SPINRAZA (nusinersen),

les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier l'appréciation précédente par la Commission. Il est attendu un impact supplémentaire de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) sur la morbi-mortalité par rapport à la prise en charge multidisciplinaire de routine des patients atteints de SMA de type 1 ou 2 avec jusqu'à 3 copies *SMN2* ainsi que chez les patients pré-symptomatiques. L'impact de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) par rapport à SPINRAZA (nusinersen) et EVRYSDI (risdiplam) ne peut être évalué faute de données comparatives robustes. En conséquence, ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) continue à apporter une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié

Par ailleurs, concernant le risque grave identifié de MAT, la CT souligne les manquements du laboratoire concernant la déclaration proactive de certains cas confirmés lors des deux procédures d'évaluation réalisées à ce jour. Elle attend désormais que tous les nouveaux cas de MAT lui soit notifiés sans délai, y compris en dehors des procédures de réévaluation à venir.

08.6 Programme d'études

8.6.1 Engagements dans le cadre de l'AMM conditionnelle

Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, le laboratoire a l'obligation de fournir les résultats finaux de l'étude pivotale AVXS-101-CL-303 (STRIVE US), les résultats intermédiaires et finaux des études AVXS-101-CL-302 (STRIVE EU) et AVXS-101-CL-304 (SPRINT) afin de confirmer l'efficacité et la tolérance du médicament et de mettre en place un registre dans l'optique de mieux caractériser le devenir des patients atteints de SMA et les effets à long terme du traitement.

8.6.2 Etudes en cours dans l'amyotrophie spinale 5q

Nom de l'étude	Type d'étude	Disponibilité des données
Patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type I		
Etude AVXS-101-CL-306 (STRIVE ASIA)	Etude de phase III, ouverte, simple bras, multicentrique, internationale, réalisée en Asie (Japon, Taiwan et Corée) et évaluant l'efficacité et la tolérance d'une administration unique IV d'onasemnogene abeparvovec chez des patients symptomatiques atteints de SMA de type I (délétion bi-allélique du gène <i>SMN1</i>) avec 1 ou 2 copies du gène <i>SMN2</i> .	<i>A déterminer</i>
Etude AVXS-101-LT-001	Etude observationnelle de suivi de la tolérance de l'onasemnogene abeparvovec à long terme (15 ans) pour les patients avec une SMA de type 1 et traités par ZOLGENSMA dans l'étude clinique de phase I START.	31 décembre 2033
Patients pré-symptomatiques avec 2 à 3 copies du gène <i>SMN2</i>		
Etude AVXS-101-CL-304 (SPRINT)	Etude de phase III, ouverte, simple bras, multicentrique, évaluant l'efficacité et la tolérance d'une administration unique IV d'onasemnogene abeparvovec chez des patients pré-symptomatiques génétiquement diagnostiqués avec 2 ou 3 copies du gène <i>SMN2</i>	31 mars 2026
Autres types de SMA		
Etude AVXS-101-CL-102 (STRONG)	Etude de phase I de tolérance évaluant une administration unique intrathécale (IT) d'onasemnogene abeparvovec chez des patients atteints de SMA de type II.	Non connue
Etude AVXS-101-LT-002	Etude observationnelle de suivi de l'efficacité et de la tolérance de l'onasemnogene abeparvovec à long terme pour les patients avec une SMA de type 1, 2 ou 3 (avec 2 à 4 copies du gène <i>SMN2</i>) et traités par ZOLGENSMA (voie IV ou IT) dans une étude clinique (à l'exception des patients de l'étude START inclus dans l'étude de suivi AVXS-101-LT-001).	<i>A déterminer</i>
Registre		
AVXS-101-RG-001 (RESTORE)	Etude observationnelle, non interventionnelle, prospective, multicentrique, internationale dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme chez des patients avec un diagnostic de SMA	<i>A déterminer</i>

8.6.3 Etudes et développements dans d'autres indications

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

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations de prise en charge^{20,22,23,24,25}, 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 déficiente, en une injection intraveineuse unique ;
 - o SPINRAZA (nusinersen), un oligonucléotide antisens administré par voie intrathécale qui augmente la production de protéine SMN fonctionnelle en agissant sur l'épissage du gène *SMN2*, et ;
 - o Désormais EVRYSOI (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 2018²⁶ et juillet 2020²⁷ pour SPINRAZA (nusinersen) et de décembre 2020³ pour ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) :

- Dans la SMA de type 1 et chez les patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à 3 copies du gène *SMN2*, SPINRAZA et ZOLGENSMA sont des traitements de 1^{ère} intention. En l'absence de comparaison robuste, le choix entre ces deux traitements doit être fait au regard de l'âge, de l'état clinique et des comorbidités des patients, des modalités d'administration et du choix des familles ou encore des données disponibles et de leur niveau de preuve. Pour les patients atteints de SMA de type 1 sévère ayant débuté avant l'âge de 3 mois, la décision de prescription de SPINRAZA doit être discutée au cas par cas en prenant en compte notamment l'existence d'un syndrome restrictif respiratoire sévère. A noter que les experts recommandent actuellement le traitement des patients diagnostiqués au stade pré-symptomatique avec 4 copies du gène *SMN2*²⁸ ;
- Dans la SMA de type 2, SPINRAZA est le traitement à privilégier alors que ZOLGENSMA est une option thérapeutique dans l'attente de données chez ces patients ;
- Dans la SMA de type 3, SPINRAZA est la seule option thérapeutique disponible, la décision de prescription devant être discutée au cas par cas en prenant en compte la date d'apparition des symptômes et la capacité de marche. La Commission a considéré que ZOLGENSMA n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique de ces patients ;
- Dans la SMA de type 4, aucun traitement n'est actuellement recommandé. ZOLGENSMA n'est en effet pas indiqué dans ce type clinique et la Commission a considéré que SPINRAZA n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Place de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans la stratégie thérapeutique :

Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier la place de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans la stratégie thérapeutique définie par la Commission de la Transparence lors de son évaluation initiale.

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) reste un traitement de 1^{ère} intention, au même titre que SPINRAZA (nusinersen), à utiliser :

- chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type 1,
- chez les patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à 3 copies du gène *SMN2*.

Chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type 2, en l'absence de donnée, la Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) reste une option thérapeutique mais qu'il convient de privilégier SPINRAZA (nusinersen).

Pour rappel, 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 3.

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 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 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 débiter 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) ainsi que le risque grave de microangiopathie thrombotique (MAT),
- 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 2, contrairement à SPINRAZA (nusinersen),
- les patients avec une SMA de type 1 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) ou EVRYSDI (risdiplam).

Compte tenu des atteintes hépatiques biologiques très fréquentes constatées dans les études cliniques et des cas d'atteintes hépatiques cliniques graves avec insuffisance hépatique aigue rapportés dans la littérature, durant la période de commercialisation 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 plusieurs cas de microangiopathie thrombotique (MAT) rapportés durant la période de commercialisation, environ 1 semaine à 10 jours suivant l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), la Commission recommande de mettre en place une surveillance rénale (créatininémie et bandelette urinaire) et une numération de la formule sanguine dans la semaine suivant la perfusion puis à intervalles réguliers chez tous les patients ainsi que la recherche d'une hémolyse (schizocytes, dosages haptoglobine et LDH) et un bilan rénal complet en cas de thrombopénie documentée. La Commission recommande

également qu'une information claire soit donnée aux parents et aidants sur les signes et symptômes de la MAT, les éventuelles conséquences cliniques et la marche à suivre en cas de suspicion de MAT.

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) ou d'EVRYSDI (risdiplam) chez des patients préalablement traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a pas été évaluée dans les études cliniques.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

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

► La spécialité ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est un médicament à visée curative.

► Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission. Le rapport efficacité/effets indésirables de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) reste important à court terme chez les patients atteints de SMA 5q (délétion bi-allélique du gène *SMN1*) avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 et chez les patients pré-symptomatiques avec 1 à 3 copies du gène *SMN2* compte tenu des données suggérant une modification de l'histoire naturelle de la maladie et malgré la persistance d'un handicap moteur et respiratoire.

