

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

onasemnogene abeparvovec

ZOLGENSMA 2×10<sup>13</sup>  
génomés du vecteur/mL,

solution pour perfusion

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 10 mai 2023

- Amyotrophie spinale
- Enfant/ nourrisson/ nouveau-né
- Secteur : Hôpital

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement uniquement dans « le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène SMN1) :**

- chez les patients présymptomatiques et ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2
- avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 ou de type 2 »

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Chez les patients présymptomatiques ayant 1, 2 ou 3 copies du gène SMN2 :</b> il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention, au même titre que SPINRAZA (nusinersen).</li> <li>– <b>Chez les patients atteints d'une SMA de type 1 :</b> il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention, au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et EVRYSDI (risdiplam).</li> <li>– <b>Chez les patients atteints d'une SMA de type 2 :</b> ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est une option thérapeutique, mais il convient de privilégier SPINRAZA (nusinersen) ou EVRYSDI (risdiplam).</li> <li>– <b>Chez les patients atteints d'une SMA de type 3 :</b> ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.</li> </ul>
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>IMPORTANT</b> dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène SMN1) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• chez les patients présymptomatiques et ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2.</li> <li>• avec un diagnostic clinique de SMA de type 1,</li> <li>• avec un diagnostic clinique de SMA de type 2,</li> </ul> </li> <li>– <b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale aux regards des alternatives disponibles 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.</li> </ul>

<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Ces spécialités sont susceptibles d’avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<p>– <b>Patients présymptomatiques ayant 1, 2 ou 3 copies du gène SMN2 et les patients atteints d’une SMA de type 1</b> : un progrès thérapeutique dans la prise en charge</p> <p>– <b>Patients atteints d’une SMA de type 2</b> : pas de progrès dans la prise en charge</p> <p>– <b>Patients atteints d’une SMA de type 3</b> : sans objet</p> <p>La Commission de la Transparence considère que les nouvelles données cliniques disponibles sont de nature à modifier son appréciation initiale uniquement chez les <b>patients présymptomatiques avec 3 copies du gène SMN2</b>.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des évaluations précédentes qui avaient mis en évidence des incertitudes sur le bénéfice clinique et la tolérance à moyen et long terme en raison du suivi limité (suivi médian de 14 mois) reposant sur des analyses intermédiaires non prévues au protocole de l’étude SPR1NT,</li> <li>– des résultats finaux de l’étude SPR1NT suggérant une efficacité par rapport à l’histoire naturelle de la maladie chez ces patients présymptomatiques ayant reçu ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) avant l’âge de 6 semaines,</li> <li>– des données des études d’extension et des registres portant sur d’autres typologies de SMA relevant des indications de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) suggérant un maintien de l’efficacité sur les fonctions motrice, respiratoire ou nutritionnelle sur le long terme et en vie réelle ;</li> <li>– du développement concomitant avec SPINRAZA (nusinersen) ;</li> </ul> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– le profil de tolérance de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) mettant en évidence des cas graves de microangiopathie thrombotique (MAT) et d’insuffisance hépatique aiguë, dont certains ayant conduit au décès,</li> <li>– l’absence de données sur le développement cognitif et la qualité de vie,</li> </ul> <p>la Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (<b>ASMR III</b>) dans la <b>stratégie thérapeutique, au même titre que SPINRAZA (nusinersen)</b>.</p> <p>La Commission de la Transparence considère que les nouvelles données cliniques disponibles ne sont pas de nature à modifier son appréciation initiale :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique : <ul style="list-style-type: none"> <li>• au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et EVRYSDI (risdiplam), chez les patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 1,</li> <li>• au même titre que SPINRAZA (nusinersen), chez les patients présymptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA et 1 à 2 copies du gène SMN2.</li> </ul> </li> <li>– ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n’apporte pas d’amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique, excluant SPINRAZA (nusinersen) et EVRYSDI (risdiplam), chez les patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 2.</li> <li>– Patients atteints d’une SMA de type 3 : sans objet.</li> </ul>
<b>Population cible</b>	La population cible incidente de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) serait au maximum de <b>130 nouveaux patients par an</b> .
<b>Demande de données</b>	La Commission souhaite être destinataire des données actualisées d’efficacité (notamment des études AVXS-101-LT-001 et AVXS-101-LT-002), d’utilisation et de qualité de vie (notamment des registres France SMA et RESTORE) ainsi que de

tolérance (notamment les cas de MAT et d'insuffisance hépatique). Les données d'efficacité devront être analysées et présentées selon le type de SMA.

**La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toute nouvelle donnée disponible dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.**

**Recom-  
manda-  
tions  
particu-  
lières**

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 en plus des mesures inscrites dans le RCP 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 compétences des maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS,
- l'utilisation de ce médicament soit réservée aux médecins hospitaliers spécialistes en neurologie ou pédiatrie de la SMA.
- l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) soit suivie d'une hospitalisation en USCP (unité de surveillance continue pédiatrique) pendant au minimum 24 heures.

De plus, elle insiste de nouveau sur l'importance chez tous les patients :

- de la surveillance rénale (créatininémie et bandelette urinaire réactive)
- de la surveillance hématologique (numération-formule sanguine dans la semaine suivant la perfusion puis à intervalles réguliers)
- de la recherche d'une hémolyse (schizocytes, dosages haptoglobine et LDH)
- d'un bilan rénal complet en cas de thrombopénie confirmée, compte tenu de plusieurs cas de microangiopathie thrombotique (MAT) graves rapportés dans les 2 premières semaines suivant l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

Compte tenu des cas d'insuffisance hépatique aiguë rapportés, dont certains mortels, la Commission souligne l'importance cruciale d'un suivi rapproché du bilan hépatique devant toute élévation des transaminases, jusqu'à un retour à la normale et au-delà.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>5</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>7</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	10
2.3 Couverture du besoin médical	11
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>11</b>
3.1 Synthèse des données d'efficacité	13
3.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis d'inscription du 18/12/2020 et de réévaluation du 08/09/2021)	13
3.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	15
3.2 Profil de tolérance	22
3.3 Données d'utilisation	25
3.3.1 Registre RESTORE (AVXS-RG-001)	25
3.3.2 Registre France SMA	27
3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	28
3.5 Programme d'études	29
<b>4. Discussion</b>	<b>29</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>32</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	32
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	34
5.3 Service Médical Rendu	34
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	35
5.5 Population cible	37
5.6 Demande de données	37
5.7 Autres recommandations de la Commission	37

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mai 2023

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT
Précision sur le contexte de la demande	Dans son avis du 8 septembre 2021, la CT a indiqué qu'elle souhaitait réévaluer ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans le délai de 1 an, en raison des incertitudes liées aux risques graves de microangiopathie thrombotique et d'atteinte hépatique.
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>Onasemnogene abeparvovec (M09AX09)</p> <p><b>ZOLGENSMA 2 × 10<sup>13</sup> génomes du vecteur/mL solution pour perfusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Boite de 2 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 750 6 6)</li> <li>– Boite de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 1 flacon en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 750 7 3)</li> <li>– Boite de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 2 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 750 8 0)</li> <li>– Boite de 3 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 750 9 7)</li> <li>– Boite de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 2 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 0 3)</li> <li>– Boite de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 3 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 1 0)</li> <li>– Boite de 4 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 2 7)</li> <li>– Boite de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 3 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 3 4)</li> <li>– Boite de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 4 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 4 1)</li> <li>– Boite de 5 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 5 8)</li> <li>– Boite de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 4 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 6 5)</li> <li>– Boite de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 5 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 751 7 2)</li> <li>– Boite de 6 flacons en verre de 8,3 mL (Code CIP : 34009 550 751 8 9)</li> <li>– Boite de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 5 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 0 2)</li> <li>– Boite de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 6 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 1 9)</li> <li>– Boite de 7 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 2 6)</li> <li>– Boite de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 6 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 3 3)</li> <li>– Boite de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 7 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 4 0)</li> <li>– Boite de 8 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 6 4)</li> <li>– Boite de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 7 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 7 1)</li> <li>– Boite de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 8 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 8 8)</li> <li>– Boite de 9 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 752 9 5)</li> <li>– Boite de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 8 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 0 1)</li> <li>– Boite de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 9 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 2 5)</li> <li>– Boite de 10 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 3 2)</li> <li>– Boite de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 10 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 5 6)</li> <li>– Boite de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 9 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 4 9)</li> <li>– Boite de 11 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 6 3)</li> <li>– Boite de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 10 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 7 0)</li> <li>– Boite de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 11 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 8 7)</li> <li>– Boite de 12 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 753 9 4)</li> <li>– Boite de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 11 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 754 0 0)</li> <li>– Boite de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 12 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 754 1 7)</li> <li>– Boite de 13 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 754 2 4)</li> <li>– Boite de 2 flacons en verre de 5,5 mL + 12 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 754 3 1)</li> <li>– Boite de 1 flacon en verre de 5,5 mL + 13 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 754 4 8)</li> <li>– Boite de 14 flacons en verre de 8,3 mL (CIP : 34009 550 754 5 5)</li> </ul>
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP) <sup>1</sup>
Laboratoire	NOVARTIS PHARMA SAS (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	<p><b>Indication de l'AMM</b> : « ZOLGENSMA est indiqué dans le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi-allélique du gène <i>SMN1</i> et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou</li> <li>– des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène <i>SMN1</i> et jusqu'à trois copies du gène <i>SMN2</i>. »</li> </ul> <p>Ainsi cette indication comprend d'une part t les patients symptomatiques avec une SMA de type 1 mais également de types 2 et 3 (avec jusqu'à 3 copies du gène <i>SMN2</i>) et d'autre part les patients présymptomatiques qui ont jusqu'à 3 copies du gène <i>SMN2</i> et qui développeront vraisemblablement des SMA de type 1, 2 et 3 au regard de la corrélation existante entre le nombre de copie <i>SMN2</i> et le génotype clinique.</p>

<sup>1</sup> ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'est, à ce jour, pas inscrit sur la liste des spécialités agréées aux collectivités.

<b>AMM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Date initiale (procédure centralisée) : 18 mai 2020 (AMM conditionnelle) puis AMM complète le 17 mai 2022.</li> <li>– Ce médicament fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR)</li> <li>– Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM</li> </ul>
<b>Conditions et statuts</b>	<p><b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Liste I</li> <li>– Médicament réservé à l'usage hospitalier (RH)</li> <li>– Médicament de prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie (PRS)</li> <li>– Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</li> </ul> <p><b>Statuts particuliers</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Médicament orphelin (depuis le 19 juin 2015)</li> <li>– Programme PRIME de l'EMA</li> <li>– Médicament de thérapie innovante (MTI)</li> <li>– ATU nominative (21 juin 2019 au 14 juillet 2020), ATU de cohorte (15 mai 2020 au 18 mai 2021), dispositif post-ATU (18 mai 2021 au 30 juin 2021) et passage en accès précoce post-AMM (1er juillet 2021)</li> </ul>
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	Il s'agit d'un traitement administré exclusivement par perfusion intraveineuse unique dont la dose dépend du poids du patient (pour plus de précisions, se référer au RCP)
<b>Mécanisme d'action</b>	Il s'agit d'un produit de thérapie génique, utilisant un vecteur AAV recombinant non répliquatif, utilisant une capsid AAV9, conçu pour introduire une copie fonctionnelle du gène codant pour la protéine de survie des motoneurones (SMN) dans les cellules transduites. Les 2 autres traitements disponibles dans la SMA ne font pas partie de la même classe pharmacothérapeutique.
<b>Information au niveau international*</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>En Europe, ce traitement est disponible dans la grande majorité des pays avec une prise en charge dans des indications souvent restreintes.</p> <p>Cette spécialité a l'AMM depuis le 24 mai 2019 aux Etats-Unis dans une indication non totalement superposable à celle octroyée en Europe.</p>
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	<p>ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) a été évalué pour la 1<sup>ère</sup> fois par la Commission le 16 décembre 2020<sup>2</sup>, la Commission avait alors octroyé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>un SMR important</b> chez les patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 ou 2 et les patients présymptomatiques, ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2,</li> <li>– <b>un SMR insuffisant</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type 3.</li> </ul> <p>en termes d'ASMR :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>les patients symptomatiques de type 1</b> : ASMR III au même titre que SPINRAZA (nusinersen) dans la stratégie thérapeutique ;</li> <li>– <b>les patients symptomatiques de type 2</b> : ASMR V dans la stratégie thérapeutique, excluant SPINRAZA (nusinersen) ;</li> <li>– <b>les patients présymptomatiques avec 1 à 2 copies du gène SMN2</b> : ASMR III au même titre que SPINRAZA (nusinersen), dans la stratégie thérapeutique ;</li> <li>– <b>les patients présymptomatiques avec 3 copies du gène SMN2</b> : ASMR V dans la stratégie thérapeutique, excluant SPINRAZA (nusinersen).</li> </ul> <p>La Commission avait alors précisé vouloir réévaluer ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans un délai de 3 ans sur la base des études en cours et des données issues des registres.</p> <p>Toutefois, suite à la survenue de nouveaux cas de microangiopathie thrombotique (MAT), la Commission a réévalué cette spécialité sur la base des conclusions du PRAC et du CHMP et avait conclu dans son avis du 8 septembre 2021<sup>3</sup> au maintien du remboursement dans les mêmes conditions. Cependant, en raison des incertitudes liées aux risques graves de MAT et d'atteintes hépatiques, la Commission avait souhaité réévaluer ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans un délai de 1 an sur la base notamment des données des études en cours (cliniques et ATU), des données issues du registre et des données de pharmacovigilance (réévaluation faisant l'objet du présent avis).</p>
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 26 avril 2023.</li> <li>• Date d'adoption : 10 mai 2023.</li> </ul> </li> <li>– Contribution de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : AFM Téléthon</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

<sup>2</sup> Avis HAS de ZOLGENSMA du 16/12/2020 : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3224937/fr/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3224937/fr/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec)

<sup>3</sup> Avis HAS de ZOLGENSMA du 08/09/2021 : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3291799/fr/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3291799/fr/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec)

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie<sup>4</sup>

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 héréditaire<sup>5</sup>, de transmission autosomique récessive, due à la mutation bi-allélique du gène SMN1 situé sur le chromosome 5q.

#### Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

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.

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.

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.

#### Diagnostic<sup>6,7</sup>

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 bulbaire, 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.

A l'heure actuelle, le diagnostic néo-natal n'est pas systématique en France. Cependant l'évaluation de la faisabilité et de l'intérêt du dépistage néo-natal systématique de la SMA est inscrite au programme de travail de la HAS pour 2023. Les nourrissons actuellement diagnostiqués à un stade pré-symptomatique sont très peu nombreux. 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

<sup>4</sup> EMA. ZOLGENSMA : EPAR – Public Assessment report.

<sup>5</sup> A noter qu'environ 2 % des cas de SMA sont dus à des mutations *de novo*.

<sup>6</sup> 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

<sup>7</sup> Jones C. et al. Spinal Muscular Atrophy (SMA) Subtype Concordance in Siblings: Findings From the Cure SMA Cohort. *J Neuro-muscul Dis.* 2020; 7: 33-40

présymptomatique de SMA. 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.

Le nombre de copies du gène SMN2 est variable d'un individu à l'autre ; cependant il est identique entre les frères et sœurs atteints, exception faite des rares cas de remaniement génétique. Il s'agit d'un important facteur prédictif de la gravité de la maladie, en effet, il existe une corrélation inverse entre le nombre de copies et le phénotype clinique (la maladie serait d'autant plus sévère que le nombre de copies est faible), bien qu'il existe des exceptions.

Selon des analyses menées sur de grands échantillons<sup>8,9</sup> :

- 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 dans 7 à 15 % des cas ou des types 3 dans 10 à 30 % des cas.
- un patient avec 4 copies aurait une probabilité élevée de développer une SMA de type 3.

### Classification pronostique et clinique des SMA<sup>10,11,12,13</sup>

On distingue 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 vers 10 mois (entre 1 et 24 mois). Elle apparaît avant l'âge de 6 mois et est caractérisée par l'absence d'acquisition de la station assise. Les principaux symptômes 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 caractérisée par l'absence d'acquisition de la marche, des complications orthopédiques et une atteinte respiratoire pouvant amener à une insuffisance respiratoire pouvant mettre en jeu le pronostic vital. 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. Des formes sévères de type 3 avec perte de la marche rapide sont possibles, mais aussi des formes modérées avec autonomie motrice satisfaisante pendant des années.

<sup>8</sup> 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

<sup>9</sup> 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.

<sup>10</sup> Munsat TL et al. Meeting report. International SMA Consortium meeting (ISMALC). *Neuromusc.Disord.* 1992; 2: 423-428.

<sup>11</sup> D'Amico A. et al. Spinal muscular atrophy. *Orphanet Journal of Rare Disease.* 2011; 6: 71.

<sup>12</sup> Finkel R. S. et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 2014; 83: 810–817.

<sup>13</sup> 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.

- **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<sup>ème</sup> phénotype est également décrit (**type 0**) correspondant aux formes très sévères avec une atteinte anténatale.

Tableau 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
<b>0</b>	Vie fœtale		Aucune	Jours- semaines	NA	NR
<b>1</b>	< 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 %)
<b>2</b>	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 %)
<b>3</b>	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 %)
<b>4</b>	> 35 ans		Lent déclin	Normale	NA	NR

## Épidémiologie<sup>4,14,15</sup>

En France, l'incidence serait de 15 à 19 patients atteints pour 100 000 naissances (le type le plus fréquent étant la SMA de type 1 qui représente environ 60 % des cas) et le nombre de nouveaux cas annuels de SMA est estimé entre 110 et 140 nouveaux patients par an. En France sur la population prévalente ayant une SMA, environ 7 % aurait un type 1, 50 % une SMA de type 2 et 40 % une SMA de type 3.

<sup>14</sup> 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\\_cas.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf)

<sup>15</sup> . Andoni Urtizberrea, Ferroudja Daidj et le réseau Filmemus. Combien de patients atteints de SMA en France ? Médecine/sciences 2018 ; 34 : 32-4.

## 2.2 Prise en charge actuelle

Selon les recommandations de prise en charge<sup>6,16,17,18,19</sup>, celle-ci doit être débutée le plus tôt possible, si possible au stade présymptomatique, afin d'anticiper les complications, notamment respiratoires.

### → Traitements médicamenteux

Les traitements à visée curative actuellement disponibles sont SPINRAZA (nusinersen), oligonucléotide antisens administré par voie intrathécale, ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), vecteur viral administré en une injection intraveineuse unique et EVRYSDI (risdiplam), modificateur d'épissage du gène SMN2 administré par voie orale. Ces médicaments ont tous fait l'objet d'un développement concomitant. Les conclusions de la Commission de la Transparence sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 2 : Conclusions de la Commission de la Transparence pour EVRYSDI (risdiplam), SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)**

NOM (DCI) Laboratoire	SMA présymptomatique	SMA type 1	SMA type 2	SMA type 3
<b>SPINRAZA</b> (nusinersen) <i>BIOGEN FRANCE</i>	SMR important chez les patients ayant 2 à 3 copies du gène SMN2 ISP : oui ASMR III <sup>20</sup>	SMR important ISP : oui ASMR III <sup>21</sup>	SMR important ISP : oui ASMR III <sup>21</sup>	SMR important ISP : non ASMR V <sup>21</sup>
<b>ZOLGENSMA</b> (onasemnogene abeparvovec) <i>NOVARTIS PHARMA</i>	SMR important chez les patients ayant 1 à 2 copies du gène SMN2 ISP : oui ASMR III <sup>2,3</sup>	SMR important ISP : oui ASMR III <sup>2,3</sup>	SMR important ISP : oui ASMR V <sup>2,3</sup>	SMR insuffisant <sup>2,3</sup>
	SMR important chez les patients ayant 3 copies du gène SMN2 ISP : oui ASMR V <sup>2,3</sup>			
<b>EVRYSDI</b> (risdiplam) <i>ROCHE</i>	SMR insuffisant chez les patients ayant jusqu'à 4 copies du gène SMN2 <sup>22</sup>	SMR important ISP : oui ASMR III <sup>22</sup>	SMR important ISP : oui ASMR III <sup>22</sup>	SMR important ISP : oui ASMR III chez les patients non-ambulants <sup>22</sup> ASMR V <sup>22</sup> chez les patients ambulants

Seuls SPINRAZA (nusinersen) et EVRYSDI (risdiplam) ont l'AMM dans la SMA de type 4, mais ne sont pas pris en charge dans cette indication car la CT a conclu à un SMR insuffisant dans cette indication.

<sup>16</sup> 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.

<sup>17</sup> Cuisset J M, Estournet B. Recommendations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy. *Revue Neurologique* 2012; 168: 902-909.

<sup>18</sup> Waldrop MA, Elsheikh BH. Spinal Muscular atrophy in the treatment era. *Neurol Clin*; 2020;38 ; 505-518

<sup>19</sup> Glascock J et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(2):145-158.

<sup>20</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence. SPINRAZA. 22 juillet 2020.

<sup>21</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence. SPINRAZA. 31 janvier 2018.

<sup>22</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence. EVRYSDI. 8 septembre 2021.

Dans les indications ayant un SMR suffisant, ces traitements sont actuellement tous pris en charge en France<sup>23</sup>.

### → Traitements non médicamenteux

Le traitement symptomatique, avec une approche multidisciplinaire (neurologique, orthopédique, respiratoire, digestive, éducationnelle, psychologique et sociale), a pour objectif d'améliorer la qualité de vie et garde toute sa place dans la prise en charge de la maladie. Il comprend notamment la kinésithérapie, l'ergothérapie et les assistances respiratoires avec, dans certains cas, une ventilation non invasive et une gastrostomie.

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical dans la prise en charge de la SMA est partiellement couvert par SPINRAZA (nusinersen), ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et EVRYSDI (risdiplam).** Néanmoins, il persiste un besoin à disposer d'alternatives couvrant les différentes indications, plus efficaces, notamment à long terme, avec un profil de tolérance acceptable, permettant d'améliorer le développement moteur, la qualité de vie et la survie des patients atteints de SMA, notamment chez ceux avec un type 1 ou 2.

## 3. Synthèse des données

Une synthèse des études disponibles avec ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) figure dans le tableau ci-dessous. En gras sont mentionnées les nouvelles données fournies dans le cadre de la présente réévaluation et analysées dans le présent avis.

A noter que toutes les études cliniques réalisées avec ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) étaient des études monobras, avec pour les études STR1VE US, STR1VE EU et SPR1NT une comparaison externe prévue à une cohorte de patients non traités issus 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 1, 2 et 3) suivis dans 3 centres aux États-Unis.

---

<sup>23</sup> SPINRAZA (nusinersen) est agréé aux collectivités et inscrit sur la liste TAA, EVRYSDI (risdiplam) est inscrit sur la liste des spécialités agréées aux collectivités et sur celle des médicaments remboursables aux assurés sociaux. ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est pris en charge au titre du dispositif d'accès précoce.