Bien que l'on ne dispose pas de données chez les patients avec un diagnostic clinique de SMA de type 2, le rapport efficacité/effets indésirables attendu reste également important à court terme chez ces patients en raison du continuum de la maladie entre les types 1 et 2 en termes de physiopathologie et de caractéristiques des patients et compte tenu d'une efficacité jugée extrapolable par la Commission.

Le rapport efficacité/effets indésirables reste non établi à moyen et long terme faute de données.

► Les alternatives ayant une AMM dans la prise en charge des patients atteints de SMA 5q sont le nusinersen (SPINRAZA) et le risdiplam (EVRYSDI) (cf. paragraphe 05 du présent avis).

► Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier la place de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans la stratégie thérapeutique définie par la Commission de la Transparence lors de l'évaluation initiale.

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) reste un traitement de 1^{ère} intention, au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et EVRYSDI (risdiplam), à utiliser chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type 1 ou chez les patients pré-symptomatiques ayant jusqu'à 3 copies du gène *SMN2*.

Chez les patients symptomatiques atteints de SMA de type 2, en l'absence de donnée, la Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) reste une option

thérapeutique mais qu'il convient de privilégier SPINRAZA (nusinersen) ou EVRYSDI (risdiplam), cf. paragraphe 09 du présent avis.

Intérêt de santé publique

Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier l'appréciation initiale de la Commission. ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) reste susceptible d'avoir un impact supplémentaire de santé publique, au même titre que SPINRAZA (nusinersen).

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) reste IMPORTANT dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène SMN1) avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 et 2 ou des patients pré-symptomatiques, ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2.

Pour rappel, le SMR est INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients atteints de SMA de type 3.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène SMN1), avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 et 2 ou des patients pré-symptomatiques, ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2 » et à la posologie de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission de la Transparence considère que les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier son appréciation initiale.

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) conserve une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique, au même titre que SPINRAZA (nusinersen), chez :

- les patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 1,
- les patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA et 1 à 2 copies du gène SMN2.

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique, excluant SPINRAZA (nusinersen), chez :

- les patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 2,
- les patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA et 3 copies du gène SMN2.

010.3 Population cible

La population cible de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) correspond aux patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (délétion bi-allélique du gène SMN1) :

- avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 ou 2 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2,
- ou pré-symptomatiques avec jusqu'à 3 copies du gène SMN2.

Les nouvelles données de sont pas de nature à modifier l'appréciation de la population cible estimée par la Commission de la Transparence lors de son évaluation initiale.

La population cible incidente de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) serait au maximum de 130 nouveaux patients par an. (cf. avis du 18 décembre 2020)

Pour rappel, la population cible prévalente calculée en 2018 pour SPINRAZA (nusinersen) sur avis d'expert a été estimée à 230 patients atteints de SMA de type I et II.

Plusieurs sources de données récentes suggèrent néanmoins qu'environ 1 100 patients sont atteints de SMA en France **Erreur ! Signet non défini.** Parmi ceux-ci, environ 7 % auraient une SMA de type I et 50 % une SMA de type II. En appliquant les proportions de patients ayant jusqu'à 3 copies du gène *SMN2* (respectivement 100 % et 93 %), la population de patients français atteints de SMA de type I et II avec jusqu'à 3 copies du gène *SMN2* serait d'environ 590 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes de données

Considérant l'impact attendu de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), les incertitudes sur sa place dans la stratégie thérapeutique et le maintien de son efficacité, la Commission souhaite être destinataire des résultats actualisés du registre européen (RESTORE) demandé par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle.

La Commission rappelle qu'elle souhaite que ce registre européen puisse être alimenté par des registres nationaux préexistants dont le registre national SMA France mis en place par l'AP-HP et alimenté par l'ensemble des centres de référence de la filière FILNEMUS. Pour rappel ce registre maladie avait été demandé par la Commission en janvier 2018 lors de l'évaluation initiale de la spécialité SPINRAZA (nusinersen).

La Commission souligne l'importance que les patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) soient inclus dans ce registre, notamment en vue de sa réévaluation.

Ce recueil de données devra permettre de documenter les caractéristiques de la maladie par type, l'évaluation des fonctions motrice, respiratoire et neurocognitive, la qualité de vie, la tolérance et notamment d'obtenir de plusieurs amples informations sur le risque de MAT (incidence, facteurs prédictifs...), la mortalité et la stratégie thérapeutique des patients (symptomatiques et pré-symptomatiques) atteints d'amyotrophie spinale 5q.

La Commission rappelle qu'elle souhaite obtenir les données finales issues de ces registres dans un délai maximum de 5 ans à compter de la date de l'évaluation initiale. Par ailleurs, en raison des incertitudes liées aux risques graves de microangiopathie thrombotique et d'atteinte hépatique, **la Commission souhaite réévaluer ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans un délai de 1 an à compter de la date de cet avis** sur la base notamment des données des études en cours (cliniques et ATU), des données issues du registre et des données de pharmacovigilance.

Par ailleurs, concernant le risque grave identifié de MAT, la CT souligne les manquements du laboratoire concernant la déclaration proactive de certains cas confirmés lors des deux procédures d'évaluation réalisées à ce jour. Elle attend désormais que tous les nouveaux cas de MAT lui soit notifiés sans délai, y compris en dehors des procédures de réévaluation à venir.

► Autres demandes

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 pluridisciplinaire 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 très fréquentes constatées dans les études cliniques et des cas d'atteintes

- hépatiques cliniques graves avec insuffisance hépatique aigue rapportés dans la littérature, durant la période de commercialisation et par les experts,
- une surveillance rénale (créatininémie et bandelette urinaire) et une numération de la formule sanguine dans la semaine suivant la perfusion puis à intervalles réguliers soient mises en place chez tous les patients ainsi que la recherche d'une hémolyse (schizocytes, dosages haptoglobine et LDH) et d'un bilan rénal complet en cas de thrombopénie documentée, compte tenu de plusieurs cas de microangiopathie thrombotique (MAT) graves rapportés durant la période de commercialisation, environ 1 semaine à 10 jours suivant l'administration de 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.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 21 juillet 2021 Date d'adoption : 8 septembre 2021
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>ZOLGENSMA 2,0 x 10¹³ génomes du vecteur/mL, solution pour perfusion</u> Boîte de 2 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 750 6 6) Boîte de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 1 flacon en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 750 7 3) Boîte de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 2 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 750 8 0) Boîte de 3 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 750 9 7) Boîte de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 2 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 0 3) Boîte de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 3 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 1 0) Boîte de 4 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 2 7) Boîte de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 3 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 3 4) Boîte de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 4 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 4 1) Boîte de 5 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 5 8) Boîte de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 4 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 6 5) Boîte de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 4 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 7 2) Boîte de 6 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 8 9) Boîte de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 5 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 0 2) Boîte de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 6 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 1 9) Boîte de 7 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 2 6) Boîte de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 6 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 3 3) Boîte de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 7 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 4 0) Boîte de 8 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 6 4) Boîte de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 7 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 7 1) Boîte de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 8 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 8 8) Boîte de 9 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 9 5) Boîte de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 8 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009

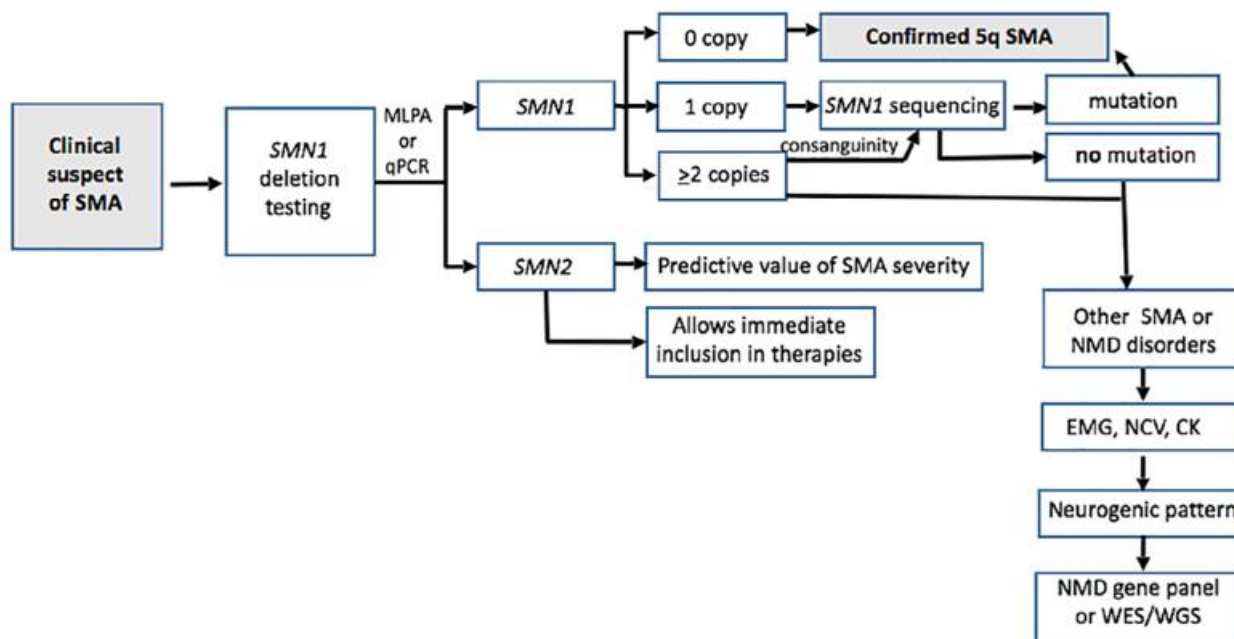
	550 753 0 1) Boîte de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 9 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 2 5) Boîte de 10 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 3 2) Boîte de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 9 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 4 9) Boîte de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 10 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 5 6) Boîte de 11 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 6 3) Boîte de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 10 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 7 0) Boîte de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 11 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 8 7) Boîte de 12 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 9 4) Boîte de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 11 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 754 0 0) Boîte de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 12 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 754 1 7) Boîte de 13 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 754 2 4) Boîte de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 12 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 754 3 1) Boîte de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 13 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 754 4 8) Boîte de 14 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 754 5 5)
Demandeur	NOVARTIS GENE THERAPY
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19 juin 2020 AMM conditionnelle Engagements dans le cadre de l'AMM : - restriction d'utilisation aux médecins hospitaliers spécialistes de la SMA, - obligation de fournir les résultats intermédiaires et/ou finaux des études de phase III AVXS-101-CL-303 et AVXS-101-CL-302 (patients symptomatiques) et AVXS-101-CL-304 (patients pré-symptomatiques), - mise en place un registre prospectif observationnel et, - réalisation d'une évaluation spécifique des caractéristiques du produit fini.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Statut de médicament orphelin depuis le 19 juin 2015 ATU nominative à partir du 21 juin 2019 et ATU cohorte depuis le 15 mai 2020 dans l'indication de l'AMM. Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	M09AX09

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

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

NA : non applicable ; NR : non rapporté

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



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

Annexe 3. Tableau face-face des modifications du RCP de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)

AMM du 19/05/2020	AMM en vigueur (rectificatif en date du 15/10/2020, 26/03/2021 et 31/03/2021)																														
4.2 Posologie et mode d'administration Le traitement doit être instauré et administré dans un milieu hospitalier et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de SMA. Avant l'administration d'onasemnogene abeparvovec, un bilan biologique initial incluant ce qui suit doit être réalisé : • recherche d'anticorps anti-AAV9 à l'aide d'un dosage validé de façon appropriée ; • fonction hépatique : alanine aminotransférase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT) et bilirubine totale ; • numération plaquettaire ; et • dosage de la troponine I. La nécessité d'une surveillance étroite de la fonction hépatique et des taux de plaquettes et de troponine I après l'administration et la nécessité d'une corticothérapie doivent être prises en compte pour programmer le moment du traitement par l'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.4). En cas d'infections actives aiguës ou chroniques non contrôlées, le traitement doit être différé jusqu'à ce que l'infection se soit résolue ou soit contrôlée (voir sous-rubriques 4.2 et 4.4 Traitement immunomodulateur). <u>Posologie</u> Pour perfusion intraveineuse unique exclusivement. Les patients doivent recevoir une dose nominale de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg d'onasemnogene abeparvovec. Le volume total est déterminé en fonction du poids du patient. Le tableau 1 présente la dose recommandée chez les patients pesant de 2,6 kg à 21,0 kg. Tableau 1 Dose recommandée en fonction du poids du patient <table><tr><th>Intervalle de poids (kg)</th><th>Dose (vg)</th><th>Volume total de la dose^a (mL)</th></tr><tr><td>2,6 à 3,0</td><td>$3,3 \times 10^{14}$</td><td>16,5</td></tr><tr><td>3,1 à 3,5</td><td>$3,9 \times 10^{14}$</td><td>19,3</td></tr><tr><td>3,6 à 4,0</td><td>$4,4 \times 10^{14}$</td><td>22,0</td></tr><tr><td>4,1 à 4,5</td><td>$5,0 \times 10^{14}$</td><td>24,8</td></tr></table>	Intervalle de poids (kg)	Dose (vg)	Volume total de la dose ^a (mL)	2,6 à 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5	3,1 à 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3	3,6 à 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0	4,1 à 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8	4.2 Posologie et mode d'administration Le traitement doit être instauré et administré dans un milieu hospitalier et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de SMA. Avant l'administration d'onasemnogene abeparvovec, un bilan biologique initial incluant ce qui suit doit être réalisé : • recherche d'anticorps anti-AAV9 à l'aide d'un dosage validé de façon appropriée ; • fonction hépatique : alanine aminotransférase (ALAT), aspartate aminotransférase (ASAT) et bilirubine totale ; • dosage de la créatinine ; • numération formule sanguine (comprenant le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire) ; et • numération plaquettaire ; et • dosage de la troponine I. La nécessité d'une surveillance étroite de la fonction hépatique et des taux de plaquettes et de troponine I après l'administration et la nécessité d'une corticothérapie doivent être prises en compte pour programmer le moment du traitement par l'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.4). En cas d'infections actives aiguës ou chroniques non contrôlées, le traitement doit être différé jusqu'à ce que l'infection se soit résolue ou soit contrôlée (voir sous-rubriques 4.2 et 4.4 Traitement immunomodulateur). <u>Posologie</u> Pour perfusion intraveineuse unique exclusivement. Les patients doivent recevoir une dose nominale de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg d'onasemnogene abeparvovec. Le volume total est déterminé en fonction du poids du patient. Le tableau 1 présente la dose recommandée chez les patients pesant de 2,6 kg à 21,0 kg. Tableau 1 Dose recommandée en fonction du poids du patient <table><tr><th>Intervalle de poids (kg)</th><th>Dose (vg)</th><th>Volume total de la dose^a (mL)</th></tr><tr><td>2,6 à 3,0</td><td>$3,3 \times 10^{14}$</td><td>16,5</td></tr><tr><td>3,1 à 3,5</td><td>$3,9 \times 10^{14}$</td><td>19,3</td></tr><tr><td>3,6 à 4,0</td><td>$4,4 \times 10^{14}$</td><td>22,0</td></tr><tr><td>4,1 à 4,5</td><td>$5,0 \times 10^{14}$</td><td>24,8</td></tr></table>	Intervalle de poids (kg)	Dose (vg)	Volume total de la dose ^a (mL)	2,6 à 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5	3,1 à 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3	3,6 à 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0	4,1 à 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
Intervalle de poids (kg)	Dose (vg)	Volume total de la dose ^a (mL)																													
2,6 à 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5																													
3,1 à 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3																													
3,6 à 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0																													
4,1 à 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8																													
Intervalle de poids (kg)	Dose (vg)	Volume total de la dose ^a (mL)																													
2,6 à 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5																													
3,1 à 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3																													
3,6 à 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0																													
4,1 à 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8																													

4,6 à 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1 à 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6 à 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1 à 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6 à 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1 à 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6 à 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1 à 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 à 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 à 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 à 10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1 à 10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6 à 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1 à 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6 à 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1 à 12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6 à 13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1 à 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6 à 14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
14,1 à 14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8
14,6 à 15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1 à 15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6 à 16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0
16,1 à 16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8
16,6 à 17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5
17,1 à 17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3
17,6 à 18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99,0
18,1 à 18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8
18,6 à 19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5
19,1 à 19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3
19,6 à 20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110,0
20,1 à 20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8
20,6 à 21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5

^a REMARQUE : le nombre de flacons par kit et le nombre de kits nécessaires dépendent du poids. Le volume de la dose est calculé en utilisant la limite supérieure de la fourchette de poids.