Tableau 3 : Résumé des données disponibles pour ZOLGENSMA

	SMA présymptomatique	SMA type 1	SMA type 2	SMA type 3
Etudes cliniques disponibles	<p><b>Etude de phase III SPR1NT (AVXS-101-CL-304)</b><sup>24,25</sup> avec comparaison externe (cut-off du 11 juin 2020 et résultats finaux du 15 juin 2021) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– n= 14 patients avec 2 copies du gène SMN2 (cohorte 1)</li> <li>– n= 15 patients avec 3 copies du gène SMN2 (cohorte 2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Résultats finaux étude pivot de phase III STR1VE US (AVXS-101-CL-303)<sup>26</sup> ; avec comparaison externe ; n= 22 patients avec 2 copies</li> <li>– Résultats finaux étude de phase III STR1VE EU (AVXS-101-CL-302)<sup>27</sup> ; avec comparaison externe ; n=33 patients avec 2 copies</li> <li>– Résultats finaux étude de phase I START (AVSX-101-CL-101)<sup>28</sup> d'escalade de dose ; n=15 patients avec 2 copies et <b>son étude d'extension à long terme</b> (cut-off au 31 décembre 2019 et <b>cut-off au 23 mai 2022</b> (non publiée)</li> </ul>	Pas d'étude clinique	Pas d'étude clinique
	<p><b>Etude d'extension à long terme AVXS-101-LT-002</b> portant sur les patients ayant terminé les études STR1VE US (SMA de type 1) STR1VE EU (SMA de type 1), SPR1NT (patients présymptomatiques) et l'étude de phase I STRONG (CL-102, SMA de type 2 ; injection intrathécale).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Données au cut-off du 12 novembre 2020</li> <li>– <b>Données au cut-off du 23 mai 2022</b> (non publiées)</li> </ul>			
Comparaison indirecte	<p><b>Comparaison indirecte</b> (non publiée) <b>versus SPINRAZA (nuninersen) comportant les données issues des études SPR1NT + LT-002 vs NURTURE.</b></p>	Comparaison indirecte versus SPINRAZA (nuninersen) comportant les données issues des études START+ STR1VE US vs SHINE		
Données de tolérance (hors données spécifiques des études cliniques)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>PGR</b> : version 7 du 24 avril 2020 et <b>version 1.0 du 20 avril 2021</b></li> <li>– <b>PSUR</b> : PSUR n°1 et 2 couvrant la période du 24 mai 2019 au 23 novembre 2020 et <b>PSUR n°3 à 5 couvrant la période du 24 novembre 2020 au 23 mai 2022.</b></li> <li>– <b>Cas de MAT</b> : 8 cas confirmés<sup>29</sup> au 8 septembre 2021 et <b>13 cas confirmés (soit 5 nouveaux cas) au 2 novembre 2022</b></li> <li>– <b>Cas d'insuffisance hépatique</b> : 4 cas confirmés au 23 novembre 2020 et <b>12 cas confirmés (soit 8 nouveaux cas) au 2 novembre 2022</b></li> </ul>			
Données d'utilisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Données issues de l'ATU de cohorte (données finales de juillet 2021) ; n = 34 patients</li> <li>– <b>Données issues du registre international RESTORE</b><sup>30</sup> (cut-off du 4 juin 2020 et <b>cut-off du 23 mai 2022</b>) ; n = 327 patients (non publiées)</li> <li>– <b>Données issues du registre France SMA (cut-off du 22 mai 2022)</b> ; n = 41 patients (non publiées)</li> </ul>			

A noter que le laboratoire a également présenté des données d'utilisation internationales de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) issues de 7 publications. Cependant au regard de leur caractère uniquement observationnel, du fait qu'elles ne concernent pas des patients français et que les données de plusieurs de ces patients sont déjà incluses dans le registre RESTORE, elles ne sont pas détaillées dans le présent avis.

<sup>24</sup> Strauss, K.A et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. Nat Med (2022).

<sup>25</sup> Strauss, K.A. et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. Nat Med (2022).

<sup>26</sup> Day JW et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. Lancet Neurol. avr 2021;20(4):284-93.

<sup>27</sup> Mercuri E, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. Lancet Neurol. oct 2021;20(10):832-41.

<sup>28</sup> Mendell et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy New England Journal of Medicine. 2017 ; 377 : 1713-22.

<sup>29</sup> Selon une classification réalisée par le laboratoire.

<sup>30</sup> Finkel RS, et al. RESTORE: A Prospective Multinational Registry of Patients with Genetically Confirmed Spinal Muscular Atrophy J Neuromuscul Dis. 2020;7(2):145-52.

## 3.1 Synthèse des données d'efficacité

### 3.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis d'inscription du 18/12/2020 et de réévaluation du 08/09/2021)

#### → Patients symptomatiques avec une SMA de type 1

##### • L'étude STR1VE US

Il s'agit d'une étude clinique de phase III d'efficacité, non comparative (mais avec comparaison externe versus cohorte historique PNCR<sup>31</sup> prévue au protocole), multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'onasemnogene abeparvovec chez des patients atteints de SMA de type 1 en termes d'acquisition de la fonction assise indépendante  $\geq 30$  s à la visite de 18 mois (âge) et de survie sans ventilation permanente à 14 mois.

Au total, 22 patients américains ont été inclus et ont reçu le traitement de l'étude constituant la population ITT et la population de tolérance. Parmi les 22 patients, 3 patients ont arrêté le traitement à l'étude (un patient est décédé à l'âge de 7,8 mois, un patient en raison de la survenue d'un événement indésirable à l'âge de 18 mois et un patient a retiré son consentement). Tous les patients étaient symptomatiques, avaient une délétion bi-allélique du gène SMN1 et 2 copies du gène SMN2. Aucun patient n'avait une mutation c.859G>C de l'exon 7 du chromosome 5 responsable d'un phénotype moins sévère.

Les résultats sur les critères avec gestion du risque alpha ont été les suivants :

- **Proportion de patients acquérant la position assise indépendante** : à la visite des 18 mois d'âge, 13/22 patients de la population ITT (59,1 % ; IC97,5% [33,6 ; 81,4]) étaient capables de s'asseoir sans aide pendant 30 secondes. Aucun patient n'était capable d'acquérir cette étape du développement dans la cohorte historique PNCR. Le résultat était statistiquement différent de 0 au risque d'erreur alpha unilatéral 0,025 ( $p < 0,0001$ ).
- **Survie sans ventilation permanente** : à la visite des 14 mois, 20/22 patients de la population ITT (90,9 %) ont survécu sans ventilation permanente. 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 % ( $p < 0,0001$ ).
- **Maintien de la capacité à se développer** : 9/22 patients de la population ITT (40,9 % ; IC97,5% [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. Aucun patient de la cohorte PNCR n'était capable de maintenir sa capacité à se développer. Le résultat était statistiquement différent de 0 au risque d'erreur alpha unilatéral de 0,025 ( $p < 0,0001$ ).
- **Patients indépendants d'une assistance respiratoire** : à l'âge de 18 mois, 18/22 patients (81,8 %) n'étaient pas sous assistance ventilatoire selon les données du dispositif de ventilation BiPAP. Aucun patient de la cohorte PNCR n'était capable de rester indépendant vis-à-vis d'une assistance ventilatoire. La différence était statistiquement significative au risque d'erreur alpha unilatéral 0,025 ( $p < 0,0001$ ).

##### • L'étude STR1VE EU

Il s'agit d'une étude clinique de phase III d'efficacité, non comparative (mais avec comparaison externe versus cohorte historique PNCR prévue au protocole), multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer

<sup>31</sup> 6 Finkel R. S. et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 2014; 83: 810–817

l'efficacité de l'onasemnogene abeparvovec chez des patients atteints de SMA de type 1 avec 2 copies du gène SMN2.

Au total, 33 patients européens ont été inclus 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 avaient un âge médian de 4,1 mois (min-max : 1,8-6). Environ 94 % et 70 % des patients étaient respectivement capables d'avaler des liquides épais et ne nécessitaient pas d'assistance nutritionnelle. Plus de 27 % des patients avaient eu une assistance respiratoire.

Les résultats sur les critères avec gestion du risque alpha ont été les suivants :

- **Pourcentage de patients ayant acquis la position assise indépendante** pendant  $\geq 10$  secondes avant 18 mois d'âge selon le *WHO Multicentre Growth Reference Study Milestones* et confirmé par un enregistrement vidéo : 14/32 patients de la population ITT (43,8 % ; IC97,5% [26,4 ; 100,0]) ont acquis cette étape du développement versus aucun patient dans la cohorte historique PNCR. La différence était statistiquement différente de 0,1% au risque d'erreur alpha unilatéral 0,025 ( $p < 0,0001$ ).
- **Taux de survie sans ventilation permanente** : 31/32 patients de la population ITT (96,9 %) ont survécu sans ventilation permanente à 14 mois. Un patient est décédé à l'âge de 6,9 mois. Le taux de 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 % ( $p < 0,0001$ ).

#### • L'étude START

Il s'agit d'une étude clinique de phase I, de tolérance, d'escalade de dose, non comparative (mais des comparaisons externes prévues au protocole), monocentrique, réalisée aux Etats-Unis. Les patients inclus étaient symptomatiques atteints de SMA de type 1 avec un diagnostic génétique de SMA (délétion bi-allélique du gène SMN1), 2 copies du gène SMN2 et sans assistance ventilatoire invasive.

A la date de l'analyse, 15 patients ont été inclus et ont reçu le traitement, correspondant à la population ITT et à la population de tolérance. Parmi ceux-ci, 12 patients ont été inclus dans la cohorte 2 (dose validée par l'AMM). 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. La maladie s'était déclarée depuis l'âge de 1 mois et demi en moyenne et seuls 4 patients avaient un membre de la fratrie atteint.

A la date de l'analyse principale (20 janvier 2017), les résultats exploratoires (absence de gestion du risque alpha) dans la cohorte 2 ont été les suivants :

- **Survie sans ventilation permanente** : Tous les patients, qui avaient atteint la visite des 13,6 mois, ( $n = 12/12$  ; 100 % ; IC<sub>95%</sub> = [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 % ( $n = 12/12$ ). Dans la cohorte PNCR, le taux de survie était de 25 %, suggérant ainsi une différence statistiquement significative au risque d'erreur alpha unilatéral de 2,5 %.
- **Variation du score CHOP-INTEND<sup>32</sup> moyen** : A l'inclusion, le score dans la cohorte 2 était de 28,17 points (+/- 12,891). A la date de l'analyse, tous les patients avaient une variation cliniquement pertinente ( $\geq 4$  points) du score CHOP-INTEND. Au 12<sup>ème</sup> 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 ( $n = 6$ ).

<sup>32</sup> 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.

- **Amélioration de la fonction motrice et de la force musculaire à 13,6 mois :**
  - Capacité à se tenir la tête sans aide : Un total de 11 patients (92,0 %) étaient capables de tenir leur tête sans aide > 3 sec,
  - Capacité à s’asseoir de façon indépendante : 9 patients (75,0 %) étaient capables de s’asseoir de façon indépendante > 5 sec et 5 patients (33,3 %) étaient capables de s’asseoir de façon indépendante > 30 sec,
  - **Capacité à se tenir debout de façon indépendante** : 2 patients (13,3 %) étaient capables de se tenir debout de façon indépendante et de marcher seul.
- **L’étude AVXS-101-LT-001** (étude d’extension à long terme des patients de l’étude START)

La Commission, dans son avis initial, avait évalué les résultats issus d’une analyse au 31 décembre 2019 avec un suivi médian depuis l’administration de 52,5 mois.

Dans son avis de 1<sup>ère</sup> réévaluation, elle avait examiné les résultats d’une nouvelle analyse (cut-off du 12 novembre 2020). Les résultats intermédiaires sont rappelés au paragraphe 3.2.2.3, avant la présentation des résultats plus récents de l’étude (cut-off du 23 mai 2022) versés par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation.

#### → **Patients présymptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA et 2 à 3 copies du gène SMN2**

Seule l’étude **SPR1NT** évalue ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) chez des patients pré-symptomatiques.

Dans son avis initial du 16 décembre 2020, la Commission avait analysé des résultats préliminaires 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.

Dans son avis de 1<sup>ère</sup> réévaluation, elle avait ensuite analysé les résultats d’une analyse intermédiaire post-hoc avec 6 mois de suivi supplémentaires (cut-off du 11 juin 2020). Les résultats intermédiaires sont rappelés au paragraphe 3.2.2.1, avant la présentation des résultats finaux de l’étude versés par le laboratoire dans le cadre de la présente réévaluation.

#### → **Autre étude d’extension chez les patients SMA de type 1 ou présymptomatiques**

Les premiers résultats de l’étude **AVXS-101-LT-002**, observationnelle, 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), SPR1NT (patients présymptomatiques) et dans l’étude de phase I STRONG (SMA de type 2 ; injection intrathécale) précédemment analysés par la Commission à la date du cut-off du 12 novembre 2020 sont rappelés au paragraphe 3.2.2.3.

### **3.1.2 Nouvelles données d’efficacité fournies à l’appui de cette réévaluation**

#### **3.1.2.1 Résultats finaux de l’étude SPR1NT (AVXS-101-CL-304) chez les patients présymptomatiques avec 2 ou 3 copies du gène SMN2**

##### **Objectif et schéma de l’étude**

Il s’agit d’une étude de phase III, d’efficacité et de tolérance, ouverte, non randomisée, avec comparaison externe prévue au protocole versus cohorte historique PNCR, multicentrique, internationale, dont l’objectif est d’évaluer l’efficacité et la tolérance de l’onasemnogene abeparvovec administré en dose

unique chez des **patients présymptomatiques** avec un diagnostic génétique néonatal ou prénatal de SMA (délétion bi-allélique de SMN1) et **2 ou 3 copies du gène SMN2**<sup>33</sup>. Deux cohortes ont été constituées en fonction du nombre de copies SMN2 et analysées séparément :

- **Cohorte 1** : patients présymptomatiques de **type 1 avec 2 copies du gène SMN2**
- **Cohorte 2** : patients présymptomatiques de **type 2 avec 3 copies du gène SMN2**.