Traitement immunomodulateur

Une réponse immunitaire à la capside du vecteur viral adéno-associé de sérotype 9 (AAV9) se produira après l'administration d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.4). Des augmentations des taux de transaminases hépatiques, de troponine I ou une diminution du taux de plaquettes peuvent être induites (voir rubriques 4.4 et 4.8). Une immunomodulation par corticoïdes est recommandée pour diminuer la réponse immunitaire. Si possible, le calendrier de

4,6 à 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1 à 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6 à 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1 à 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6 à 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1 à 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6 à 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1 à 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 à 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 à 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 à 10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1 à 10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6 à 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1 à 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6 à 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1 à 12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6 à 13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1 à 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6 à 14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
14,1 à 14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8
14,6 à 15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1 à 15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6 à 16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0
16,1 à 16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8
16,6 à 17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5
17,1 à 17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3
17,6 à 18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99,0
18,1 à 18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8
18,6 à 19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5
19,1 à 19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3
19,6 à 20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110,0
20,1 à 20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8
20,6 à 21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5

^a REMARQUE : le nombre de flacons par kit et le nombre de kits nécessaires dépendent du poids. Le volume de la dose est calculé en utilisant la limite supérieure de la fourchette de poids.

Traitement immunomodulateur

Une réponse immunitaire à la capside du vecteur viral adéno-associé de sérotype 9 (AAV9) se produira après l'administration d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.4). Des augmentations des taux de transaminases hépatiques, de troponine I ou une diminution du taux de plaquettes peuvent être induites (voir rubriques 4.4 et 4.8). Une immunomodulation par corticoïdes est recommandée pour diminuer la réponse immunitaire. Si possible, le calendrier de

de vaccinations du patient doit être adapté par rapport à l'administration concomitante de corticoïdes avant et après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.5).

Avant le début du traitement immunomodulateur et avant l'administration d'onasemnogene abeparvovec, le patient doit être évalué pour rechercher des symptômes de maladie infectieuse active de toute nature.

Il est recommandé d'instaurer un traitement immunomodulateur débutant 24 heures avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec, conformément au calendrier ci-dessous (voir tableau 2). Les déviations par rapport à ces recommandations sont à l'appréciation du médecin traitant (voir rubrique 4.4).

Tableau 2 Traitement immunomodulateur avant et après la perfusion

Avant la perfusion	24 heures avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec	Prednisolone 1 mg/kg/jour (ou équivalent) par voie orale
Après la perfusion	30 jours (incluant le jour d'administration de l'onasemnogene abeparvovec)	Prednisolone 1 mg/kg/jour (ou équivalent) par voie orale
	28 jours suivants :	
	<i>Chez les patients dont les résultats ne montrent rien de significatif (examen clinique normal, taux de bilirubine totale normale, et chez les patients dont les taux d'ALAT et d'ASAT sont tous deux inférieurs à 2 × la limite supérieure de la normale [LSN]) à la fin de la période de 30 jours ;</i>	Arrêt progressif de la prednisolone orale (ou équivalent), par exemple 2 semaines à 0,5 mg/kg/jour puis 2 semaines à 0,25 mg/kg/jour
	ou <i>Chez les patients présentant des anomalies de la fonction hépatique à la fin de la période de 30 jours : poursuite de la corticothérapie jusqu'à ce que les taux d'ALAT et d'ASAT soient inférieurs à 2 × LSN et que tous les autres paramètres soient normalisés, avec ensuite un arrêt progressif sur 28 jours.</i>	Corticoïdes systémiques (dose équivalente à 1 mg/kg/jour de prednisolone orale)
	Les taux de transaminases hépatiques doivent être surveillés pendant au moins 3 mois après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.4).	

vaccinations du patient doit être adapté par rapport à l'administration concomitante de corticoïdes avant et après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.5).

Avant le début du traitement immunomodulateur et avant l'administration d'onasemnogene abeparvovec, le patient doit être évalué pour rechercher des symptômes de maladie infectieuse active de toute nature.

Il est recommandé d'instaurer un traitement immunomodulateur débutant 24 heures avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec, conformément au calendrier ci-dessous (voir tableau 2). Les déviations par rapport à ces recommandations sont à l'appréciation du médecin traitant (voir rubrique 4.4).

Tableau 2 Traitement immunomodulateur avant et après la perfusion

Avant la perfusion	24 heures avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec	Prednisolone 1 mg/kg/jour (ou équivalent) par voie orale
Après la perfusion	30 jours (incluant le jour d'administration de l'onasemnogene abeparvovec)	Prednisolone 1 mg/kg/jour (ou équivalent) par voie orale
	28 jours suivants :	Les corticoïdes systémiques doivent être arrêtés progressivement.
	<i>Chez les patients dont les résultats ne montrent rien de significatif (examen clinique normal, taux de bilirubine totale normale, et chez les patients dont les taux d'ALAT et d'ASAT sont tous deux inférieurs à 2 × la limite supérieure de la normale [LSN]) à la fin de la période de 30 jours ;</i>	Arrêt progressif de la prednisolone orale (ou équivalent), par exemple 2 semaines à 0,5 mg/kg/jour puis 2 semaines à 0,25 mg/kg/jour
	ou <i>Chez les patients présentant des anomalies de la fonction hépatique à la fin de la période de 30 jours : poursuite de la corticothérapie jusqu'à ce que les taux d'ALAT et d'ASAT soient inférieurs à 2 × LSN et que tous les autres paramètres soient normalisés, avec ensuite un arrêt progressif sur 28 jours ou plus si besoin.</i>	Corticoïdes systémiques (dose équivalente à 1 mg/kg/jour de prednisolone orale)
	Les taux de transaminases hépatiques doivent être surveillés pendant au moins 3 mois après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.4).	

Il convient de consulter un ou plusieurs spécialiste(s) si le patient ne présente pas de réponse adéquate à l'équivalent d'1 mg/kg par jour de prednisolone orale.

Si le médecin utilise un autre corticoïde à la place de la prednisolone, les mêmes considérations s'appliquent et la même stratégie pour la diminution progressive de la dose après 30 jours doit être utilisée le cas échéant.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La sécurité et l'efficacité de l'onasemnogene abeparvovec chez les patients présentant une insuffisance rénale n'ont pas été établies et le traitement par l'onasemnogene abeparvovec doit être envisagé avec précaution. Un ajustement de la dose ne doit pas être envisagé.

Insuffisance hépatique

L'onasemnogene abeparvovec n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'onasemnogene abeparvovec ne doit pas être administré, sauf si l'hyperbilirubinémie est due à un ictère néonatal. Le traitement par l'onasemnogene abeparvovec doit être envisagé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 4.8). Un ajustement de la dose ne doit pas être envisagé.

Génotype 0SMN1/1SMN2

Aucun ajustement de la dose ne doit être envisagé chez les patients porteurs d'une mutation bi-allélique du gène *SMN1* et d'une seule copie du gène *SMN2* (voir rubrique 5.1).

Anticorps antiAAV9

Aucun ajustement de la dose ne doit être envisagé chez les patients ayant un titre d'anticorps anti-AAV9 supérieur à 1:50 avant le traitement (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'onasemnogene abeparvovec chez les nouveau-nés prématurés avant que l'âge gestationnel à terme soit atteint n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'administration d'onasemnogene abeparvovec doit être envisagée avec prudence car la corticothérapie concomitante peut avoir des effets délétères sur le développement neurologique.

L'expérience chez les patients âgés de 2 ans et plus ou pesant plus de 13,5 kg est limitée. La sécurité et l'efficacité de l'onasemnogene abeparvovec chez ces patients n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1. Un ajustement de la dose ne doit pas être envisagé (voir tableau 1).