**Traitement reçu** : ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) à la dose de  $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg en perfusion unique IV d'environ 60 minutes.

## Critères de jugements

Les critères de jugements principaux et secondaires d'efficacité ont été analysés de façon indépendante pour chaque cohorte, selon les hiérarchies suivantes :

### Cohorte 1 (2 copies SMN2) :

1. 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 *Bayley Scales of Infant and Toddler Development* (version 3), et confirmé par un enregistrement vidéo (critère de jugement principal). A noter, que pour ce critère, un test unilatéral binomial a été utilisé pour tester l'hypothèse nulle de  $p \leq 0,1\%$  au risque d'erreur alpha unilatéral 0,025. En effet, selon les cohortes PNCR et NeuroNext, aucun patient avec 2 copies du gène SMN2 ne serait capable d'acquérir la station assise indépendante pendant 30 secondes en l'absence de traitement.
2. **Survie sans ventilation permanente** à 14 mois.
3. Proportion de patients qui ont **maintenu leur poids**  $\geq 3^{\text{ème}}$  percentile selon l'âge sans recours à une assistance nutritionnelle mécanique non orale à la visite des 18 mois. A noter, que pour ce critère, un test unilatéral binomial a été utilisé pour tester l'hypothèse nulle de  $p \leq 0,1\%$  au risque d'erreur alpha unilatéral 0,025.

### Cohorte 2 (3 copies SMN2) :

1. 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 *Bayley Scales of Infant and Toddler Development* (version 3), et confirmé par un enregistrement vidéo.
2. 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.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement considérés comme exploratoires ne sont pas décrits dans cet avis.

## Population de l'étude

Un total de 30 patients a été inclus et a reçu le traitement : 14 patients avec 2 copies du gène SMN2 (cohorte 1), 15 patients avec 3 copies du gène SMN2 (cohorte 2) et un patient avec 4 copies du gène SMN2 initialement inclus dans la cohorte 2 et pris en compte dans l'analyse de la tolérance. La

<sup>33</sup> Patients pour lesquels un diagnostic clinique de SMA de type 1, 2 ou 3 serait attendu.

population ITT était donc constituée de 29 patients. Aucun patient n'avait la mutation modificatrice du gène SMN2 (c.859G>C) d'après la reconfirmation génétique.

Dix-neuf filles (63,3 %) et 11 garçons (36,7 %) ont reçu le traitement. L'âge médian à l'inclusion était de 21 jours [min-max : 8-34] pour les 14 patients de la cohorte 1 et de 32 jours [min-max : 9-43] pour les 15 patients de la cohorte 2. Dix-neuf patients (63,3 %) avaient des antécédents familiaux de SMA.

Les patients de la cohorte PNCR servant de population appariée étaient des patients symptomatiques avec un SMA de type 1 avec 2 copies du gène SMN2 pour la cohorte 1 et 2 ou 3 copies du gène SMN2 pour la cohorte 2.

### Rappel des résultats préliminaires précédemment évalués par la Commission

A la date de l'analyse intermédiaire post-hoc actualisée avec 6 mois de suivi supplémentaires (cut-off du 11 juin 2020) par rapport à la première analyse (cut-off du 31 décembre 2019), avec un suivi médian de 14,57 mois, les résultats préliminaires sur les critères de jugement ont suggéré que :

- 78,6 % des patients ont été capables de s'asseoir de façon indépendante dans la cohorte 1
- 53,3 % des patients de la cohorte 2 étaient capables de tenir debout sans aide.
- 40,0 % (n = 6/15) des patients de la cohorte 2 étaient capables de marcher seuls.

Les résultats relatifs à la survie sans ventilation permanente à 14 mois et le maintien du poids  $\geq$  3<sup>ème</sup> percentile à 18 mois dans la cohorte 1 (critères de jugement secondaires hiérarchisés) n'étaient pas disponibles en raison du court suivi.

### Résultats finaux sur les critères de jugement principaux et secondaires hiérarchisés (date de fin d'étude du 15 juin 2021)

#### Dans la cohorte 1 (2 copies SMN2) :

- **Capacité à s'asseoir de façon indépendante jusqu'à l'âge de 18 mois** : tous les patients (n = 14/14, 100 %) ont atteint ce critère de jugement et 11 d'entre eux (78,6 %) l'ont atteint avant l'âge du 99<sup>ème</sup> percentile selon l'OMS ( $\leq$  279 jours d'âge). L'âge moyen (ET) d'atteinte de ce critère était de 8,21 (1,76) mois [médiane : 8,85 mois ; min-max : 5,7 – 11,8 mois]. Ainsi, La différence a été statistiquement significative sur ce critère (IC<sub>97,5%</sub> = [78,8 ; 100] ; p<0,0001).
- **Survie sans ventilation permanente à 14 mois** : La totalité des patients (n = 14/14 ; 100 %) de la cohorte 1 étaient en vie et sans ventilation permanente à 14 mois versus 6/23 patients (26,1%) non traités dans la cohorte PNCR, soit une différence statistiquement significative de 73,9 % (IC<sub>95%</sub> = [44,67 ; 91,61], p<0,0001).
- **Proportion de patients qui ont maintenu leur poids sans recours à une assistance nutritionnelle mécanique non orale à la visite des 18 mois** : Un total de 13/14 patients (92,9 %) de la cohorte 1 ont maintenu leur poids  $\geq$  3<sup>ème</sup> percentile pour l'âge sans recours à une assistance nutritionnelle mécanique non orale à la visite des 18 mois. Le patient qui n'avait pas atteint ce critère était un patient dont le poids n'avait pas été maintenu constant aux différentes visites. La différence a été statistiquement significative (IC<sub>97,5%</sub> = [66,1 ; 99,8] ; p<0,0001).

#### Dans la cohorte 2 (3 copies SMN2) :

- **Capacité à se tenir debout de façon indépendante jusqu'à l'âge de 24 mois** : tous les patients (n = 15/15, 100 %) ont atteint ce critère et 14 d'entre eux (93,3 %) l'ont atteint avant l'âge du 99<sup>ème</sup> percentile selon l'OMS ( $\leq$  514 jours d'âge). L'âge moyen (ET) d'atteinte de ce critère était de 13,5 (2,18) mois [médiane : 12,6 mois ; min-max : 9,5 – 18,3 mois]. Dans la cohorte de référence PNCR, ce nombre de patients était de 19/81 (23,5 %), soit une différence statistiquement significative de 76,5% (IC<sub>95%</sub> = [50,95 ; 92,21], p<0,0001).

- **Capacité à marcher seul jusqu'à 24 mois** : un total de 14/15 (93,3%) patients étaient capables de marcher seuls jusqu'à 24 mois, versus 17/81 patients (21,0 %) de la cohorte PNCR, soit une différence statistiquement significative de 72,3% (IC<sub>95%</sub> = [44,90 ; 90,11], p<0,0001).

### 3.1.2.2 Étude d'extension de l'étude START (AVXS-101-LT-001) chez des patients avec une SMA de type 1 symptomatique (et 2 copies du gène SMN2)

#### Rappel des résultats précédemment évalués par la Commission

Les premiers résultats analysés 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 (dose de l'AMM) de l'étude START (n = 10 ; posologie de 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 n'avaient aucune assistance respiratoire. A la date de la seconde analyse (cut-off du 12 novembre 2020), aucun changement ne semblait avoir eu lieu en termes de développement moteur et d'assistance respiratoire.

#### Résultats actualisés au 23 mai 2022

A la date du gel de base, les 10 patients de la cohorte 2 (dose de l'AMM) étaient toujours vivants et sans assistance ventilatoire permanente. L'âge à l'entrée dans l'étude de suivi long terme était compris entre 25,4 mois et 48 mois et le poids était compris entre 10,0 kg et 14,7 kg. Le suivi moyen des enfants de la cohorte 2 était de 83,46 ± 4,78 mois (médiane 81,6 mois). Ils étaient âgés de 80,4 mois à 96,6 mois. A noter que 6 patients de la cohorte 2 ont reçu du nusinersen et/ou du risdiplam.

A la date de gel de base du 23 mai 2022,

- 3 des 10 patients de la cohorte 2 avaient une ventilation en pression positive continue (BiPAP) et un dispositif d'assistance à la toux. Cinq patients avaient uniquement un dispositif d'aide à la toux.
- 3 des 10 patients de la cohorte 2 ont atteint une nouvelle capacité motrice, à savoir se tenir debout avec assistance, depuis la fin de l'étude de phase I START. Parmi ces 3 patients :
  - 2 patients n'avaient pas eu de co-traitement par nusinersen et/ou risdiplam avant l'atteinte de la position debout avec assistance<sup>34</sup>.
  - le troisième patient avait reçu du nusinersen 14 jours avant d'entrer dans l'étude d'extension.
- Le développement moteur des 7 autres patients est resté stable. Parmi ces 7 patients, 4 ont reçu du nusinersen ou du risdiplam (ou les 2 pour un patient), sans bénéfice supplémentaire observé concernant le développement neuromoteur.

### 3.1.2.3 Étude d'extension AVXS-101-LT-002 chez des patients présymptomatiques (avec 2 ou 3 copies) ou avec une SMA de type 1

#### Rappel des résultats précédemment évalués par la Commission

A la date de l'analyse (cut-off du 12 novembre 2020), 31 patients avaient été inclus dans l'étude de suivi à long terme dont 8 patients provenant de l'étude STRONG<sup>35</sup>, 14 patients de l'étude STRIVE EU,

<sup>34</sup> Toutefois, l'un de ces 2 patients a reçu du risdiplam après l'atteinte de la position debout avec assistance, soit 1 158 jours après l'administration de l'onasemnogene abeparvovec.

<sup>35</sup> Étude de recherche de dose de l'onasemnogene abeparvovec administré par voie intrathécale chez 32 patients avec une SMA de type 2 ou 3 avec (mutation bi-allélique du gène SMN1) avec 3 copies du gène SMN2 capable de s'asseoir mais non ambulatoire.

2 patients de l'étude STR1VE US et 7 patients de l'étude SPR1NT. Seules les données d'efficacité de 10 patients provenant des études STR1VE EU et US terminées, ayant inclus des patients atteints de SMA de type 1 avec 1 ou 2 copies du gène SMN2, 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 était 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 d'extension. Très peu de données étaient disponibles concernant le recours à une ventilation permanente ou à une assistance ventilatoire.

## Résultats à la date du gel de base du 23 mai 2022

A la date du gel de base du 23 mai 2022, 81 patients avaient été inclus dans l'étude de suivi à long terme. Un total de 63 patients (39 filles et 24 garçons) ont reçu la dose de l'AMM, à savoir :

- 24 patients issus de l'étude STR1VE EU, 12 patients de l'étude STR1VE US et 2 patients de l'étude CL-306<sup>36</sup> qui avaient une SMA de type 1 avec 1 ou 2 copies du gène SMN2 et traités par l'onasemnogene abeparvovec avant l'âge de 6 mois.
- 25 patients présymptomatiques avec 2 ou 3 copies du gène SMN2 issus de l'étude SPR1NT et traités au plus tard à l'âge de 6 semaines.
- 18 patients issus de l'étude STRONG avec une SMA de type 2 ou 3 avec 3 copies du gène SMN2 et ayant reçu le traitement par voie intrathécale (voie d'administration hors AMM) entre l'âge de 6 mois et 60 mois.

L'âge à l'inclusion dans l'étude d'extension variait de 18 mois à 54 mois. Le poids des enfants était compris entre 7,5 kg et 18,1 kg. Au 23 mai 2022, l'âge médian des patients était de 45,4 mois [entre 29,2 et 57,2 mois]. La durée moyenne de suivi des patients était de 42,3 (6,11) mois (médiane 43,5 mois).

Au 23 mai 2022, les 81 patients inclus dans l'étude d'extension étaient tous en vie :

### Fonction respiratoire :

- Un patient nécessitait une ventilation permanente. Un total de 13/81 (16,1%) patients nécessitait une assistance respiratoire qui était en cours au moment du gel des données (12/63 traités par voie IV et 1/18 traités par voie intrathécale). Aucun de ces patients n'avait une SMA pré-symptomatique.
- Sur les 63 patients traités par voie IV, 11 (17,5%) nécessitaient une assistance BiPAP et 8 (12,7%) une assistance à la toux.