Mode d'administration

Il convient de consulter un gastro-entérologue ou hépatologue pédiatrique ou plusieurs spécialiste(s) si le patient ne présente pas de réponse adéquate à l'équivalent d'1 mg/kg par jour de prednisolone orale (voir rubrique 4.4). Si la corticothérapie orale n'est pas tolérée, la corticothérapie par voie intraveineuse peut être envisagée en fonction de la situation clinique.

Si le médecin utilise un autre corticoïde à la place de la prednisolone, les mêmes considérations s'appliquent et la même stratégie pour la diminution progressive de la dose après 30 jours doit être utilisée le cas échéant.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La sécurité et l'efficacité de l'onasemnogene abeparvovec chez les patients présentant une insuffisance rénale n'ont pas été établies et le traitement par l'onasemnogene abeparvovec doit être envisagé avec précaution. Un ajustement de la dose ne doit pas être envisagé.

Insuffisance hépatique

L'onasemnogene abeparvovec n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'onasemnogene abeparvovec ne doit pas être administré, sauf si l'hyperbilirubinémie est due à un ictère néonatal. Le traitement par l'onasemnogene abeparvovec doit être envisagé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 4.8). Un ajustement de la dose ne doit pas être envisagé.

Génotype 0SMN1/1SMN2

Aucun ajustement de la dose ne doit être envisagé chez les patients porteurs d'une mutation bi-allélique du gène *SMN1* et d'une seule copie du gène *SMN2* (voir rubrique 5.1).

Anticorps antiAAV9

Aucun ajustement de la dose ne doit être envisagé chez les patients ayant un titre d'anticorps anti-AAV9 supérieur à 1:50 avant le traitement (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'onasemnogene abeparvovec chez les nouveau-nés prématurés avant que l'âge gestationnel à terme soit atteint n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'administration d'onasemnogene abeparvovec doit être envisagée avec prudence car la corticothérapie concomitante peut avoir des effets délétères sur le développement neurologique.

L'expérience chez les patients âgés de 2 ans et plus ou pesant plus de 13,5 kg est limitée. La sécurité et l'efficacité de l'onasemnogene abeparvovec chez ces patients n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1. Un ajustement de la dose ne doit pas être envisagé (voir tableau 1).

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Voie intraveineuse. L'onasemnogene abeparvovec est administré en perfusion intraveineuse unique. Il doit être administré à l'aide d'un pousse-seringue en perfusion intraveineuse unique lente d'environ 60 minutes. Il ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ou en bolus. La pose d'un second cathéter (« de secours ») est recommandée en cas d'obstruction du cathéter principal. À la fin de la perfusion, la tubulure doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. <i>Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament</i> Ce médicament contient un organisme génétiquement modifié. Un équipement de protection individuelle (incluant gants, lunettes de sécurité, blouse et manchons) doit être porté pendant la préparation ou l'administration de l'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 6.6). Pour les instructions concernant la préparation, la manipulation, les moyens d'éviter une exposition accidentelle et l'élimination du médicament, y compris la manipulation correcte des déchets corporels, voir la rubrique 6.6.	L'onasemnogene abeparvovec est administré en perfusion intraveineuse unique. Il doit être administré à l'aide d'un pousse-seringue en perfusion intraveineuse unique lente d'environ 60 minutes. Il ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ou en bolus. La pose d'un second cathéter (« de secours ») est recommandée en cas d'obstruction du cathéter principal. À la fin de la perfusion, la tubulure doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. <i>Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament</i> Ce médicament contient un organisme génétiquement modifié. Un équipement de protection individuelle (incluant gants, lunettes de sécurité, blouse et manchons) doit être porté pendant la préparation ou l'administration de l'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 6.6). Pour les instructions concernant la préparation, la manipulation, les moyens d'éviter une exposition accidentelle et l'élimination du médicament, y compris la manipulation correcte des déchets corporels, voir la rubrique 6.6.
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Traçabilité</u> Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés. <u>Immunité contre l'AAV9 préexistante</u> Un développement d'anticorps anti-AAV9 peut se produire après une exposition naturelle. Plusieurs études portant sur la prévalence d'anticorps anti-AAV9 dans la population générale montrent des taux faibles d'exposition antérieure à l'AAV9 dans la population pédiatrique. Une recherche d'anticorps anti-AAV9 doit être réalisée avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec. Une nouvelle analyse peut être effectuée si le titre d'anticorps anti-AAV9 rapporté est supérieur à 1:50. On ne sait pas encore si ou dans quelles conditions l'onasemnogene abeparvovec peut être administré de façon sûre et efficace en cas de titres d'anticorps anti-AAV9 supérieurs à 1:50 (voir rubriques 4.2 et 5.1). <u>SMA de forme avancée</u> Étant donné que la SMA entraîne une atteinte progressive et non réversible des motoneurones moteurs, le bénéfice de l'onasemnogene abeparvovec chez les patients symptomatiques dépend du degré de la maladie au moment du traitement ; plus le traitement est précoce et plus le bénéfice potentiel est significatif. Même si les patients atteints de SMA symptomatique de forme avancée n'atteindront pas les mêmes étapes de développement de la motricité globale que leurs pairs en bonne santé, ils peuvent tirer un bénéfice clinique de la thérapie génique, en fonction du stade de la maladie au moment du traitement (voir rubrique 5.1). Le médecin traitant doit prendre en compte le fait que le bénéfice est très réduit chez les patients présentant une faiblesse musculaire sévère et une insuffisance respiratoire, chez les	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Traçabilité</u> Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés. <u>Immunité contre l'AAV9 préexistante</u> Un développement d'anticorps anti-AAV9 peut se produire après une exposition naturelle. Plusieurs études portant sur la prévalence d'anticorps anti-AAV9 dans la population générale montrent des taux faibles d'exposition antérieure à l'AAV9 dans la population pédiatrique. Une recherche d'anticorps anti-AAV9 doit être réalisée avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec. Une nouvelle analyse peut être effectuée si le titre d'anticorps anti-AAV9 rapporté est supérieur à 1:50. On ne sait pas encore si ou dans quelles conditions l'onasemnogene abeparvovec peut être administré de façon sûre et efficace en cas de titres d'anticorps anti-AAV9 supérieurs à 1:50 (voir rubriques 4.2 et 5.1). <u>SMA de forme avancée</u> Étant donné que la SMA entraîne une atteinte progressive et non réversible des motoneurones moteurs, le bénéfice de l'onasemnogene abeparvovec chez les patients symptomatiques dépend du degré de la maladie au moment du traitement ; plus le traitement est précoce et plus le bénéfice potentiel est significatif. Même si les patients atteints de SMA symptomatique de forme avancée n'atteindront pas les mêmes étapes de développement de la motricité globale que leurs pairs en bonne santé, ils peuvent tirer un bénéfice clinique de la thérapie génique, en fonction du stade de la maladie au moment du traitement (voir rubrique 5.1).

patients sous ventilation permanente et chez les patients qui ne sont pas en mesure de déglutir.

Le rapport bénéfice/risque de l'onasemnogene abeparvovec chez les patients atteints de SMA de forme avancée, maintenus en vie par la ventilation permanente et présentant une absence de croissance, n'est pas établi.

Immunogénicité

Une réponse immunitaire à la capside du vecteur viral adéno-associé de sérotype 9 (AAV9) se produira après l'administration d'onasemnogene abeparvovec, incluant la formation d'anticorps contre la capside de l'AAV9 malgré le traitement immunomodulateur recommandé à la rubrique 4.2 et une réponse immunitaire à médiation cellulaire.

Une réponse immunitaire systémique, y compris une hépatotoxicité d'origine immunitaire, a été rapportée dans le programme clinique de l'onasemnogene abeparvovec et elle peut nécessiter un ajustement du traitement immunomodulateur, comprenant une durée plus longue ou une augmentation de la dose. Voir la rubrique 4.2 pour les recommandations concernant le traitement immunomodulateur et les sous-rubriques « Atteinte hépatique » et « Traitement immunomodulateur » ci-dessous pour des informations détaillées.