**Fonction de déglutition :** Cinquante-six des 63 patients traités par voie IV ont fait l'objet d'une évaluation de la déglutition au début du traitement. Une majorité (94,6 %, n=53) s'alimentait par voie orale, 69,6 % (n=39) sans restriction et 25,0 % (n=14) avec restriction. Chez les patients ayant fait l'objet d'une évaluation à l'inclusion et au cours de l'étude, la proportion de patients n'ayant aucune restriction d'alimentation était de 73,9 % (34/46) à la visite de 6 mois, 71,1 % (27/38) à la visite de 1 an et 76,2 % (16/21) à la visite de 18 mois.

<sup>36</sup> Étude de phase III avec administration intraveineuse réalisée, au Japon, Taiwan et Corée du Sud chez des patients avec une SMA de type 1. Au 11 juin 2020, les inclusions étaient terminées et seulement 2 patients avaient été inclus.

### Fonction motrice :

- 43 patients traités par voie IV avaient une donnée du score HFMSE à l'inclusion et post-inclusion<sup>37</sup>. La variation médiane du score HFMSE était de 6 points [min -18, max 27 points].
- un total de 77 patients sur les 81 patients inclus dans l'étude d'extension avait des données sur les étapes clé du développement moteur examinées de manière centralisée et confirmées par vidéo pour l'étude mère et l'étude de suivi. Parmi ces 77 patients, 20/61 (32,7%) patients traités par voie IV ont atteint une nouvelle étape de développement moteur plus élevé depuis la fin de l'étude principale. Les autres patients ont conservé l'étape de développement moteur le plus élevé atteint dans l'étude principale.

### 3.1.2.4 Comparaison indirecte de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents chez les patients présymptomatiques avec 2 ou 3 copies du gène SMN2

#### Méthodologie

Cette comparaison indirecte appariée ajustée avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents dans la prise en charge des **patients SMA présymptomatiques avec 2 ou 3 copies du gène SMN2** (analyse conduite en avril 2022).

**Une revue ciblée de la littérature** a été réalisée en mai 2021 afin d'identifier les essais éligibles pour SPINRAZA (nusinersen) et EVRYSDI (risdiplam) versus ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans la SMA présymptomatique. Les études identifiées ont été :

- Pour SPINRAZA (nusinersen) : l'étude NURTURE de phase II avec une durée de suivi de 5,1 ans à la date de l'analyse.
- Pour ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) :
  - l'étude SPR1NT de phase III (date de gel des données : janvier 2021) ayant suivi les patients du 3<sup>ème</sup> jour jusqu'à la fin de l'étude à l'âge de 18 mois.
  - et l'étude d'extension LT-002 (date de gel des données : 23 mai 2022) avec une durée médiane de suivi de 12 mois à la date de l'analyse.
- Pour EVRYSDI (risdiplam) : l'étude RAINBOWFISH. Cependant, en raison d'une taille d'échantillon insuffisante (n = 7) au moment où l'analyse a été conduite, cette étude n'a pas pu être incluse dans la MAIC.

Deux MAIC distinctes ont été réalisées, une pour le groupe des 2 copies et une autre pour le groupe des 3 copies.

**Les critères d'évaluation de l'efficacité** pour chacune des deux MAIC étaient les suivants :

- délai avant l'intervention respiratoire : A noter que les définitions de l'intervention respiratoire étaient différentes entre l'étude SPR1NT et son extension, et l'étude NURTURE. L'intervention respiratoire était définie dans :
  - l'étude SPR1NT : par le recours à une assistance ventilatoire pendant ≥ 14 jours consécutifs en l'absence de maladie aiguë réversible, à l'exclusion de la ventilation péri-opératoire.
  - l'étude NURTURE : par une ventilation invasive ou non invasive pendant ≥ 6 h/jour en continu pendant ≥ 7 jours ou une trachéotomie.
- s'asseoir sans assistance.
- marcher sans assistance.

<sup>37</sup> Le score de Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE) a été réalisé chez les enfants âgés de plus de 18 mois.

Dans la mesure du possible, **les patients ont été appariés** sur les variables classées par ordre de priorité suivantes pour l'analyse principale :

- patients avec 2 copies : amplitude potentielle d'action du muscle composé péronier, score CHOP-INTEND et âge au moment du traitement ;
- patients avec 3 copies : amplitude potentielle d'action du muscle composé péronier et âge au moment du traitement.

Sur la base de la population de patients sélectionnée, la méthodologie MAIC a été appliquée pour faire correspondre les caractéristiques des patients à l'inclusion entre les essais SPR1NT et NURTURE.

## Patients présymptomatiques avec 2 copies du gène SMN2

### Caractéristiques des populations incluses

Au total 14 patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) versus 15 patients traités par SPINRAZA (nusinersen) ont été appariés. À l'inclusion, avant l'appariement, les patients avaient un âge au moment du traitement de 20,57 vs 19,50 jours, une amplitude CMAP du nerf péronier de 3,71 vs 3,52 mV, et un score total CHOP-INTEND de 46,07 vs 47,00 jours. Après appariement, toutes les caractéristiques appariées des patients à l'inclusion (âge au moment du traitement, score total CHOP-INTEND et amplitude du nerf péronier) étaient comparables entre onasemnogene abeparvovec et nusinersen.

### Résultats

À l'âge de 36 mois, la totalité des patients traités par ZOLGENSMA n'ont pas subi d'intervention respiratoire alors qu'ils étaient 73,3 % (n = 5/15) pour les patients traités par SPINRAZA ( $\Delta = 4,75$  mois ;  $IC_{95\%} = [0,73 ; 8,78]$  ;  $p < 0,05$ ). Ce résultat est une différence d'aire sous la courbe de Kaplan Meier reconstituée à partir d'une publication pour NURTURE. Sur la différence des courbes de survie de Kaplan Meier, le résultat n'était pas statistiquement significatif ( $p = 0,054$ ).

Globalement, il n'a pas été rapporté de différence significative entre ZOLGENSMA et SPINRAZA sur, la proportion de patients pouvant s'asseoir sans aide et la proportion de patients pouvant marcher seul.

Une analyse de sensibilité réalisée sans ajustement sur l'âge au moment du traitement a confirmé les résultats de l'analyse principale.

## Patients présymptomatiques avec 3 copies du gène SMN2

### Caractéristiques des populations incluses

Au total 15 patients traités par ZOLGENSMA et 10 patients traités par SPINRAZA ont été appariés. À l'inclusion, avant l'appariement, l'âge au moment du traitement a été de 28,67 vs 22,30 jours (NS) et l'amplitude CMAP du nerf péronier a été de 4,26 vs. 3,75 mV (NS). Après appariement, toutes les caractéristiques appariées des patients à l'inclusion (âge au moment du traitement et amplitude CMAP du nerf péronier) étaient comparables entre l'onasemnogene abeparvovec et le nusinersen.

### Résultats

Aucun des patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) ou par SPINRAZA (nusinersen) n'a nécessité d'assistance respiratoire.

Globalement, il n'a pas été rapporté de différence significative entre ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et SPINRAZA (nusinersen) sur la proportion de patients pouvant s'asseoir sans aide et la proportion de patients pouvant marcher seul.

Une analyse de sensibilité réalisée sans ajustement sur l'âge au moment du traitement a confirmé les résultats de l'analyse principale.

### 3.1.2.5 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études cliniques dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

La qualité de vie des patients et des adolescents inclus dans le registre France SMA a été évaluée à l'aide de l'échelle PedsQL<sup>38</sup> chez 5 patients âgés entre 2 et 4 ans. Au vu du faible effectif, il est très difficile de tirer des conclusions de ces résultats qui ne sont pas présentés.

## 3.2 Profil de tolérance

### → Données issues des études cliniques

Dans les études SPR1NT, l'étude d'extension LT-001 et l'étude d'extension LT-0002, aucun décès n'a été signalé. La typologie des EI rapportés dans ces études a été conforme aux EI recensés dans le RCP. Aucun événement de type microangiopathie thrombotique n'a été rapporté.

### → Données issues du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables le plus fréquents sont l'augmentation des enzymes hépatiques, l'augmentation de la troponine, la fièvre, l'hépatotoxicité les vomissements et la thrombopénie. (Pour plus d'information, se référer à la rubrique 4.8 du RCP)

A noter que le RCP de ZOLGENSMA a été mis à jour depuis la dernière évaluation, au 3 mars 2023, cela comprenait notamment les modifications suivantes concernant l'hépatotoxicité :

- ajout dans le bilan biologique initial pour la fonction hépatique de l'albumine, temps de prothrombine, temps de céphaline activée (TCA) et rapport international normalisé (INR)
- ajout de la surveillance de la fonction hépatique pendant le traitement
- précision sur les mises en garde et précautions d'emploi du risque hépatotoxique
- modification de la fréquence des augmentations des enzymes hépatiques

De plus, des modifications ont également concerné l'actualisation des données cliniques.

A noter, que pour le risque de microangiopathies thrombotiques, les paragraphes n'ont pas été significativement modifiés à l'exception du rajout que des cas d'issue fatale ont été rapportés.

### → 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 20 avril 2021 (version 1.0). Depuis la précédente version en date du 24 avril 2020 (version 0.7), la microangiopathie thrombotique a été ajoutée parmi les risques importants identifiés. Dans la version précédente, l'inflammation des cellules ganglionnaires de la racine dorsale figurait parmi les risques importants potentiels. Ce risque a été modifié en toxicité sur les cellules ganglionnaires de la racine dorsale.

Tableau 4 : risques importants, identifiés et potentiels, et informations manquantes du PGR

<b>Risques importants identifiés</b>	Hépatotoxicité
	Thrombocytopénie transitoire
	<b>Microangiopathie thrombotique</b>

<sup>38</sup> PedsQL (*Pediatric Quality of life inventory*) : échelle de qualité de vie chez les enfants et mes patients jeunes composées de 23 items évaluant 4 composantes : physique, émotionnelle, sociale et scolaire

<b>Risques importants potentiels</b>	<p>Evénements cardiaques</p> <p>Utilisation chez les patients avec un titre d'anticorps AAV9&gt;1:50 et des charges requises en vecteur plus élevées</p> <p><b>Toxicité sur les cellules ganglionnaires de la racine dorsale</b></p>
<b>Informations manquantes</b>	<p>Effet à long terme de l'onasemnogene abeparvovec</p> <p>Risques liés à l'utilisation hors AMM chez les patients avec &gt;3 copies SMN2, c.a.d. une prévalence plus élevée d'anticorps AAV9 et des charges requises en vecteur plus élevées</p>

Des questionnaires spécifiques de suivi visent à documenter les risques importants identifiés et potentiels. Les mesures de réduction des risques comprennent notamment un guide d'information à destination des familles et des aidants afin de les sensibiliser aux risques d'hépatotoxicité et de microangiopathie thrombotique.

### → Données issues des rapports périodiques de sécurité (PSUR)

Les données de tolérance proviennent des PSUR 3 à 5 couvrant la période du 24 novembre 2020 au 23 mai 2022. L'exposition cumulative au 23 mai 2022 dans les études cliniques interventionnelles dont le promoteur est Novartis Gene Therapies était de 173 patients, celle post-AMM était de 2 269 patients.

Au 23 mai 2022, 1 077 effets indésirables graves ont été rapportés dans les études observationnelles post-marketing et 2 488 effets indésirables, dont 1 035 graves et 1 453 non graves, sont issus de la notification spontanée et de la littérature.

Le PRAC (Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance) a demandé la poursuite de la revue des cas d'hydrocéphalie, pour lesquels aucun lien avec ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a été établi à ce jour.

### → Microangiopathie thrombotique (MAT)

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 avec ou sans 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, l'avis précédent du 8 septembre 2021 faisait état de 8 cas de microangiopathie thrombotique (MAT) confirmés chez des patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et un 9<sup>ème</sup> cas était en cours d'investigations. Parmi ceux-ci, **le décès d'un patient français** avait été rapporté. Différentes mesures ont été mises en place comprenant notamment la diffusion d'une lettre aux professionnels de santé en date du 18 mars 2021<sup>39</sup>, la mise à jour du RCP et de la notice.

Selon les informations transmises par le laboratoire dans le cadre de la réévaluation : au total, 27 cas de suspicion de microangiopathie thrombotique (MAT) dont 13 cas considérés comme étant confirmés par le laboratoire ont été rapportés de façon cumulative sur l'ensemble des patients exposés à ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) jusqu'au 2 novembre 2022, soit 5 nouveaux cas confirmés depuis la précédente évaluation de la CT avec :

<sup>39</sup> Lettre aux professionnels de santé. Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) : Risque de microangiopathie thrombotique. 18 mars 2021.