Atteinte hépatique

- L'administration du vecteur AAV peut entraîner des augmentations des transaminases, qui peuvent être graves.
- Des cas d'atteinte hépatique grave sont survenus (voir rubrique 4.8).
- Le risque d'atteinte hépatique peut être majoré chez les patients présentant une insuffisance hépatique préexistante ou une hépatite virale aiguë.
- Avant la perfusion, la fonction hépatique doit être évaluée chez tous les patients par un examen clinique et des bilans biologiques (par exemple, dosage des transaminases hépatiques ASAT et ALAT et de la bilirubine totale (voir rubrique 4.2).
- Pour atténuer les augmentations potentielles des transaminases, une corticothérapie systémique doit être administrée chez tous les patients avant et après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.2).
- La fonction hépatique doit être surveillée pendant au moins 3 mois après la perfusion.
- Les risques et les bénéfices de l'administration d'onasemnogene abeparvovec chez les patients présentant une insuffisance hépatique préexistante doivent être évalués attentivement par rapport aux risques de l'absence de traitement.

Les taux d'ASAT, d'ALAT et de bilirubine doivent être déterminés une fois par semaine pendant 30 jours, puis toutes les deux semaines pendant 60 jours supplémentaires après l'administration d'onasemnogene abeparvovec jusqu'à la fin de la période d'arrêt progressif de la corticothérapie, ou plus longtemps si nécessaire. L'arrêt progressif de la prednisolone ne doit être envisagé que lorsque les taux d'ASAT et d'ALAT sont inférieurs à $2 \times \text{LSN}$.

Le médecin traitant doit prendre en compte le fait que le bénéfice est très réduit chez les patients présentant une faiblesse musculaire sévère et une insuffisance respiratoire, chez les patients sous ventilation permanente et chez les patients qui ne sont pas en mesure de déglutir.

Le rapport bénéfice/risque de l'onasemnogene abeparvovec chez les patients atteints de SMA de forme avancée, maintenus en vie par la ventilation permanente et présentant une absence de croissance, n'est pas établi.

Immunogénicité

Une réponse immunitaire à la capside du vecteur viral adéno-associé de sérotype 9 (AAV9) se produira après l'administration d'onasemnogene abeparvovec, incluant la formation d'anticorps contre la capside de l'AAV9 malgré le traitement immunomodulateur recommandé à la rubrique 4.2 et une réponse immunitaire à médiation cellulaire.

Une réponse immunitaire systémique, y compris une hépatotoxicité d'origine immunitaire, se manifestant généralement par des taux élevés d'ALAT et/ou d'ASAT et parfois par une atteinte hépatique grave aiguë ou une insuffisance hépatique aiguë, a été rapportée avec l'utilisation dans le programme clinique de l'onasemnogene abeparvovec. L'hépatotoxicité d'origine immunitaire et elle peut nécessiter un ajustement du traitement immunomodulateur, comprenant une durée plus longue, ou une augmentation de la dose ou un arrêt plus progressif de la corticothérapie. Voir la rubrique 4.2 pour les recommandations concernant le traitement immunomodulateur et les sous-rubriques « Hépatotoxicité Atteinte hépatique » et « Traitement immunomodulateur » ci-dessous pour des informations détaillées.

Hépatotoxicité Atteinte hépatique

- L'administration du vecteur AAV peut entraîner des augmentations des transaminases, qui peuvent être graves.
- Des cas d'atteinte hépatique grave et d'insuffisance hépatique aiguë sont survenus (voir rubrique 4.8).
- Le risque d'atteinte hépatique grave aiguë peut être majoré chez les patients présentant une insuffisance hépatique préexistante ou une hépatite virale aiguë.
- Avant la perfusion, la fonction hépatique doit être évaluée chez tous les patients par un examen clinique et des bilans biologiques (par exemple, dosage des transaminases hépatiques ASAT et ALAT et de la bilirubine totale (voir rubrique 4.2).
- Pour atténuer les augmentations potentielles des transaminases, une corticothérapie systémique doit être administrée chez tous les patients avant et après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.2).
- La fonction hépatique doit être surveillée pendant au moins 3 mois après la perfusion.
- Les risques et les bénéfices de l'administration d'onasemnogene abeparvovec chez les patients présentant une insuffisance hépatique préexistante doivent être évalués attentivement par rapport aux risques de l'absence de traitement.

Les taux d'ASAT, d'ALAT et de bilirubine doivent être déterminés une fois par semaine pendant 30 jours, puis toutes les deux semaines pendant 60 jours supplémentaires après l'administration d'onasemnogene abeparvovec jusqu'à la fin de la période d'arrêt progressif de la

Thrombopénie

Des diminutions transitoires du taux de plaquettes, dont certaines répondaient aux critères de thrombopénie, ont été rapportées dans les études cliniques avec l'onasemnogene abeparvovec. Dans la majorité des cas, le nadir plaquettaire était observé au cours de la première semaine suivant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec. Une numération plaquettaire doit être réalisée avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec et le taux de plaquettes doit être contrôlé à intervalles réguliers par la suite, une fois par semaine pendant le premier mois, puis toutes les deux semaines pendant le deuxième et le troisième mois, jusqu'à ce qu'il soit revenu à la valeur avant traitement.

Élévation de la troponine I

Des augmentations du taux de troponine I cardiaque ont été rapportées après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec. Les taux élevés de troponine I observés chez certains patients peuvent indiquer une éventuelle atteinte du tissu myocardique. Sur la base de ces observations et de la cardiotoxicité constatée chez la souris, le taux de troponine I doit être déterminé avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec et surveillé pendant au moins trois mois après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec ou jusqu'à ce qu'il soit revenu dans les valeurs normales pour les patients atteints de SMA. La consultation d'un cardiologue doit être envisagée si nécessaire.

Traitement immunomodulateur

Le traitement immunomodulateur ne doit pas être instauré chez les patients présentant des infections actives, qu'il s'agisse d'infections aiguës (telles qu'infections respiratoires aiguës ou hépatite aiguë) ou d'infections chroniques non contrôlées (telles qu'hépatite B chronique évolutive) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

corticothérapie, ou plus longtemps si nécessaire. L'arrêt progressif de la prednisolone ne doit être envisagé que lorsque les taux d'ASAT et d'ALAT sont inférieurs à $2 \times \text{LSN}$.

Thrombopénie

Des diminutions transitoires du taux de plaquettes, dont certaines répondaient aux critères de thrombopénie, ont été rapportées dans les études cliniques avec l'onasemnogene abeparvovec. Dans la majorité des cas, le nadir plaquettaire était observé au cours de la première semaine suivant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec. Une numération plaquettaire doit être réalisée avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec et le taux de plaquettes doit être **étroitement contrôlé dans la semaine suivant la perfusion et** à intervalles réguliers par la suite, une fois par semaine pendant le premier mois, puis toutes les deux semaines pendant le deuxième et le troisième mois, jusqu'à ce qu'il soit revenu à la valeur avant traitement.

Microangiopathie thrombotique

Depuis la commercialisation, des cas de microangiopathies thrombotiques (MAT) ont été rapportés, survenant environ une semaine après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.8). La MAT est une maladie aiguë menaçant le pronostic vital caractérisée par une thrombopénie et une anémie hémolytique microangiopathique. Une atteinte rénale aiguë a également été observée. Dans certains cas, une activation concomitante du système immunitaire (par exemple du fait d'une infection, vaccination) a été rapportée (voir rubriques 4.2 et 4.5 pour les informations concernant l'administration des vaccins).

La thrombopénie étant une caractéristique clé de la MAT, la numération plaquettaire doit être **étroitement contrôlée dans la semaine suivant la perfusion puis à intervalles réguliers (voir sous-rubrique « Thrombopénie »)**. En cas de thrombopénie, des analyses complémentaires pour rechercher une anémie hémolytique et un dysfonctionnement rénal doivent être réalisées. **Si les patients présentent des signes cliniques, des symptômes ou des résultats de laboratoire évocateurs d'une MAT, une prise en charge clinique immédiate et spécialisée doit être mise en place. Les aidants doivent être informés des signes et des symptômes de la MAT et qu'ils doivent consulter en urgence en cas d'apparition de tels symptômes.**

Élévation de la troponine I

Des augmentations du taux de troponine I cardiaque ont été rapportées après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec. Les taux élevés de troponine I observés chez certains patients peuvent indiquer une éventuelle atteinte du tissu myocardique. Sur la base de ces observations et de la cardiotoxicité constatée chez la souris, le taux de troponine I doit être déterminé avant la perfusion d'onasemnogene abeparvovec et surveillé pendant au moins trois mois après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec ou jusqu'à ce qu'il soit revenu dans les valeurs normales pour les patients atteints de SMA. La consultation d'un cardiologue doit être envisagée si nécessaire.

Traitement immunomodulateur

Le traitement immunomodulateur ne doit pas être instauré chez les patients présentant des infections actives, qu'il s'agisse d'infections aiguës (telles qu'infections respiratoires aiguës ou hépatite aiguë) ou d'infections chroniques non contrôlées (telles qu'hépatite B chronique évolutive) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Le traitement immunomodulateur (voir rubrique 4.2) peut également diminuer la réponse immunitaire aux infections (respiratoires) concurrentes, ce qui peut entraîner une évolution clinique plus sévère de l'infection concurrente. Des précautions supplémentaires en ce qui concerne le moment d'administration d'onasemnogene abeparvovec sont recommandées en cas d'infection (virale) en phase prodromique ou en cours de résolution. Une vigilance intensifiée pour le diagnostic et la prise en charge active d'une infection respiratoire (virale) est recommandée. Les traitements prophylactiques saisonniers contre les infections par le virus respiratoire syncytial (VRS) sont recommandés et doivent être à jour. Si possible, le calendrier de vaccinations du patient doit être adapté par rapport à l'administration concomitante de corticoïdes avant et après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.5). Le médecin traitant doit être conscient de la possibilité d'une insuffisance surrénalienne liée à la durée plus longue de la corticothérapie, ce qui peut influencer sur le schéma du traitement immunomodulateur proposé. <u>Excrétion</u> Une excrétion temporaire de l'onasemnogene abeparvovec se produit, essentiellement par l'intermédiaire des déchets corporels. Les familles des patients et les aidants doivent recevoir les instructions suivantes sur la manipulation correcte des selles du patient : • Une hygiène des mains correcte est nécessaire en cas de contact direct avec les déchets corporels du patient pendant au moins un mois après le traitement par l'onasemnogene abeparvovec. • Les couches jetables peuvent être placées dans des doubles sacs en plastique fermés et jetées avec les ordures ménagères. <u>Teneur en sodium</u> Ce médicament contient 4,6 mg de sodium par mL, ce qui équivaut à 0,23 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Chaque flacon de 5,5 mL contient 25,3 mg de sodium et chaque flacon de 8,3 mL contient 38,2 mg de sodium.	Le traitement immunomodulateur (voir rubrique 4.2) peut également diminuer la réponse immunitaire aux infections (respiratoires) concurrentes, ce qui peut entraîner une évolution clinique plus sévère de l'infection concurrente. Des précautions supplémentaires en ce qui concerne le moment d'administration d'onasemnogene abeparvovec sont recommandées en cas d'infection (virale) en phase prodromique ou en cours de résolution. Une vigilance intensifiée pour le diagnostic et la prise en charge active d'une infection respiratoire (virale) est recommandée. Les traitements prophylactiques saisonniers contre les infections par le virus respiratoire syncytial (VRS) sont recommandés et doivent être à jour. Si possible, le calendrier de vaccinations du patient doit être adapté par rapport à l'administration concomitante de corticoïdes avant et après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.5). Le médecin traitant doit être conscient de la possibilité d'une insuffisance surrénalienne liée à la durée plus longue de la corticothérapie, ce qui peut influencer sur le schéma du traitement immunomodulateur proposé. <u>Excrétion</u> Une excrétion temporaire de l'onasemnogene abeparvovec se produit, essentiellement par l'intermédiaire des déchets corporels. Les familles des patients et les aidants doivent recevoir les instructions suivantes sur la manipulation correcte des selles du patient : • Une hygiène des mains correcte est nécessaire en cas de contact direct avec les déchets corporels du patient pendant au moins un mois après le traitement par l'onasemnogene abeparvovec. • Les couches jetables peuvent être placées dans des doubles sacs en plastique fermés et jetées avec les ordures ménagères. <u>Teneur en sodium</u> Ce médicament contient 4,6 mg de sodium par mL, ce qui équivaut à 0,23 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Chaque flacon de 5,5 mL contient 25,3 mg de sodium et chaque flacon de 8,3 mL contient 38,2 mg de sodium.
4.8 Effets indésirables <u>Résumé du profil de sécurité</u> Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après l'administration étaient une augmentation transitoire des transaminases hépatiques (12,4 %) et des vomissements (8,2 %), voir rubrique 4.4. <u>Liste tabulée des effets indésirables</u> Les effets indésirables identifiés chez tous les patients traités par l'onasemnogene abeparvovec administré en perfusion intraveineuse et ayant une relation causale avec le traitement sont présentés dans le tableau 3. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence	4.8 Effets indésirables <u>Résumé du profil de sécurité</u> Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après l'administration étaient une augmentation transitoire des transaminases hépatiques (12,4 %) et des vomissements (8,2 %), voir rubrique 4.4. <u>Liste tabulée des effets indésirables</u> Les effets indésirables identifiés chez tous les patients traités par l'onasemnogene abeparvovec administré en perfusion intraveineuse et ayant une relation causale avec le traitement sont présentés dans le tableau 3. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être

indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 Liste tabulée des effets indésirables de l'onasemnogene abeparvovec

Effets indésirables présentés par SOC/PT MedDRA et fréquence	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Thrombopénie
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Pyrexie
Investigations	
Très fréquent	Augmentation des transaminases
Fréquent	Aspartate aminotransférase augmentée, alanine aminotransférase augmentée, troponine-I augmentée

Description de certains effets indésirables

Affections hépatobiliaires

Des augmentations des transaminases $> 2 \times \text{LSN}$ ont été rapportées chez près de 12 % des patients traités à la dose recommandée et elles ont été jugées comme étant liées au médicament expérimental. Deux patients avaient des taux d'ASAT et d'ALAT $> 20 \times \text{LSN}$ (un de ces patients présentait une infection virale). Ces patients étaient cliniquement asymptomatiques, ne présentaient pas d'ictère ni d'augmentation cliniquement significative de la bilirubine et ne répondaient pas aux critères de la loi de Hy. Les augmentations des transaminases sériques se sont résolues avec un traitement par prednisolone (voir rubriques 4.2 et 4.4) et les patients ont récupéré sans séquelles cliniques.

estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 Liste tabulée des effets indésirables de l'onasemnogene abeparvovec

Effets indésirables présentés par SOC/PT MedDRA et fréquence	
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Thrombopénie
Fréquence indéterminée	Microangiopathie thrombotique ¹⁾
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Augmentation des transaminases
Fréquent	Aspartate aminotransférase augmentée, alanine aminotransférase augmentée
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique aiguë ¹⁾
Fréquence indéterminée	Atteinte hépatique aiguë ¹⁾
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Pyrexie
Investigations	
Très fréquent	Augmentation des transaminases
Fréquent	Aspartate aminotransférase augmentée, alanine aminotransférase augmentée, troponine-I augmentée

¹⁾ Effets indésirables liés au traitement rapportés en dehors des études cliniques, y compris depuis la commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Affections hépatobiliaires

Au cours des études cliniques, ~~Des~~ des augmentations des transaminases $> 2 \times \text{LSN}$ (et parfois $> 20 \times \text{LSN}$) ont été rapportées chez près de 12 % des patients traités à la dose recommandée et ~~elles~~ ont été jugées comme étant liées au médicament expérimental. ~~Ces patients étaient cliniquement asymptomatiques et aucun d'entre eux ne présentait d'augmentation cliniquement significative de la bilirubine. Deux patients avaient des taux d'ASAT et d'ALAT $> 20 \times \text{LSN}$ (un de ces patients présentait une infection virale). Ces patients étaient cliniquement asymptomatiques, ne présentaient pas d'ictère ni d'augmentation cliniquement significative de la bilirubine et ne répondaient pas aux critères de la loi de Hy.~~ Les augmentations des transaminases sériques se sont ~~ont été généralement~~ résolues avec un traitement par prednisolone (voir rubriques 4.2 et 4.4) et les patients ont récupéré sans séquelles cliniques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

En dehors des études cliniques, y compris depuis la commercialisation, il a été rapporté des cas d'enfants ayant développé des signes et des symptômes d'insuffisance hépatique aiguë (par exemple ictère, troubles de la coagulation, encéphalopathie) dans les 2 mois suivant le traitement par onasemnogene abeparvovec, malgré la prise de corticoïdes avant et après la

En dehors des études cliniques, un cas d'atteinte hépatique aiguë grave a été rapporté avec l'onasemnogene abeparvovec ; le patient continuait à recevoir le traitement par le nusinersen et présentait des élévations de l'ASAT et de l'ALAT $> 3 \times$ LSN avant le traitement par l'onasemnogene abeparvovec. Il s'est rétabli grâce à une corticothérapie supplémentaire.