- Sur les 27 cas suspectés : 2 cas provenaient des essais cliniques, 8 des études observationnelles post-marketing, 12 de la notification spontanée et 1 de la littérature. Les 4 autres cas ont été déclarés après la clôture du PSUR.
- Sur les 13 cas confirmés : 6 patients avaient une SMA de type 1, un patient avait une SMA de type 3 et pour 6 patients le type de SMA n'était pas identifié.
- Les patients étaient âgés de 4 mois à 4 ans. Une exposition préalable au nusinersen a été rapportée dans 8 cas confirmés.
- La MAT était survenue dans les deux premières semaines après l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).
- Une thrombopénie de grade 4 était présente dans 12 cas et de grade 3 dans 1 cas. Parmi les 13 cas confirmés, la MAT a évolué vers la guérison dans 9 cas, une amélioration progressive dans 2 cas, **le décès dans 1 cas. Un autre décès a été rapporté dans un cas non confirmé.**
- Des facteurs de risque ont été identifiés dans 6 cas : une infection concomitante dans 5 cas et des signes de déshydratation et une anémie existaient avant traitement dans 1 cas.

A noter que selon avis d'expert, la qualité des observations de certains cas est mauvaise et la classification des cas par le laboratoire semble inappropriée pour une majorité d'entre eux : sur les 14 cas considérés comme étant non confirmés par le laboratoire, seuls 6 cas peuvent être réfutés, les autres cas semblent relever de cas confirmés (n=2), de cas possibles (n=2), de cas possibles mais mal documentés (n=4). Il est possible que les cas de MAT soient beaucoup plus fréquents, manifestés par une thrombopénie et une anémie hémolytique sans atteinte rénale ou une atteinte rénale marquée uniquement par une protéinurie et une hématurie sans insuffisance rénale. Cela pourrait expliquer la fréquence élevée de thrombopénie.

### → Insuffisance hépatique

Pour rappel, dans son avis initial, la Commission soulignait 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, pouvant nécessiter l'administration de fortes doses de prednisolone. L'avis de réévaluation en date du 8 septembre 2021 faisait état de **4 cas d'insuffisance hépatique (dont un cas en France) 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'avait entraîné le décès.**

Selon les informations transmises par le laboratoire dans le cadre de la réévaluation : au total, 12 cas d'insuffisance hépatique ont été rapportés de façon cumulative sur l'ensemble des patients exposés à ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) jusqu'au 2 novembre 2022, soit 8 nouveaux cas depuis la précédente évaluation de la CT avec :

- 3 patients ayant une SMA de type 1, un patient ayant une SMA de type 2 et 4 patients pour lequel le type de SMA n'était pas identifié.
- 2 patients avaient été préalablement exposés au nusinersen.
- Le délai de survenue après traitement était majoritairement de 1 à 1,5 mois. Ce délai était d'une semaine dans 1 cas mal documenté et de 7,5 mois dans 1 cas pouvant être lié à une infection par entérovirus.
- Des anomalies hépatiques initiales étaient présentes dans 1 cas (ALAT > 5N) et suggérées dans 2 cas devant la présence de lésions inflammatoires aiguës sur des lésions chroniques à la biopsie hépatique.
- Au total il a été **rapporté 3 décès** :

- Dans 2 cas, l'insuffisance hépatique a évolué vers le décès 6 à 7 semaines après le traitement. Elle est apparue après une ré-augmentation des transaminases entre 5 et 6 semaines après le traitement pendant la phase de réduction de dose des corticoïdes. Le traitement par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) a été suspecté au vu de la chronologie et de l'évolution clinique.
- Dans un troisième cas, le patient est décédé par défaillance multiorganique, avec suspicion de microangiopathie thrombotique non confirmée et insuffisance hépatique faisant suite à un choc d'allure septique.

Suite à ces cas mortels, une information écrite a été envoyée en France aux coordonnateurs pédiatriques du réseau Finelmus le 27 juillet 2022, ainsi qu'aux investigateurs des essais cliniques. En date du 16 février 2023, une lettre aux professionnels de santé a été diffusée<sup>40</sup>.

## 3.3 Données d'utilisation

### 3.3.1 Registre RESTORE (AVXS-RG-001)

Pour rappel dans son avis du 16 décembre 2020<sup>2</sup>, la Commission avait demandé à être destinataire des résultats du registre international RESTORE 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)<sup>21</sup>. Il a également été proposé que la surveillance du risque de MAT soit intégrée au protocole de l'étude d'efficacité post-autorisation en cours du registre RESTORE<sup>3</sup>.

Les données présentées ci-dessous sont celles disponibles au gel de base du 23 mai 2022.

#### Disposition des patients

Au total, 327 patients ayant reçu l'onasemnogene abeparvovec ont été identifiés :

- 168 patients (51,4%) l'ayant reçu seul avec un suivi médian d'un an environ.
- 97 patients (29,7%) l'ayant reçu en relai d'un traitement précédent : le nusinersen pour 94 patients et le risdiplam pour 3 patients.
- 30 patients (9,1%) l'ayant reçu en association : avec le nusinersen seul (n = 16), avec le risdiplam seul (n = 7) et avec le nusinersen et le risdiplam (n = 7)
- 32 patients (9,8%) l'ayant reçu avec adjonction d'un autre traitement, la séquence de traitement était d'abord l'onasemnogene abeparvovec puis le risdiplam (n = 24) ou le nusinersen (n = 8).

Au 23 mai 2022, 304 patients (93,0%) étaient toujours suivis dans l'étude avec :

- 8 patients issus du programme compassionnel aux USA,
- et 15 patients sortis d'étude pour les raisons suivantes : décès (5 patients), perdus de vue (6 patients), par décisions du médecin (3 patients) et pour retrait de consentement (1 patient).

Le décès des 5 patients était survenu en moyenne à l'âge de 18,8 (9,5) mois et tous les patients avaient 2 copies du gène SMN2, excepté 1 patient dont le type de SMA et le nombre de copies était inconnu

<sup>40</sup> Lettre aux professionnels de santé. Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) : cas d'insuffisance hépatique aiguë d'issue fatale. 16 février 2023.

(causes des décès : insuffisance respiratoire (n=2), mort subite du nourrisson (n=1), arrêt cardiaque (n=1), infection respiratoire à virus syncytial (n=1)).

La plupart des patients provenaient des USA (252 patients) ou du Japon (47 patients). A noter qu'il y avait seulement 14 patients européens dont aucun patient français.

### Caractéristiques des patients et de la maladie

L'âge moyen (SD) lors du traitement était de 6,2 (7,2) mois (médiane 3 mois) et 55,0% étaient des filles. A la date de gel des données, l'âge moyen des patients était de 30,8 (13,7) mois (médiane 30,8 mois) et 69,1% avaient plus de 24 mois d'âge. Lors de l'administration d'onasemnogene abeparvovec, le poids des enfants était de 6,67 (2,4) kg (médiane 6,6kg) répartis comme suit : moins de 8,5kg pour 75,3% d'entre eux et compris entre 8,5kg et 13,5kg pour 24,7% d'entre eux.

Parmi les 327 patients du registre :

- 109 patients étaient présymptomatiques au moment du diagnostic, dont seulement 86 l'étaient encore au moment du traitement par onasemnogene abeparvovec dont : 1 patient avec 1 copie du gène SMN2, 47 patients avec 2 copies, 46 patients avec 3 copies et 15 patients avec 4 copies ou plus (population hors AMM).
- 241 patients étaient symptomatiques au moment de la perfusion d'onasemnogene abeparvovec dont :
  - 194 patients (80,5%) avaient un diagnostic de SMA de type 1,
  - 42 patients (17,4%) avaient un diagnostic de SMA de type 2,
  - 4 patients (1,7%) avaient un diagnostic de SMA de type 3
  - et 1 patient (0,4%) avait un diagnostic de SMA de type 0.
  - 74,2 % avaient 2 copies du gène SMN2, 24,4 % avaient 3 copies et 3 patients avaient 1 copie.

### Données d'efficacité

#### Survie globale

Parmi les patients avec 2 copies du gène SMN2, la survie estimée par Kaplan-Meier était de 96,2 %  $\pm$  1,8% à 4 ans. Aucun patient avec 1, 3, 4 ou plus de 4 copies du gène SMN2 n'est décédé, mais leur effectif était très faible.

Pour les patients traités uniquement par onasemnogene abeparvovec, le taux de survie estimé par Kaplan-Meier était de 97,1  $\pm$  2,0% à 4 ans.

#### Acquisition des étapes clés du développement moteur

Au total, parmi les 197 patients évaluables (patients ayant fait l'objet d'au moins deux évaluations d'étapes clés) :

- 141 patients (71,6%) ont franchi de nouvelles étapes,
- 32 patients (16,2%) ont eu un maintien des étapes clés du développement moteur acquises,
- 2 patients (1,0%) ont perdu une étape clé du développement moteur qui avait été acquise,
- 9 patients (4,6%) ont perdu une étape clé du développement moteur,
- 13 patients (6,6%) n'ont pas atteint d'étape clé du développement moteur.

Parmi les patients traités par onasemnogene abeparvovec seul (n=168), 68 patients (77,3%) ont franchi de nouvelles étapes.

### 3.3.2 Registre France SMA

A la date limite d'inclusion des patients dans l'analyse (16 mars 2022), 821 patients ont été inclus dans le registre, dont 9 patients ont refusé de participer au registre (7 d'entre eux ont toutefois accepté que certaines données soient considérées pour l'analyse).

#### Disposition des patients

Parmi les 812 patients pris en compte pour l'analyse : 2 (0,2%) étaient présymptomatiques, 180 (22,2%) avaient une SMA de type 1, 340 (41,9%) avaient une SMA de type 2, 285 (35,1%) avaient une SMA de type 3 et 5 (0,6%) avaient une SMA de type 4.

Un total de 41 patients traités par onasemnogène abeparvovec ont été identifiés dans le registre France SMA, dont 2 patients traités par l'onasemnogène abeparvovec dans le cadre de l'étude SMART et exclus de toutes les analyses car étant assez différents des autres patients traités par l'onasemnogène abeparvovec, notamment en termes d'âge au moment de la perfusion. Le suivi médian pour les 39 patients traités par l'onasemnogène abeparvovec était de 17,7 mois depuis l'instauration du traitement.

Parmi ces 39 patients considérés dans l'analyse :

- 2 étaient présymptomatiques : 1 patient avec 2 copies SMN2 et 1 patient avec 3 copies SMN2,
- 32 étaient atteints de SMA de type 1, dont 9 (28,1 %) avec 3 copies de SMN2,
- 5 étaient atteints de SMA de type 2 avec 3 copies de SMN2.

Une majorité des patients traités par l'onasemnogène abeparvovec était des filles (n = 26 ; 66,7 %). Parmi les patients traités par l'onasemnogène abeparvovec, 2 (5,1 %) ont également reçu du nusinersen et 1 (2,6 %) a également reçu du risdiplam. A l'instauration de l'onasemnogène abeparvovec, l'âge moyen des patients était de  $8,2 \pm 4$  mois et le poids moyen était de  $7,5 \pm 1,8$  kg. Le délai entre le diagnostic génétique et le traitement par l'onasemnogène abeparvovec variait de 0,2 mois à 5,1 mois avec une moyenne de  $1,3 \pm 1$  mois.

#### Efficacité

Les données d'efficacité présentées ci-dessous sont celles du gel de base du 23 mai 2022.

#### Fonction motrice

- Acquisition des étapes clés du développement moteur : Une majorité des patients a atteint une nouvelle étape de développement moteur (n=24/39, 61,5%) et 3/39 patients (7,7%) ont maintenu l'étape du développement moteur dans laquelle ils étaient au début du traitement. Un patient a perdu une étape du développement moteur qu'il avait atteint (de la position assise sans aide au début du traitement au contrôle de la tête lors de la dernière évaluation et n'a eu que 2 évaluations du développement moteur). Les données étaient manquantes pour 11 patients.
- Le score CHOP-INTEND moyen au début du traitement était de  $30,6 \pm 11,2$  points versus  $51,1 \pm 8,9$  points à la dernière évaluation (soit une variation moyenne de  $1,6 \pm 1,3$  points). Au total, 29/39 (74,4%) patients ont obtenu une augmentation d'au moins 4 points entre le début du traitement et la dernière évaluation. Un total de 20/39 (51,3 %) patients avaient un score initial < 40 points et un score final  $\geq 40$  points, 5/39 (12,8 %) patients avaient un score initial  $\geq 40$  points et un score final < 40 points et 5/39 (12,8 %) avaient un score initial  $\geq 40$  points et un score final  $\geq 40$  points.
- Seulement 4/39 patients avaient une évaluation du score HMSE.