Thrombopénie transitoire

Des diminutions transitoires du taux de plaquettes moyens par rapport à la valeur initiale (4,1 %) ont été observées à plusieurs temps de mesure après la perfusion ; elles se sont généralement résolues en deux semaines. Les diminutions du taux de plaquettes étaient plus importantes au cours de la première semaine de traitement. Aucun patient n'a présenté de symptômes cliniques associés à la diminution des plaquettes (voir rubrique 4.4).

Augmentation du taux de troponine I

Des augmentations du taux de troponine I cardiaque (3,1 %) allant jusqu'à 0,2 µg/L ont été observées après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec. Dans le programme d'études cliniques, il n'a pas été observé d'anomalies cardiaques cliniquement manifestes après l'administration d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité

Les titres d'anticorps anti-AAV9 avant et après l'administration du produit de thérapie génique étaient mesurés dans les études cliniques (voir rubrique 4.4). Tous les patients ayant reçu l'onasemnogene abeparvovec avaient des titres d'anticorps anti-AAV9 inférieurs ou égaux à 1:50 avant le traitement. Chez tous les patients, des augmentations du titre moyen d'anticorps anti-AAV9 ont été observées à tous les temps sauf un de dosage des anticorps dirigés contre le peptide de l'AAV9, ce qui reflète la réponse normale à un antigène viral du non-soi. Certains patients avaient des titres d'anticorps anti-AAV9 supérieurs au seuil de quantification ; cependant, la majorité de ces patients n'a pas présenté d'effets indésirables potentiellement cliniquement significatifs. Par conséquent, il n'a pas été établi de relation entre des titres élevés d'anticorps anti-AAV9 et le risque d'effets indésirables ou les paramètres d'efficacité.

Dans l'étude clinique AVXS-101-CL-101, une recherche d'anticorps anti-AAV9 a été effectuée chez 16 patients : 13 patients avaient un titre inférieur à 1:50 et ont été inclus dans l'étude. Trois patients avaient un titre supérieur à 1:50 ; un nouveau dosage a été réalisé chez deux patients après l'arrêt de l'allaitement, les titres étaient inférieurs à 1:50 et les deux patients ont été inclus dans l'étude. Il n'existe pas de données indiquant si l'allaitement doit ou non être limité chez les femmes susceptibles d'être séropositives pour les anticorps anti-AAV9. Tous les patients avaient un titre d'anticorps anti-AAV9 $\leq 1:50$ avant le traitement par l'onasemnogene abeparvovec et ont présenté ensuite une augmentation attendue du titre d'anticorps à au moins 1:102 400 et allant jusqu'à plus de 1:819 200.

La détection de formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de la méthode de dosage. De plus, plusieurs facteurs, incluant la méthode analytique, la

perfusion. Dans les cas rapportés, une modification du schéma thérapeutique des corticoïdes a été effectuée lors du diagnostic d'insuffisance hépatique. Ces enfants se sont rétablis. En dehors des études cliniques, un cas d'atteinte hépatique aiguë grave a été rapporté avec l'onasemnogene abeparvovec ; le patient continuait à recevoir le traitement par le nusinersen et présentait des élévations de l'ASAT et de l'ALAT $> 3 \times$ LSN avant le traitement par l'onasemnogene abeparvovec. Il s'est rétabli grâce à une corticothérapie supplémentaire.

Thrombopénie transitoire

Au cours des études cliniques, Des diminutions transitoires du taux de plaquettes moyens par rapport à la valeur initiale (4,1 %) ont été observées à plusieurs temps de mesure après la perfusion ; elles se sont généralement résolues en deux semaines. Les diminutions du taux de plaquettes étaient plus importantes au cours de la première semaine de traitement. Aucun patient n'a présenté de symptômes cliniques associés à la diminution des plaquettes (voir rubrique 4.4).

Augmentation du taux de troponine I

Des augmentations du taux de troponine I cardiaque (3,1 %) allant jusqu'à 0,2 µg/L ont été observées après la perfusion d'onasemnogene abeparvovec. Dans le programme d'études cliniques, il n'a pas été observé d'anomalies cardiaques cliniquement manifestes après l'administration d'onasemnogene abeparvovec (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité

Les titres d'anticorps anti-AAV9 avant et après l'administration du produit de thérapie génique étaient mesurés dans les études cliniques (voir rubrique 4.4). Tous les patients ayant reçu l'onasemnogene abeparvovec avaient des titres d'anticorps anti-AAV9 inférieurs ou égaux à 1:50 avant le traitement. Chez tous les patients, des augmentations du titre moyen d'anticorps anti-AAV9 ont été observées à tous les temps sauf un de dosage des anticorps dirigés contre le peptide de l'AAV9, ce qui reflète la réponse normale à un antigène viral du non-soi. Certains patients avaient des titres d'anticorps anti-AAV9 supérieurs au seuil de quantification ; cependant, la majorité de ces patients n'a pas présenté d'effets indésirables potentiellement cliniquement significatifs. Par conséquent, il n'a pas été établi de relation entre des titres élevés d'anticorps anti-AAV9 et le risque d'effets indésirables ou les paramètres d'efficacité.

Dans l'étude clinique AVXS-101-CL-101, une recherche d'anticorps anti-AAV9 a été effectuée chez 16 patients : 13 patients avaient un titre inférieur à 1:50 et ont été inclus dans l'étude. Trois patients avaient un titre supérieur à 1:50 ; un nouveau dosage a été réalisé chez deux patients après l'arrêt de l'allaitement, les titres étaient inférieurs à 1:50 et les deux patients ont été inclus dans l'étude. Il n'existe pas de données indiquant si l'allaitement doit ou non être limité chez les femmes susceptibles d'être séropositives pour les anticorps anti-AAV9. Tous les patients avaient un titre d'anticorps anti-AAV9 $\leq 1:50$ avant le traitement par l'onasemnogene abeparvovec et ont présenté ensuite une augmentation attendue du titre d'anticorps à au moins 1:102 400 et allant jusqu'à plus de 1:819 200.

La détection de formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de la méthode de dosage. De plus, plusieurs facteurs, incluant la méthode analytique, la manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la

manipulation de l'échantillon, le moment du prélèvement de l'échantillon, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente, peuvent influencer sur l'incidence de positivité pour les anticorps (y compris les anticorps neutralisants) observée dans un dosage. Aucun patient traité par l'onasemnogene abeparvovec n'a présenté de réponse immunitaire contre le transgène. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.	maladie sous-jacente, peuvent influencer sur l'incidence de positivité pour les anticorps (y compris les anticorps neutralisants) observée dans un dosage. Aucun patient traité par l'onasemnogene abeparvovec n'a présenté de réponse immunitaire contre le transgène. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ AveXis EU Limited Block B, The Crescent Building Northwood, Santry Dublin 9 D09 C6X8 Irlande	7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ AveXis Novartis Gene Therapies EU Limited Block B, The Crescent Building Northwood, Santry Dublin 9 D09 C6X8 Irlande