## Fonction respiratoire

Au début du traitement, 3 (7,7 %) patients avaient une ventilation non invasive pendant le sommeil versus 10 (25,6 %) patients lors de la dernière évaluation (9 pendant le sommeil et 1 pendant plus de 16 heures). Aucun patient n'a nécessité une ventilation invasive par trachéotomie. Au total, 21 (53,8%) patients n'avaient pas d'assistance ventilatoire au début du traitement versus 17 (43,6%) patients à la dernière évaluation.

## Survie globale

Parmi les 39 patients atteints de SMA traités par onasemnogene abeparvovec, 2 patients atteints de SMA de type 1 sont décédés à la date de clôture du 23 mai 2022 (causé par une insuffisance respiratoire pour 1 patient et une MAT pour un autre patient).

## Tolérance

En termes de tolérance, 36 des 39 patients atteints de SMA traités avec ZOLGENSMA ont eu au moins un EI lié à son utilisation après l'injection, selon le médecin. Il s'agissait le plus souvent de fièvre, d'au moins un événement de thrombocytopenie < 150 G/L, d'au moins un événement d'augmentation des ALAT > 35 U/L.

## 3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) s'administre en une injection intraveineuse unique. Ses comparateurs cliniquement pertinents diffèrent par leur voie d'administration :

- SPINRAZA (nusinersen) s'administre par voie intrathécale,
- EVRYSDI (risdiplam) s'administre par voie orale. La Commission avait souligné que l'administration par voie orale quotidienne d'EVRYSDI (risdiplam) peut être une option intéressante par rapport aux autres modalités d'administration disponibles mais qu'elle ne constituait pas nécessairement un avantage chez les jeunes enfants pour des raisons de compliance au traitement<sup>22</sup>.

Dans son avis précédent<sup>3</sup>, la Commission avait relevé la facilité d'usage de l'administration par perfusion IV unique de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) par rapport aux administrations intrathécales répétées de SPINRAZA (nusinersen). De plus, elle avait également souligné la nécessité d'une surveillance biologique renforcée, l'administration de corticoïdes pendant et après le traitement et la nécessité d'une hospitalisation en USCP (unité de surveillance continue pédiatrique), et d'un suivi spécialisé rapproché. Par ailleurs, la prise en charge doit se faire dans un établissement agréé selon des critères précis.

A ce jour, ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'est pas inscrit sur la liste des spécialités agréées aux collectivités, il est disponible uniquement dans le cadre du dispositif de l'accès précoce.

En l'absence d'étude comparative versus ses comparateurs, de données relatives à un éventuel impact de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) sur l'organisation des soins et des nouvelles données de tolérance mettant en exergue la survenue de cas de MAT et d'insuffisance hépatique nécessitant un suivi attentif des patients, il n'est pas démontré que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) soit susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin.

## 3.5 Programme d'études

### → Dans l'indication évaluée (enfants et adolescents)

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
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 (onasemnogene abeparvovec) dans l'étude clinique de phase I START.	31 décembre 2033
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 SMN2) et traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) (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).	A déterminer

### Etudes en vie réelle :

- En France, tous les patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) sont inclus dans le registre France SMA.
- L'étude AVXS-101-RG-001 est une étude observationnelle, non interventionnelle, prospective, multicentrique, internationale dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) chez des patients avec un diagnostic de SMA.

### → Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours :

- chez les patients atteints de SMA quel que soit son type, dont le poids est compris entre 8,5 et 21 kg : l'étude COAV101B12306 (étude SMART)
- chez des patients atteints de SMA quel que soit son type, âgés de 2 à 18 ans : étude AVXS 101-CL-102 (étude STRONG), étude COAV101B12301 (étude STEER), étude COAV101B12302 (étude STRENGTH).

## 4. Discussion

La présente réévaluation de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), avait été motivée par la commission :

- dans son avis d'inscription du 18/12/2020, dans un délai de 3 ans sur la base des données des études en cours et des données issues des registres,
- dans son avis de réévaluation du 08/09/2021, dans un délai de 1 an, au vu de son profil de tolérance particulier et préoccupant (cas de MAT et atteintes hépatiques).

### Nouvelles données d'efficacité

- **chez les patients présymptomatiques (avec 2 ou 3 copies du gène SMN2) :**
  - les résultats finaux de l'étude SPR1NT ouverte, non randomisée, avec comparaison externe versus patients non-traités issus de la cohorte PNCR, ont suggéré une efficacité avec des différences statistiquement significatives :
    - chez les patients avec 2 copies du gène SMN2 (n = 14 patients) : capacité à s'asseoir de façon indépendante jusqu'à l'âge de 18 mois (100% vs 0%), sur la ventilation permanente à 14 mois (100% vs 26,1 %) et sur la proportion de patients qui ont maintenu leur poids

sans recours à une assistance nutritionnelle mécanique non orale à la visite des 18 mois (92,9% vs 0%) ;

- chez les patients avec 3 copies du gène SMN2 (n = 15 patients) : capacité à se tenir debout de façon indépendante jusqu'à l'âge de 24 mois (100% vs 23,5 %) et à marcher seul jusqu'à 24 mois (93,3 % vs 21,0 %).

Cependant, la comparaison externe avec la cohorte PNCR ne comportait aucun ajustement sur de potentiels facteurs de confusion. Par ailleurs, contrairement aux patients de l'étude SPR1NT qui étaient présymptomatiques, les patients de la cohorte d'histoire naturelle étaient symptomatiques.

- les résultats de la comparaison indirecte appariée ajustée par rapport à SPINRAZA (nusinersen) ont suggéré :
  - chez les patients avec 2 copies du gène SMN2 : une supériorité de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) par rapport à SPINRAZA (nusinersen) sur le délai avant l'intervention respiratoire (100% vs 73,3 % ;  $\Delta = 4,75$  mois à l'âge de 36 mois) et pas de différence sur la proportion de patients pouvant s'asseoir sans aide et la proportion de patients pouvant marcher seul ;
  - chez les patients avec 3 copies du gène SMN2 : pas de différence par rapport à SPINRAZA (nusinersen) sur la proportion de patients pouvant s'asseoir sans aide et la proportion de patients pouvant marcher seul.

Cependant ces résultats sont à interpréter avec précaution du fait de la taille limitée des échantillons, du peu de variables disponibles ayant servi à l'ajustement et de l'absence d'un groupe comparateur commun entre les 2 études ne permettant pas d'étudier la qualité de l'appariement, ni de réaliser des comparaisons ancrées. De plus, sur le critère du délai d'intervention respiratoire, seul critère sur lequel il y a été observé un résultat positif en faveur de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) par rapport à SPINRAZA (nusinersen), la définition du critère était différente entre les deux études et a été calculée à partir d'une différence d'aire sous la courbe.

- **Chez les patients avec une SMA de type 1 (avec 2 copies du gène SMN2)**, les données actualisées (au 23 mai 2022) de l'étude d'extension à long terme de l'étude de phase I START sur 10 patients avec un suivi moyen de près de 7 ans ont suggéré un maintien de l'efficacité sur la survie globale, sur la fonction respiratoire et le développement moteur.
- **Chez des patients présymptomatiques (avec 2 ou 3 copies du gène SMN2) ou avec une SMA de type 1 (avec 2 copies du gène SMN2)**, les données actualisées (au 23 mai 2022) de l'étude d'extension à long terme AVXS-101-LT-002 sur 81 patients avec un suivi moyen d'environ 3,5 ans ont suggéré un maintien de l'efficacité sur la fonction respiratoire, sur la fonction de déglutition et la fonction motrice.

Ces données portent sur de faibles effectifs, ne comportent pas de comparaisons directes, mais uniquement indirectes avec les limites inhérentes à celles-ci, mais en raison des difficultés éthiques à constituer un groupe contrôle placebo dans cette maladie grave et pédiatrique, du développement concomitant avec les comparateurs cliniquement pertinents, SPINRAZA (nusinersen) et EVRYSDI (risdiplam), et de la rareté de la maladie, ces résultats finaux d'étude et d'études de suivi avec un recul à plus long terme sont jugés acceptables.

Quel que soit le type de SMA, on ne dispose toujours pas de données sur le développement cognitif et la qualité de vie.

A noter, que par rapport aux avis précédents de la Commission, on ne dispose toujours pas de données d'efficacité chez les patients :

- avec une SMA de type 2 (contrairement à SPINRAZA (nusinersen) et à ERVYSDI (risdiplam)) : toutefois la Commission, dans ses précédents avis, avait relevé le continuum de la maladie entre les types 1 et 2 en termes de physiopathologie et de caractéristiques des patients, et l'efficacité avait été jugée extrapolable par la Commission ;
- avec une SMA de type 3 (contrairement à SPINRAZA (nusinersen) et à ERVYSDI (risdiplam)) : dans ses précédents avis, la Commission avait estimé qu'en l'absence de donnée et compte tenu d'un besoin médical moindre ainsi que d'une efficacité non extrapolable, ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA de type 3 (SMR actuel insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale) ;
- avec une SMA de type 1 et 1 ou 3 copies du gène SMN2,
- pesant plus de 13,5 kg<sup>41</sup> (toutefois une étude est en cours (cf. paragraphe 3.5)),
- traités après l'âge de 6 mois (toutefois des études sont en cours (cf. paragraphe 3.5)),
- qui auraient été traités également par SPINRAZA (nusinersen) ou ERVYSDI (risdiplam).

### Données d'utilisation au 23 mai 2022

- Les données du registre international RESTORE portant sur 327 patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) :
  - suggèrent une efficacité de ZOLGENSMA en vie réelle maintenue au cours du temps sur la survie globale : estimation à 96,2 % ± 1,8% à 4 an (5 décès au total) et sur l'acquisition des étapes clefs du développement moteur ;
  - montrent une proportion non-négligeable de patients l'ayant reçu en relais (9,1%) en adjonction (9,8%) ou en association (29,7%) d'un autre traitement (nusinersen et/ou risdiplam)
  - Cependant, la transposabilité de ces données à la pratique française est discutable car :
    - Aucun patient français n'a été inclus dans ce registre, et un faible nombre de patients européens uniquement (14 patients).
    - Environ 6 % des patients ne correspondent pas aux indications thérapeutiques remboursables en France.
- Les données du registre national France SMA portant sur 39 patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) :
  - suggèrent une efficacité de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) en vie réelle maintenue au cours du temps sur la survie globale (2 décès au total), les capacités respiratoires et sur l'acquisition des étapes clefs du développement moteur.
  - montrent que 2 patients (5,1%) ont également reçu du nusinersen et 1 patient (2,6%) a également reçu du risdiplam.
  - la totalité des patients correspondait bien à la population de l'indication thérapeutique remboursable.

À noter cependant, que contrairement à la demande de la CT en décembre 2020, les patients du registre national France SMA n'ont pas été inclus dans le registre international RESTORE.

<sup>41</sup> L'absence de données chez les patients pesant plus de 13,5kg est mentionnée dans les avis de la CT et dans l'AMM, par conséquent la RCP Nationale française n'a autorisé, jusqu'à ce jour, aucun traitement pour cette catégorie de patients.

## Données actualisées de tolérance

- les données issues des études cliniques, notamment des études d'extension, ne mettent pas en évidence de nouveaux signaux particuliers.
- le suivi de pharmacovigilance arrêté au 2 novembre 2022 a identifié :
  - **13 cas de MAT (microangiopathie thrombotique) qui ont été classifiés par le laboratoire comme étant des cas confirmés sur un total de 27 cas suspectés**, soit 5 nouveaux cas confirmés depuis la dernière réévaluation. **Deux cas sur 27 ont conduit au décès** (dont un patient français). A noter que selon avis d'expert, certaines observations sont insuffisamment documentées, ce qui est regrettable dans ce type de maladie grave et rare, et la classification des cas par le laboratoire peut prêter à la discussion (sur les 14 cas considérés comme étant non confirmés par le laboratoire, seuls 6 cas peuvent être réfutés).
  - **12 cas comportant un diagnostic explicite d'insuffisance hépatique** (soit 8 nouveaux cas depuis la dernière réévaluation), dont **3 cas ont évolué vers le décès**.
- Le RCP fait état d'altérations hépatiques biologiques très fréquentes, d'hépatites cliniques graves, ainsi que de thrombopénies.

Ainsi, par rapport aux avis récemment rendus par la Commission, l'actualisation des données de tolérance des patients traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) permettent d'étayer davantage son recul d'utilisation et confirment son profil de tolérance préoccupant. Toutefois, celui-ci est à mettre en balance avec l'extrême gravité de la maladie en l'absence de traitement et l'efficacité observée de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) à travers les données cliniques accumulées depuis sa première évaluation.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) sur la morbi-mortalité. En l'absence de données fournies, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la qualité de vie.** En l'absence d'étude comparative versus ses comparateurs cliniquement pertinents, de données relatives à un éventuel impact de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) sur l'organisation des soins et des nouvelles données de tolérance mettant en exergue la survenue de cas de MAT et d'insuffisance hépatique nécessitant un suivi attentif des patients, il n'est pas démontré que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) soit susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin.

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

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 compétences des maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS. L'utilisation de ce médicament est réservée aux médecins hospitaliers spécialistes en neurologie ou pédiatrie de la SMA.

En l'absence de comparaison robuste par rapport à SPINRAZA (nusinersen) et EVRYSDI (risdiplam), la Commission précise que le choix entre ces trois traitements devrait être fait en prenant en compte :

- l'âge des patients, dans un contexte où la Commission rappelle l'importance de débiter un traitement par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) le plus rapidement possible et idéalement chez des patients présymptomatiques<sup>42</sup>,
- 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 avec pour ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) un profil caractérisé par une toxicité hépatique importante et un risque grave de microangiopathie thrombotique (MAT) nécessitant un suivi biologique adapté et régulier,
- du type de SMA et du nombre de copie du gène SMN2,
- les modalités d'administration différentes de ces médicaments, ainsi que le choix des familles.

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

- les patients avec un diagnostic clinique de SMA de type 2, contrairement à SPINRAZA (nusinersen) et ERVYSDI (risdiplam),
- 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,
- les patients qui auraient précédemment été traités par SPINRAZA (nusinersen) ou EVRYSDI (risdiplam).

Par ailleurs, bien que constatée en pratique clinique, on manque d'informations précises relatives à l'utilisation de SPINRAZA (nusinersen) ou d'EVRYSDI (risdiplam) chez des patients préalablement traités par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

La Commission rappelle également l'importance du respect des mesures spécifiées dans le RCP de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) avant et pendant son administration, et lors du suivi des patients, notamment les mesures immunitaires, hépatiques, rénales et hématologiques (rubrique 4.2 du RCP).

En plus de ces mesures, la Commission recommande que l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) soit suivie d'une hospitalisation en USCP (unité de surveillance continue pédiatrique) pendant au minimum 24 heures.

De plus, elle insiste de nouveau sur l'importance chez tous les patients :

- de la surveillance rénale (créatininémie et bandelette urinaire réactive),
- de la surveillance hématologique (numération-formule sanguine dans la semaine suivant la perfusion puis à intervalles réguliers),
- de la recherche d'une hémolyse (schizocytes, dosages haptoglobine et LDH),
- d'un bilan rénal complet en cas de thrombopénie confirmée, compte tenu de plusieurs cas de microangiopathie thrombotique (MAT) graves rapportés dans les 2 premières semaines suivant l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

Compte tenu des cas d'insuffisance hépatique aiguë rapportés, dont certains mortels, la Commission souligne l'importance cruciale d'un suivi rapproché du bilan hépatique devant toute élévation des transaminases, jusqu'à un retour à la normale et au-delà.

<sup>42</sup> Dans ce contexte, l'intérêt du dépistage néonatal est actuellement à l'étude par la HAS (cf paragraphe 2.1).

## Place de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)

- **Chez les patients présymptomatiques ayant 1, 2 ou 3 copies du gène SMN2** : il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention, au même titre que SPINRAZA (nusinersen), compte tenu de l'efficacité suggérée par rapport à l'histoire naturelle de la maladie.
- **Chez les patients atteints d'une SMA de type 1** : il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention, au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et EVRYSDI (risdiplam), compte tenu de l'efficacité suggérée par rapport à l'histoire naturelle de la maladie.
- **Chez les patients atteints d'une SMA de type 2** : compte tenu de l'absence de données, mais en raison du continuum de la maladie entre les types 1 et 2 en termes de physiopathologie et de caractéristiques des patients, et de son efficacité jugée extrapolable, ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est une option thérapeutique chez ces patients, mais il convient de privilégier SPINRAZA (nusinersen) et EVRYSDI (risdiplam), qui ont démontré une efficacité chez ces patients.
- **Chez les patients atteints d'une SMA de type 3** : ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique, compte tenu de l'absence de donnée (contrairement à SPINRAZA (nusinersen) et EVRYSDI (risdiplam)), d'une efficacité non extrapolable et d'un besoin médical moindre par rapport aux SMA de type 1 et 2.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont :

- chez les patients présymptomatiques : le nusinersen (SPINRAZA).
- chez les patients avec une SMA de type 1 ou 2 : le nusinersen (SPINRAZA) et le risdiplam (EVRYSDI).

## 5.3 Service Médical Rendu

- L'amyotrophie spinale 5q est une maladie grave impactant le pronostic vital, principalement pour les types 1 et 2 (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 lors des évaluations antérieures des médicaments de la SMA.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission en termes de rapport efficacité/effets indésirables, il reste :
  - Important chez les patients présymptomatiques ayant 1, 2 ou 3 copies du gène SMN2 et les patients ayant une SMA de type 1 et de type 2.
  - Non établi chez les patients ayant une SMA de type 3.
- La place dans la stratégie thérapeutique de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est :
  - En 1<sup>ère</sup> intention au même titre que SPINRAZA (nusinersen) chez les patients présymptomatiques ayant 1, 2 ou 3 copies du gène SMN2 ;
  - En 1<sup>ère</sup> intention au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et EVRYSDI (risdiplam) chez les patients atteints d'une SMA de type 1 ;

- Chez les patients atteints d'une SMA de type 2, ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) reste une option thérapeutique, mais il convient de privilégier SPINRAZA (nusinersen) et EVRYSDI (risdiplam) ;
- Absente chez les patients atteints d'une SMA de type 3.

#### → Intérêt de santé publique

Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier les appréciations précédentes de la Commission. ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), solution pour perfusion, est :**

- **important uniquement dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène SMN1) :**
  - chez les patients présymptomatiques et ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2,
  - avec un diagnostic clinique de SMA de type 1
  - avec un diagnostic clinique de SMA de type 2
- **insuffisant 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, pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale aux regard des alternatives disponibles.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), solution pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités<sup>1</sup> uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM.**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission de la Transparence considère que les nouvelles données cliniques disponibles sont de nature à modifier son appréciation initiale uniquement chez les patients présymptomatiques ayant 3 copies du gène SMN2.

#### → Patients présymptomatiques ayant 3 copies du gène SMN2

Compte tenu :

- des évaluations précédentes qui avaient mis en évidence des incertitudes sur le bénéfice clinique et la tolérance à moyen et long terme en raison du suivi limité (suivi médian de 14 mois) reposant sur des analyses intermédiaires non prévues au protocole de l'étude SPR1NT,
- des résultats finaux de l'étude SPR1NT suggérant une efficacité par rapport à l'histoire naturelle de la maladie chez ces patients présymptomatiques ayant reçu ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) avant l'âge de 6 semaines,
- des données des études d'extension et des registres portant sur d'autres typologies de SMA relevant des indications de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) suggérant un maintien de l'efficacité sur les fonctions motrice, respiratoire ou nutritionnelle sur le long terme et en vie réelle ;
- du développement concomitant avec SPINRAZA (nusinersen) ;

et malgré :

- le profil de tolérance de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) mettant en évidence des cas graves de microangiopathie thrombotique (MAT) et d'insuffisance hépatique aiguë, dont certains ayant conduit au décès,
- l'absence de données sur le développement cognitif et la qualité de vie,

**la Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique, au même titre que SPINRAZA (nusinersen).**

**→ Patients présymptomatiques ayant 1 ou 2 copies du gène SMN2 ou ayant une SMA de type 1, 2 ou 3**

Compte tenu :

- des nouvelles données cliniques disponibles, issues des résultats finaux de l'étude SPR1NT chez les patients présymptomatiques avec 2 copies du gène SMN2, des études d'extension et des registres suggérant un maintien de l'efficacité sur les fonctions motrice, respiratoire ou nutritionnelle sur le long terme et en vie réelle chez les patients présymptomatiques ayant 1 ou 2 copies du gène SMN2 et chez les patients ayant une SMA de type 1,
- de l'absence de données cliniques fournies chez les patients avec une SMA de type 2, mais prenant en compte le continuum de la maladie entre les types 1 et 2 en termes de physiopathologie et de caractéristiques des patients, et de son efficacité jugée extrapolable,
- de l'absence de données cliniques fournies chez les patients avec une SMA de type 3, d'une efficacité non extrapolable et de la nécessité de doses plus importantes non étudiées chez ces patients
- et ce, malgré le profil de tolérance de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) mettant en évidence des cas graves de microangiopathie thrombotique (MAT) et d'insuffisance hépatique, dont certains ayant conduit au décès, et l'absence de données sur le développement cognitif et la qualité de vie,

la Commission de la Transparence considère que ces nouvelles données ne sont pas de nature à modifier son appréciation initiale dans les indications suivantes :

**• Patients présymptomatiques ayant 1 ou 2 copies du gène SMN2**

**La Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique, au même titre que SPINRAZA (nusinersen).**

**• Patients ayant une SMA de type 1**

**La Commission considère que ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique, au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et EVRYSDI (risdiplam).**

**• Patients ayant une SMA de type 2**

**ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique, excluant SPINRAZA (nusinersen) et EVRYSDI (risdiplam).**

- **Patients ayant une SMA de type 3**

Sans objet.

## 5.5 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 présymptomatiques avec jusqu'à 3 copies du gène SMN2.

Il n'a pas été identifié de données de nature à modifier l'appréciation de la population cible estimée par la Commission de la Transparence lors de son évaluation précédente<sup>3</sup>.

**La population cible incidente de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) serait au maximum de 130 nouveaux patients par an.**

## 5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des données actualisées d'efficacité (notamment des études AVXS-101-LT-001 et AVXS-101-LT-002), d'utilisation et de qualité de vie (notamment des registres France SMA et RESTORE) ainsi que de tolérance (notamment les cas de MAT et d'insuffisance hépatique).

**La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toute nouvelle donnée disponible dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.**

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

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

### → **Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament**

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 en plus des mesures inscrites dans le RCP 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 compétences des maladies neuromusculaires de la filière FILNEMUS,
- l'utilisation de ce médicament soit réservée aux médecins hospitaliers spécialistes en neurologie ou pédiatrie de la SMA,
- l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) soit suivie d'une hospitalisation en USCP (unité de surveillance continue pédiatrique) pendant au minimum 24 heures.

De plus, elle insiste de nouveau sur l'importance chez tous les patients :

- de la surveillance rénale (créatininémie et bandelette urinaire réactive)

- de la surveillance hématologique (numération-formule sanguine dans la semaine suivant la perfusion puis à intervalles réguliers)
- de la recherche d'une hémolyse (schizocytes, dosages haptoglobine et LDH)
- d'un bilan rénal complet en cas de thrombopénie confirmée, compte tenu de plusieurs cas de microangiopathie thrombotique (MAT) graves rapportés dans les 2 premières semaines suivant l'administration de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

Compte tenu des cas d'insuffisance hépatique aiguë rapportés, dont certains mortels, la Commission souligne l'importance cruciale d'un suivi rapproché du bilan hépatique devant toute élévation des transaminases, jusqu'à un retour à la normale et au-delà.

### → Autres demandes

La Commission souligne que conformément à sa demande formalisée dans sa précédente évaluation, la transmission des cas identifiés de MAT a bien été faite. Cependant, la Commission regrette la mauvaise qualité de certaines observations relatives à ces cas. De plus, la classification des cas suspectés de MAT pose question et devrait être rediscutée. Elle recommande que l'évaluation de ces cas suspectés soit revue par un comité indépendant.